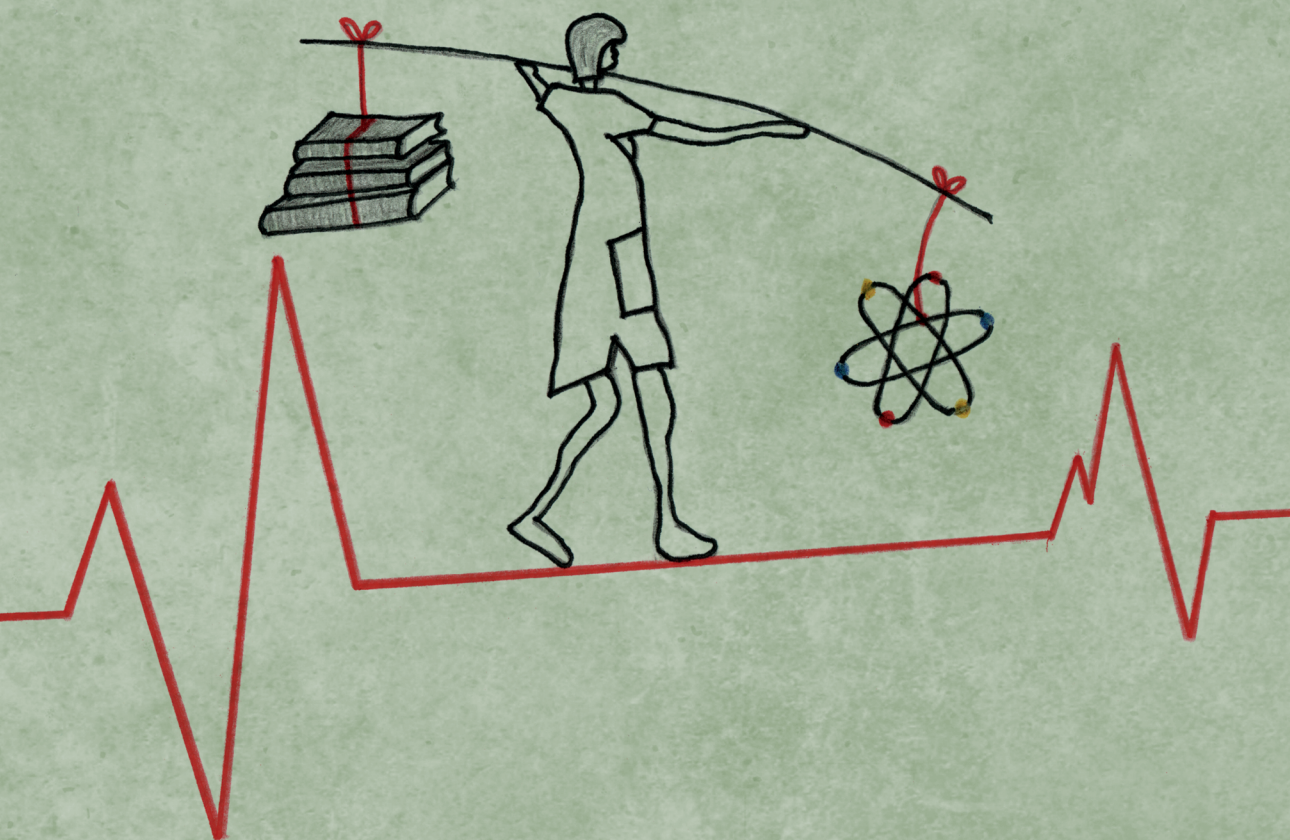


REGULATION OF MEDICAL EMERGENCY RESEARCH

LEGAL POLICY AND MEDICAL PRACTICE



MARJOLEIN TIMMERS

**Regulation of Medical Emergency Research
legal policy and medical practice**

Marjolein Timmers

Copyright 2021, M. Timmers, the Netherlands

All rights reserved. No parts of this thesis may be reproduced or transmitted in any form or by any mean, electronical or mechanical, including photocopy, recording, or in any information storage and retrieval system, without permission of the author or, when appropriate, of the publishers of the publications.

Cover design: Marjolein Timmers and Olof Borgwit

Lay out: Eefke Schreur-Meilink and Marjolein Timmers

Printed by: Optima Grafische Communicatie BV

ISBN: 978-94-6361-575-4

Regulation of Medical Emergency Research legal policy and medical practice

*Regulering van spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek
juridisch beleid en medische praktijk*

Thesis

to obtain the degree of Doctor from the
Erasmus University Rotterdam
by command of the
rector magnificus

Prof. dr. A.L. Bredenoord

and in accordance with the decision of the Doctorate Board.
The public defence shall be held on

Wednesday 6 October 2021 at 13.00 hrs
by

Marjolein Timmers
born in Leiden

Erasmus University Rotterdam



DOCTORAL COMMITTEE:

Promotor: prof. dr. D.A.M.P.J. Gommers

Other members: prof. dr. ir. G.A. Zielhuis
prof. dr. H.A. Moll
mr. dr. E.H. Hulst

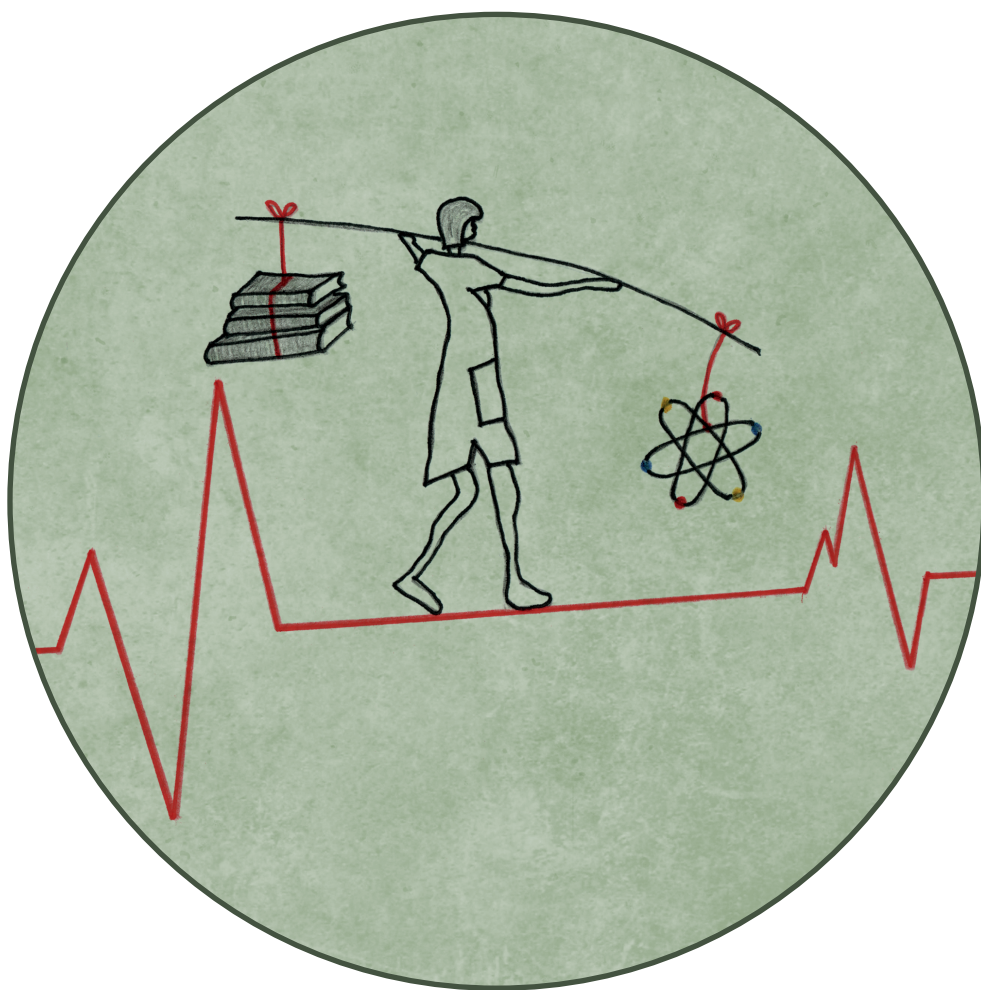
Copromotor: dr. E.J.O. Kompanje

Ik ben trots op mijzelf.
Niet om wat ik heb bereikt.
Maar om wie ik onderweg geworden ben.

(De Gans)

TABLE OF CONTENTS

Chapter 1	General Introduction	9
Chapter 2	Balancing benefits and risks	29
Chapter 3	Informed consent procedures	49
Chapter 4	Valid informed proxy consent	75
Chapter 5	Deferred consent procedure	87
Chapter 6	Fundamental patient's rights	99
Chapter 7	Privacy protection in emergency research	125
Chapter 8	General Discussion	149
Chapter 9	Summary and Conclusions	165
Chapter 10	Samenvatting en Conclusies	173
Attachments		
	List of abbreviations	185
	List of authors and affiliations	187
	List of publications and presentations	189
	PhD portfolio	193
	Curriculum vitae	199
	Dankbetuiging	201



1

General introduction

I INTRODUCTION

Illustrative case

A 29-year old man was admitted to the intensive care unit of a university hospital at one o'clock in the morning with a traumatic skull brain injury. His car hit a tree next to the road. The mobile medical team had intubated and stabilised the man at the scene of the accident. Upon admission to the hospital, he was deeply comatose and mechanically ventilated. The physician immediately started monitoring intracranial pressure, mechanical ventilation and treatment for the primary injury and the prevention of secondary brain injury. After screening, the man appeared suitable for inclusion in a scientific research project into the effects of a neuroprotective drug. The first dose of the study medication has to be administered within three hours of the injury. Due to the loss of consciousness, informed consent could not be obtained from the man. The treating physician tried to contact relatives of the man, but she could not reach anyone.

This case illustrates that some medical conditions can only be treated by immediate medical intervention. Medical intervention is 'any examination, treatment or other act having preventive, diagnostic, therapeutic or rehabilitative aims and which is carried out by a physician or other health care provider.' [1-2] In the interest of the patient, life-saving medical interventions may start immediately without obtaining permission from the patient. Patients admitted to the intensive care unit (ICU) are often comatose, are in severe shock, have a loss of consciousness or suffer from acute neuro-functional deficits.¹ [4] These patients lack decision-making capacity as a direct result of their medical condition or induced pharmacological sedation. The condition of these patients is life-threatening, and for this reason, it can be seen as a medical emergency situation, needing direct emergency medical treatment (e.g. intubation, mechanical ventilation, percutaneous coronary intervention and thrombolysis) in order to save the life of the patient or improve the functional outcome.² In order to improve existing treatments, medical research is conducted.

This thesis focuses on the medical practice and legal regulation of medical scientific research with humans in medical emergency situations.

- 1 Data presented by the Dutch National Intensive Care Evaluation (NICE) shows that each year in the Netherlands, approximately 52,000 patients are admitted to an intensive care unit for treatment of an acute medical or surgical condition. The median number of patients admitted to the ICU per category per year between 2013 and 2018 is: Medical (e.g. pneumonia, sepsis and cardiac arrest) 41,979 patients; emergency surgery 10,158 patients. [3]
- 2 An example is an acute circulatory arrest. Without cardio-respiratory resuscitation death is unavoidable, but with delayed cardio-respiratory resuscitation the prolonged circulatory arrest with result in severe cerebral damage resulting in a catastrophic influence on the functional outcome.

1.1 What is medical emergency research?

Medical scientific research with humans is research related to illness and health. It is designed to find specific information about disease or its treatment by systematically collecting and studying data. [5] Basically, the following three types of medical scientific research are existing: (1) therapeutic research, to find better or new treatments for illnesses, (2) pathophysiological or epidemiological research, to learn more about a disease, and (3) diagnostical research, to improve detection methods for an illness. [6] All these research types aim to contribute to medical knowledge. [5] What is more, the data subjects might be subjected to research actions that will not primarily benefit them, or at least not have that aim. The research primarily benefits medical knowledge and thereby a patient population as a whole. In the interest of the data subject, they should only be subject to adequate and solid research. This should be based on a research design, showing a meaningful concrete reason to conduct research with people. It is important that this research is conducted in a safe manner, especially regarding the fundamental rights of individuals. [7] From a medical point of view, research involving human beings is essential for medical progress and the treatment of diseases. From an ethical and legal point of view, this research affects or may affect the patient's right to freedom and health. Therefore, certain conditions have to be met to consider the research ethically and legally acceptable. [8] Two main conditions of medical research are '*informed consent*' and '*balancing benefit and risks*'; these conditions are referred to as *cornerstones* are further explained below.

In order to improve existing treatments for critical medical and surgical conditions, and to test newly developed medication or treatments, research is conducted on these critically ill patients. This is commonly described as '*medical emergency research*' or '*emergency research*'.³

Emergency research is characterised by:

- 1 The patient is suffering from an acute medical, surgical or psychiatric condition needing immediate medical intervention;
- 2 The patient has absent or diminished decision-making capacity; these patients are usually incapacitated for a longer period of time;
- 3 A legal representative of the patient is absent or, when present, in many cases faces emotional barriers to providing valid surrogate consent;

3 Emergency research at the ICU in the Netherlands focuses on various topics to validate clinical hypotheses, to study the novel therapeutics in a randomised clinical trial, to analyse the effectiveness of existing guidelines and/or analyse the outcomes and long-term outcomes of ICU patients. [9]

- 4 Research in these types of emergency situations is characterised by a short therapeutic time window, in which the effectiveness of the therapy often depends on a prompt start after the onset of the condition. [10-11]

1.1.1 CENTER-TBI

An example of medical research conducted in the ICU for adults of the Erasmus MC is the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) project (European Union FP 7th Framework programme; grant 602150). [12]

The CENTER-TBI was a prospective observational study on traumatic brain injury (TBI), which was conducted between December 2014 and December 2017 in 63 neurotrauma centres across Europe and Israel. [13-14] The study included patients with TBI of all severities, and the aim of the study was to improve characterisation of TBI, in order to facilitate the development of precision medicine approaches and to identify best practices by using a comparative effectiveness research (CER) approach. [13-16] In the context of the project, high-quality personal health-related data (PHD) were collected with repositories for neuroimaging, DNA and serum biomarkers. Prior to the start of the study and collection of clinical data, a uniform CENTER-TBI study protocol including all relevant documents was sent to all responsible institutional review boards (IRBs) to ensure its legal, ethical and statistical soundness and to obtain IRB approval. This CENTER-TBI project is one of the motivations for this thesis. Various chapters in this thesis are based on, among other inputs, the research data from this project.

1.2 Informed consent

The first cornerstone in medical emergency research on human subjects is informed consent. It is a way to respect the autonomy of people. This informed consent, given by the patient or their legal representative, is the starting point of that specific research. [8,17-20] The subject or their legal representative has to give their consent after being adequately informed about the content of the research. [8] However, including critically ill patients in research projects can be a real challenge. In practice, it is not always possible to obtain informed consent from the subject or their legal representative, as illustrated in this case.

From a legal point of view, a distinction is made in research on subjects incapable of giving their consent between (1) research involving subjects from whom a legal representative is available and the research activities can be postponed until informed consent has been obtained from the legal representative, and (2) research involving subjects from whom a legal representative is not available and the research activities

cannot be postponed. [8] The second situation occurred in this case. In the interest of developing medical knowledge, it is important that the patient can be included in research; however, is this also legally allowed? Is the physician allowed to start research interventions, when a representative to provide informed surrogate consent cannot be reached? A possible third distinction that could be made is research involving subjects from whom a legal representative is available but is overwhelmed by emotions due to the emergency situation and the research activities cannot be postponed. [21-22] Is it possible to include this patient in the emergency research? In this thesis these questions and situations are further elaborated.

When obtaining informed consent from the patients themselves is not a feasible option,⁴ [23-25] in the European Union several alternatives have been proposed in order to facilitate research in such situations, including: (1) Surrogate consent by close relatives or legal representatives ('*proxy consent*'); (2) Deferred patient consent, in which research activities are started without prior patient consent and in which the patient's consent is requested later; (3) Deferred proxy consent, in which research activities are started without prior proxy consent and in which the consent of the patient's relatives or legal representatives is requested later; or (4) Prior consent by an independent physician. [10,26-27]

In the Netherlands, proxy consent by a relative or legal representative is the most used alternative for informed patient consent. [28-30] With providing consent, the proxy represents the supposed will of the patient and implies that the patient accepts the risks of the treatment as a consequence of scientific medical research. [31-33] In addition, in emergency research it is legally possible to use deferred consent to start the research and the collection of research data. [34-35] In that case, informed consent should be requested at a later time from the patient or legal representative, but as soon as reasonably possible. [8,36] Yet, due to the life-threatening medical situation, some patients die before informed consent is obtained. [21] This are mainly the most severely ill patients. [21] These patients have been included in the research without prior consent and the preferred research data or part of it has already been collected. Researchers are then faced with the question of whether they may use the already collected data in their research. Do they harm the integrity and rights of the patients by using the obtained data? Is there a difference in being able to use data collected from patients who leave the ICU alive and patients who die or who remain incapacitated?

4 The legal incapability to provide informed consent, is a context-dependent concept. Therefore, it must be determined whether the patient is unable to make an informed decision regarding the specific situation. If the patient is incapable of making a decision about participating in medical research, the patient cannot give legitimate consent. [23]

1.3 Balancing benefit and risks

The second cornerstone in medical emergency research is to determine the balance between the benefit for the patient and the risks patients are possibly exposed to when they are a subject in emergency research. [8,37-38] In emergency research, it is mandatory that the risks to the subject do not exceed the benefits. [8] How should the benefit and risk of an experimental treatment be weighed, when the patient is in a situation that without adequate treatment, death or an unfavourable outcome is inevitable? And what if the research does not directly benefit the patient? What is the acceptable risk to the patient, for progress of medical treatments, in medical emergency situations?⁵ These aspects make that critically ill patients in emergency medical situations form a special patient population, needing a more specific approach for inclusion in medical scientific research than non-critically ill patients. [39]

1.4 What are the fundamental rights of individuals?

Human rights are universal and belong to everyone. The rights are defined internationally, nationally and locally by various law-making bodies.⁶ [8,40] These rights are so fundamental that they even remain intact after a person's death.⁷ In medical emergency research, two fundamental rights appear that have to be guaranteed: (1) the right of respect for privacy, [42-43] and (2) the right of respect for physical and mental integrity. [44]

Respect for privacy in the field of healthcare relates to patient autonomy, patient confidentiality [45] and patient self-determination. [42-43,45-46] The patient decides themselves, or via a representative, on the start, the continuation and the termination of participating in medical research. [45]

The right of respect for physical and mental integrity in the field of healthcare relates to patient autonomy and a patient's self-determination. A data subject may not be subjected to medical research actions that may damage the body or mental health, without permission from the subject or their legal representative. [44] Even though these rights are fundamental, this is not absolute. By legislator or judge, limits can be set in the general public interest or interests of third parties. [47-50] This means that it is possible to override these fundamental rights, if they conflict with other rights. Both rights have to be weighted to decide which right or interest comes first. Which legal elements are

5 The criterion for determining a reasonable proportion of risks and benefits can be derived from the additional protocol to the Oviedo Convention. [37]

6 An example: The General Assembly adopted the Universal Declaration of Human Rights (UDHR), the International Covenant on Civil and Political Rights (ICCPR) and the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights (ICESCR)

7 For example, 'At international level there is an agreement that medical data of deceased patients should continue to be treated as confidential and therefore be protected by law. After death, the physician is bound to confidentiality and if necessary should invoke his right to remain silent'. [41]

important to make such a consideration legally valid? And is the use of guarantees, such as collect only data needed for the research, and store the collected data not longer than necessary,⁸ sufficient? In this thesis these questions are further elaborated.

1.5 Which legal basis applies?

To ensure patient safety in emergency research and balancing patients' rights with the importance of contributing to medical knowledge, different national and international legislation, regulations and ethical principles are applicable and foreseen in these aspects.⁹ From the perspective of fundamental human rights, an important legal document is the Declaration of Helsinki, [51] in which principles are established, adopted by both the Oviedo Convention [52] and the European Convention of Human Rights. [8,53] These documents offer guiding rules governing medical research on human beings.¹⁰

Apart from these fundamental rights, deciding which legal basis applies depends on the type of research conducted.¹¹ For example, in *interventional research*, in which the patient is subject to direct research activities, the Clinical Trial Directive (CTD) applies. [55] This directive is designed to simplify and harmonise the administrative provisions governing clinical trials in Europe. In December 2021, it will be repealed by the EU Clinical Trial Regulation (ECTR or CTR). [56] This will improve legislation to address the disharmonised interpretation of the directive across EU countries. [57] This regulation provides rules concerning informed consent in emergency situations.¹² In *observational research*, in which basically the standard of care is studied, alongside other laws,¹³ the

8 Article 5 GDPR mentions the following seven basic data protection principles relating to processing of personal data: (1) lawfulness, fairness and transparency, (2) purpose limitation, (3) data minimisation, (4) accuracy, (5) storage limitation, (6) integrity and confidentiality, (7) accountability.

