

University of Groningen

Ethisch commentaar: Ethisch verantwoord onderzoek naar een vaccin voor COVID-19: vragen bij 'Human Challenge Studies'

Maeckelberghe, E.L.M.

Published in:
Tijdschrift voor Gezondheidszorg & Ethiek (TGE)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Maeckelberghe, E. L. M. (2021). Ethisch commentaar: Ethisch verantwoord onderzoek naar een vaccin voor COVID-19: vragen bij 'Human Challenge Studies'. *Tijdschrift voor Gezondheidszorg & Ethiek (TGE)*, 31(1), 24-25. https://www.tijdschrifttge.nl/art/50-6367_Ethisch-commentaar-Ethisch-verantwoord-onderzoek-naar-een-vaccin-voor-COVID-19-vragen-bij-Human-Challenge-Studies

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Casus: Naar een vaccin voor COVID-19

Sinds december 2019 is de wereld in de ban van een nieuw virus (SARS-CoV-2), dat voor het eerst werd vastgesteld in Wuhan, China en tot een wereldwijde pandemie heeft geleid. Het virus veroorzaakt een ziekte, die we kennen als ‘coronavirus disease 2019’ (COVID-19). Hoewel de manifestatie van het virus heterogeen is en verschilt van persoon tot persoon, richt het SARS-CoV-2 virus zich hoofdzakelijk op het respiratoir stelsel, maar ook andere organen kunnen worden beschadigd met blijvende gezondheidsklachten of overlijden als gevolg, vooral onder de oudere bevolking. Momenteel is er geen behandeling beschikbaar en worden verschillende medicijnen in studies getest tegen het coronavirus. Ondertussen wordt ook gezocht naar een vaccin.

Voor de ontwikkeling van een nieuw vaccin of medicijn worden in eerste instantie gezonde vrijwilligers blootgesteld aan het product. Dit gebeurt in een zogenaamde fase 1 studie. Het spreekt vanzelf dat deze personen een ‘informed consent’ tekenen voor ze deelnemen aan de studie, zodat ze worden verondersteld op de hoogte te zijn van de potentiële risico’s en het doel van de studie.

Het probleem met SARS-CoV-2 is, dat de werking nog onvoldoende bekend is om een vaccin te kunnen maken. Dit is vaker het geval met infectieziekten en daarom wordt er in studies voor de ontwikkeling van een vaccin soms gebruik gemaakt van een zogenaamd ‘gecontroleerd humaan infectiemodel’, waarbij het te onderzoeken virus wordt toegediend aan geselecteerde volwassen vrijwilligers om het werkingsmechanisme van het virus beter te leren kennen. Deze ‘challenge studies’ worden al ruim 50 jaar uitgevoerd en zijn aan strikte ethische richtlijnen onderhevig.

In het geval van COVID-19 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie recent richtlijnen opgesteld over de ethische aanvaardbaarheid van COVID-19 humane ‘challenge studies’ ([https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-](https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/)

[ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/](https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/)).

Een zekere farmaceutische firma wenst een ‘challenge studie’ uit te voeren, om op deze manier de dosis van een toekomstig vaccin te kunnen bepalen. Om deze studie in goede banen te leiden dienen ze een verzoek in voor wetenschappelijk advies bij het European Medicines Agency (EMA) in Amsterdam.

Het gevraagde advies betreft o.a. de volgende vragen:

- Moeten gezonde vrijwilligers in de studie, die tussen de 18 en 45 jaar oud zijn, het echte coronavirus, zoals het in de natuur voorkomt –het wilde type– of een gemanipuleerd en gedeeltelijk verzwakt virus krijgen toegediend?
- Kan *remdesivir* als ‘rescue therapie’ worden gebruikt?

