

Raadgevend Comité voor Bio-ethiek

***Advies nr. 31 van 5 juli 2004 betreffende experimenten
bij zwangere en lacterende vrouwen***

Inleiding

In het advies nr. 13 dat handelt over de ethische aspecten van experimenten met mensen, werd het probleem van studies bij vulnerabele groepen verwezen naar vervolgadvisen.

Experimenten bij de zwangere of de lacterende vrouw stellen zeker een speciaal probleem, gezien daarbij drie partijen betrokken zijn: de vrouw, het ongeboren of geboren kind, en de vader.

Preliminaire commentaren

- Vooraleer de problematiek van experimenten bij zwangere of lacterende vrouwen te bespreken, is het nuttig eraan te herinneren dat bij experimenten bij de niet-zwangere vrouw, moet uitgesloten worden dat er een zwangerschap aanwezig is bij inclusie in de studie. Bovendien moeten de nodige maatregelen besproken worden om te zorgen dat de vrouw niet zwanger wordt tijdens de studie.
- Bij studies over anticonceptie dient de nodige aandacht besteed te worden aan de problematiek van het mogelijke falen van de anticonceptieve methode, met o.a. de problematiek van het verzekeringscontract in dit verband.
- Bij de evaluatie van een protocol voor een experiment bij een zwangere vrouw, dient de lokale commissie voor ethiek rekening te houden met het feit dat de verschillende stadia van de zwangerschap totaal verschillende risico's met zich meedragen: mogelijk effect op de kiemcellen of op de innesteling van de bevruchte eicel, mogelijke teratogene effecten, mogelijke embryotoxische effecten en invloed op de fysiologische wijzigingen ingevolge de zwangerschap en op het functioneren van de foetus-moeder eenheid. Het is dan ook gebruikelijk om bij deze problematiek verschillende periodes te onderscheiden: vóór de conceptie; de eerste week van de zwangerschap; de tweede week tot en met de achtste week; de tweede en derde trimesters; de bevalling.
- De experimenten bij de zwangere of lacterende vrouw kunnen verschillende doelstellingen hebben, elk met hun ethische problematiek.
 1. Onderzoek over problemen eigen aan de zwangerschap (b.v. pathologieën zoals herhaaldelijk miskraam, foetale hypotrofie, ...), maar ook fysiologisch of fysiopathologisch onderzoek (b.v. i.v.m. de circulatoire wijzigingen tijdens de zwangerschap). In dit geval zijn zowel de moeder als het kind betrokken bij de objectieven van het onderzoek, en kunnen beiden voordeel halen uit de studie en de resultaten ervan.
 2. Onderzoek over ziekte toestanden die niet gebonden zijn aan de zwangerschap, maar wel bij de zwangere vrouw voorkomen en bijgevolg bijzondere diagnostische of therapeutische problemen stellen, zoals b.v. de diagnose of de behandeling van hyperthyreose of borstcarcinoom. In dit geval is in hoofdzaak de foetus betrokken wegens de ongewenste effecten van de aangewende middelen. De voordelen voor de foetus daarentegen zijn meestal minder belangrijk.
 3. Onderzoek over pathologieën die vooral de foetus treffen (b.v. misvormingen, toxoplasmose, cytomegalavirus). De mogelijke voordelen betreffen in de eerste plaats de foetus of het kind, terwijl de moeder eventuele ongewenste effecten van een behandeling kan ondergaan, b.v. belangrijke risico's in geval van chirurgie in utero. Bij deze categorie sluiten bijvoorbeeld ook studies aan waarbij nagegaan wordt in hoeverre behandeling de overdracht van het HIV-virus van moeder naar foetus en kind kan voorkomen.
- Speciale aandacht van promotoren, onderzoekers en lokale commissies voor ethiek moet gaan naar de verzekeringsproblematiek voor studies ten gevolge waarvan niet

alleen het verloop van de zwangerschap mogelijk ongunstig kan beïnvloed worden (dood in utero, abortus), maar ook afwijkingen bij de kinderen kunnen optreden met gevolgen die zich levenslang kunnen manifesteren (b.v. focomelie na inname van thalidomide).