9 For example: Clinical Trial Regulation (CTR); General Data Protection Regulation (GDPR); Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO); Dutch Medical Treatment Contracts Act (WGBO); Burgerlijk Wetboek (BW)

10 A summary of these rules is: '(1) Research on human beings is permitted only if it is essential, if the risks are proportionate to the expected benefits and the project is approved by a competent body for its ethical validity. There must be a fully expressed written consent; (2) as a rule, research cannot be conducted on people who are unable to give legally valid consent. However, in exceptional circumstances, and under the conditions of protection provided by the law, research may be carried out on these subjects, but only when research can significantly help' [sic]. [8]

11 The Central Committee on Research Involving Human Subjects [in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek] (CCMO) of the Netherlands has provided an online tool 'the Committee Finder' to determine by which committee the research should be assessed. [54]

12 For example, Article 35 CTR states that if all conditions are fulfilled (e.g. prior informed consent cannot be obtained due to the urgency of the situation; there are scientific grounds to expect that participation of the subject in the clinical trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the subject resulting; the clinical trial relates directly to the subject's medical condition; the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject), informed consent to participate in a clinical trial may be obtained after that the decision is taken to include the subject in the clinical trial, in accordance with the protocol for that clinical trial.

13 Such as, the Dutch Medical Treatment Contracts Act [in Dutch: Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)] regulates the relationship between patients and care providers. The WGBO stipulates that patients involved in medical scientific research have to be adequately informed about the research and

EU General Data Protection Regulation (GDPR) applies. [58] The GDPR applies as data related to the physical or mental health of a natural person, also known as health data, [59] is used. The GDPR was adopted on 4 April 2016, and came into force for all EU Member States after 25 May 2018, and this replaced the Data Protection Directive (DPD). [60] The basic idea behind the GDPR is to ensure more fair and more transparent processing¹⁴ of personal data¹⁵ and to give data subjects more control over their own personal data. The GDPR applies no longer when data is completely anonymised and no longer traceable to an individual. [61-62]

Some research is mainly observational but involves a number of interventional procedures, for instance, taking some blood from an existing peripheral infusion or collecting some urine from the patient. Does this turn the observational research in an interventional research? If a researcher in the Netherlands has doubts about whether it is an observational or interventional research, the protocol can be submitted to a recognised institutional review committee, [63-64] known as the *Research Ethics Committee* (REC) or the *Institutional Review Board* (IRB) (collectively referred to as IRBs). The IRB is appointed to review research protocols to ensure their compliance with ethical standards and national laws. IRBs play an essential role in (clinical) research to protect the dignity, fundamental rights, safety and well-being of research participants. [65] In addition, IRBs monitor the conducted research and the quality of medical scientific research with humans. [66]

In the Netherlands, the Dutch Medical Research Involving Human Subjects Act [in Dutch: *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO)], provides a legal basis to review research protocols by the IRB. This WMO is applicable to medical research if it meets the following two conditions: (1) It concerns medical *scientific* research, [32,67] and (2) Participants are subjected to procedures or are required to follow rules of behaviour. [68-69]

must give prior informed consent before their data can be accessed. However, Article 458 WGBO provides an exception to this requirement of informed consent, when asking informed consent is not reasonably possible and the data is provided in such a way that it can reasonably not be traced back to the patient.

14 Article 4.2 GDPR states: 'Processing' means any operation or set of operations which is performed on personal data or on sets of personal data, whether or not by automated means, such as collection, recording, organisation, structuring, storage, adaptation or alteration, retrieval, consultation, use, disclosure by transmission, dissemination or otherwise making available, alignment or combination, restriction, erasure or destruction.

15 Article 4.1 GDPR states: 'Personal data' means any information relating to an identified or identifiable natural person ('data subject'); an identifiable natural person is one who can be identified, directly or indirectly, in particular by reference to an identifier such as a name, an identification number, location data, an online identifier or to one or more factors specific to the physical, physiological, genetic, mental, economic, cultural or social identity of that natural person.

Another aspect that affects the applicable procedures and laws is the geographical range where the research is conducted. For example, a study that is performed in a single European Union country is subject to national legislations, directives and regulations on medical scientific research, and European Union regulations on medical scientific research. Multicentre studies which are conducted in several countries in the European Union, also have to deal with European Union legislation and regulations on medical research and all the different national regulations and legislation of the participating countries. If so, which legislation applies to the research, which legislation takes precedence?

1.5.1 *Connection between legislation*

The philosophy behind the European Union (EU) is to establish an integrated and harmonised cooperation. [70-71] The EU currently comprises 27 countries.¹⁶ The ultimate goal of harmonisation is that one uniform standard should apply to all EU Member States. By setting common standards and removing legal barriers, the EU achieves uniformity in the laws of EU Member States to encourage and support efforts for free cooperation across national borders. [73] The EU can implement both directives and regulations. The difference between an EU Directive and an EU Regulation is that an EU Regulation does not need to be implemented in the legislation of the EU Member States; it must be applied in its entirety across the EU. [74] It is directly applicable except when a regulation explicitly leaves room for national legislation of the Member States. An EU Directive contains objectives that all EU Member States must meet. Yet, to take into account the specific situation in the countries, Member States are free to determine how to elaborate the EU Directive by implementing it in the national legislation.

The EU aims to optimise patient protection and efficiency of healthcare-related research by harmonising procedures across Member States. However, knowledge of the procedural variations in conducting European medical scientific research and their implications is scarcely available, [75] even though there is an increasing number of research studies which involve several Member States. [76-77] For example, what is the total duration from submission until the required Institutional Review Board approval in a multicentre trial conducted in several Member States? How harmonised are these procedures? In this thesis, these questions are further elaborated.

16 Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden. The United Kingdom withdrew from the European Union on 31 January 2020. [72]

1.6 Regulatory authority CCMO

In addition to European and national legislation, the regulations in the Netherlands regarding medical scientific research involving humans are also from guidelines of the Central Committee on Research Involving Human Subjects [in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)]. The CCMO is the body responsible for the implementation of the WMO and has various legal tasks. The CCMO is an independent administrative body [in Dutch: een zelfstandig bestuursorgaan (zbo)]. An independent administrative body performs a government task; they have a special position within the national government. An independent administrative body usually exercises public authority, by allowing or prohibiting activities. [78] They are not hierarchically subordinate to a minister, but operate independently. However, the minister is responsible for the policy that an independent administrative body implements. [78-80] The CCMO supervises the IRBs and its activities and has the statutory duty to provide information and statements. [81-83] If IRBs have questions about the interpretation of the WMO text, they can contact the CCMO. On 25 February 2020, the CCMO provided, in line with previous statements, [84] a guideline for using already collected research data when a patient dies before deferred (proxy) consent is obtained. In this thesis, these statements and guideline are further elaborated.

II OVERALL PURPOSE AND RESEARCH QUESTIONS

The overall aim of this thesis is to expand knowledge of the regulation of emergency research, both from the legal perspective and the medical perspective. Furthermore, it is to provide lawyers and policymakers with more insight into the practice of medical scientific research, and to provide doctors, nurses, researchers and IRBs with more insight in procedures, legislation and ethical principles that apply to medical scientific research.

Laws and regulations that apply to medical scientific research aim to guarantee the fundamental rights of the data subject. The regulation of medical emergency research is not always known to doctors, nurses, researchers and IRBs, who conduct or review medical research. In addition, the somewhat inexplicit formulation of the regulation leaves room for interpretation, for example to the members of IRBs. This interpretation is subjective, which means that, for example, the outcome of the assessment of the research protocol depends on the members of the review committee. This may create uncertainty and frustration among medical researchers, and may lead to legal uncertainty. Which laws and regulations exists for medical scientific research? And how can medical researchers comply with the law, if it is unclear how the law should be interpreted? The risks of igno-

rance of legislation and lack of clarity of the regulations and laws are: (1) fundamental rights that belong to the data subject are unintentionally violated, (2) valuable research initiatives are not implemented, resulting in a stagnation of the progress of medical knowledge and treatments in that field.

2.1 Research questions

The central question of this thesis is:

- *How is medical emergency research legally and in medical practice organised to ensure the fundamental rights of the subject?*

This thesis will answer six sub-questions:

- How do institutional review boards in Europe review research protocols to ensure their compliance with ethical standards and national laws? (Chapter two)*
- How is prior informed consent in emergency research obtained? (Chapter three)*
- When can a valid informed proxy consent be obtained in emergency research? (Chapter four)*
- When is emergency research allowed without prior informed consent? (Chapter five)*
- How can the fundamental right of self-determination of the subject be guaranteed in emergency research with deferred consent? (Chapter six)*
- What is the effect of European privacy/data protection legislation on emergency research? (Chapter seven)*

III METHODOLOGY

Several research methods and materials are used in this thesis. Each sub-question uses its own research method, which partly depends on whether the question is medical, legal, ethical or a combination of disciplines. From **a legal perspective** there have been three different types of legal research methodologies used: (1) *legal practice-oriented research* – this checks whether a certain situation fits under certain legislation. In addition, it analyses developments in law and gives meaning to it, [85] (sub-question c, d, e and f); (2) *comparative law research*, that mainly identifies the similarities and differences in the laws of different countries. This often involves harmonisation of legislation, usually to achieve a minimal comparable regulatory framework with the EU, [85] (sub-question a, b and f); (3) *sociological law research*, that mainly focuses on the difference between law ‘in the books’ and law ‘in practice’, [85] (sub-question a and b). The legal literature is mainly collected via a *legal intelligence* database. [86] Examples of search terms used are: ‘geïnformeerde toestemming’, ‘medisch-wetenschappelijk onderzoek’, ‘uitgestelde toestemming’, ‘wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen’, ‘spoedeisend

onderzoek' 'Algemene Verordening Gegevensbescherming', 'wilsonbekwaam', 'proportionaliteit', 'subsidiariteit', 'zelfbeschikking' and 'harmonisatie'. Laws and regulations were mainly consulted via *wetten.overheid.nl* and *EUR-Lex.europa.eu* but also, via 'International Health Law & Ethics Basic Documents' (den Exter, 2018). Part III of this book is especially about medical research. Case law was searched via *rechtspraak.nl* and *hudoc.echr.coe.int*. Examples of search terms used are: 'medisch-wetenschappelijk onderzoek', 'medical research', 'spoedeisend onderzoek', 'emergency research' and 'privacy'. From the **medical or ethical perspective** Provider Profiling questionnaires have been used. Investigators of each study centre completed these questionnaires prior to recruitment to the CENTER-TBI core study. The questionnaires aimed to characterise general healthcare processes and the use of legal procedures. [16] Retrospective data research is conducted in the CENTER-TBI core data and original communication records between the investigator of each study centre and IRB of the countries or from the participating centres are reviewed. The CCMO was asked to provide their statement on the interpretation of the WMO text of the legal article about deferred consent. [87] The medical and ethical literature is mainly collected via the *Pubmed* database [88] and Google Scholar. Examples of search terms used are: 'informed consent', 'proxy consent', 'deferred consent', 'beslissingsonbekwaam', 'self-determination'. *Chapters two, three and seven* elaborate on the methodology used for that particular part.

IV SCOPE AND OUTLINE OF THE THESIS

4.1 Scope and outline

Conducting medical emergency research, involving human beings, is essential for medical progress and the treatment of diseases. [8] Since people are involved in this medical emergency research, it is important that this research is conducted in a safe manner. With regard to the fundamental rights of individuals, [7] in particular respect for physical and mental integrity, and respect for privacy. [42-44] Unambiguous and sufficient regulation and procedures might guarantee these fundamental rights of the data subject.

The procedure that applies prior to conducting the research depends on the type of research. Medical research involving humans usually requires approval from the IRB. In doing so, the IRB reviews the research protocol on various elements. How these procedures are designed depends, among other factors, on the country in which the research project is conducted. In *Chapter two* the differences and similarities in the procedures within 66 IRBs from 18 countries in Europe are spelled out. IRBs balance the benefits of the research to gain medical knowledge against the risks that patients might be

subjected to when they participate in emergency research. This is especially important when emergency research is conducted with deferred consent.

Obtaining informed consent prior to the start of the research project respects the autonomy of the patient. However, due to their medical conditions, patients in medical emergency research are not always able to give informed consent themselves. How will the patient's right to self-determination be guaranteed? In [Chapter three](#), several alternatives to prior informed consent are described. Furthermore, [Chapter three](#) describes which alternatives are actually used in practice within Europe. A common alternative is substitute consent (proxy consent) from family members. [Chapter four](#) elaborates on the validity of this proxy consent if someone is emotionally overwhelmed, and describes how medical practice in the Netherlands uses proxy consent.

When obtaining informed consent or informed proxy consent is not possible due to the emergency of the critical illness, obtaining informed consent might be postponed. An explanation of the use of deferred consent in the Netherlands is given in [Chapter five](#). It shows when deferred consent might be used and when informed consent, according to the CCMO, should be given. In addition, [Chapter five](#) shows the CCMO indicating that even if the patient has died before informed consent or proxy consent has been given, personal data that has been collected can be used. As independent administrative body, the CCMO has released a guideline on the use of deferred consent. In [Chapter six](#) this guideline is legally evaluated, based on subsidiarity and proportionality, from the perspective of the fundamental rights, known as respect for physical and mental integrity and respect for privacy, that belong to the data subject.

Respect for privacy is an important point in medical scientific research, especially because researchers often use personal data concerning the health of the data subject. [Chapter seven](#) shows the privacy legislation regarding medical emergency research from the European Union before GDPR and indicates the possible implications of the implementation of GDPR for medical emergency research.

Finally, [Chapter eight](#) provides a general discussion and a conclusion concerning the central question of this thesis. A summary of these chapters follows in [Chapters nine and ten](#).

4.2 Language of the chapters

This thesis mainly consists of earlier published articles. All articles have been copied in full, including the language in which these articles were published. [89] A summary in both English and Dutch is available in [Chapters nine and ten](#).

Chapters two, three and seven focus on the European perspective of regulation emergency research. The original articles are published in international journals (*BMC Med Ethics*, *J Crit Care*, *MLR*). These are journals in which English is the main language; the articles are written in English.

Chapters four, five and six focus on the Dutch national perspective of conducting emergency research in the ICU. The original articles are published in Dutch national journals (*NTvG*, *TGMA*, *TGE*). These are journals in which Dutch is the main language; the articles are written in Dutch.

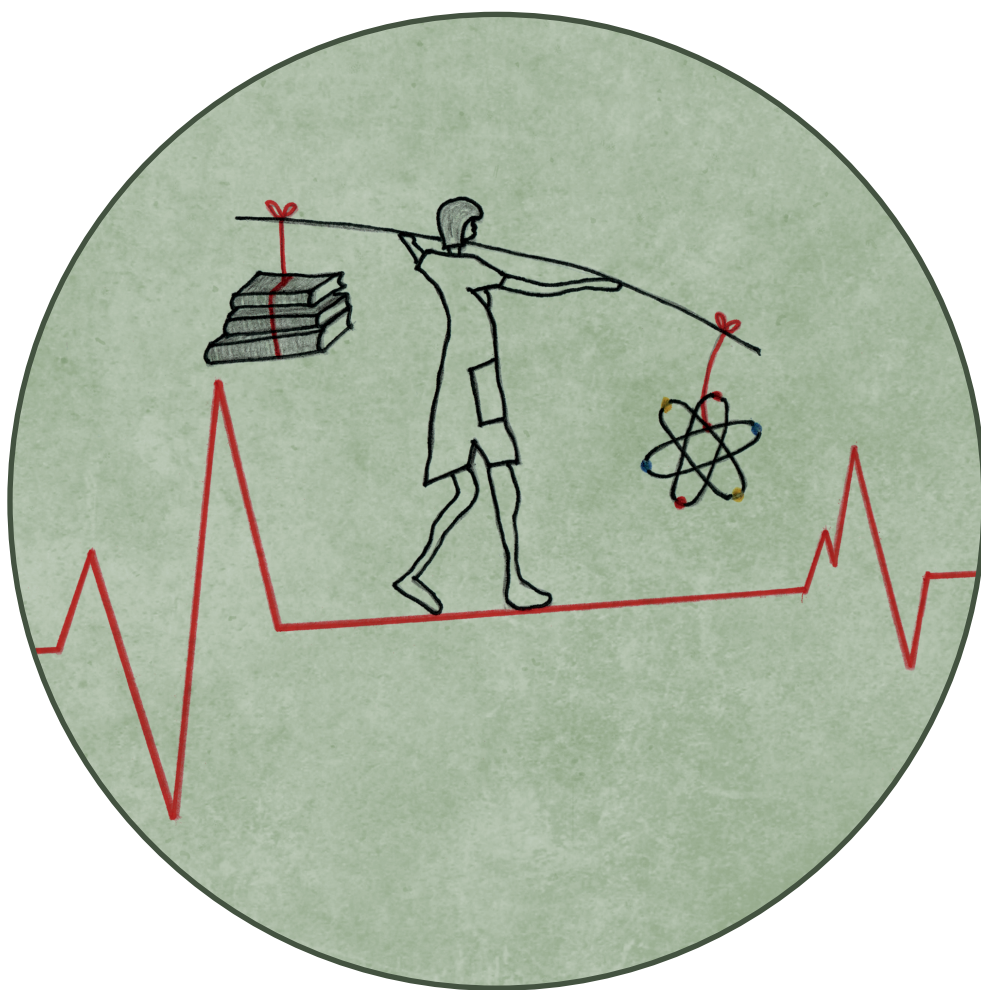
V REFERENCES

1. H Leenen, 'A declaration on the promotion of patient' rights in Europe' (1994) *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 5
2. D Medis, 'The definition of "medical intervention" biomedical aspects' (2020) *MOJ Public Health* 9(1), p. 2
3. <https://stichting-nice.nl> (02.04.2020)
4. P Janssen, et al, 'Neurological Deficits in Stroke Patients that May Impede the Capacity to Provide Informed Consent for Endovascular Treatment Trials', (2019) *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 28(12), 1044471
5. CCMO, notitie Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek, 25 november 2005, p.2-3
6. english.ccmo.nl/human-subjects/medical-scientific-research (19.12.2020)
7. Recital 96 Explanatory Report, – European Treaty Series no. 164, p.15-18
8. G Cricenti, 'Medical Research with Human Beings', in: A. den Exter (ed) *European Health Law*, (Publisher: Antwerpen: Maklu 2017), 2017, p.311-312, 326-328, 332
9. Nationale Intensive Care Evaluatie (NICE), 'Het nut van de NICE-registratie', (2019), *Jaarboek 2018*, juni 2019, p.7
10. T Jansen et al, 'Deferred proxy consent in emergency critical care research: Ethically valid and practically feasible' (2009) *Critical Care Medicine* 37(1), p.S65-68
11. M Timmers, et al, "Yesterday, we included your son in a clinical trial' Conducting research in critically ill patients, without prior consent' (2016) *ESA Newsletter* Issue 64
12. www.center-tbi.eu (23.01.2021)
13. A Maas, et al, 'Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study' (2015) *Neurosurgery* 76, p.67-80
14. E Steyerberg, et al, 'Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study' (2019) *The Lancet Neurology* 18, p.923-934
15. A Maas, et al. 'Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research' (2017) *Lancet Neurology* 16, p.987-1048
16. M Cnossen, et al, 'Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: Provider profiles of European Neurotrauma Centers participating in the CENTER-TBI study' (2016) *PLoS One* 11(8), e0161367
17. Article 28 Clinical Trial Regulation
18. Article 6 General Data Protection Regulation
19. Article 7:450 Burgerlijk Wetboek
20. Article 6.1 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
21. T Jansen, et al, 'Deferred consent in emergency intensive care research: what if the patient dies early? Use the data or not?', (2007) *Intensive Care Medicine* 33, p.894-900
22. S Mason, et al, 'Obtaining informed consent to neonatal randomised controlled trials: interviews with parents and clinicians in the Euricon study' (2000) *Lancet* 356, p.2045-2051
23. J Witmer, et al, 'Van wet naar praktijk. Implementatie van de WGBO, bijlage 9 stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid' (2004) Utrecht: KNMG
24. A Hendriks, 'Is mijn patiënt wilsonbekwaam?', (2016) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 160, B1338