‘Rescue medicatie’ is de medicatie die kan worden toegediend indien er complicaties ontstaan en is in een ‘challenge studie’ voor COVID-19 uiterst belangrijk. Helaas is er op het moment van de aanvraag tot het advies geen medicatie voor de behandeling van COVID-19 beschikbaar. *Remdesivir* heeft tot nu toe onvoldoende aangetoond een doeltreffende werking te hebben tegen infectie met corona in alle ziektestadia en heeft daarom onder strikte voorwaarden een voorlopige marktvergunning gekregen. Het mag alleen worden toegediend aan ernstig zieke coronapatiënten, die kunstmatige beademing nodig hebben (<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommendation-eu-authorisation>). De firma wil toestemming om dit medicijn aan hun studiepersonen te kunnen toedienen, indien zij ernstige COVID zouden krijgen door het studieproduct.

Het advies van het EMA stelt dat er momenteel veel onduidelijkheden zijn over de werking van het echte –wilde– virus. Volgens de experts zullen de onduidelijkheden bij een gemanipuleerd virus alleen maar toenemen. Ook zijn er

geen virusneutraliserende antilichamen beschikbaar, die kunnen worden toegediend bij complicaties.

Het gemanipuleerde virus is inmiddels in verschillende doses getest op dieren, zonder veel bijwerkingen. Hoewel de dierproeven volgens de richtlijnen zijn gebeurd, geven ze weinig informatie, omdat inmiddels bekend is dat veel dieren (katten, nertsen) wel drager van het virus kunnen zijn, maar er niet ziek van worden.

Bovendien gebeurt de studie met jonge mensen, die in principe weinig risico lopen om ernstig ziek te worden. Het is niet duidelijk hoe een gemanipuleerd virus zich gedraagt in de verschillende leeftijdsgroepen, geslacht en bij onderliggende andere ziekten. Het wilde type virus geeft ‘real life’ informatie, weliswaar in een selecte patiëntengroep. Het gebruik van een gemanipuleerd virus wordt afgeraden.

Er wordt geadviseerd *remdesivir* te gebruiken indien nodig, maar de evolutie van de ontwikkelingen van andere, potentieel betere medicatie op te volgen en het studieprotocol desgewenst aan te passen, indien betere medicatie beschikbaar komt.

Nota bene: Het is de bevoegdheid van het EMA om een wetenschappelijk advies te geven voor het opstellen en uitvoeren van een studie. De aanvrager van het advies (farmaceutische firma, consortium, universiteit) is niet verplicht dit advies te volgen. Het ethisch comité van het ziekenhuis waar de studie zal plaatsvinden, verleent uiteindelijk al dan niet goedkeuring.

Op de website van het EMA staan alle producten die in ontwikkeling zijn met betrekking tot COVID-19 waarvoor een wetenschappelijk advies door het EMA is gegeven:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#research-and-development-section>

MEDISCH COMMENTAAR

Vrijwilligers infecteren met COVID19: welk doel heiligt dit middel?

In de bovenstaande casus (TGE, 2021)¹ wordt het 'gecontroleerd humaan infectiemodel' voorgesteld om de ideale dosis van een vaccin tegen COVID-19 te bepalen. Twee vragen worden opgeworpen: moet bij besmetting het zogeheten wilde virus worden gebruikt of een verzwakte of gemodificeerde variant en kan *remdesivir* als 'rescue therapie' worden gebruikt? Deze vragen verschillen sterk in gewicht.

Om met de laatste vraag te beginnen: *remdesivir* is niet geregistreerd voor de behandeling van COVID-19. Dat is niet voor niets. Al eerder stelde het teleur in de behandeling van hepatitis-C en Ebola. *Remdesivir* lijkt het beloop van COVID-19 met vier dagen te bekorten, het effect op mortaliteit is niet aangetoond.^{2,3} De effecten van *remdesivir* op COVID-19 zijn dus op zijn best marginaal. Ook de effecten van immunomodulerende middelen als glucocorticoiden (dexamethason)^{4,5} en tocilizumab⁶ en antistoffen tegen het virus zijn beperkt⁷.