- De vraag rijst of het kind of, later, de volwassene, het recht heeft om te weten of zijn moeder tijdens de zwangerschap al dan niet heeft deelgenomen aan een klinische studie, en b.v. vergoedingen kan claimen voor mogelijke schade. De vraag in welke mate de geïnformeerde toestemming van de moeder haar ongeboren kind engageert, maakt het voorwerp uit van controverse.
- Er bestaan m.b.t. experimenten bij zwangere en lacterende vrouwen reeds een aantal richtlijnen:
 1. De ‘Council for International Organizations of Medical Sciences’, (CIOMS), bracht in november 2002 de volgende richtlijnen uit: “*Lignes directrices internationales d’éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*”. Richtlijn nr. 16 is gewijd aan vrouwen als onderzoekssubject, met bijzondere aandacht voor het optreden van zwangerschap tijdens een studie; richtlijn nr. 17 handelt meer bepaald over zwangere vrouwen als onderzoekssubject. Deze richtlijnen zijn vergezeld van een commentaar. De richtlijnen zijn de volgende (vrije vertaling van de Franse tekst):

CIOMS Richtlijn 16: vrouwen als onderzoekssubject

De onderzoekers, promotoren en commissies voor ethiek mogen geen vrouwen van vruchtbare leeftijd uitsluiten van biomedisch onderzoek. De mogelijkheid van een zwangerschap tijdens het verloop van een studie vormt op zich geen reden om hen uit te sluiten of hun participatie te beperken. Niettemin is het onontbeerlijk de mogelijke risico's voor de zwangere vrouw en de foetus grondig te bespreken opdat de persoon op rationele wijze kan beslissen deel te nemen aan een klinische studie. Indien uit de bespreking blijkt dat deelname aan het onderzoek de foetus of de vrouw in geval van een onverwachte zwangerschap in gevaar kan brengen, dienen de promotoren/onderzoekers erop toe te zien dat de persoon die tot deelname uitgenodigd werd, een zwangerschapstest ondergaat en toegang heeft tot doeltreffende anticonceptiemethoden vóór de aanvang van het onderzoek. Indien dat niet mogelijk is omwille van juridische of religieuze redenen, dienen de onderzoekers geen vrouwen die zwanger kunnen worden, te betrekken bij een potentieel gevaarlijk onderzoek.

CIOMS Richtlijn 17: zwangere vrouwen als onderzoekssubject

Zwangere vrouwen dienen beschouwd te worden als personen die mogen deelnemen aan biomedisch onderzoek. De onderzoekers en de commissies voor ethiek dienen zich ervan te vergewissen dat in geval van zwangere vrouwen, de personen die tot deelname uitgenodigd worden, voldoende geïnformeerd zijn over de risico's en de voordelen voor zichzelf, hun zwangerschap, hun foetus, hun toekomstig nageslacht en hun vruchtbaarheid.

Onderzoek met zwangere vrouwen mag slechts uitgevoerd worden wanneer het relevant is voor de gezondheidsbehoeften van een zwangere vrouw en haar foetus, of voor de gezondheidsbehoeften van zwangere vrouwen in het algemeen, en, desgevallend, het gebaseerd is op betrouwbare experimenten met dieren, namelijk voor wat betreft de risico's van teratogenese en mutagenese.

2. Het Comité van Ministers van de Raad van Europa keurde op 30 juni 2004 het *“Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l’Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale”* goed, waarvan artikel 18 gewijd is aan onderzoek tijdens de zwangerschap of de borstvoeding. Bij deze tekst hoort een toelichting (*“Rapport explicatif”*).

Protocol van Raad van Europa - Artikel 18 - Onderzoek tijdens de zwangerschap of de borstvoeding (vrije vertaling uit de Franse tekst)

1. Onderzoek bij een zwangere vrouw waarvan de verwachte resultaten geen direct voordeel voor haar gezondheid of voor de gezondheid van het embryo, de foetus of het kind na de geboorte, inhouden, mag slechts ondernomen worden indien de hierna opgesomde voorwaarden tegelijkertijd vervuld zijn:
 - i. het onderzoek heeft als doel bij te dragen tot het op termijn verwerven van resultaten die een voordeel inhouden voor andere vrouwen inzake voortplanting, of voor andere embryo's, foetussen of kinderen;
 - ii. een onderzoek met een vergelijkbare doeltreffendheid kan niet uitgevoerd worden bij niet-zwangere vrouwen;
 - iii. het onderzoek houdt slechts een minimaal risico en minimale belasting in.
2. Wanneer een onderzoek wordt ondernomen bij vrouwen die borstvoeding geven, dient bijzondere voorzorg in acht genomen te worden om eventuele ongewenste effecten voor de gezondheid van het kind te voorkomen.

Aanbevelingen

De leden van het Raadgevend Comité sluiten zich aan bij artikel 18 van het *“Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l’Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale”* van de Raad van Europa, en bij de richtlijnen 16 en 17 uitgebracht door het CIOMS, maar zij wensen toch een aantal aspecten te moeten beklemtonen.