25. C Vinkers, et al, 'Is mijn patiënt wilsonbekwaam? Volg de leidraad', (2014) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 158, A7229
26. K Menon, et al, 'Factors affecting consent in pediatric critical care research', (2012) *Intensive Care Medicine* 38(1), p.153-159
27. K Menon, et al, 'A study of consent for participation in a non-therapeutic study in the pediatric intensive care population.' (2014) *Journal Medical Ethics* 40(2), p.123-126
28. Article 6.1.c Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
29. Article 7:500.3 Burgerlijk Wetboek in conjunction with article 7:465.2 and 7:465.3 Burgerlijk Wetboek
30. E Kompanje, et al, 'Informed consent procedures for emergency interventional research in patients with traumatic brain injury and ischaemic stroke' (2020) *Lancet Neurology* 2020 19, p.1033-1042
31. Article 6.3 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
32. Kamerstukken II 1991/92, 22588, 3, p.6-7, 27
33. V Shepherd, et al, 'Constructing authentic decisions: proxy decision making for research involving adults who lack capacity to consent (2020) *Journal Medical Ethics*, 0, 1-8, doi:10.1136/medethics-2019-106042
34. Article 6.4 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
35. Article 7:458 Burgerlijk Wetboek in conjunction with article 7:466 Burgerlijk Wetboek
36. CCMO, notitie Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties, 11 februari 2020
37. C Weijer, et al, 'When are research risks reasonable in relation to anticipated benefits' (2004) *Nature Medicine*, p.570ff
38. D Maslove et al, 'A path to precision in the ICU' (2017) *Critical Care* 21(79)
39. E Kompanje, et al, 'Consent in Emergency Clinical Research' in A. Ammar and M Bernstein (eds.), *Neurosurgical Ethics in Practice: Value-based Medicine* (Publisher: Berlin, Springer, 2014), p.191-200
40. M Buijsen, 'Human Dignity and the Concept of Health Law', in: A. den Exter (ed) *European Health Law*, (Publisher: Antwerpen: Maklu 2017), p.4-6
41. C Ploem, 'Medical confidentiality after a patient's death, with particular reference to The Netherlands' (2001) *Medicine and Law* 20(2), p.215-220
42. Article 8 European Convention on Human Rights (ECHR)
43. Article 7 & 8 EU Charter of fundamental Rights [2012] OJ C326/391
44. Article 3 EU Charter of fundamental Rights [2012] OJ C326/391
45. B Buchner, 'Privacy' in: A. den Exter (ed) *European Health Law*, (Publisher: Antwerpen: Maklu 2017), p.173-275, 289
46. General Data Protection Regulation (GDPR)
47. C Ploem, et al, 'Wetenschappelijk onderzoek na overlijden: goed geregeld?', (2016) *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 40(8), p.499
48. C Ploem, Tussen privacy en wetenschapsvrijheid. Regulering van gegevensverwerking voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, (Publisher: Den Haag: Sdu Uitgevers 2004), p.31-37
49. J Gevers, Beschikken over cellen en weefsels, (Publisher: Deventer: Kluwer 2004)
50. E Olsthoorn-Heim, Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Lichaamsmateriaal voor de wetenschap (Publisher: Utrecht: VGR 1995), p.35-38

51. WMA Declaration on Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects, adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki Finland, June 1964, last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013
52. CoE, Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine – ETA 164, Oviedo 1997
53. CoE, European Convention for Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms – ETS 5, Rome 1950
54. https://pauljanssenfuturelab.eu/tools/clinical_research_in_the_netherlands/committee_finder/?user%5Fid=0&token= (28.04.2020)
55. European Parliament and Council Regulation (EU) 536/2014 of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [2014] OJ L158/57.
56. www.ema.europa.eu/en/news/ema-management-board-highlights-december-2020-meeting (20.01.2021)
57. ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive_nl (05.09.2019)
58. European Parliament and Council Regulation (EU) 2016/679 of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General data Protection Regulation) [2016] OJ L119/1.
59. Article 4.15 General Data Protection Regulation
60. European Parliament and Council Directive (EC) 1995/46 of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data [1995] OJ L281/31
61. Recital 27 General Data Protection Regulation
62. english.ccmo.nl/investigators/legal-framework-for-medical-scientific-research/laws/general-data-protection-regulation-gdpr (29.08.2019)
63. www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet (10.01.2021)
64. Article 2.2 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
65. Steering Committee on Bioethics, 'Guide for Research Ethics Committee Members', (2012) Council of Europe
66. www.erasmusmc.nl/nl-nl/pages/metec (03.02.2021)
67. www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet (11.03.2019)
68. Article 1.1.b Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
69. english.ccmo.nl/investigators/legal-framework-for-medical-scientific-research/your-research-is-it-subject-to-the-wmo-or-not (26.08.2019)
70. Consolidated Versions of the treaty on European union and the treaty on the functioning of the European union [2016] OJ C202/1
71. Charter of fundamental rights of the European Union [2016] OJ C202/02
72. europa.eu/european-union/about-eu/countries_en (08.07.2020)
73. Article 179 Treaty on the Functioning of the European Union
74. europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_en (29.08.2019)
75. E Emanuel, et al, The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics, (Publisher: New York: Oxford University Press 2008)
76. www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives (07.03.2019)
77. ec.europa.eu/programmes/horizon2020/what-horizon-2020 (07.03.2019)

78. H van Wijk, et al, Hoofdstukken van Bestuursrecht, (Publisher: Wolters Kluwer Nederland B.V. 2014), p.90-91
79. Article 1.a Kaderwet zelfstandige bestuursorganen
80. www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/rijksoverheid/zelfstandige-bestuursorganen (20.01.2021)
81. Article 14 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
82. Article 3 Kaderwet zelfstandige bestuursorganen
83. www.ccmo.nl/over-de-ccmo/taken (26.08.2019)
84. E Kompanje, et al, 'Uitgestelde toestemming voor inclusie van beslissingsonbekwame patiënten in studies van spoedeisende geneeskunde' (2008) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 152(38), p. 2057-2061
85. I Curry-Sumner, et al, Research skills, instruction for lawyers, (Publisher: Nijmegen: Juridische Uitgeverij Ars Aequi 2010), p.3-9
86. www.legalintelligence.com (06.05.2020)
87. CCMO-vergadering 12 april 2018
88. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (04.03.2020)
89. Article 4.3.3 Promotiereglement 2020 Erasmus Universiteit Rotterdam.



2

Balancing benefit and risks

Original title:

How do 66 European Institutional Review Boards approve one protocol for an international prospective observational study on Traumatic Brain Injury? Experiences from the CENTER-TBI study.

Marjolein Timmers^{*}
Jeroen T.J.M. van Dijck^{*}
Roel P.J. van Wijk
Valerie Legrand
Ernest van Veen
Andrew I.R. Maas
David K. Menon
Giuseppe Citerio
Nino Stocchetti
Erwin J.O. Kompanje

The CENTER-TBI investigators and participants
^{*}contributed equally to the study.

BMC Medical Ethics,
Vol. 21, Issue 36 (2020); doi:10.1186/s12910-020-00480-8
Published: online 12 May 2020

Keywords: Research ethic committees, European Union, Health-care research, CENTER-TBI, Harmonization

ABSTRACT

Background: The European Union (EU) aims to optimize patient protection and efficiency of health-care research by harmonizing procedures across Member States. Nonetheless, further improvements are required to increase multicenter research efficiency. We investigated IRB procedures in a large prospective European multicenter study on traumatic brain injury (TBI), aiming to inform and stimulate initiatives to improve efficiency.

Methods: We reviewed relevant documents regarding IRB submission and IRB approval from European neurotrauma centers participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in TraumaticBrain Injury (CENTER-TBI). Documents included detailed information on IRB procedures and the duration from IRB submission until approval(s). They were translated and analyzed to determine the level of harmonization of IRB procedures within Europe.

Results: From 18 countries, 66 centers provided the requested documents. The primary IRB review was conducted centrally (N = 11, 61%) or locally (N = 7, 39%) and primary IRB approval was obtained after one (N = 8, 44%), two (N = 6, 33%) or three (N = 4, 23%) review rounds with a median duration of respectively 50 and 98 days until primary IRB approval. Additional IRB approval was required in 55% of countries and could increase duration to 535 days. Total duration from submission until required IRB approval was obtained was 114 days (IQR 75–224) and appeared to be shorter after submission to local IRBs compared to central IRBs (50 vs. 138 days, $p = 0.0074$).

Conclusion: We found variation in IRB procedures between and within European countries. There were differences in submission and approval requirements, number of review rounds and total duration. Research collaborations could benefit from the implementation of more uniform legislation and regulation while acknowledging local cultural habits and moral values between countries.

I BACKGROUND

A Research Ethics Committee or Institutional Review Board (collectively referred to as IRB in the remainder of this manuscript) is appointed to review research protocols to ensure their compliance with ethical standards and national laws. IRBs have an essential role in (clinical) research to protect the dignity, fundamental rights, safety, and well-being of research participants and their formal approval is compulsory before a clinical study can start. [1] Although several international models exist to improve the harmonization of ethical principles, the functioning of IRBs are subject to national legislation and regulation, which refine their structure and function to better serve local needs and cultural preferences. [2-3] Approval of research protocols submitted to IRBs is subject to these differences, which may complicate the conduct of international research.

Managing variations in IRB procedures is important because of the increasing number of research initiatives which involve multiple European Union (EU) Member States. [4-6] Variation could be improved by harmonization of European law, which is the process of creating uniformity in laws, regulations and practices between countries. Regarding research and IRB procedures, lack of procedural harmonization 'leads to a complex and uncertain framework for ethical review and for participant information consent, resulting in numerous inefficiencies in observational studies'. [7] Greater procedural harmonization is generally considered desirable, because it could improve quality and efficiency of healthcare research by decreasing costs, increasing statistical validity, [8-10] optimizing data management, [10] allowing choice of relevant and generalizable outcome variables, [9] promoting uniform product safety regulations [8] and minimizing waste of resources due to inefficiencies. [8]

Although most IRBs have websites that describe the local submission process and provide access to submission guidelines and forms, up to date systematic information on IRB procedures and their level of harmonization in European health-care research is scarce. We are aware of only one previous meta-analysis on IRB procedures across European countries from 2005 to 2007 that was also related to research involving acutely mentally incapacitated individuals. [4] The Collaborative European Neurotrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study is a large observational study conducted in many countries across Europe that provides a unique opportunity to assess European IRB policies and procedures. [11]

This study aims to improve the efficiency of future research initiatives by quantifying the differences in IRB procedures through analyzing the procedural details, problems and challenges that researchers encountered in obtaining IRB approval for the general research protocol of the CENTER-TBI study.

II METHODS

2.1 Study setting

The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI, www.center-tbi.eu) Core study is a prospective observational study on traumatic brain injury (TBI), which was conducted between December 2014 and December 2017 in 63 neurotrauma centers across Europe and Israel. [11-12] The study included patients with TBI of all severities, and aims to improve characterization of TBI, in order to facilitate the development of precision medicine approaches and to identify best practices by using a comparative effectiveness research (CER) approach. [11-13] In the context of the project highquality Personal Health related Data (PHD) were collected with repositories for neuro-imaging, DNA, and serum biomarkers. Prior to the study start and collection of clinical data, a uniform CENTER-TBI research protocol including all relevant documents was sent to all responsible IRBs to ensure its legal, ethical and statistical soundness and to obtain IRB approval.

A total of 68 centers from 19 countries initially submitted applications for IRB approval. Because this article focuses on IRB approval in Europe, two centers from Israel were excluded from our analysis. The 66 center that participated in this present study are from Austria (N = 2), Belgium (N = 5), Denmark (N = 2), Finland (N = 2), France (N = 7), Germany (N = 4), Hungary (N = 3), Italy (N = 8), Latvia (N = 3), Lithuania (N = 2), the Netherlands (N = 7), Norway (N = 3), Romania (N = 1), Serbia (N = 1), Spain (N = 4), Sweden (N = 2), Switzerland (N = 1), and the United Kingdom (UK) (N = 9). Sixty-one European centers were initiated and actively enrolled patients in the study.

2.2 Data collection and administration

All IRB submission documents, communication records and approval documents were collated per center by the Contract Research Organization, ICON plc (ICON), directly after final approval of IRBs. [14] ICON is a global company operating in the healthcare industry that was responsible for the clinical monitoring of CENTER-TBI data. The received IRB documents were obtained in 15 different languages (Danish, Dutch, English, Finnish, French, German, Hungarian, Italian, Latvian, Lithuanian, Norwegian, Romanian, Serbian, Spanish, and Swedish) and were partly translated before analysis. The authors contacted the principle investigators to obtain additional information to minimize the amount of unclear or missing data. Identifiable information was deleted to protect the privacy of stakeholders. This resulted in a final set of documents, that was analyzed for this study.

2.3 Analyses

We assessed the IRB review procedures by using the final set of documents and aimed to answer the following research questions in order to evaluate differences in obtaining IRB approval (1) Was the study considered to be observational or interventional? (2) Was the research protocol to be submitted to a central IRB or local IRB for primary IRB review and primary IRB approval? (3) Was additional IRB review required after primary IRB approval had already been obtained? If yes, to what extent? (4) How many review rounds were conducted before primary IRB approval was obtained? What were the reasons? (5) What was the time between protocol submission and obtaining the required IRB approval to start the study? The use of 'primary' in this context should be interpreted as first in an order and 'additional' as second in an order, without including a statement on importance.

To elaborate on the fifth question, we reconstructed six timeframes regarding the primary IRB review procedure: (1) time between protocol submission and primary IRB approval or first IRB reaction, (2) time between first IRB reaction and first reaction of researcher, (3) time between first reaction of researcher and primary IRB approval or second IRB reaction, (4) time between second IRB reaction and second reaction researcher, (5) time between second reaction researcher and primary IRB approval, and (6) total time between protocol submission and primary IRB approval. The existence of these timeframes naturally depended on the actual procedure. Data on any additional IRB review focused only on the duration of this particular review until the required IRB approval was obtained.

In order to assess regional variation, countries were grouped into six regions based on the United Nation geo-scheme: Baltic States (Latvia, and Lithuania), Eastern Europe (Hungary, Romania, and Serbia), Northern Europe (Denmark, Finland, Norway, and Sweden), Southern Europe (Italy, and Spain), the United Kingdom (UK), and Western Europe (Austria, Belgium, France, Germany, the Netherlands, Switzerland). [15] Incomplete data was marked 'Missing' (M) and all timeframes were reported in days.

To determine significant differences between the time from submission till approval of the research protocol between primary local IRBs and primary central IRBs, we performed a Mann-Whitney U test (continuous). Analyses were performed using R version 3.6.0. Finally, a descriptive analysis of questions, comments and answers from both IRB and researcher during the IRB review procedure was performed to summarize the problems and challenges that researchers encountered in obtaining IRB approval. IRB reactions were categorized and reported by their appearance: (1) Procedure, (2) Blood collection and biomarkers, (3) MRI, (4) Privacy and data security, (5) Other.

III RESULTS

A total of 66 neurotrauma centers from 18 countries were included in this analysis. Most centers were located in Western Europe (N = 26, 39%) and least in Eastern Europe (N = 5, 8%) and the Baltic States (N = 5, 8%). Most participating centers were from the UK (N = 9), followed by Italy (N = 8), The Netherlands and France (N = 7) (Table 1). In all countries the local principal investigators were responsible to submit the general CENTER-TBI research protocol for IRB review and IRB approval.

Table 1 Baseline study information

Region	Country	Centers (N)	Central or local IRB review	IRB decision on study type
Baltic States		5		
	Latvia	3	Local ^a	Observational
	Lithuania	2	Local	Observational
Eastern Europe		5		
	Hungary	3	Central	Interventional
	Romania	1	Local	Observational
	Serbia	1	Local	Observational and Interventional
Northern Europe		9		
	Denmark	2	Central	Observational
	Finland	2	Central	Observational
	Norway	3	Central	Observational
	Sweden	2	Central	Observational
Southern Europe		12		
	Italy	8	Central	Observational
	Spain	4	Local	Observational
United Kingdom		9		
	United Kingdom	9	Central ^b	Observational
Western Europe		26		
	Austria	2	Local	Observational
	Belgium	5	Central	Observational
	France	7	Central	Interventional
	Germany	4	Central	Observational
	Netherlands	7	Central	Observational with diagnostic interventions
	Switzerland	1	Local	Observational

^a Latvia has a local review procedure, but, after approval had been obtained for the first center, other centers did not require additional approval.

^b In the UK, the research protocol had to be submitted to an external national committee that was not associated to the submitting center. After primary approval by this national committee, all centers (including the submitting center) required additional IRB approval.

3.1 Observational or interventional

The majority of countries (N = 14, 78%) considered the study to be observational, while others judged it to be observational with diagnostic interventions (The Netherlands), interventional (France, Hungary) and observational and interventional (Serbia) (Table 1).

3.2 Primary central or primary local IRB review

Primary IRB review started directly after protocol submission and was considered ‘central’ when submitted to a central institution or an institution that was part of a national network (N = 11, 61%). There were three options: (1) Primary central IRB approval had a national impact and applied to all participating centers within a country, without the need for additional IRB review (N = 5; Denmark, Finland, France, Norway, Sweden). (2) Primary central IRB approval only allowed study start in the research centers associated with the approving IRB. Other participating centers required approval after an additional extensive local IRB review. This involved the re-evaluation of the entire protocol and applicable ethics (N = 4; Belgium, Germany, Hungary, Italy). (3) Primary central IRB approval only allowed study start in the research centers associated with the approving IRB. Other participating centers required additional approval after marginal local IRB review, mainly assessing local feasibility (N = 2; UK, The Netherlands) (Figure 1).

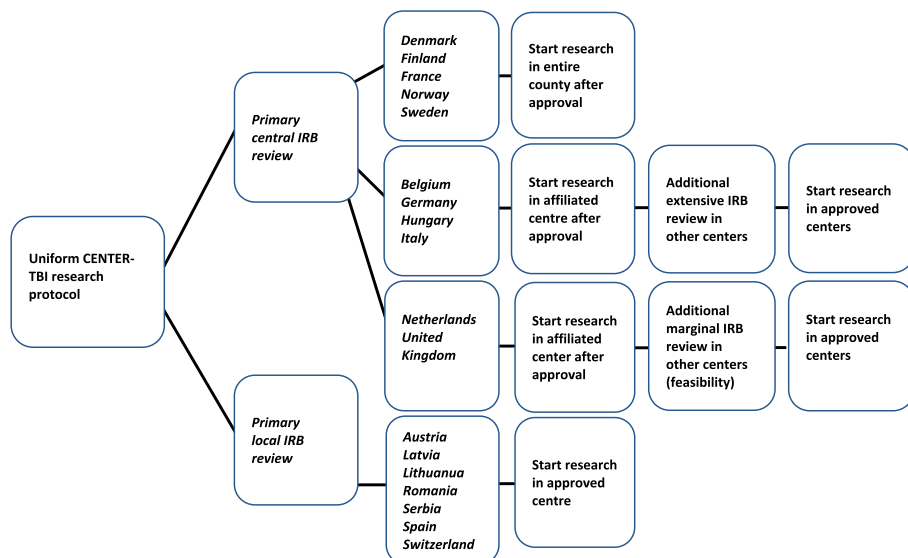


Figure 1 Flowchart of IRB review and approval processes in the CENTER-TBI study. This figure shows an overview of the different IRB review and approval processes in the CENTER-TBI study. IRB; Institutional Review Board.

Primary IRB review was considered 'local' when the protocol was submitted to an independent 'local' IRB. Obtained primary local IRB approvals only applied to the associated research centers and allowed study start without any additional requirements (N = 7; Austria, Switzerland, Spain, Lithuania, Latvia, Romania, Serbia). Primary local IRB review could be performed simultaneously in each independent IRB (Figure 1).

For every protocol submission, there were two outcome options after IRB review: (1) the required (primary or additional) IRB approval had been obtained and the study could start, or (2) researchers were asked to answer questions or make protocol changes, which was followed by an extra IRB review round. This process varied between IRBs and was repeated until the required IRB approval was eventually obtained. None of the submissions in this study were rejected.

3.3 IRB review rounds

Eight countries (44%), including all countries from Eastern Europe and the Baltic State, obtained primary IRB approval in the first round after submission, while six countries (Austria, Belgium, France, Finland, Spain and UK) required one extra review round and four countries (Denmark, Germany, Norway and Sweden) required two extra review rounds (Figure 2). Extra review rounds were found in 73% of centers after primary central IRB submission and in 20% after primary local IRB submission.

Several IRBs commented on different aspects of the protocol: selection criteria (n = 3, 38%), patient/proxy consent (n = 4, 50%), and information forms (n = 3, 38%). Also, specific questions were asked on possible nonstandard care factors in particular MRI scans (N = 4), blood sample collection (N = 4). Four questions were asked about privacy and data security, mainly related to the period after study completion. All relevant information can be found in the supplementary files.

3.4 Duration from protocol submission to IRB approval

The median time from protocol submission until the required IRB approval was obtained to start the study was 114 days (IQR 75-224). The fastest required IRB approval was obtained after one day in Serbia and Romania, whereas the longest time was found in a center in the UK (535 days). Obtaining central IRB approval (138 days, IQR: 91-229) took significantly longer ($p = 0.0074$) than obtaining local IRB approval (50 days, IQR: 29-102) (Table 2).