Onaanvaardbaar overlijden

Het besmetten met het coronavirus van gezonde proefpersonen is veel problematischer, gezien de kans op ernstige ziekte, invaliditeit en overlijden. In de casusbeschrijving wordt gesteld dat dergelijke 'challenge experimenten' al 50 jaar worden gedaan en dat de WHO zeer strenge regels daarvoor heeft opgesteld. Dat suggereert dat deze experimenten niet ongebruikelijk zijn en veilig ingekaderd worden binnen de regelgeving van de WHO. Wij kennen uit de afgelopen decennia in Nederland echter slechts één voorbeeld: de besmetting met de malariaparasiet. Het risico inclusief de kans op overlijden in medisch-wetenschappelijk onderzoek is praktisch acceptabel als dat risico kleiner is dan in het dagelijks leven, zoals tijdens het autoritje naar het ziekenhuis. Als dat risico groter zou kunnen zijn, dan moet dat in ieder geval gekwantificeerd en geminimaliseerd worden. Voor het in de casusbeschrijving voorgestelde 'challenge experiment' moeten daarover nog veel gegevens worden aangeleverd. Dat geldt ook voor de verzwakte en de gemodificeerde variant van het virus: hoe groot is de kans op ziekte, gezondheidsschade en overlijden bij de keuze voor besmetten met wild, gemodificeerd of verzwakt virus? Daarnaast moet vanuit het oogpunt van subsidiariteit bekend zijn in hoeverre het onderzoeksdoel zonder 'challenge' met het virus kan worden bereikt. Waarom is de uit dit onderzoek te verwachten kennis essentieel en kan die niet op een veiliger manier worden verkregen

(bijvoorbeeld door te kijken naar immunologische reacties die representatief zijn voor de ontwikkeling van afweer tegen COVID-19)? Voorts moeten toelatingscriteria voor proefpersonen zo streng zijn dat de kans op complicaties en overlijden minimaal is. Dan is de in de casus voorgestelde bovengrens van de leeftijd van 45 jaar al hoog, zeker nu er nog geen goede behandeling van COVID-19 is, als we bedenken dat het aantal ziekenhuisopnamen na besmetting met het coronavirus van gezonde mensen tussen 18 en 35 jaar al op 1‰ à 1% wordt geschat.^{8,9} Rosanne Hertzberger bepleitte onlangs ook de toepassing van het 'gecontroleerd humaan infectiemodel' in de strijd tegen COVID-19, vanwege de dramatische gevolgen van de pandemie voor de gezondheid (szorg) en voor het sociaal-culturele en economische leven.¹⁰ Maar hoe groot het belang van onderzoek ook is, het overlijden van gezonde mensen als gevolg van het deelnemen aan een medisch experiment blijft eigenlijk onaanvaardbaar. Bovendien kan het op desastreuze wijze het vertrouwen in dergelijke experimenten en in de geneeskunde in haar geheel ondermijnen. In ieder geval moet medisch-wetenschappelijk onderzoek als het hier voorgestelde met risico's voor gezonde deelnemers gedegen zijn: het juiste aantal en een representatieve selectie proefpersonen en een representatief type virus (voorspelt de reactie op verzwakt of gemodificeerd virus na vaccinatie wel het effect van dezelfde vaccinatie bij een real life besmetting?) Ook moet er op zijn minst een redelijke schatting zijn in hoeverre de medische wetenschap er wezenlijk verder mee wordt geholpen, hoeveel mensenlevens of levensjaren uiteindelijk ermee zouden kunnen worden gered en hoeveel bijwerkingen voorkomen door bij praktische toepassing de juiste dosis te gebruiken.

Risico's voor de deelnemers

In ieder geval zijn er nu al verscheidene effectieve, redelijk veilige vaccins ontwikkeld en (bijna) geregistreerd zonder dat daarvoor een 'gecontroleerd humaan infectiemodel' nodig was.

Wij pleiten niet tegen ‘challenge experimenten’ per se. Het genoemde malariaonderzoek naar een van de belangrijkste doodsoorzaken in de wereld is te verdienen om het grote belang ervan en de minimale kans op ernstige problemen voor de deelnemers. Ernstige maar gelukkig niet fatale bijwerkingen waren daar reden voor aanpassing van het onderzoeksprotocol en de selectiecriteria voor proefpersonen en het instellen van een onafhankelijke, door de METC van dienst samengestelde, DSMB. Wij willen benadrukken dat voor het toelaten van dergelijke experimenten allereerst veel betrouwbare gegevens over risico’s en voordelen bekend moeten zijn of zo nodig verzameld moeten worden, met name over de risico’s voor de deelnemers. Dat ontbreekt nog aan het bijgaande onderzoeksvoorstel. Het toelaten van een dergelijk experiment kan niet gerechtvaardigd worden met slechts een verwijzing naar het grote maatschappelijke belang van resultaten van dergelijk onderzoek, zonder duidelijk te maken waarom die zo belangrijk zijn en niet zonder ‘challenge’ bereikt kunnen worden.