- Experimenten bij de zwangere vrouw stellen meer problemen dan deze bij niet-zwangere vrouwen, gezien het mogelijke risico voor het ongeborn kind. Alle voorzorgen die gelden voor gelijk welk experiment dienen hier nog strenger te worden gerespecteerd. Bovendien moet de volledigheid en de verstaanbaarheid van de informatie voldoende aandacht krijgen, alsook het bekomen van een daadwerkelijk geïnformeerde toestemming na voldoende bedenktijd. Wat dit laatste betreft moet de mogelijkheid voorzien worden om een persoon (arts, verpleger, lid van de lokale commissie voor ethiek, aalmoezenier, moreel consultant, ...) te raadplegen die niet bij de studie betrokken is. De onderzoekers en de lokale commissies voor ethiek dienen bijzondere aandacht te schenken aan die aspecten.
- In artikel 18 van het Protocol van de Raad van Europa worden de voorwaarden weergegeven waaraan experimenten moeten voldoen indien zij geen direct voordeel inhouden voor de zwangere vrouw of haar kind. Dergelijke experimenten kunnen slechts gebeuren indien, voor zover geweten, er geen risico bestaat voor de vrucht, of het risico te verwaarlozen is. Het Raadgevend Comité benadrukt dat studies waarbij er geen mogelijk direct voordeel is voor moeder of kind, niet toegelaten zijn tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap, behalve wanneer het risico van teratogenese of van andere problemen (b.v. vroeggeboorte) kan uitgesloten worden. Ook in de latere stadia van de zwangerschap zullen studies zonder direct voordeel vanzelfsprekend alleen gebeuren na zorgvuldig afwegen van de relevantie van de gestelde vraag tegenover de mogelijke risico's. De lokale commissies voor ethiek dienen bij hun evaluatie van het protocol van een dergelijke studie, het belang van de

verwachte resultaten af te wegen tegen de risico's verbonden aan het experiment. Indien er geen direct voordeel is, moeten de risico's te verwaarlozen zijn.

- Het is belangrijk om te vermijden dat vrouwen die behoren tot sociaal achteruitgestelde klassen of tot minderheidsgroepen oververtegenwoordigd zijn in deze experimenten. Vaak hebben deze personen minder aandacht voor de mogelijke risico's van de studie. Bovendien kunnen zij aangetrokken worden door het feit dat deelname aan de studie de mogelijkheid geeft van een gratis medische opvolging. Anderzijds mogen vrouwen uit deze groepen ook niet systematisch uitgesloten worden. Het is noodzakelijk er zich van te vergewissen dat deze vrouwen, zeker als ze anderstalig zijn, het voorgelegde toestemmingsformulier echt begrepen hebben.
- De vraag rijst in welke mate de vader van het ongeboren kind (of de partner) betrokken moet worden bij de geïnformeerde toestemming.

De leden van het Raadgevend Comité menen dat de autonomie en dus de beslissing van de vrouw doorslaggevend zijn in geval van experimenten waarbij de vrouw of het kind dat zij draagt, er een therapeutisch voordeel kunnen uit halen. Niettemin zijn zij van mening dat in geval van een stabiele relatie, het ten zeerste aan te bevelen is om overleg te plegen met de vader of de partner. Sommige leden van het Raadgevend Comité, meer dan andere leden, wensen hier de rol van de vader te onderstrepen. Zij menen dat, hoewel in hoofdzaak de vrouw de last en de risico's draagt van de zwangerschap en van de ontwikkeling van het ongeboren kind, dit laatste de vrucht is van een ouderlijk project waarin de verantwoordelijkheid van de vader niet kan ontkend worden. Zij menen dat het problematisch is om een vrouw in te sluiten in een dergelijk experiment wanneer er daarover geen akkoord bestaat tussen haar en de vader of partner, wegens de mogelijke conflicten die kunnen rijzen b.v. in geval het kind bepaalde afwijkingen vertoont bij de geboorte, vermits de affectieve of financiële problemen die dat tot gevolg kan hebben, ten laste vallen van de ganse familie.

In geval van experimenten zonder enig direct voordeel voor de vrouw of de foetus, menen sommige leden van het Comité dat het akkoord van de vader of de partner moet bekomen zijn voor de aanvang van het experiment. Andere leden menen dat ook in die gevallen de autonomie van de vrouw doorslaggevend is.

Het advies werd voorbereid in beperkte commissie 97/8 – ter – 2004, samengesteld uit:

Covoorzitters	Co-verslaggevers	Leden	Bureaulid
M. Bogaert M.-L. Delfosse	M. Bogaert M.-L. Delfosse	A. André N. Becker P. Cosyns M. Dumont Y. Englert Y. Galloy R. Lallemand L. Leunens G. Rorive G. Verdonk	J.-A. Stiennon

Lid van het secretariaat: V. Weltens

De werkdocumenten van de beperkte commissie 97/8 – ter – 2004 – vragen om advies, persoonlijke bijdragen van de deskundigen en de experts, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als bijlagen 97/8 – ter – 2004 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.