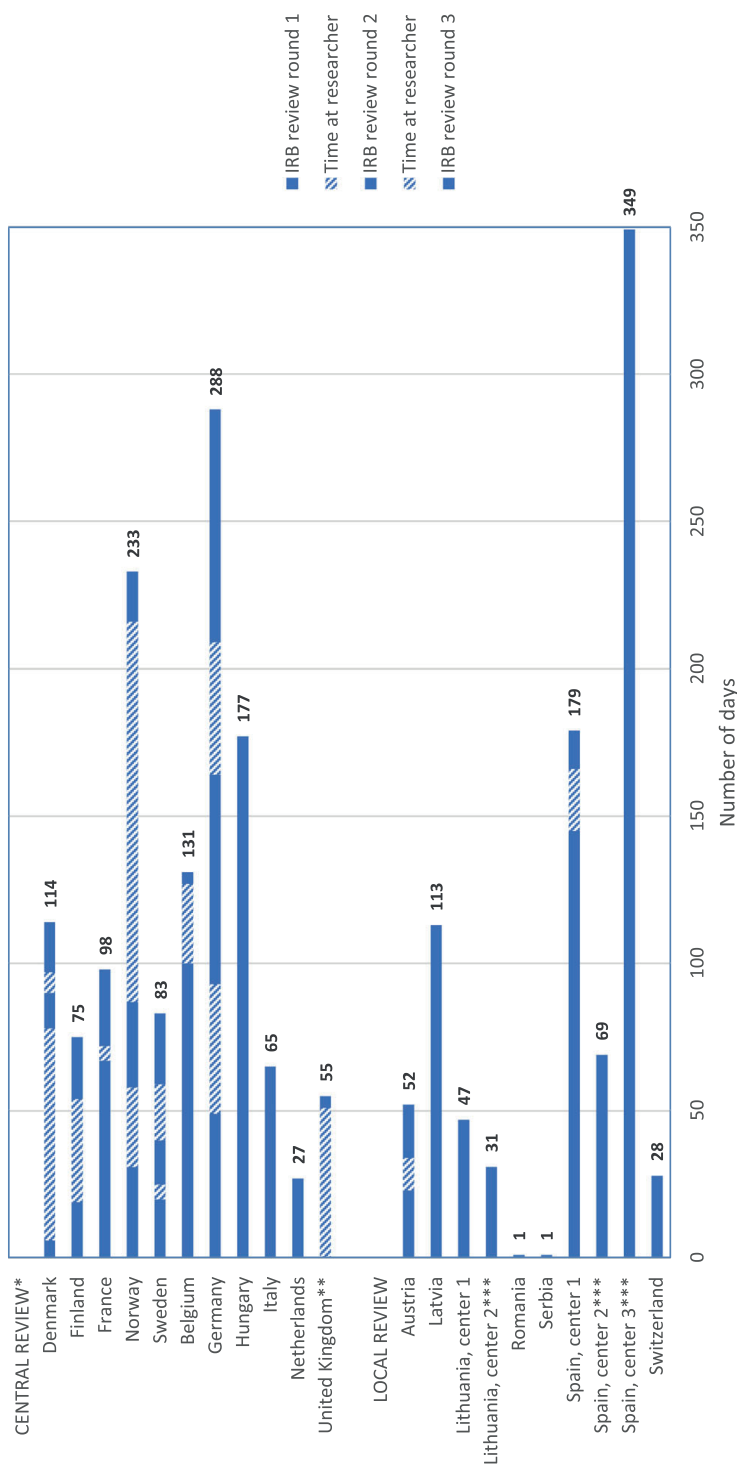


Figure 2 Detailed overview of primary IRB review rounds and duration. This figure provides a detailed overview of the number of primary local and central IRB review rounds and their duration in days.

*The number of review rounds was only reported for the initial center of each country.

**Information on the first review round was missing.

***Only the total number of days was available.

Table 2: Duration of protocol submission until required IRB approval before study start

	Duration (days)*	Centers (N)	Missing (N)
All centers	114 (75-224)	58	8
Local review	50 (29-102)	10	4
Central review	138 (91-229)**	48	4
- Central (1)	98 (94-114)	16	0
- Central (2)	189 (140-270)	17	3
- Central (3)	104 (62-224)	15	1

*Duration was reported in median number of days (IQR).

**Group difference between local and central review were significant ($P=0.0074$, Mann-Whitney U).

Local review: Obtained primary local IRB approvals only applied to the associated research centers and allowed study start without any additional requirements.

Central (1): Primary central IRB approval with national impact, applying to all center within a country, without the need for additional local IRB review.

Central (2): Primary central IRB approval only allowed study start in the research centers associated with the approving IRB. Other participating centers required approval after additional extensive local IRB review.

Central (3): Primary central IRB approval only allowed study start in the research centers associated with the approving IRB. Other participating centers required approval after additional marginal local IRB review.

In Norway and Denmark, the majority of time from submission to primary central IRB approval was spent by researchers (67 and 69%, respectively), while in France (95%) and Hungary (71%) most time was consumed by IRBs. Regarding primary local IRB submissions, researchers only accounted for 12% of time in Spain and 21% in Austria (Figure 2).

Additional IRB review rounds after primary central IRB review were required in 55% of countries. An additional marginal (feasibility) review had a median duration of 104 days (IQR: 62-224), whereas an additional extensive IRB review took 189 days (IQR: 140-270) (Table 3).

Variation between centers within countries was least in Lithuania (31 to 47 days), Germany (288 to 312 days), Belgium (131 to 155 days), and Hungary (177 to 204 days), compared to Spain (69 to 349 days), the Netherlands (27 to 224 days), the UK (58 to 535 days), and Italy (65 to 288 days) (Table 3).

Table 3: Duration from submission to required IRB approval before study start per country and study center

Country	Central or local IRB review	Duration in days								
		Centre								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Denmark	Central (1)	114	114							
Finland	Central (1)	75	75							
France	Central (1)	98	98	98	98	98	98	98		
Norway	Central (1)	233	233	233						
Sweden	Central (1)	83	83							
Belgium	Central (2)	131	138	141	257	M				
Germany	Central (2)	288	296	312	M					
Hungary	Central (2)	177	200	204						
Italy	Central (2)	65	70	139	141	155	261	273	288	
Netherlands	Central (3)	27	46	91	209	223	224	M		
United Kingdom*	Central (3)	58	61	63	84	104	157	229	282	535
Austria	Local	52	M							
Latvia	Local	113	M	M						
Lithuania	Local	31	47							
Romania	Local	1								
Serbia	Local	1								
Spain	Local	69	179	349	M					
Switzerland	Local	28								

Central (1): Primary central IRB approval with national impact, applying to all center within a country, without the need for additional local IRB review to start study.

Central (2): Primary central IRB approval only allowed study start in the research centers associated with the approving IRB. Other participating centers required approval after additional extensive local IRB review to start study.

Central (3): Primary central IRB approval only allowed study start in the research centers associated with the approving IRB. Other participating centers required approval after additional marginal local IRB review to start study.

*In the UK, the research protocol had to be submitted to an external national committee not associated to the submitting center. After primary approval by this national committee, all centers required additional IRB approval.

Local review: Obtained primary local IRB approvals only applied to the associated research centers and allowed study start without any additional requirements.

M = Missing.

IV DISCUSSION

This study shows variation in IRB procedures between and within European countries, indicating a lack of uniform legislation and regulation, or inconsistencies in how such legislation or regulation were implemented. In some countries, a primary central IRB approval was sufficient for study initiation, while others required an additional IRB review at the participating site. Also, the number of review rounds, duration until IRB approval, and the nature of questions and comments from the IRBs varied. Not all IRBs considered the study to be observational, demonstrating a different way of understanding the study.

The apparent lack of integration and harmonization in this context suggests that the efficiency of European research collaborations could benefit from improving knowledge on the existing variation in procedures, inefficiencies and differences in value systems between and within countries.

The duration from protocol submission to required IRB approval was highly variable and ranged from one day up to nearly one year. In literature, differences between IRB procedures were also reported and IRB review durations varied from weeks to several months. [4,16] The difference in total duration between primary central and primary local IRB approval could respectively be overestimated and underestimated by the short primary IRB review times in Serbia and Romania and the missing data of the first review round for the UK. The difference is not necessarily related to the number of review rounds, but might be more explained by the reason and nature (primary central/local review or extensive/ marginal additional local review) of the extra review round(s), the accompanying amount of work and the working speed of both IRB and research team. The influence of the latter was substantiated by our data as responding to questions from the IRB seemed to account for an important part of time in several countries (e.g. Denmark and Norway), while the majority of time in other countries (e.g. Belgium, Spain and France) was accounted for by the time taken in primary evaluation by IRBs. The exact reasons for these ‘delays’ could however not be derived from our data and deserves further study. They might be caused by the difficulty of requirements or questions, although, according to the communication records, IRBs mainly requested extra explanation of research procedures. Based on the IRB information requests in this study, special attention should be given to the description of inclusion criteria, informed consent procedures, patient information forms, non-standard care procedures, privacy and data security. A quick response by investigators and agreeing on a maximal turnover time of 1 month to 2 months for IRBs could already minimize substantial delay. This is also in correspondence with literature, where IRB turnover time targets range from 30 to 60 days. [16-17]

The question whether CENTER-TBI was an observational or an interventional study did not appear to be a clear explanation for differences in number and duration of review rounds. Interventional studies are generally subject to a more extensive review process, where observational study reviews may be more marginal. Nonetheless, duration was short in France and long in the UK. CENTER-TBI is registered as an observational study, in which ‘the investigator is not acting upon study participants, but instead observing natural relationships between factors and outcomes’. [18] Two IRBs considered the study to be purely interventional. Interventional studies are studies ‘where the researcher intercedes as part of the study design’. [18] An explanation for this opposing classification

is that the IRBs did and did not consider the following procedures to be standard-of-care: (1) Different amounts of additional blood draws at presentation and follow-up. (2) Neuropsychological assessments and outcome questionnaires up to a 24-month follow-up. (3) Additional MRIs at sites participating in the MRI sub-study.

Extra work without clear benefits delays projects and should be avoided when possible. An additional IRB review after primary central IRB approval is usually double work and could result in an extra delay of weeks to more than a year, without always having clear benefits over the already obtained primary approval. [16] Cancelling potentially unnecessary (extensive) additional IRB review procedures could not only reduce turnover time, but also reduce costs. The exact costs of European IRB review procedures are unfortunately unknown, but the direct costs of an IRB review and approval in the US have been calculated to be \$107.544 (\$82.610 in IRB fees and \$24.934 in labor). [19]

Delays in obtaining IRB approval not only adversely affect study initiation, but are also associated with several other risks. Long procedures with many feedback rounds will delay study start, frustrate researchers and might even endanger meeting subsidiary demands. Researchers might attempt to speed up the process by changing the protocol or submitting the protocol to IRBs that are considered to be less strict but able to process the submission the quickest. This does not necessarily serve primary research objectives and might even hamper quality and generalizability of study results.

Optimization of IRB review procedures is urgently needed as multinational collaborations in healthcare research are increasing and even promoted by multiple European research grant. [5,6,20] Harmonization and adequate implementation of regulatory and ethical standards between European countries could improve the present situation. [7,21] The EU already aims to freely cooperate across borders by defining common standards and removing legal obstacles, but true harmonization of Member State laws in a research context has clearly not been established yet. [20-23] For example, the General Data Protection Regulation (GDPR) aimed to ensure a fair and transparent processing of personal data and aimed to improve patients' control over their own data. [24] The implementation and use of the GDPR however showed the difficulty of harmonization in the protection of the EU citizens in this context. This was especially caused by the possibility for European countries to use their own national legislation in addition to the GDPR, which does not improve the desired harmonization.

Harmonization remains a highly complex process due to variation of national regulations that are based on national customs, culture, ethics, religion and other beliefs. [4] Harmonization of laws is designed to incorporate different legal systems under a basic

framework. To overcome the highly complex process of harmonization in the area of research, it has been suggested to combine similarities between legislations and regulations of countries under a basic framework like a European research directive. A framework should acknowledge these local cultural or religious beliefs, as disregarding them is neither feasible nor desirable. While the desirable goal of harmonizing regulation will certainly benefit research in the future, both IRBs and researchers will have to put in efforts until that time. IRBs can accelerate the turnover by only requiring central IRB approval and researchers should respond quicker and more comprehensively to questions from IRBs, preventing the repetition of questions.

4.1 Strengths and limitations

The CENTER-TBI study provides a unique opportunity to provide comprehensive insight in the procedural differences between European IRBs. The study benefits from its large size and because the data acquisition process increased the quality and completeness of documents. Despite the quality of the documents, results were still dependent on the recorded information. Therefore, we could not always identify causal factors for variation, which is something to look for in future initiatives. The data on IRB review procedures in an observational study conducted with mentally incapacitated patients in neurotrauma centers might not be generalizable for other research settings.

V CONCLUSION

This study shows variation between IRB procedures across Europe, which pose major challenges to large European research collaborations. Differences are likely caused by the lack of harmonization, integration and implementation of national legislations and regulations. To optimize efficiency for multinational European studies in context of obtaining IRB approval, the encountered differences and inefficiencies should be studied further and policymakers should evaluate the opportunities to optimize regulatory harmonization, while acknowledging the boundaries of national sovereignty and local cultural preferences.

VI REFERENCES

1. Steering Committee on Bioethics, Council of Europe. Guide for Research Ethics Committee Members, revised version 3 December 2010. [www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/ Guide/Guide_EN.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/Guide/Guide_EN.pdf) [Accessed 3 Sept 2019]
2. Emanuel, et al, The Oxford textbook of clinical research ethics (Publisher: Oxford: Oxford University Press, Reprint edition 2011)
3. World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44783/9789241502948_eng.pdf;jsessionid=0CC3C3EA5BABF39889211B2E3B4AA76B?sequence=1 [Accessed 3 Sept 2019]
4. A Tridente, et al, 'Methodological challenges in European ethics approvals for a genetic epidemiology study in critically ill patients: the GenOSept experience' (2019) *BMC Medical Ethics* 20, p.30ff
5. Innovative Medicine Initiative, IMI mission and objectives, www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives [Accessed August 3, 2019]
6. European Commission, Horizon 2020 - The Framework Programme for Research and Innovation, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011DC0808&from=EN> Published 2011 [Accessed September 3, 2019]
7. H Urushihara, et al, 'Bridge the gap: the need for harmonized regulatory and ethical standards for postmarketing observational studies' (2017) *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 26, p.1299-1306
8. L Aledort, 'Harmonization of clinical trial guidelines for assessing the risk of inhibitor development in hemophilia a treatment' (2011) *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9(3), p.423-427
9. D Oliver, 'Harmonisation of research outcomes for meaningful translation to practice: the role of Core outcome sets and the CROWN initiative' (2018) *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics Gynaecology*, 58, p.15-16
10. K Bowles, et al, 'Conducting research using the electronic health record across multi-hospital systems: semantic harmonization implications for administrators' (2013) *The Journal of Nursing Administration* 43, p.355-360
11. A Maas, et al, 'Collaborative European NeuroTrauma effectiveness research in traumatic brain injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study' (2015) *Neurosurgery* 76, p.67-80
12. E Steyerberg, et al, 'Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study' (2019) *Lancet Neurology* 18, p.923-934
13. M Nossen, et al, 'Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: provider profiles of European Neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study' (2016) *PLoS One* 11(8), e0161367
14. ICON plc., www.iconplc.com. [Accessed August 8, 2019]
15. United Nations, Standard country or area codes for statistical use (M49), <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>, Published 1999 [Accessed September 5, 2019]
16. A Mascette, et al, 'Are central institutional review boards the solution? The National Heart, Lung, and Blood Institute working Group's report on optimizing the IRB process' (2012) *Academic Medicine* 87, p.1710-1714
17. P Adams, et al, 'Is your ethics committee efficient? Using "IRB Metrics" as a self-assessment tool for continuous improvement at the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand' (2014) *PLoS ONE* 9(11), e113356

18. M Thiese, 'Observational and interventional study design types; an overview' (2014) *Biochemia Medica* 24(2), p.199-210
19. B Ravina, et al, 'Local institutional review board (IRB) review of a multicenter trial: local costs without local context' (2010) *Annals of Neurology* 67(2), p.258-260
20. European Union. Consolidated version of the treaty on the functioning of the European union [2012]. OJ C326/47
21. C Henshall, et al, 'Interactions between health technology assessment, coverage, and regulatory processes: emerging issues, goals, and opportunities' (2011) *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 27(3), p.253-260
22. European Union. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General data Protection Regulation) [2016] OJ L119/1
23. European Commission, The European Union, 'What it is and what it does.' (Publisher: Luxembourg: Publications Office of the European Union 2018)
24. M Timmers, et al, 'Will the Eu data protection regulation 2016/679 inhibit critical care research?' (2019) *Medical Law Review* 27, p.59-78

VII SUPPLEMENTARY INFORMATION

Supplementary Table 1: Overview of different types of IRB reactions

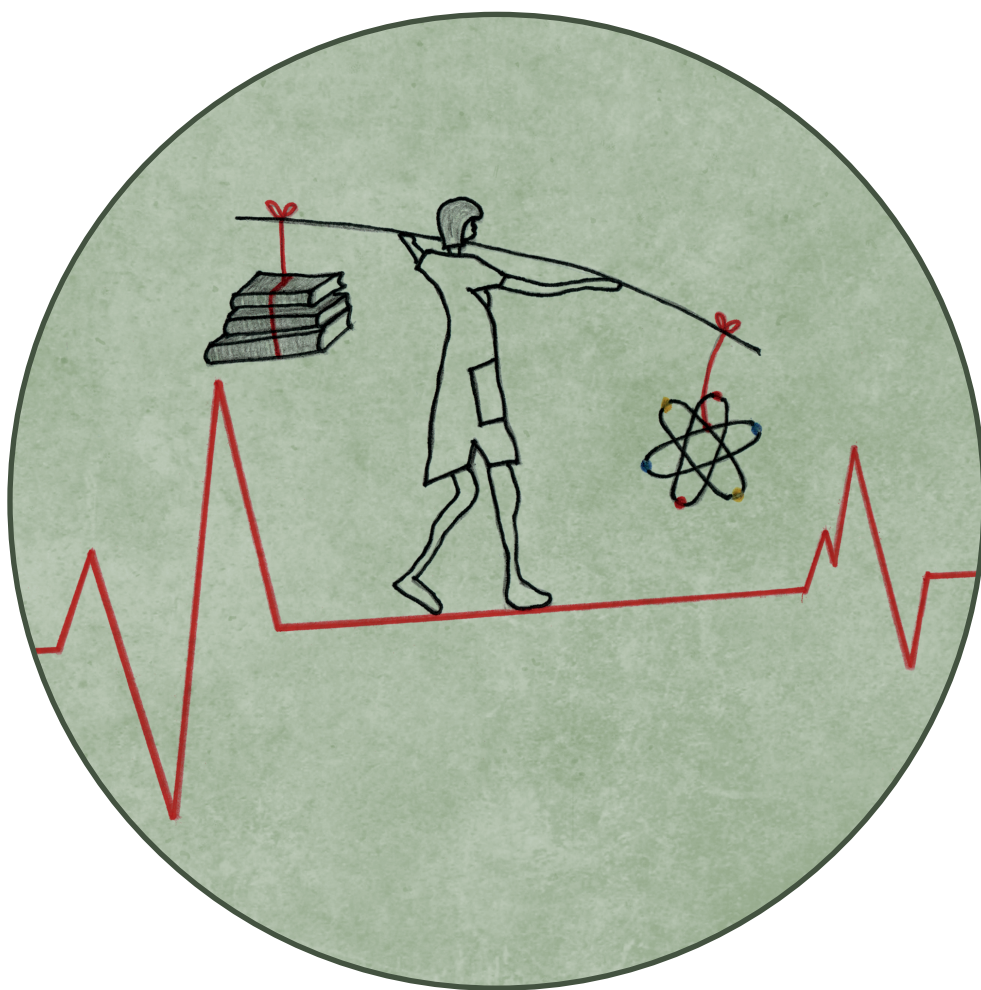
Types of feedback	First review round N =10 (%)	Second review round N = 5 (%)
Procedure	8 (80)	2 (40)
Blood collection and biomarkers	5 (50)	1 (20)
MRI	5 (50)	0 (0)
Privacy and data security	4 (40)	0 (0)
Other or unknown	1 (10)	2 (40)