Dr. Frans Th. M. Huysmans

*Internist-nefroloog (niet praktiserend)
Commissielid CMO, Radboudumc Nijmegen
E-mail: Frans.Huysmans@radboudumc.nl*

Prof. dr. Kees Kramers

*Hoogleraar Interne Geneeskunde, Radboudumc Nijmegen
E-mail: Kees.Kramers@radboudumc.nl*

Noten

1. Casus TGE 2021; 31, 1.
2. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Geraadpleegd op 26 oktober 2020).
3. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
4. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Geraadpleegd op 26 oktober 2020).
5. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (Geraadpleegd op 22 september 2020).
6. Stone JH et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344.
7. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization for convalescent plasma. August 23, 2020 <https://www.fda.gov/media/141477/download> (Geraadpleegd op 24 augustus 2020).
8. Verity R et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-677.
9. Cunningham JW et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 9:e205313.
10. Hertzberger R. Column: Vaccin behoeft radicale breuk met de regels. NRC 31 oktober 2020.

ETHISCH COMMENTAAR

Ethisch verantwoord onderzoek naar een vaccin voor COVID-19: vragen bij ‘Human Challenge Studies’

De zoektocht naar een goed vaccin tegen SARS-CoV-2 laat wetenschappers over de hele wereld overuren draaien. Een groot publiek belang staat op het spel: de gezondheid van (kwetsbare) mensen en het publieke leven. Op 20 oktober 2020 werd in Groot-Brittannië een trial aangekondigd waarbij in januari 2021 vrijwilligers bewust worden geïnfecteerd met het SARS-CoV-2-virus om tot dosisbepaling te komen. Eerst zal men uitzoeken wat de kleinst mogelijke hoeveelheid virus is die de infectie veroorzaakt in vrijwilligers tussen 18 en 30 jaar. De aankondiging van deze studie was aanleiding tot verhitte debatten of ‘human challenge studies’ (HCS) voor SARS-CoV-2 acceptabel zijn.

Ook bij de hier voorgelegde praktijkcasus rijst de vraag of een HCS voor SARS-CoV-2 te verantwoorden is. HCS worden vaker uitgevoerd en dienen aan diverse criteria te voldoen¹. Ik ga hier op een viertal in en relateer deze aan de vragen over de praktijkcasus.

Het onderzoek dient een groot maatschappelijk belang

Het maatschappelijk belang van HCS wordt meestal onderbouwd met ‘Public Health’ argumenten. Het preventieargument: voorkomen van ziekte door het ontwikkelen van een vaccin en daardoor levens redden

is een publiek goed. Bij COVID-19 komt daarbovenop dat preventie tevens voorkomt dat de gezondheidszorg niet wordt overspoeld door COVID-zorg en normale zorg geen doorgang kan vinden, wat weer leidt tot verloren gezondheidsjaren. Gezien het grote maatschappelijke belang zouden HCS bij de zoektocht naar een SARS-CoV-2-vaccin acceptabel zijn, en de voorgestelde HCS studie ook.

De wetenschappelijke kwaliteit is hoog

Het tweede criterium is minder een open deur dan op het eerste gezicht lijkt. De studieopzet dient uiteraard aan de gebruikelijke wetenschappelijke vereisten te voldoen. Daarbij hoort een verantwoording van wat de wetenschappelijke bijdrage van het onderzoek zal zijn. De meest gehoorde argumenten voor HCS bij SARS-CoV-2-vaccin onderzoek zijn dat de kennis opgedaan in een dergelijke studie noodzakelijk is voor de verdere ontwikkeling van het vaccin én voor registratie. Maar deze argumenten gaan niet meer op, omdat er nu geregistreerde vaccins zijn. De onderzoekers dienen aan te geven wat de toegevoegde wetenschappelijke bijdrage van de HCS op dit moment zou kunnen zijn. Wat zijn de actuele kennishiaten aangaande pathogenese, immuniteit of transmissie, die niet op een andere manier kunnen worden beantwoord?

Het risico voor de proefpersonen is laag en daarvoor acceptabel

Vervolgens komt de vraag over het risico voor de proefpersoon. Risico-inschatting is een notoir lastig begrip, waarbij ervoor gewaakt moet worden risico's niet vergelijkenderwijs te doen maar binnen de eigen context. Iedere risico is namelijk specifiek. Zo is de discussie omtrent SARS-CoV-2-HCS vaak gebruikte vergelijking met levende nierdonatie² onterecht omdat bijvoorbeeld de risico-inschatting bij levende nierdonatie gebeurt op basis van bestaande data en resultaten na vele jaren ervaring. Bij de SARS-CoV-2-HCS gebeurt dit op grond van aannames en nogal wat onbekende factoren. De opmerking van de EMA over de vele onduidelijkheden aangaande gebruik van het echte – wilde – of het gemanipuleerde virus maken de risico-inschatting nog lastiger. Daarbovenop komt ook nog de voorwaarde dat er bij HCS een geaccepteerde behandeling moet zijn voor de ziekte die wordt bestudeerd³. Of bijvoorbeeld *Remsedivir* als 'rescue therapie' kan worden gebruikt, lijkt in de *WHO Solidarity trial*⁴ negatief te worden beantwoord. Het is overigens opvallend dat deze firma kiest voor een populatie in de leeftijd van 18-45 jaar oud, terwijl bijvoorbeeld de WHO-richtlijnen spreken over 28-30 jaar, omdat deze leeftijdsgroep de minste risico's zou lopen. Waarom deze grenzen oprekken tot 45 jaar?

Proefpersonen geven 'informed consent'

Mogen vrijwilligers gevraagd worden om op grond van zoveel onzekerheden een beslissing te nemen? Er lijken voldoende mensen te zijn die aan een HCS tegen het coronavirus willen deelnemen. Op 1daysooner.org, een website waar mensen uit de hele wereld zich kunnen registreren die zouden willen deelnemen aan SARS-CoV-2-HCS, hebben zich meer dan 38.000 vrijwilligers gemeld (gegevens 10-10-2020). De meesten hebben altruïstische motieven. Om het publieke vertrouwen in de wetenschap van deze altruïstische vrijwilligers te bewaren, is het van het grootste belang dat ze heldere informatie krijgen over waarom de onderzoekers menen dat ze de deelnemers mogen blootstellen aan de vele onzekerheden en over wat hen te wachten staat. Naast de kwestie van de beperkte informatie die kan gegeven worden gezien de onzekerheid over de risico's, dient ook gewaakt te worden voor 'preventive misconception'⁵, het idee dat de vrijwilligers door deelname beschermd zullen zijn voor infectie.

Alleen al de vier hier besproken criteria leiden tot nogal wat vragen aan de firma. Willen deze HCS ethisch te verantwoorden zijn, dan zullen deze vragen eerst overtuigend beantwoord moeten worden.

Dr. Els Maeckelberghe

Associate Professor Bioethics and Research Ethics
- Confidential Advisor Scientific Integrity
Wenckebach Institute for Education and
Training - University Medical Center Groningen
E-mail: e.l.m.maeckelberghe@umcg.nl

Noten

1. Human Challenge Trials for Vaccine Development: regulatory considerations https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf.
2. Eyal N. Is There an Ethical Upper Limit on Risks to Study Participants? *Public Health Ethics* 2020; 13: 2, 143–156.
3. Het is overigens opmerkelijk dat dit criterium in de COVID-19 richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie over de ethische aanvaardbaarheid van COVID-19 'humane challenge studies' niet expliciet wordt benoemd. Het staat wel in het document "Human Challenge Trials for Vaccine Development: regulatory considerations".
4. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity trial results. *MedRxiv* 2020 Oct 15. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>.
5. Kahn et al. For now, it's unethical to use human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2021189117