Supplementary File 2: Translated examples from communication records

Types of feedback	Examples of feedback
Procedure	IRB of country A: <i>'Indicate how much blood is collected at which time intervals, how many MRI examinations take place at which intervals, which tests and questionnaires must be completed how many times, the time required for study participation to be specified. The MRI examination should be described, if a contrast agent is used, this should be indicated, including the resulting risks. It is necessary to provide an overview of which patients' data are stored.'</i> IRB of country B: <i>'The committee's reason for postponing final evaluation of the application was mainly directed at the planned inclusion of children, as well as some uncertainties related to the planned genetic studies and, if any, reuse of the material in other studies.'</i>
Blood collection and biomarkers	Researcher of country C <i>'In all patients, blood samples will be extracted through routine laboratory tests as well as standard clinical procedures. For the purposes of the study, all patients of all strata will obtain 19 ml extracted within 24 hours of the lesion, of which 9 ml will be for biomarker analysis and the other 10 ml will be for genetic analysis. The amount of blood that is extracted for the purposes of the research will not exceed 20 ml any day. The donation of sample does not imply any extra expense for the patient (or their legal representative).'</i> IRB of country D <i>'Without the written consent a blood sample for the study could be taken in conjunction with other blood samples taken for normal care. (...) The requirement makes it impossible to conduct an acute phase of blood samples from critically ill patients, which is not in the interests of the investigators. If this is not the case, it is not possible to initiate the study in full (including a blood sample) only after written consent.'</i>

Supplementary File 2: Translated examples from communication records (*continued*)

Types of feedback	Examples of feedback
MRI	IRB of country E <i>'The collection of data on children who are taking MRI, can be considered as a non-intervention registration / quality assurance study, as long as the MRI is part of the normal treatment practice. Taking MRI additional to normal care cannot be approved as far as sedation is needed because the sedation itself can cause disadvantages and risks to the children. (...) Parents has to be informed that their child cannot enter the trial if the child need sedation during the MRI. The protocol has to outline the reasons for the inclusion of such participants in the MRI. There has to be available participant information for this group.'</i> Researcher of country F <i>'About healthy research participant: Healthy volunteers are necessary to obtain reference values. Diffusion values are required for the advanced analysis of Diffusion Tensor Images. The total inclusion is limited to nine healthy volunteers. They are invited to undergo the MRI on a completely voluntary basis. The volunteers must be in the 18-65 age group. They will be informed in advance about the chance of discovering chance findings and can indicate whether they want to be informed of this or not.'</i>
Privacy and data security	IRB of country A <i>'Participants must be informed where the samples are stored and who (person or holder) is responsible for the storage and destruction of the samples. (...) It should be clarifying whether the samples are (in fact completely) anonymization, pseudonymization (encryption) participants can request that their samples be destroyed if they withdraw from the study. (...) The transfer of the samples to third parties, and in particular to partners from the industry, must be specified in more detail - at least the participants must be informed how they can always find out to whom their samples have been forwarded.'</i> Researcher of country C <i>'The patient is informed of how their anonymous data will be stored safely, in accordance with good research practices. The patient is informed of how to proceed with the blood samples processed and transferred to these blood repositories. "The data obtained from the study will have all the personal identification information removed and transferred to a central repository where it will be analyzed to answer the research questions that are part of the CENTER-TBI. This anonymous data will be stored safely for a minimum of 6 years and possibly indefinitely in a secure data file in accordance with good research practices. The CENTER-TBI study will end in 2020. We plan to keep these blood and data repositories as a legality for future research. If this is not possible, we will seek to have the approval of responsibility to maintain the repositories to one of the research organizations in Europe to combine with other similar collections. If this is not possible, the residual samples and data will be destroyed."'</i>



Informed consent procedures

Original title:

Informed consent procedures in patients with an acute inability to provide informed consent: Policy and practice in the CENTER-TBI study

Roel P.J. van Wijk*
Jeroen T.J.M. van Dijck*
Marjolein Timmers
Ernest van Veen
Giuseppe Citerio
Hester F. Lingsma
Andrew I.R. Maas
David K. Menon
Wilco C. Peul
Nino Stocchetti
Erwin J.O. Kompanje

The CENTER-TBI investigators and participants

*contributed equally to the study.

Journal of Critical Care,
Vol. 59, pp. 6–15 (2020) October; doi:10.1016/j.jcrc.2020.05.004
Published: online 25 May 2020

Keywords: Informed consent, Traumatic Brain Injury, Ethics, European Union.

ABSTRACT

Purpose: Enrolling traumatic brain injury (TBI) patients with an inability to provide informed consent in research is challenging. Alternatives to patient consent are not sufficiently embedded in European and national legislation, which allows procedural variation and bias. We aimed to quantify variations in informed consent policy and practice.

Methods: Variation was explored in the CENTER-TBI study. Policies were reported by using a questionnaire and national legislation. Data on used informed consent procedures were available for 4498 patients from 57 centres across 17 European countries.

Results: Variation in the use of informed consent procedures (policy) was found between and within EU member states. Proxy informed consent (N=1377;64%) was the most frequently used type of consent in the ICU, followed by patient informed consent (N=426;20%) and deferred consent (N=334;16%). Deferred consent was only actively used in 15 centres (26%), although it was considered valid in 47 centres (82%).

Conclusions: Alternatives to patient consent are essential for TBI research. While there seems to be concordance among national legislations, there is regional variability in institutional practices with respect to the use of different informed consent procedures. Variation could be caused by several reasons, including inconsistencies in clear legislation or knowledge of such legislation amongst researchers.

I BACKGROUND

Patient informed consent is one of the basic principles underpinning clinical research. Patients have the right to be informed about a proposed study and should have the opportunity to make an autonomous decision on study participation. It is however impossible to obtain patient informed consent from patients with an acute inability to provide informed consent due to an acute illness such as traumatic brain injury (TBI). [1] Research with TBI patients is however essential to optimize treatments and improve patient outcome. Therefore, several pragmatic alternatives are available in case patient informed consent could not be obtained. [2]

Proxy informed consent is the most frequently used alternative. Close family members or unrelated appointed legally authorized representatives are selected in accordance with applicable national or local regulations. These so-called proxies have the legal right to provide informed consent on behalf of the patient. [3] Proxies are however often unavailable in the acute setting or are unable to make a valid judgment for several other reasons. [4-9] This is especially complicated in emergency research where time is scarce.

To overcome this, some research settings allow an independent physician to decide on behalf of the patient. In many European countries, it is also accepted to include and randomize patients in emergency research settings without prior patient- or proxy informed consent and ask consent for study continuation later (deferred consent procedure). [3,10] Researchers can also use the so-called 'exception from consent' and 'waiver of consent' procedures, which allow study start without prior patient- or proxy informed consent without the requirement of informed consent for study continuation. [11-12]

The relative pros and cons of different informed consent procedures have led to substantial regulatory variation within and between European Union (EU) Member States and globally. [13-14] The EU has replaced the Data Protection Directive and the Clinical Trials Directive by the General Data Protection Regulation and the Clinical Trials Regulation to harmonize informed consent procedures. [3,15-17] Unfortunately, neither regulation addresses the specific situations of patients with an acute inability to provide informed consent in detail, and neither clearly differentiates between acute or chronic mental conditions. Although the General Data Protection Regulation provides for exemptions from patient informed consent procedures for observational research by leaving room for national legislation, informed consent in clinical emergency research is not mentioned in national law in 12 EU Member States. [13,17,18]

The lack of clear directions in European and national legislation may be expected to result in substantial practice variation in consent procedures for patients with an acute inability to provide informed consent. [19] The use of different informed consent procedures in international multicenter studies could cause recruitment inefficiency, non-homogenous patient inclusion, selection bias, asymmetrical randomisation, and limited external validity of study results. [20-21] Clearly, optimization of informed consent procedures and harmonization of regulations is important for future research initiatives.

The aim of this study is to inform researchers and policymakers on the use and challenges of informed consent procedures in a large prospective observational study including patients with an acute inability to provide informed consent due to TBI. Therefore, we investigated local policy and observed practice of informed consent procedures in the Collaborative-European-Neuro-Trauma-Effectiveness-Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study. [22]

II MATERIALS AND METHODS

2.1 CENTER-TBI and study sample

The CENTER-TBI project includes a large prospective observational study on TBI conducted in 63 neurotrauma centres across Europe and Israel. [20-21] CENTER-TBI had a follow up period of 12 to 24 months and required extra blood samples and, in a subpopulation, MRI scans in addition to standard care. For this particular study, we excluded four centres with low inclusion rates (<five patients) and 2 centres from Israel, because we focussed on European centres. All remaining centres (N=57) from 17 European countries obtained IRB approval and were analyzed (Supplementary Table 1).

2.2 Policy: Provider Profiling and national legislation

Investigators of each study center completed “Provider Profiling” questionnaires prior to recruitment to the CENTER-TBI Core study. The questionnaires aimed to characterize general healthcare processes and, specifically for this present study, the use of informed consent procedures (Supplementary File 1). These questions were about the acceptance and use of informed consent procedures in general and not specifically for the CENTER-TBI study. The question mentioning the ‘deferred consent/waiver of consent’ alternatives was used to assess the possibility of study start without prior informed consent in emergency research and was named deferred consent in this article. Answers explicitly represent a general consensus at the centres, rather than an individuals’ preference, in an attempt to capture the actual policy of all study centres. Responses were collected

and stored by using a secure online database (QuesGen Systems Incorporated, Burlingame, CA, USA). [23] Detailed information on the provider profiling questionnaires has been published previously. [24] An additional analysis of national regulations that were applicable at the time of study was performed and compared with the results of the questionnaire and actual observed informed consent procedures. [13]

2.3 Practice: CENTER-TBI Core study

The CENTER-TBI Core study (clinicaltrials.gov NCT02210221; RRID: SCR_015582) was conducted between December 2014 and December 2017. [25] Enrolment criteria were a clinical diagnosis of TBI, indication for CT-scanning, and presentation to study centre within 24h of injury. Approval from an IRB or any other appropriate ethics review body was obtained by all centres and informed consent procedures followed local and national requirements. On enrolment, patients were differentiated by care pathway: ER stratum (discharged from emergency room), Admission stratum (hospital ward), and ICU stratum (admission to the intensive care unit (ICU)). For this study, informed consent practice was pragmatically observed in the ICU stratum (N=2137) of CENTER-TBI, since we focussed on patients with an acute inability to provide informed consent. The presence of the inability to provide informed consent was very unlikely in patients from the ER and Admission stratum because nearly all sustained mild TBI and provided informed consent themselves.

Clinical data included details on the type and time of informed consent and were collected and de-identified using a web-based electronic case report form (QuesGen) and stored on a secure database, hosted by the International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF; www.incf.org) in Stockholm, Sweden. [26]

2.4 Analyses

Data (Version 1.0, released: 01/11/2018) was extracted via the custom-made data access tool Neurobot (<http://neurobot.incf.org>), developed by INCF. Descriptive statistics were used to obtain frequencies and percentages. For analysis of potential differences between regions we grouped countries into six regions based on the United Nations geo-scheme (Supplementary Table 1). [27] Due to the agreed anonymity of participating sites, it was not always possible to display all differences between countries, as some countries have only 1 or 2 participating sites. Potential differences between centres in one country were analyzed in countries with three or more participating centres. Analyses were performed using R version 3.6.0.

III RESULTS

All 57 participating centres completed the provider profiling questionnaire. The majority was completed by principal investigators and medical professionals (N=20), IRB members (N=15), and staff members (N=13) (Supplementary Table 2). Most centers were academic hospitals (91%) with a designation as Level I trauma centre (68%). Thirty (53%) centres had a department of medical ethics and 28 (49%) had extensive neurotrauma research experience, with five or more research applications over the previous five years (Supplementary Table 3).

3.1 Policy

Alternatives for patient informed consent were widely accepted (Table 1 & Figure 1). Most IRBs allowed the use of proxy informed consent (79%) for acutely mentally incapacitated patients, while consent by an independent physician was less frequently allowed (37%). The majority of centers considered deferred consent (82%) for emergency research to be a valid alternative.

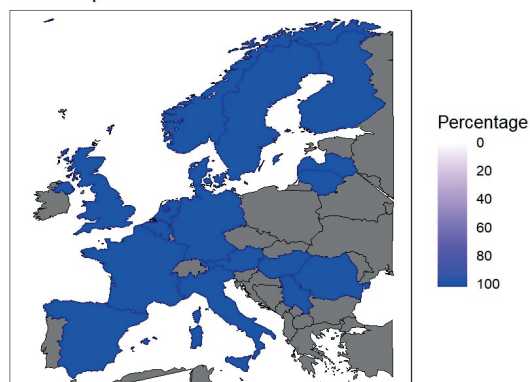
Table 1: Number of study centres (%) that allow the use of an informed consent procedure in acutely mentally incapacitated patients

Informed consent procedure	Yes N (%)	No N (%)	Unknown N (%)
Proxy informed consent	45 (79)	11 (19)	1 (2)
Consent by an independent physician	21 (37)	30 (53)	6 (10)
Deferred consent	47 (83)	7 (12)	3 (5)

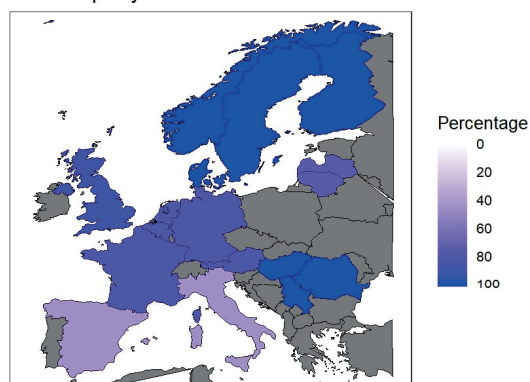
Substantial variation in informed consent policies was noted between regions in Europe. All centres in Northern and Eastern Europe reported prior proxy informed consent to be valid (100%), in contrast to centres in The Baltic States (75%), Southern Europe (45%), the United Kingdom (UK) (89%) and Western Europe (81%). Regarding Southern Europe, especially Italian centers (62%) reported proxy informed consent to be invalid (Supplementary Table 4).

Acceptance of consent by an independent physician was lower (37%) and variable across European regions (Figure 1 & Supplementary Table 4). It was especially considered valid in Germany (100%), the UK (89%), and Spain (67%). None of the centers from The Netherlands, Italy and Norway reported this alternative to be valid, while other countries were inconsistent (Supplementary Table 5).

POLICY patient informed consent allowed



POLICY proxy informed consent allowed



POLICY deferred consent allowed

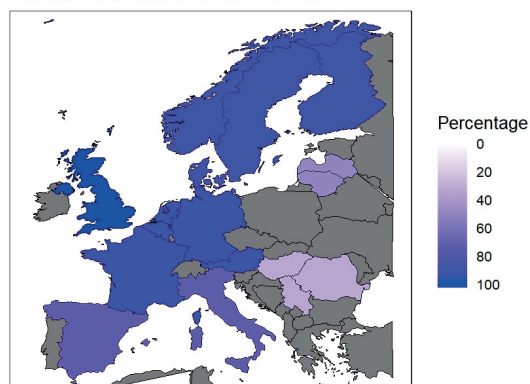


Figure 1 Reported policy on types of consent in acutely mentally incapacitated patients in Europe.

*Percentage of centres in one country that allow the type of consent in the questionnaire.

The use of the deferred consent procedure was reported valid by most centers in most regions, except Eastern Europe (Supplementary Table 4). When reported valid, it was mostly regulated by IRB approval (N=36) or by law (N=11). Of countries with >3 centres, all mentioned that the procedure was valid (Supplementary Table 5).

3.2 Practice

3.2.1 Overall practice

All participating centres (N=57) included 4498 patients. Most patients were admitted to the ICU stratum (N=2137;48%) followed by the Admission stratum (N=1517;34%) and the ER stratum (N=844;19%). Overall, patient informed consent (N=2497;56%) was the most frequently used type of consent, followed by proxy informed consent (N=1635;36%) and deferred consent (N=366;8%). The use of patient informed consent was lower for patients requiring ICU admission (N=426;20%) compared to patients requiring admission to the ward (N=1266;83%) (Table 2).

Table 2: Number of patients (%) and type of used informed consent procedure per stratum in the CENTER-TBI study

Consent type Stratum	ER (N=844, 19%)	Admission (N=1517, 34%)	ICU (N=2137, 48%)
Patient informed consent (N=2497, 56%)	805 (95)	1266 (83)	426 (20)
Proxy informed consent (N=1635, 36%)	35 (4)	223 (15)	1377 (64)
Deferred consent (N=366, 8%)	4 (0.5)	28 (2)	334 (16)

3.2.2 Practice in ICU stratum

Proxy informed consent (N=1377;64%) was the most frequently used type of consent in the ICU, followed by patient informed consent (N=426;20%) and deferred consent (N=334;16%) (Table 3). Proxy informed consent was most frequently used in the UK (96%), Southern Europe (80%) and The Baltic States (76%), and less frequently in Northern (56%) and Western Europe (49%). In contrast, deferred consent was most frequently used in Northern (19%) and Western Europe (25%) but infrequently in the UK (0.3%) and the Baltic States (3%) (Table 3). Seven countries (41%) did not use deferred consent. Austria did not use proxy informed consent, but showed the highest number of deferred consents instead (65%) (Supplementary Table 6).

Table 3: Number of patients (%) and type of used informed consent procedures in the ICU stratum per region

Answers Regions	Sample Total (N=2137)	Baltic States (N=33)	Eastern Europe (N=33)	Northern Europe (N=391)	Southern Europe (N=546)	United Kingdom (N=271)	Western Europe (N=863)
Patient informed consent	426 (20)	7 (21)	11 (33)	97 (25)	75 (14)	10 (4)	226 (26)
Proxy informed consent	1377 (64)	25 (76)	20 (61)	219 (56)	433 (79)	260 (96)	420 (49)
Deferred consent	334 (16)	1 (3)	2 (6)	75 (19)	38 (7)	1 (0.3)	217 (25)

3.2.3 Comparison of policy and practice

Proxy informed consent and deferred consent procedures are accepted by national legislation of all displayed countries (Table 4). [13,28-29] Some centers however reported proxy or deferred consent procedures to be not accepted. In addition, there was variation between accepted procedures and actually used informed consent procedures. Italy for instance reported a low rate of proxy informed consent acceptance and a high enrolment rate using proxy informed consent.

Table 4: Comparison of observed practice, national legislation and reported policy regarding informed consent procedures in the CENTER-TBI ICU stratum

Country	Patients included using patient informed consent (N (%))	Proxy informed consent procedures accepted according to national legislation? [13]	Number of centers (%) accepting proxy informed consent according to provider profiling	Patients included using proxy informed consent (N (%))	Deferred consent accepted in emergency research according to national legislation? [13]	Number of centers (%) accepting deferred consent in emergency research according to provider profiling	Patients included using deferred consent (N (%))
Belgium	71 (37)	Yes	4 (100)	122 (63)	Yes	4 (100)	0 (0)
France	25 (22)	Yes	5 (100)	90 (78)	Yes	5 (100)	0 (0)
Germany	24 (28)	Yes	2 (50)	54 (62)	Yes	3 (75)	9 (10)
Italy	34 (10)	Yes	3 (37)	279 (79)	Yes	5 (63)	38 (11)
Netherlands	68 (19)	Yes	6 (86)	154 (43)	Yes	6 (86)	137 (38)
Norway	33 (20)	Yes [28]	3 (100)	94 (58)	Yes [29]	3 (100)	36 (22)
Spain	41 (21)	Yes	2 (67)	154 (79)	Not mentioned	3 (100)	0 (0)
UK	10 (4)	Yes	8 (89)	260 (96)	Yes	9 (100)	1 (0.4)
Total	306		33	1207		38	221

When also including countries (<3 centres) that could not be displayed, the use of deferred consent in emergency situations was allowed in 10 out of 17 countries. The procedure was not mentioned in national legislation in 6 countries. In the questionnaire, 47

(82%) of the participating centres reported that it was possible to include patients with an acute inability to provide informed consent by using deferred consent. In practice, only 15 centres from seven countries were responsible for 99% (N=330) of the deferred consent cases in the ICU.

IV DISCUSSION

Patient informed consent alternatives like proxy informed consent, deferred consent and independent physician consent were widely used in the CENTER-TBI study and were essential to include ICU admitted TBI patients with an acute inability to provide informed consent. Alternatives to patient informed consent are essential in TBI research. Only 20% of ICU patients were able to provide patient informed consent. This study found substantial between and within country variation in reported accepted informed consent policies and actually used informed consent procedures. Variation could be caused by several reasons and that could indicate that either clear national or European legislation is unavailable or that knowledge of such legislation may be inconsistent amongst clinicians and researchers.

The number of patient informed consent (N=2497; 56%) observed in the CENTER-TBI core study was higher than expected. This was partly due to the large number of patients in the ER and Admission strata (>95% with mild TBI) that were able to provide informed consent (87%). In addition, many patients in the ICU stratum had mild TBI (36%). [30] This could explain the high number of patient informed consents (20%) in the ICU, but it is also possible that study personnel wrongly considered a patient to have the ability to provide patient informed consent. The CENTER-TBI study did not use or document any assessment of a patients' ability to provide informed consent. Although assessment methods are available and used in some studies, they have important limitations. [31-32] It is important that researchers formally assess the ability to provide informed consent in all patients when possible. Especially in patients with a possible episode of an acute inability to provide informed consent. This assessment should ideally be recorded in the case report form to guarantee the validity of patient informed consent.

Alternatives for patient informed consent allowed the inclusion of 80% of ICU stratum patients. Overall, proxy informed consent was the most frequently used alternative. Although it was not always reported to be an accepted informed consent policy for mentally incapacitated patients, it was an accepted procedure by all national laws. Proxies usually prefer to be involved in decision-making, but proxy informed consent has several important limitations. [33] Several studies report substantial discrepancies between

patients and proxies and conclude that proxies are poor surrogate decision-makers. [7-9,34] In addition, proxies are not always present in emergency situations, or are too overwhelmed by the stressful situation to provide valid proxy informed consent. [35-36] Researchers and clinicians should be aware of the many factors that are important in the process of informed consent. [37]

Fortunately, it was also possible to include patients by using deferred consent when it was impossible to obtain prior patient or proxy informed consent. A total of 45 centres (79%) from ten countries, according to national law, or 47 centres (82%), according to reported policies, were allowed to use this procedure. Nonetheless, only 15 centres (26%) actively (>2 inclusions) used it. There are multiple explanations for this discrepancy. First, the use of deferred consent might be accepted in national legislation, but local IRBs may not have authorised it for the CENTERTBI study. Also, the use of deferred consent is not ethically neutral and the acceptance by IRBs, healthcare providers, patients and relatives differ substantially. [38-43] Second, deferred consent was authorised as a valid, but its use was not required because proxy or independent physician consent were used. Last, it is also possible that local researchers were unaware of the possibility of deferred consent.

Current European regulations include The Data Protection Directive and the Clinical Trials Directive, which were applicable at the time when patients were included in CENTERTBI, are or will be superseded by the General Data Protection Regulation and the Clinical Trial Regulation respectively. However, since the General Data Protection Regulation does not apply to anonymized data and alternatives to patient informed consent are left to the legislation of Member States, large improvements in harmonization are not expected. [19,44] The Clinical Trials Regulation does state that patient informed consent may be deferred in some specific situation and might thereby cause an increase in the use of deferred consent. [17,45-47] There is a lack of clear regulations on emergency research in mentally incapacitated patients and lack of harmonization regarding informed consent procedures in European Neurotrauma centres. Performing multinational trials is challenging when variations in acceptance of alternatives for patient informed consent exist. [14,48] Potential issues not only include IRB processing and patient recruitment inefficiency and therefore study delay, but also non-homogenous patient inclusion, selection bias, asymmetrical randomisation, and limited external validity of study results. [20-21] Although informed consent procedures are bound by national laws, institutional regulations and cultural factors, it could be beneficial for future research initiatives to harmonize procedures and regulations.

This study has several limitations. First, the majority of the participating centres were academic centres specialized in research and neurotrauma resulting in a possible selection bias. Second, by pragmatically focusing on patients from the ICU stratum with the highest likelihood of an inability to provide informed consent, we might have missed a few patients that were included in the ER or ward stratum. Unfortunately, there was no registered formal assessment of the ability to provide informed consent that could have been used to identify patients. Third, in addition to an analysis of national laws, reported informed consent policies were based on the provider profiling questionnaire rather than on actual policies. Although most responses were provided by seniors, the discrepancies could be caused by provider profiling errors due to variable individual understanding of actual policies and/or regulations. It could however also reflect the centres' general consensus or IRB specific directives rather than national juridical policies. Fourth, it is important to bear in mind that CENTER-TBI is an observational study, although IRBs in three countries considered it to be an interventional study as blood samples were requested. Results on consent policy and practice might be different for interventional studies or randomized controlled trial. This is because the consequences of participation might be bigger and effective retrospective refusal of study participation is not possible as study interventions have already taken place. Although our data are derived from a patient population with TBI, the identified problems and insights have relevance for other conditions that could cause an inability to provide informed consent.

V CONCLUSION

Alternatives to patient informed consent are essential for studies including TBI patients with an acute inability to provide informed consent. The substantial variation in reported and used informed consent procedures in Europe could be caused by several reasons and could indicate that clear national or European legislation is unavailable or that knowledge of such legislation may be inconsistent amongst clinicians and researchers. Future research initiatives could benefit from clear and harmonized regulations for this subcategory of patients.

VI REFERENCES

1. World Medical Association, Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2018; 2019
2. C Grady, et al, 'Informed Consent' (2017) *The New England Journal of Medicine* 376, 856-867
3. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC OJ L158/1
4. M Mirr, 'Decisions made by family members of patients with severe head injury' (1991) *American Association of Critical-Care Nurses* 2, 242-251
5. F Gigon, et al, 'ICU research: The impact of invasiveness on informed consent' (2013) *Intensive Care Medicine* 39(7), 1282-1289
6. N Abramson, et al, 'Deferred Consent: A New Approach for Resuscitation Research on Comatose Patients' (1986) *Journal of the American Medical Association* 255, 2466-2471
7. A Wrigley, 'Proxy consent: moral authority misconceived' (2007) *Journal Medical Ethics* 33, p.527-531
8. M Ciroidi, et al, 'Ability of family members to predict patient's consent to critical care research' (2007) *Intensive Care Medicine* 33, 807-813
9. D Shalowitz, E Garrett-Mayer, D Wendler, 'The accuracy of surrogate decision makers: a systematic review' (2006) *Archives of Internal Medicine* 166: 493-497
10. T Jansen, et al, 'Deferred proxy consent in emergency critical care research: Ethically valid and practically feasible' (2009) *Critical Care Medicine* 37(Suppl.), 65-68
11. F and DA Department of Health and Human Services, 'Protection of Human Subjects; Informed Consent and Waiver of Informed Consent Requirements in Certain Emergency Research; Final Rules.' (1996) *Federal Register* 61(192) 51498-531
12. Administration USF and D. Sec. 50.24 Exception from informed consent requirements for emergency research. Code Federal Regulations, Title 21, Vol I, Subchapter A, Part 50, Subpart B
13. E Kompanje, et al, 'Medical research in emergency research in the European Union member states: Tensions between theory and practice' (2014) *Intensive Care Medicine* 40, 496-503
14. G van Belle, et al, 'International variation in policies and practices related to informed consent in acute cardiovascular research: Results from a 44 country survey' (2015) *Resuscitation* 91, 76-83
15. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. OJ L121/34
16. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data OJ L281/31
17. European Union. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General data Protection Regulation) [2016] OJ L119/1
18. Article 9 General Data Protection Regulation
19. M Timmers, et al, 'Will the Eu data protection regulation 2016/679 inhibit critical care research?' (2019) *Medical Law Review* 27, p.59-78

20. F Ecarnot, et al, 'Ethical challenges involved in obtaining consent for research from patients hospitalized in the intensive care unit' (2017) *Annals Translational Medicine* 5(suppl), S41
21. K Burns, et al, 'Research recruitment practices and critically ill patients. A multicenter, Cross-sectional study (The Consent Study)' (2013) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187, 1212-1217
22. A Maas, et al, 'Collaborative European NeuroTrauma effectiveness research in traumatic brain injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study' (2015) *Neurosurgery* 76, p. 67-80
23. QuesGen Systems, Inc., www.quesgen.com/ [Accessed October 8, 2019]
24. M Cnossen, et al, 'Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: provider profiles of European Neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study' (2016) *PLoS One* 11(8), e0161367
25. E Steyerberg, et al, 'Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study' (2019) *Lancet Neurology* 18, p. 923-934
26. International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF), www.incf.org/ [Accessed October 8, 2019]
27. United Nations. "Standard Country or Area Codes for Statistical Use (M49)", <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>. [Accessed October 8, 2019]
28. Article 17.6 Convention on the protection of human rights and human dignity in connection with the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine – ETS no. 164
29. Article 17.2 Convention on the protection of human rights and human dignity in connection with the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine – ETS no. 164
30. United Nations. "Standard Country or Area Codes for Statistical Use (M49)", <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/> [Accessed October 8, 2019]
31. D Johnson-Greene, 'Informed consent issues in traumatic brain injury research: current status of capacity assessment and recommendations for safeguards' (2010) *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 25, 145-150
32. KL Feng, et al, 'Comparison between a standardized questionnaire and expert clinicians for capacity assessment in stroke clinical trials' (2014) *Stroke* 45, e229-32
33. KA Barrett, et al, 'Surrogate decision makers' attitudes towards research decision making for critically ill patients' (2012) *Intensive Care Medicine* 38, 1616-1623
34. J Newman, et al, 'Surrogate and patient discrepancy regarding consent for critical care research' (2012) *Critical Care Medicine* 40, 2590-2594
35. V Shepherd, et al 'It's a tough decision': a qualitative study of proxy decision-making for research involving adults who lack capacity to consent in UK' (2019) *Age and Ageing* 48, 903-909
36. B Long, et al, 'Surrogate decision making for patients with severe traumatic brain injury' (2011) *Journal of Trauma Nursing* 18, 204-212
37. D Hall, et al, 'Informed consent for clinical treatment' (2012) *Canadian Medical Association Journal* 184(5), 533-540
38. J Topolovec-Vranic, et al, 'Deferred consent in a minimal-risk study involving critically ill subarachnoid hemorrhage patients' (2014) *Canadian Respiratory Journal* 21, 293-296
39. K Honarmand, et al, 'The deferred consent model in prospective observational study evaluating myocardial injury in the intensive care unit' (2018) *Journal of Intensive Care Medicine* 33,475-480

40. M Shamy, et al, 'Deferral of consent in acute stroke trials. Lessons from the ESCAPE trial' (2019) *Stroke* 50, 1017-1020
41. K Woolfall, et al, 'How parents and practitioners experience research without prior consent (deferred consent) for emergency research involving children with life threatening conditions: a mixed method survey' (2015) *British Medical Journal Open* 5, e008522
42. M Eltorki, et al, 'Waiver of informed consent in paediatric resuscitation research: a systematic review' (2013) *Academic Emergency Medicine* 20, 822-834
43. M Duffett, et al, 'Consent in critical care trials: a survey of Canadian research ethics boards and critical care researchers' (2011) *Journal Critical Care* 26, 533.e11-533.e22
44. V Chico, 'The impact of the General data Protection Regulation on health research' (2018) *British Medical Bulletin* 128, 109-118
45. N Clarke, et al, 'GDPR: an impediment to research?' (2009) *Irish Journal of Medical Science* 188(4), 1129-1135
46. J Rumbold, et al, 'The Effect of the General Data Protection Regulation on Medical Research' (2017) *Journal of Medical Internet Research* 19(2), e47
47. E van Veen, 'Observational health research in Europe: understanding the General Data Protection Regulation and underlying debate' (2018) *European Journal of Cancer* 104, 70-80
48. S Tisherman, et al, 'Regulatory challenges for the resuscitation outcomes consortium' (2018) *Circulation* 118, 1585-1592

VII SUPPLEMENTARY INFORMATION

Supplementary Table 1: Participating countries and number of centres

Region	and corresponding countries	Numbers of centres
Baltic states		4
	Latvia	2
	Lithuania	2
Eastern Europe		3
	Hungary	1
	Romania	1
	Serbia	1
Northern Europe		9
	Denmark	2
	Finland	2
	Norway	3
	Sweden	2
Southern Europe		11
	Italy	8
	Spain	3
United Kingdom		9
	United Kingdom	9
Western Europe		21
	Austria	1
	Belgium	4
	France	5
	Germany	4
	The Netherlands	7

Supplementary Table 2: Centre characteristics

Characteristic Number of centres	Number of centres (%)
Academic hospital	52 (91)
Trauma centre designation	
Level I	39 (68)
Level II	4 (7)
Level III	1 (2)
No designation	13 (23)
Department of medical ethics available	30 (53)
Neurotrauma research applications in the past 5 y	
> 5	28 (49)
3-5	7 (12)
1-2	14 (25)
0 or unknown	8 (14)

Supplementary Table 3: Questionnaire completed by CENTER-TBI Principal investigator and

Profession	Number	Profession	Number
<i>Administrative staff members</i>	13	<i>Members of the Ethical Committee</i>	8
<i>Anaesthesiologists</i>	1	<i>Neurologists</i>	3
<i>Emergency department physicians</i>	2	<i>Neurosurgeons</i>	12
<i>Intensivists</i>	2	<i>Research nurses</i>	1
<i>IRB members</i>	7		

Supplementary Table 4: Acceptance of different types of informed consent per region. (Number of centres (%))

Answers Regions	Sample Total (N=57)	Baltic States (N=4)	Eastern Europe (N=3)	Northern Europe (N=9)	Southern Europe (N=11)	United Kingdom (N=9)	Western Europe (N=21)
Is proxy informed consent by a close relative considered valid by your IRB in acutely mentally incapacitated patients (e.g. TBI)?							
Yes	45 (79)	3 (75)	3 (100)	9 (100)	5 (45)	8 (89)	17 (81)
No	11 (19)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	5 (45)	1 (11)	4 (19)
Unknown	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)
Is proxy informed consent by a close relative considered valid by your IRB in chronic mentally incapacitated patients (e.g. psychiatric patients)?							
Yes	34 (60)	3 (75)	3 (100)	5 (56)	2 (18)	7 (78)	14 (67)
No	17 (30)	1 (25)	0 (0)	2 (22)	6 (55)	2 (22)	6 (28)
Unknown	6 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (22)	3 (27)	0 (0)	1 (5)
Is consent by an independent physician for participation of a mentally incapacitated patient considered valid in your country?							
Yes	21 (37)	1 (25)	1 (33)	2 (22)	2 (18)	8 (89)	7 (33)
No	30 (53)	3 (75)	2 (67)	7 (78)	5 (45)	1 (11)	12 (57)
Unknown	6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36)	0 (0)	2 (9)
Can deferred consent be used in emergency clinical research in your country?							
Yes, this is regulated by law	11 (19)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (18)	2 (22)	6 (29)
Yes, after prior approval of an IRB	36 (63)	1 (25)	1 (33)	8 (89)	6 (55)	7 (78)	13 (62)
No	7 (12)	1 (25)	2 (67)	1 (11)	2 (18)	0 (0)	1 (5)
I don't know	3 (5)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (5)

Supplementary Table 5: Acceptance of different types of informed consent (per country ≥ 3 centres). (Number of centres (%))

Answers Countries	Belgium (N=4)	France (N=5)	Germany (N=4)	Italy (N=8)	Netherlands (N=7)	Norway (N=3)	Spain (N=3)	United Kingdom (N=9)
Is proxy informed consent by a close relative considered valid by your IRB in acutely mentally incapacitated patients (e.g. TBI)?								
Yes	4 (100)	5 (100)	2 (50)	3 (37)	6 (86)	3 (100)	2 (67)	8 (89)
No	0 (0)	0 (0)	2 (50)	5 (62)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
Unknown	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Is proxy informed consent by a close relative considered valid by your IRB in chronic mentally incapacitated patients (e.g. psychiatric patients)?								
Yes	3 (75)	3 (60)	2 (50)	6 (75)	6 (86)	3 (100)	2 (67)	7 (78)
No	0 (0)	2 (40)	2 (50)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (22)
Unknown	1 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (100)
Is consent by an independent physician for participation of a mentally incapacitated patient considered valid in your country?								
Yes	1 (25)	2 (40)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	8 (89)
No	3 (75)	3 (60)	0 (0)	5 (62)	5 (71)	3 (100)	0 (0)	1 (11)
Unknown	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (37)	2 (29)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Can deferred consent be used in emergency clinical research in your country?								
Yes, this is regulated by law	3 (75)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (67)	2 (22)
Yes, after prior approval of an IRB	1 (25)	3 (60)	3 (75)	5 (62)	5 (71)	3 (100)	1 (33)	7 (78)
No	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unknown	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Supplementary Table 6: Types of informed consent used in the CENTER-TBI trial per country in ICU stratum (Number of patients (%))

Countries Answers	Patient informed consent (N=426, 20%)	Proxy informed consent (N=1377, 64%)	Deferred consent (N=334, 16%)
Austria (N=109)	38 (25)	0 (0)	71 (65)
Belgium (N=193)	71 (37)	122 (63)	0 (0)
Denmark (N=9)	0 (0)	9 (100)	0 (0)
Finland (N=132)	46 (35)	79 (60)	7 (5)
France (N=115)	25 (22)	90 (80)	0 (0)
Germany (N=87)	24 (28)	54 (62)	9 (10)
Hungary (N=20)	5 (25)	15 (75)	0 (0)
Italy (N=351)	34 (10)	279 (80)	38 (11)
Latvia (N=10)	2 (20)	8 (80)	0 (0)
Lithuania (N=23)	5 (22)	17 (74)	1 (4)
Netherlands (N=359)	68 (19)	154 (43)	137 (38)
Norway (N=163)	33 (20)	94 (58)	36 (22)
Romania (N=3)	1 (33)	2 (67)	0 (0)
Serbia (N=10)	5 (50)	3 (30)	2 (20)
Spain (N=195)	41 (21)	154 (80)	0 (0)
Sweden (N=87)	18 (21)	37 (43)	32 (37)
United Kingdom (N=271)	10 (4)	260 (96)	1 (0.4)

Supplementary File 1 Provider Profiling Questionnaire 2: Medical Ethics.

Provider Profiling Questionnaire



Questionnaire 2: Medical Ethics

The questionnaire can be completed by the CENTER-TBI Local investigator

The Local investigator is the senior clinician(s) at your hospital involved in supervision of CENTER TBI. For the completion of this questionnaire, we advise you to ask help from a data manager, administrative staff member and/or someone from the financial department in your hospital, since we ask for hospital data in this questionnaire. It is very important that this information is accurate, and searched for in annual reports, registries and other data sources rather than estimated.

This questionnaire also includes questions about the general policy in your hospital. The responses to these questions should represent, as best as practicable, a general consensus on treatment at your centre, rather than individual management preferences. Consequently, you should provide responses that describe not what you would do personally, but how the majority of patients would generally be treated in your centre.

There are no 'right' or 'wrong' answers so please give us a realistic and honest view of how the care in your hospital is organized. Your answers will only be used to answer the scientific questions in CENTER TBI and no information in any form will be reported on individual centre level

If you have any questions or problem, please contact:
Maryse Cnossen, PhD student (m.c.cnossen@erasmusmc.nl)

Information about the completer of the questionnaire

Other than the CENTER-TBI investigator, which of the following individuals was involved in completion of this questionnaire?

Tick all that apply

- ☐ Neurologist
- ☐ Neurosurgeon
- ☐ Trauma Surgeon
- ☐ Emergency Department (ED) physician
- ☐ Administrative staff member / data manager / financial department
- ☐ Other, please specify.....
- ☐ NA. The questionnaire was completed solely by the CENTER TBI local investigator

Medical Ethics

1. Does your institute have a department of medical ethics?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

With a department of medical ethics we mean an academic department of ethics and philosophy or medicine, and not an office for institutional reviews of research documents. The department of medical ethics stands for research and education in medical ethics and philosophy of medicine. Usually the ethicists and faculty members in the department collaborate with clinicians on topics in different research areas in biomedical ethics

2. Is a medical ethicist available in your institution for consultation on patient care?

- ☐ No
- ☐ No, but a cleric (for example a priest, spiritual care) with ethical knowledge
- ☐ No, but a physician with ethical expertise
- ☐ Yes, a certified medical ethicist (involved in ethics consultation, research and education)
- ☐ Yes, but only for deliberation on end-of-life issues
- ☐ Other, please specify.....

3. Does your country have a *central* ethics committee for evaluation of research proposals?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

3b. If yes, what type of studies should be submitted to this committee?

Tick all that apply

- ☐ Phase I clinical trials (healthy volunteers)
- ☐ Phase II clinical trials testing experimental therapeutic interventions
- ☐ Phase III clinical trials testing therapeutic interventions
- ☐ Observational studies in mentally incapacitated patients
- ☐ Observational studies in emergency situations
- ☐ Intervention studies in mentally incapacitated patients
- ☐ Therapeutic studies (e.g. involving drugs) in children

- ☐ Non-therapeutic studies in children
- ☐ Studies involving genetics
- ☐ Studies involving vaccines

4. Can an Institutional Review Board (IRB) approval which is obtained in one centre be used to facilitate approval of submissions in other participating centres in your country?