Besmettingsstudies met coronavirus niet bij voorbaat ontoelaatbaar

Een van de vragen uit de casus is of gezonde vrijwilligers, tussen de 18 en 45 jaar oud, in het kader van de zoektocht naar (het beste van) een COVID-19 vaccin, het coronavirus (SARS-CoV-2), zoals het in de natuur voorkomt – het wilde type of een gemanipuleerd en gedeeltelijk verzwakt virus – toegediend mogen krijgen? Een prealabele vraag is echter of de normatieve kaders voor een dergelijke studie überhaupt ruimte laten? Daarover is de afgelopen maanden ook in de media de nodige discussie gevoerd.

De belangen van proefpersonen

Gezondheidsjuristen Van Kolfshoeten, Bertens en Wallage ('Schuif mensenrechten niet opzij bij vaccinstudies', NRC, 16 november 2020) associëren dergelijke 'besmettingsstudies' met misstanden uit het verleden en verwachten dat zulk onderzoek de toets van de mensenrechten niet zal doorstaan. Zij uitten deze mening in reactie op het pleidooi van Rosanne Hertzberger om dit soort onderzoek juist wel uit te voeren, desnoods zelfs als dat een radicale breuk met de regels voor proefpersonenonderzoek impliceert ('Vaccin behoeft radicale breuk met de regels', NRC, 31 oktober 2020).

Ons standpunt is dat studies waarin mensen opzettelijk met het virus in aanraking kunnen komen of bewust worden besmet niet a priori ontoelaatbaar zijn (dan wel moeten zijn). De huidige juridische en ethische kaders laten ruimte voor dergelijk onderzoek, maar bieden tegelijkertijd adequate bescherming tegen de gevreesde misstanden uit het verleden. Het huidige systeem van toetsing, dat in elk geval in Europa stevig in wet- en regelgeving is verankerd, is in dit verband de belangrijkste waarborg. Centraal in dat systeem staat dat onderzoek met proefpersonen, alvorens het in de praktijk kan plaatsvinden, door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) grondig is beoordeeld en is goedgekeurd. Onderzoekers en financiers van onderzoek die menen zich niet aan deze voorwaarde te moeten houden, riskeren strafrechtelijke vervolging en gevangenisstraf. Voor alle duidelijkheid: die regels laten geen ruimte om vanwege een crisissituatie, zoals die van de huidige pandemie, onderzoek minder zorgvuldig te toetsen. Men zou zelfs kunnen stellen dat de context van een crisissituatie moet worden gezien als een aanleiding om de belangen van proefpersonen extra goed in het vizier te houden.

Inzicht in de risico's

Een belangrijk aandachtspunt bij veel onderzoek, a fortiori besmettingsstudies, is dat de deelnemers van tevoren niet alle risico's hiervan kunnen kennen. Sterker nog, veel onderzoek wordt juist uitgevoerd om in die risico's zoveel mogelijk inzicht te verkrijgen. Dit hoeft bij de goedkeuring van onderzoek geen probleem te zijn, mits proefpersonen hierover volledig en duidelijk worden geïnformeerd en er alles aan gedaan is om die risico's zo klein mogelijk te houden. Ook is van belang dat de uitvoering strikt is gereguleerd en is gebonden aan strenge monitorings- en veiligheidsvoorschriften.

Als besmettingsonderzoek met het coronavirus zou worden toegelaten, bij wie zou dat dan in eerste instantie moeten plaatsvinden? Bij 70-plussers, zoals Rosanne Hertzberger (in haar column) oppert? Dat lijkt ons echter niet verstandig. Om te beginnen is het risico op een ernstige vorm van COVID-19 bij hen reëel, maar ook lijkt er vooralsnog minstens evenveel over een coronabesmetting te leren bij jongeren tot bijvoorbeeld 30 jaar. Bij die laatste groep is het risico op een zware infectie bijzonder klein, zeker wanneer personen met een chronische aandoening van deelname worden uitgesloten. De kans dat een ziekenhuisopname nodig zal zijn, is dan minder dan 1 op 1000, en de kans op overlijden vrijwel nihil. Recente studies laten bovendien zien dat ook de kans op chronische klachten bij deze groep veel kleiner is dan aanvankelijk gedacht. Als die jonge mensen overwegen mee te doen, moeten zij zich niet alleen volledig bewust zijn van de onbekende risico's die zich kunnen voordoen; ook mogen ze in geen geval, via bijvoorbeeld een onredelijk hoge vergoeding, tot deelname worden verleid. Maar onder die strikt te bewaken voorwaarden hebben ze er simpelweg 'recht' op om ook hun steentje bij te dragen aan de bestrijding van de pandemie en daarvoor (beperkte) risico's te lopen.