- ☐ No
- ☐ Yes

An IRB (Institutional review board) is a multidisciplinary committee that evaluates research protocols and provides a binding judgment on whether the project is permissible on ethical grounds

4b. If yes,

- ☐ Yes, approval will follow without detailed evaluation
- ☐ Yes, but additional detailed evaluation is required
- ☐ Unknown

5. Does your IRB make any distinction in decision making for studies on acutely mentally incapacitated patients (e.g. TBI, stroke, cardiac arrest) or chronically mentally incapacitated patients (e.g. serious psychiatric disorders, dementia)?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

6. Is there a consistent IRB policy for evaluations and approvals of studies in your country or are there to your knowledge variations between regions/cities/centres?

- ☐ Consistent policy
- ☐ Mainly consistent but there may be some variations
- ☐ Substantial variations exist between different states or cities
- ☐ Large variations exist strongly dependant on local IRB's

7. How many IRB applications have you / your department submitted over the past five years?

- ☐ Zero
- ☐ 1-2
- ☐ 3-5
- ☐ > 5
- ☐ Unknown

8. How many IRB applications have you / your department submitted over the past five years for studies of patients with acute cerebral disorders (involving mentally incapacitated patients in emergency situations)?

- ☐ Zero
- ☐ 1-2
- ☐ 3-5
- ☐ > 5
- ☐ Unknown

8b. Did you obtain approval in all submissions?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

9. What is the average turnover time in your centre for IRB evaluations?

- ☐ 1 month
- ☐ 2 months
- ☐ 3 months
- ☐ 4 months
- ☐ 5 months
- ☐ 6 months
- ☐ > 6 months

10. Is proxy consent by a close relative considered valid by your IRB in acutely mentally incapacitated patients (e.g. TBI)?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

11. Is proxy consent by a close relative considered valid by your IRB in chronic mentally incapacitated patients (e.g. psychiatric patients)?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

12. Is clinical research involving mentally incapacitated patients in emergency situations regulated by law in your country?

- ☐ Yes, it is incorporated in national law
- ☐ No, it is not regulated by law
- ☐ No, it is not regulated by law, but we follow European Union regulations
- ☐ No, but we follow Good Clinical Practice or Declaration of Helsinki guidelines
- ☐ No, it is not regulated by law, but IRBs have the authority to approve
- ☐ Other, please specify.....
- ☐ I don't know

13. Can consent be waived or deferred in emergency clinical research in your country?

- ☐ Yes, this is regulated by law
- ☐ Yes, after prior approval of an IRB
- ☐ No
- ☐ I don't know

14. Is proxy consent by family members considered valid for mentally incapacitated patients in your country?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

15. Is consent by an independent physician for participation of a mentally incapacitated patient considered valid in your country?

- ☐ No
- ☐ Yes
- ☐ Unknown

16. Do you have experience with obtaining IRB approval for emergency research involving mentally incapacitated patients?

- ☐ No
- ☐ Yes

16b. If yes, have the IRBs in your country made objections to emergency research involving mentally incapacitated patients without prior consent of patient or legal representatives?

- ☐ No
- ☐ Sometimes
- ☐ Yes

16c. If the IRB objected to emergency research involving mentally incapacitated patients without prior patient- or proxy consent, on which grounds or argumentation?

- ☐ It is against the law in this country
- ☐ Only a judge or other official juridical organ can approve such kind of research
- ☐ Only a patient him/herself can consent for inclusion in a study
- ☐ Prior written consent of a legal representative is always necessary before inclusion in a study
- ☐ Other, please specify

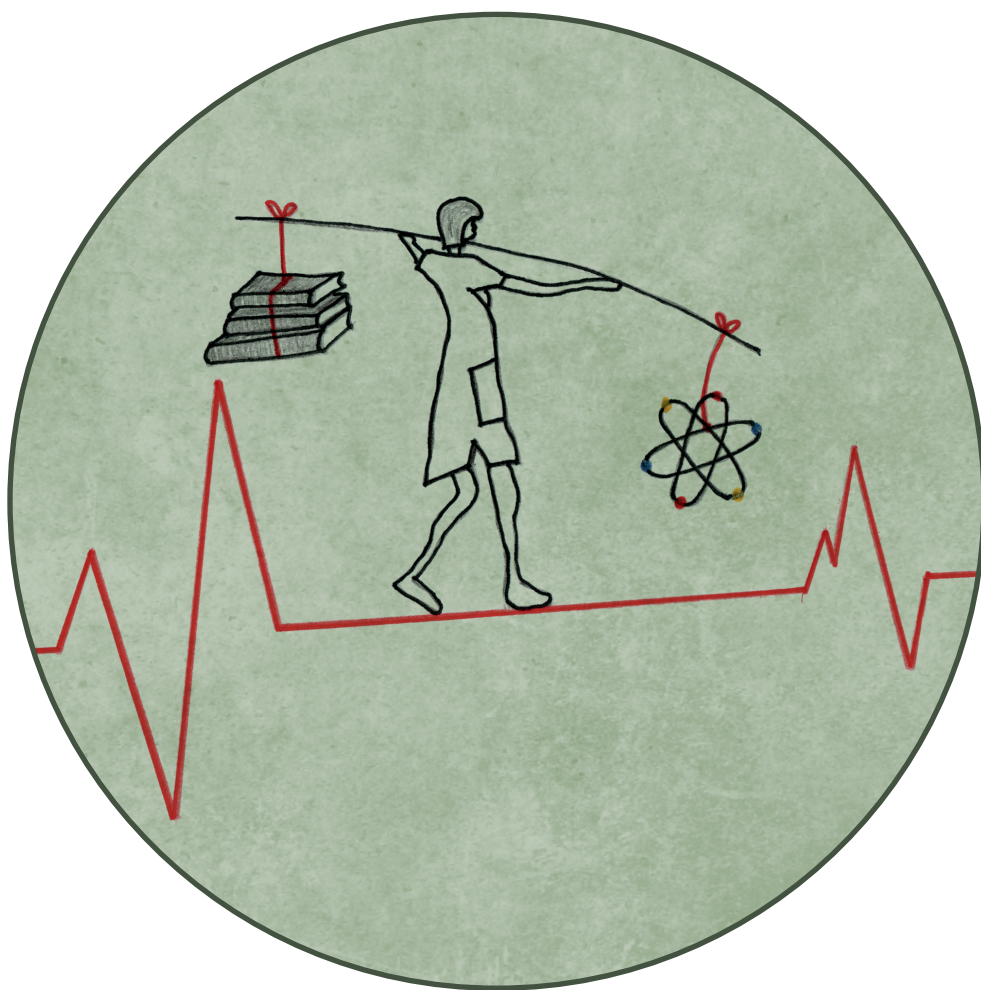
17. Do you think that emergency research involving mentally incapacitated patients without prior patient- or proxy consent is ethically feasible?

- ☐ No
- ☐ Yes

The responses to this question should represent, as best as practicable, a general consensus, rather than your personal opinion

17b. If yes, on which grounds?

- ☐ The emergency nature of the situation and possible harm to the patient
- ☐ Obtaining consent from relatives in distress is not valid
- ☐ Valuable possible therapeutic time is lost with the obligation to obtain consent
- ☐ Other, please specify.....



Valid informed proxy consent

Original title:

**Het vragen van toestemming voor wetenschappelijk onderzoek op de intensive
care volwassenen in acute noodsituaties**

Marjolein Timmers
Ditty van Duijn
Erwin J.O. Kompanje

Tijdschrift voor Gezondheidszorg & Ethiek,
Jaargang 31 nr. 2 pp. 34-38 (2021) Juni

Keywords: proxy consent, time of decision making, spoedeisend onderzoek

SAMENVATTING

Sommige aandoeningen zijn zonder acute medische interventie dodelijk of zullen resulteren in een slechtere uitkomst. De tijd voor therapeutische interventie is doorgaans (zeer) kort en daardoor spoedeisend. Dergelijke nieuwe behandelingen zullen eerst in spoedeisend onderzoekverband moeten worden getoetst. Bij spoedeisend onderzoek is de patiënt zelf niet in staat toestemming te geven voor deelname aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Naasten mogen dan vervangende toestemming (proxy consent) geven. Daarnaast mag in spoedeisende situaties onderzoek onder bepaalde voorwaarden worden gestart zonder voorafgaande toestemming van de patiënt of wettelijk vertegenwoordigers. Later dient de toestemming voor het vervolg van onderzoek verkregen te worden van de patiënt of diens wettelijk vertegenwoordigers. Door de kritieke situatie van de patiënt kunnen vertegenwoordigers echter emotioneel ontwricht raken waardoor zij wellicht een minder of geen weloverwogen beslissing nemen. Hierdoor moeten er vraagtekens gezet worden bij de geldigheid van de vervangende toestemming.

ABSTRACT

Patients in emergency research are often unable to give informed consent. Family members may provide proxy consent, but due to the situation they may be too emotional, which calls the validity of proxy consent into question. In this article we outline the issues that researcher, physician and intensive care staff face in obtaining replacement informed consent in medical emergencies.

I INLEIDING

Naast het leveren van goede patiëntenzorg is het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek ('onderzoek') een kernactiviteit van (academische) ziekenhuizen. Dit onderzoek heeft de bevordering van kennis tot doel, om: (1) de meest effectieve behandeling voor een bepaalde aandoening te vinden, (2) meer kennis te verkrijgen over de pathogenese van bepaalde aandoeningen en (3) om de meest sensitieve en specifieke diagnostiek te ontwikkelen. [1] Ter bescherming en waardering van de zelfbeschikking van de patiënten ligt aan de uitvoering van mensgebonden onderzoek, het basisprincipe van geïnformeerde toestemming ('informed consent') ten grondslag. Dit basisprincipe is gedefinieerd in (internationale) wet- en regelgeving. [2-3] Om een juridisch geldige geïnformeerde toestemming te verkrijgen is het noodzakelijk dat de patiënt in staat is om vrijwillig toestemming te geven op basis van voldoende en adequate informatie. [4-5] Er zijn echter verschillende medische noodsituaties waarbij de patiënt, door het plotseling ontstaan van de ernstige aandoening waarbij het bewustzijn verlaagd of afwezig is, of door medisch noodzakelijke farmacologische verlaging van het bewustzijn, niet in staat is geïnformeerd te worden en een weloverwogen beslissing te nemen. [6] Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn een acuut traumatisch schedelhersenletsel, een ernstige beroerte, een hartstilstand met reanimatiesetting, een acute astma-aanval, een ernstige infectieziekte of acute psychiatrische ziekte. Dit soort situaties worden gezien als medische noodsituaties omdat enerzijds, zonder effectieve behandeling, de sterfte (mortaliteit) hoog is en anderzijds zonder effectieve behandeling, bij overleven, de uitkomst slechter en de morbiditeit ernstiger kan zijn. Het is daarom belangrijk om ook in deze medische noodsituaties medisch-wetenschappelijk onderzoek te verrichten. [7] Dit wordt 'spoedeisend onderzoek' genoemd. Kenmerkend voor spoedeisend onderzoek is: (1) er is sprake van een noodsituatie, (2) er is een korte therapeutische tijdspanne (het te onderzoeken medicament of interventie is alleen effectief als het zo snel mogelijk na het ontstaan van de medische noodsituatie wordt gestart) en (3) De patiënt is veelal (tijdelijk) beslissingsonbekwaam en kan daarom zelf geen toestemming geven.

Als oplossing voor de onmogelijkheid om geïnformeerde toestemming van de patiënt zelf te verkrijgen in medische noodsituaties, voorziet de Nederlandse wetgeving onderzoekers van verschillende oplossingen. Enerzijds, en het meest toegepast, is het mogelijk om vervangende toestemming te verkrijgen van de wettelijk vertegenwoordiger ('proxy consent'), [8] anderzijds is het in noodsituaties mogelijk om het vragen van geïnformeerde toestemming uit te stellen en eerst te starten met de experimentele interventie en op een later tijdstip de noodzakelijke toestemming te verkrijgen, óf van de patiënt ('deferred patient consent') óf van diens wettelijk vertegenwoordigers ('deferred proxy

consent'). [9] Buiten Nederland wordt ook gebruik gemaakt van andere oplossingen, maar die blijven hier buiten beschouwing. [10-11]

In de dagelijkse praktijk blijken de wettelijk vertegenwoordigers, als hun naaste in een acute medische noodsituatie in het ziekenhuis is opgenomen, getroffen te worden door ingrijpende en ontwrichtende emoties, zoals angst, woede, ontkenning, rouw, depressie, frustratie, gelatenheid, hopeloosheid en gevoelens van isolatie. [12-14] Als er sprake is van dergelijke ontwrichtende emoties blijken de naasten regelmatig niet in staat tot het nemen van een weloverwogen beslissing over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. De vraag is dan of een ethisch valide informed consent wel verkregen kan worden. In dit artikel schetsen wij de problemen waar artsen, verpleegkundigen en onderzoekers mee geconfronteerd worden bij het verkrijgen van vervangende toestemming in medische noodsituaties.

Illustratieve casus

Een 29-jarige vrouw werd op de intensive care opgenomen nadat zij betrokken was geraakt bij een ernstig eenzijdig verkeersongeval. Als gevolg van een ernstig traumatisch hersenletsel werd zij diep comateus in het wrak van de auto aangetroffen door het Mobiel Medisch Team. Zij is door hen op de plaats van het ongeval geïntubeerd en beademd. De vrouw bleek zeven maanden zwanger te zijn. Bij aankomst op de Spoedeisende Hulp werd een CT-scan van de hersenen gemaakt waarop een zorgwekkende zwelling van de hersenen en een acuut subduraal haematoom werd gezien. De foetus bleek door het trauma intra-uterien te zijn overleden. De neurochirurg besloot tot een spoedtrepanatie om de bloeding te ontlasten. Zij voldeed aan de inclusiecriteria voor een gerandomiseerde trial naar de effectiviteit en veiligheid van een neuro-protectief medicament. Voorwaarde is dat de eerste dosis van het experimentele middel binnen drie uur na het ontstaan van het traumatisch hersenletsel wordt toegediend. De Medisch Ethische Toetsing Commissie heeft om deze reden inclusie met uitgestelde toestemming (deferred proxy consent) toegestaan. De vrouw kreeg voorafgaande aan de operatie de eerste gift van het middel toegediend. Haar toestand was toen nog te kritiek om de dode foetus te verwijderen.

Na de operatie werd zij teruggebracht naar de intensive care waar inmiddels de echtgenoot, de ouders en zus van de vrouw waren gearriveerd. Zij werden door de intensivist, neurochirurg en intensive-care-verpleegkundige ingelicht over de aard van het letsel, de dood van de foetus en de zeer zorgwekkende levensbedreigende toestand. Er werd bij deze gelegenheid niet gesproken over de inclusie in de studie. De familie was zeer ontredderd en kon niet bevatten dat hun gezonde echtgenote, dochter en zus plots in een levensbedreigende toestand was geraakt en dat de tot dan toe ongecompliceerde zwangerschap plots zo dramatisch moest eindigen. In de volgende twee dagen bleef de neurologische toestand van de vrouw zeer zorgwekkend. Met grote moeite kon de sterk verhoogde druk in de schedel worden behandeld. Ongeveer 28 uur na het ongeval werd de dode foetus, een meisje, uit de baarmoeder verwijderd. De echtgenoot en de moeder van de vrouw waren zeer aangedaan en verkeerden in een soort shocktoestand. De vader en zus probeerden ondanks hun eigen verdriet hen hierin zoveel mogelijk te ondersteunen. Zowel de intensivisten als de intensive-care-verpleegkundigen achten de echtgenoot en de ouders niet in staat om een valide informed consent te geven. Toen op de derde dag de toestand van de vrouw stabiliseerde en zelfs wat verbeterde werden zij ingelicht over de inclusie in de trial en werd hen deferred consent gevraagd, hetgeen zij verleenden.

II VERVANGENDE GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (PROXY CONSENT)

De meeste patiënten zijn bij acute noodsituaties beslissingsonbekwaam. Als de patiënt geschikt is voor inclusie in een medisch-wetenschappelijk onderzoek, dan kan de onderzoeker de wettelijk vertegenwoordiger(s) om vervangende geïnformeerde toestemming (proxy consent) vragen. Het al dan niet verkrijgen van een vervangende toestemming blijkt in de intensive care volwassenen praktijk onder andere afhankelijk van de emotionele toestand waarin de onderzoeker de naasten van de patiënt aantreft op het moment van toestemming vragen. Het kan zijn, zoals bij bovenstaande casus, dat de artsen en intensive-care-verpleegkundigen de naasten, vanwege ontwrichtende emoties, niet in staat achten tot het geven van een weloverwogen geïnformeerde toestemming. Zij kunnen dan, afhankelijk van de korte therapeutische tijdspanne, besluiten inclusie uit te stellen of besluiten de patiënt te excluderen van deelname aan het onderzoek.

Vervangende geïnformeerde toestemming is het meest gebruikte alternatief als blijkt dat een patiënt beslissingsonbekwaam is. [15-16] Deze vervangende toestemming is bij wet geregeld en gaat in theorie uit van de vermoedelijke en veronderstelde wil van de patiënt. [17] Door de verstrekte toestemming van de vertegenwoordiger(s) wordt im-

pliciet verklaard dat de patiënt de gevolgen en risico's van de betreffende behandeling accepteert. [1] Deze wilsuiting is echter de eerste uitdaging waarmee onderzoekers te maken krijgen. Het blijkt voor wettelijk vertegenwoordigers niet eenvoudig te weten wat de ander gewild had, en omdat zij te maken krijgen met hun eigen ideeën ten aanzien van het deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. [18] Vertegenwoordigers blijken in de praktijk de beslissing over deelname van hun familielid mede daarom vaak niet zelfstandig te nemen. Zij raadplegen bijvoorbeeld eerst familie of vrienden. Onderzoekers moedigen dit ook aan, omdat zij het belangrijk vinden dat vertegenwoordigers weloverwogen beslissen of hun familielid kan deelnemen aan een onderzoek. Daarnaast wordt dit standaard in het voorwaardelijke Proefpersonen Informatie Formulier gestimuleerd. Het is voor onderzoekers belangrijk te verifiëren dat de uiteindelijke beslissing wordt genomen door de vertegenwoordigers die daartoe volgens de wet bevoegd zijn. De wet merkt achtereenvolgens, indien de patiënt niet zelf kan beslissen, de volgende personen aan: (a) de wettelijke vertegenwoordiger (bijvoorbeeld een voogd), (b) de schriftelijk gemachtigde, (c) de echtgenoot, geregistreerde partner, of andere levensgezel, (d) de ouders (e) de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen of (f) de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige broers en zussen. [8]

Een beslissingsonbekwame patiënt kan pas deelnemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek als de verkregen vervangende toestemming juridisch en ethisch valide is. Het waarborgen van deze validiteit is een volgend dilemma waarmee onderzoekers te maken krijgen. Kompanje et al [19] geven aan dat de validiteit van een vervangende toestemming afhangt van een zevental voorwaarden (Tabel 1).

Tabel 1: Zevental voorwaarden voor de validiteit van een vervangende toestemming

Voorwaarde	Uitleg
(1) adequate kennisgeving	De vertegenwoordiger moet worden voorzien van volledige en begrijpelijke informatie over het doel, de duur, de risico's, de voordelen en mogelijke andere gevolgen van het onderzoek.
(2) begrijpen	De vertegenwoordiger moet alle verstrekte informatie volledig begrijpen.
(3) authenticiteit	De vertegenwoordiger kan een oordeel vellen dat overeenkomt met de persoonlijke waarden (de wil) van de patiënt.
(4) vrijheid	De vertegenwoordiger moet een beslissing kunnen nemen zonder dwang, manipulatie of andere ongepaste invloeden.
(5) capaciteit	De vertegenwoordiger moet in staat zijn om de gevolgen van het verstrekken van geïnformeerde toestemming en daarmee deelname aan het onderzoek te overzien.
(6) intentie	De vertegenwoordiger moet de intentie hebben om te beslissen over deelname.
(7) tijd	De vertegenwoordiger moet voldoende tijd krijgen om te beslissen of hij geïnformeerde toestemming geeft voor deelname aan het onderzoek).

Bij spoedeisend onderzoek is het maar de vraag of aan al deze voorwaarden kan worden voldaan.

Uit onderzoek blijkt dat mensen vaak minder weloverwogen keuzes maken dan eerder werd gedacht. Dit kan problematisch zijn voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming. [20] Toestemming voor deelname aan onderzoek vergt, in het belang van de patiënt, een weloverwogen beslissing. Vaak blijkt dat de keuze niet zo weloverwogen is, maar men beslist op basis van emoties, intuïtie en vertrouwen. [21] Hier ontstaat het volgende dilemma voor onderzoekers in spoedeisend onderzoek op de intensive care volwassenen. Familieleden die geconfronteerd worden met het feit dat een geliefde plots in kritieke, en vaak in een levensbedreigende, toestand op de intensive care is opgenomen kunnen te maken krijgen met overweldigende emoties. De kans op deze emoties is des te meer aanwezig als zij net zijn geïnformeerd door de behandelend arts over de ernst van de situatie van hun geliefde. Komen onderzoekers kort daarop om vervangende toestemming vragen, dan zal de emotie van de familie van invloed zijn op hun beslisvermogen. Onzes inziens is een juiste timing voor het vragen van vervangende toestemming dan belangrijk. Door nauw samen te werken met de behandelend arts of intensive-care-verpleegkundigen, kan deze timing het best worden ingeschat. Behandelaren overzien de gehele situatie en zijn op de hoogte van de gesprekken die reeds hebben plaatsgevonden of plaats zullen vinden.