Mr. dr. Corrette Ploem

UHD gezondheidsrecht, Amsterdam Universitair Medisch Centrum

E-mail: m.c.ploem@amsterdamumc.nl

Prof. dr. Frits Rosendaal

Hoogleraar Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Prof. dr. Suzanne van de Vathorst

Bijzonder hoogleraar medische ethiek, Amsterdam Universitair Medisch Centrum en UHD medische ethiek Erasmus Medisch Centrum

Alle auteurs zijn lid dan wel plaatsvervangend lid van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. De bijdrage is op persoonlijke titel geschreven.

NAWOORD

De voorgestelde casus dateert van mei 2020. De ernst van de coronapandemie was inmiddels duidelijk en wetenschappers probeerden medicatie en vaccins te ontwikkelen om de pandemie in te dammen en zieken te genezen. De werking van het SARS-CoV-2 virus was niet goed bekend. Een ‘challenge studie’ is een manier om meer over het virus te weten te komen.

Op het moment van aanvraag voor dit wetenschappelijk advies was *remdesivir* (Veklury®) wel degelijk goedgekeurd door het EMA, zij het onder strikte voorwaarden, als behandeling van ernstige COVID-19. Die voorwaardelijke marktvergunning is inmiddels aangepast en *remdesivir* is alleen nog geïndiceerd bij patiënten met COVID-19, die in tegenstelling tot de eerst toegekende marktvergunning enkel zuurstof of niet invasieve beademing krijgen. *Remdesivir* blijkt immers geen therapeutische waarde te hebben bij de ziekste COVID-19 patiënten, die mechanische ventilatie en/of ECMO krijgen. De aanpassing van de indicatie voor *remdesivir* is het gevolg van nieuwe informatie afkomstig uit de Solidarity trial van de WHO.

Remdesivir werd goedgekeurd als ‘rescue therapie’ in het beschreven advies, maar blijkt niet het therapeutisch potentieel te hebben zoals door de fabrikant werd voorgesteld. Dit heeft echter geen gevolgen voor het advies, want daarin werd geadviseerd de evolutie en de ontwikkeling van andere, potentieel betere medicatie op te volgen. Tot op heden is geen andere, potentieel betere medicatie beschikbaar.

Inmiddels zijn er wel vaccins beschikbaar, waarvan de werking en vooral lange termijn bijwerkingen nog veel onzekerheden kennen. Toch werden er inmiddels nieuwe ‘challenge studies’ naar de werking van het SARS-CoV-2 virus aangekondigd. Naast het Verenigd

Koninkrijk wil men ook in Leiden zo’n studie starten (<https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-challenge-virus-idUSKBN2852VM>). Of de onderzoekers gebruik willen maken van het virus zoals het in de natuur voorkomt –het wilde type– of een gemanipuleerd en gedeeltelijk verzwakt virus is niet duidelijk. Evenmin is bekend aan welke ‘rescue therapie’ wordt gedacht. Misschien een beschikbaar vaccin, of antilichamen, of een totaal ander medicament dat nog in ontwikkeling is? Het coronavirus muteert naar hartenlust en er is nog altijd een braakliggend terrein om gegevens te verkrijgen om doeltreffende medicatie te ontwikkelen. De coronapandemie is voorlopig nog niet voorbij.

Karin Janssen van Doorn, MD, PhD

Klinisch evaluator Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (België) en werkzaam voor het European Medicines Agency. Zij schrijft dit uit eigen naam.