III UITGESTELDE (VERVANGENDE) TOESTEMMING (DEFERRED PROXY CONSENT)

Bij spoedeisend onderzoek speelt de factor tijd onderzoekers vaak parten. Om effectief te kunnen zijn moet een medicament zo snel mogelijk na het ontstaan van de noodsituatie worden toegediend of moet de experimentele interventie worden gestart. [22-23] De start van het onderzoek kan dan niet lang worden uitgesteld. [6,24] Het is bij medische noodsituaties algemeen bekend dat de patiënt zelf niet in staat is om toestemming te geven, dat de wettelijk vertegenwoordigers niet of niet tijdig aanwezig zijn of dat deze te emotioneel ontwricht zijn om een valide beslissing te nemen.

Als het onderzoek ten goede kan komen aan de patiënt (therapeutisch voordeel) en er sprake is van een noodsituatie, dan is bij wet geregeld dat het vragen van (vervangende) toestemming mag worden uitgesteld (deferred consent). [9] Dit is echter wel een uiterste mogelijkheid, waarbij een restrictieve interpretatie van deze uitzondering wenselijk is. [25] Het uitstellen van het verkrijgen van (vervangende) toestemming creëert echter een nieuw dilemma. Namelijk, hoe lang mag het vragen van toestemming worden uitgesteld als de familie wel aanwezig is, maar te emotioneel is om een weloverwogen beslissing te maken? In de medische onderzoekspraktijk vermelden sommige onderzoekers in het onderzoeksprotocol pragmatisch een periode van 72 uur om de uitgestelde geïnfor-

meerde toestemming te verkrijgen. [6,25] De CCMO stelt in haar recent gepubliceerde leidraad dat het in het belang van de patiënt is om zo snel mogelijk op een verantwoorde manier de benodigde toestemming te verkrijgen. [25] Daarnaast acht de CCMO het niet wenselijk om een vaste uiterste termijn voor het verkrijgen van de uitgestelde toestemming te stellen. [6,25] Blijken de naasten dus nog te emotioneel om een valide beslissing te nemen, dan kan het vragen van toestemming nogmaals worden uitgesteld. Uit de literatuur blijkt niet duidelijk wanneer naasten te emotioneel zijn om vervangende toestemming te kunnen geven. Ook is niet duidelijk wie mag vaststellen dat naasten te emotioneel zijn om vervangende toestemming te geven en hoe dit in de praktijk zal moeten gebeuren. Het is echter onze ervaring, na meer dan twintig jaar verrichten van onderzoek in spoedeisende noodsituaties op de intensive care volwassenen van het Erasmus MC in Rotterdam, dat dit sterk casus afhankelijk is en hier geen algemeen geldende richtlijn voor is op te stellen. Het is op de intensive care volwassenen van het Erasmus MC algemene praktijk dat de onderzoekers of research coördinatoren dit samen met de behandelend arts en intensive-care-verpleegkundige inschatten. Deze zijn, door hun ervaring, zeer goed in staat om de emotionele toestand van de naasten te bepalen en af te wegen wanneer het juiste moment voor een bepaald gesprek is. Dan is altijd tot een bevredigende, en gezien de toestand barmhartige, timing te komen.

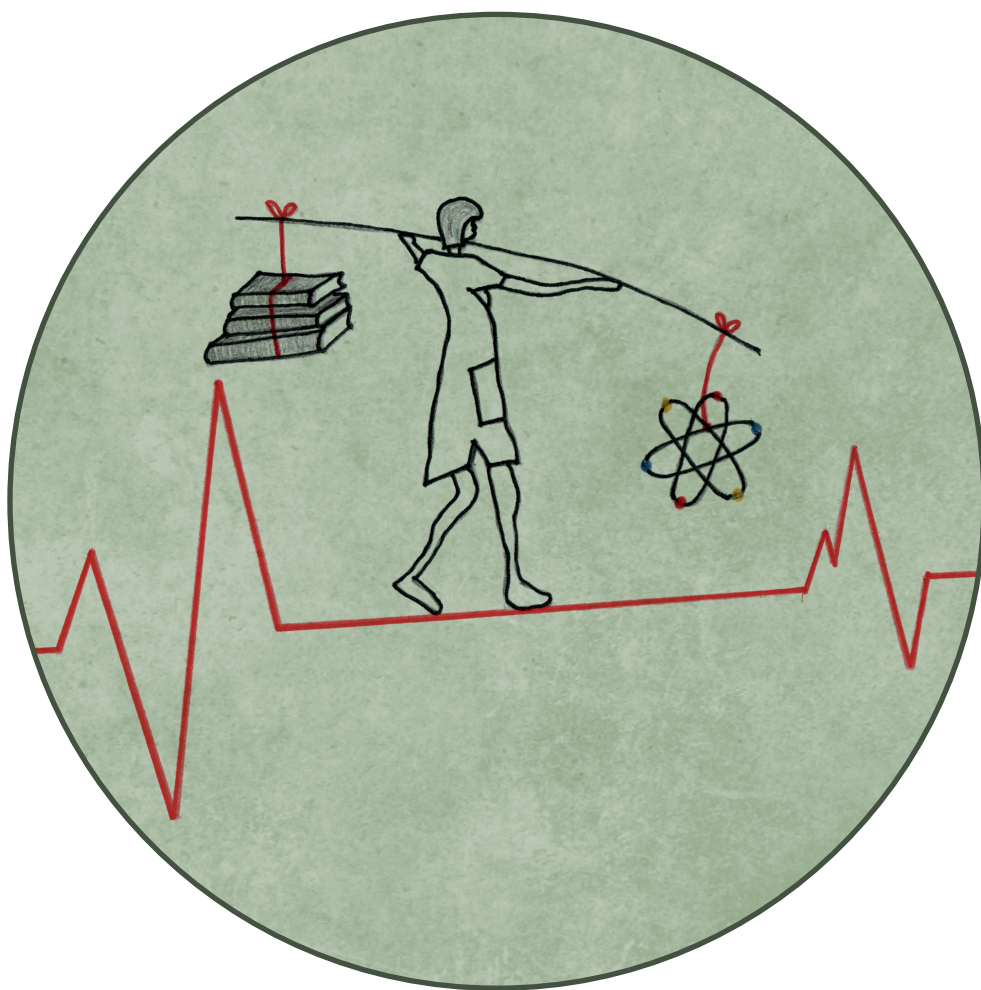
IV CONCLUSIE

Wettelijk vertegenwoordigers mogen vervangende toestemming geven voor deelname aan spoedeisend onderzoek als de patiënt daartoe niet in staat is. De validiteit van deze vervangende toestemming is echter twijfelachtig indien de naasten te emotioneel ontwricht zijn door confrontatie met de plotse, zeer ernstige toestand van hun naaste. In veel gevallen zijn zij dan niet in staat om een weloverwogen beslissing te nemen. Onder de voorwaarde van deferred consent kan de patiënt zonder voorafgaande toestemming worden geïnccludeerd in het onderzoek en het vragen van de toestemming kan dan worden uitgesteld. Samen met de behandelaars wordt daarna per casus bepaald wanneer het juiste moment is om de uitgestelde toestemming te verkrijgen. De nieuwe *Notitie Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties* van de CCMO, van 11 februari 2020 geeft hier de moreel aanvaardbare en praktisch werkbaar basis voor.

V REFERENTIES

1. TKII 1991/92. 22588, nr.3
2. Artikel 6 lid 1 sub a WMO
3. Artikel 2 lid 21 CTR
4. M de Vries, et al, 'Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: informed consent en de therapeutische misconceptie' (2008) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 152(12), 679-683
5. R Satyanarayana, 'Informed consent: An ethical obligation or legal compulsion?' (2008) *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 1, 33-35
6. M Timmers, et al, 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties mag dat zonder voorafgaande toestemming van de patiënt?' (2019) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 163, D3857, p.28-32
7. E Kompanje, et al, Consent in Emergency Clinical Research In: Ammar A & Bernstein M (eds.). *Neurosurgical Ethics in Practice: Value-based Medicine*. (Publisher: Berlin: Springer, 2014), p.191-200
8. Artikel 6 lid 1 sub c WMO
9. Artikel 6 lid 4 WMO
10. T Jansen, et al, 'Deferred proxy consent in emergency critical care research: Ethically valid and practically feasible' (2009) *Critical Care Medicine* 37(1), S65-68
11. C Grady, et al, 'Informed Consent' (2017) *The New England Journal Medicine* 376, 856-867
12. R Schulz, et al, 'Is there hope? Is she there? How families and clinicians experience severe acute brain injury' (2017) *Journal Palliative Medicine* 20, 170-176
13. J Rahmqvist Linnarsson, et al, 'A meta-synthesis of qualitative research into needs and experiences of significant others to critically ill or injured patients' (2010) *Journal Clinical Nursing* 19, 3102-3111
14. S Verhaeghe, et al, 'The needs and experiences of family members of adult patients in an intensive care unit: a review of the literature' (2005) *Journal of Clinical Nursing* 14, 501-509
15. E Kompanje, et al, 'Medical research in emergency research in the European Union member states: Tensions between theory and practice' (2014) *Intensive Care Medicine* 40, 496-503
16. M Timmers, et al, 'Will the EU data protection regulation 2016/679 inhibit critical care research?' (2019) *Medical Law Review* 27:59-78
17. Artikel 6.3 WMO
18. D Shalowitz, et al, 'The Accuracy of Surrogate Decision Makers A systematic Review' (2006) *Archives of Internal Medicine* 166(5), 493-497
19. E Kompanje, et al, 'Informed consent procedures for emergency interventional research in patients with traumatic brain injury and ischaemic stroke' (2020) *Lancet Neurology* 19, p.1033-1042
20. N Levy, 'Forced to be free? Increasing patient autonomy by constraining it' (2014) *Journal of Medical Ethics* 40,293-300
21. I Vos, et al, 'Recent insights into decision-making and their implications for informed consent' (2018) *Journal of Medical Ethics* 44, 734-738
22. E Kompanje 'No time to be lost!' Ethical considerations on consent for inclusion in emergency pharmacological research in severe traumatic brain injury in the European Union' (2007) *Science Engineering Ethics* 13, 371-438
23. E Kompanje, et al, 'Ethical implications of time frames in a randomized controlled trial in acute severe traumatic brain injury' (2007) *Progress in Brain Research* 161, 243-250

24. E Kompanje, et al, 'Uitgestelde toestemming voor inclusie van beslissingsonbekwame patiënten in studies van spoedeisende geneeskunde' (2008) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 152, 2057-2061
25. CCMO, Notitie Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties, 11 februari 2020



5

Deferred consent procedure

Original title:

**Medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties
Mag dat zonder voorafgaande toestemming van de patiënt?**

Marjolein Timmers
Ditty van Duijn
Erwin J.O. Kompanje

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde,
Jaargang 163 nr. 18 pp. 28-32 (2019) mei; 163:D3857
Published: online 30 April 2019

SAMENVATTING

Het verkrijgen van toestemming voorafgaande aan de uitvoering van medische experimentele (be)handelingen voor wetenschappelijk onderzoek is, in spoedeisende situaties, niet altijd mogelijk. Wij benoemen kenmerken die gebruikt kunnen worden om te bepalen of het verrichten van onderzoek met het concept van uitgestelde toestemming mogelijk is.

ABSTRACT

Obtaining prior consent for conducting medical research is, in emergency medicine, not always possible. We discuss characteristics that can be used to determine if patients can be included in emergency research using deferred consent.

Casus

Een 19-jarige man werd om 2:00 uur in de nacht op de Intensive Care opgenomen vanwege traumatisch schedelhersenletsel. Hij was met zijn auto van de weg geraakt en uit de auto geslingerd. Bij opname was hij diep comateus. Bij screening bleek de man geschikt voor inclusie in een wetenschappelijke studie naar het effect van een neuroprotectief medicament. De eerste gift van de studiemedicatie diende binnen 3 uur na het letsel te worden toegediend. Om deze reden had de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) inclusie met uitgestelde toestemming goedgekeurd. Ruim 2 uur na het ongeval werd de eerste dosis toegediend. 3 uur na het ongeval arriveerden de ouders van de man. Zij werden op de hoogte gebracht van de ernst van het levensbedreigende hersenletsel. De ouders waren zeer ontdaan en wilden na het gesprek zo snel mogelijk hun zoon zien, wat nog meer verdriet genereerde. Kort daarna verslechterde de toestand en moest een CT-scan worden gemaakt. De ouders werden op de hoogte gebracht van de uitslag. In de uren hierna stabiliseerde de toestand van de man en werd tijdens een derde gesprek, ruim 9 uur na het ongeval, de inclusie in het onderzoek besproken. Nu gaven de, inmiddels wat tot rust gekomen, ouders hun toestemming voor vervolg van het onderzoek.

I JURIDISCHE ACHTERGROND

Voorafgaand aan het uitvoeren van medische handelingen in het kader van wetenschappelijk onderzoek is op juridische en morele gronden geïnformeerde toestemming ('informed consent') van de patiënt, diens naasten of wettelijk vertegenwoordigers vereist. In geval van een spoedeisende situatie, zoals een beroerte, een ernstig trauma of een circulatiestilstand, zijn de meeste patiënten niet in staat informatie te ontvangen en geïnformeerde toestemming te geven. Om toch wetenschappelijk onderzoek te kunnen doen bij deze groep patiënten, wordt in de praktijk – nationaal en internationaal – gebruikgemaakt van verschillende alternatieven voor het vooraf verlenen van geïnformeerde toestemming. Voorbeelden van deze alternatieven zijn toestemming door naaste familieleden of wettelijk vertegenwoordigers ('proxy consent'), toestemming door een onafhankelijke arts, of het achterwege laten van het vragen van toestemming ('waiver of consent'). Een ander alternatief is uitgestelde toestemming ('deferred consent').

In artikel 6, lid 4 van de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) staat daarover: 'Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties waarin de ingevolge het eerste lid vereiste toestemming niet kan wor-

den gegeven, en ten goede kan komen aan de persoon die in de noodsituatie verkeert, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder die toestemming zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.’

II VRAGEN

Voor onderzoekers en voor leden van METC’s blijkt het in de praktijk niet altijd duidelijk te zijn wanneer gebruikgemaakt mag worden van uitgestelde toestemming en welke voorwaarden daarbij gelden. Hoe lang mag ‘de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt’ duren? En: kunnen ervaren artsen en verpleegkundigen bepalen dat de naasten van de beslissingsonbekwame patiënt weliswaar fysiek aanwezig zijn, maar emotioneel nog niet in staat zijn tot het geven van een gewogen toestemming of weigering (‘deferred refusal’)? En: wat mag met de verzamelde gegevens worden gedaan als, onverhoopt, de patiënt tijdens het onderzoek komt te overlijden en er nog geen toestemming is verkregen?

III BETEKENIS EN VALKUILEN

Bij wetenschappelijk onderzoek met uitgestelde toestemming wordt zo snel mogelijk na het ontstaan van de ernstige aandoening gestart met de handeling of behandeling die het onderwerp is van het onderzoek, vóórdat de patiënt of diens vertegenwoordigers hiervoor geïnformeerde toestemming hebben kunnen geven. Nadien moet alsnog toestemming gevraagd worden aan de patiënt (‘deferred patient consent’) of diens vertegenwoordiger (‘deferred proxy consent’).

Dergelijk onderzoek vergt uiteraard een zorgvuldige afweging. Van belang hierbij is dat er duidelijk sprake moet zijn van een medische noodsituatie die geen uitstel kan dulden, er moet een mogelijke therapeutische meerwaarde voor de patiënt zijn en er dient een zorgvuldige afweging te zijn gemaakt tussen enerzijds mogelijke belasting door en bijwerkingen van de experimentele behandeling en anderzijds het te verwachten voordeel. Er wordt uitsluitend gebruikgemaakt van uitgestelde toestemming in de spoedeisende geneeskunde en bij patiënten met levensbedreigende aandoeningen of acute aandoeningen waarbij het aannemelijk is dat uitstel van behandeling zal leiden tot een slechtere prognose of tot morbiditeit en waarbij uitstel van behandeling nadelig wordt geacht. In situaties waarin uitgestelde toestemming van toepassing is, kunnen we de volgende gemeenschappelijke kenmerken herkennen:

- a) de deelnemer is – al dan niet tijdelijk – beslissingsonbekwaam;*
- b) de experimentele medische handeling dient snel, meestal binnen enkele uren na het ontstaan van de aandoening, verricht te worden;*
- c) vertegenwoordigers zijn niet tijdig aanwezig of emotioneel niet in staat geïnformeerde vervangende toestemming te verstrekken;*
- d) als de proefpersoon een experimentele handeling of behandeling ondergaat, beoogt die interventie een therapeutisch effect of meerwaarde te hebben voor die persoon.*

Nadrukkelijk stellen wij dat het bij de afweging van deze kenmerken niet gaat om de vraag of het gemakkelijker is voor de onderzoeker om een proefpersoon in een wetenschappelijk onderzoek te includeren als aan deze kenmerken is voldaan, maar vooral om de vraag of de onderzoeker niet anders kan en of de behandeling naar verwachting een therapeutisch effect zal hebben voor de proefpersoon.

Het accepteren van deelname aan wetenschappelijk onderzoek met uitgestelde toestemming blijkt voor proefpersonen en vertegenwoordigers gemakkelijker als de behandeling naar verwachting in het voordeel van de proefpersoon is of als het onderzoek een minimaal nadeel heeft voor de proefpersoon. Dit sluit ander onderzoek dat deze voordelen niet heeft, niet per definitie uit van het gebruik van uitgestelde toestemming. Het niveau van vertrouwen in de medische professional speelt een grote rol. Het gesprek achteraf tussen de onderzoeker en de proefpersoon of diens vertegenwoordigers is hierin cruciaal.

3.1 Redelijk termijn

Uitgestelde toestemming impliceert dat de onderzoeker na inclusie van een patiënt in een wetenschappelijk onderzoek alsnog toestemming vraagt voor het vervolg van het onderzoek en voor het gebruik van de verzamelde gegevens. De wetgever geeft aan dat dit ‘binnen een redelijke termijn’ moet gebeuren. Wat een redelijk termijn is voor het alsnog verkrijgen van toestemming van de proefpersoon of diens vertegenwoordigers, zal de onderzoeker zelf moeten bepalen.

Sommige onderzoekers noemen in hun protocol een termijn van 72 uur. Hier is echter geen rationale voor. Anderen stellen dat zo snel als mogelijk toestemming moet worden verkregen. Dat kan betekenen: zodra de vertegenwoordigers hiervoor fysiek raadpleegbaar zijn. Eerder hebben wij hiertegen ingebracht dat het in sommige gevallen onethisch is om naasten van een zeer ernstig zieke patiënt ‘zo snel als mogelijk’ toestemming te vragen voor iets wat al gaande is. [1] In sommige gevallen schatten ervaren artsen en verpleegkundigen in dat de vertegenwoordigers emotioneel niet in staat zijn om tot een gewogen beslissing te komen. Het maakt de verkregen toestemming meer valide

en beter overwogen als de vertegenwoordigers meer tot rust zijn gekomen na de eerste ontreding nadat zij vernomen hebben dat hun geliefde in een levensbedreigende toestand verkeert.

Voor de praktijk is het prettig als over deze termijn een algemeen eenduidig beleid is. Daarom vroegen wij aan de CCMO om hier een uitspraak over te doen. Deze uitspraak luidt als volgt (CCMO-vergadering 12 april 2018):

‘Over het punt van de redelijke termijn waarbinnen toestemming van betrokkene of diens wettelijke vertegenwoordigers moet worden verkregen achten commissieleden het benoemen van een vaste maximale termijn (van bijvoorbeeld 72 uur) niet wenselijk, omdat dat al gauw een eigen leven gaat leiden. Leidend moet zijn dat gestreefd wordt naar het zo spoedig mogelijk op een verantwoorde manier verkrijgen van de benodigde toestemming. Daarbij kan meewegen dat vertegenwoordigers weliswaar niet rauwelings om toestemming wordt gevraagd, maar dat wel van hen gevergd kan worden dat zij zich ook over deze vraag tijdig uitspreken. Voor het verkrijgen van toestemming van betrokkene zelf kan, mede afhankelijk van het type spoedsituatie, in het protocol worden voorzien in een procedure met vastgelegde ijkmomenten waarop bekeken wordt of betrokkene al dan niet in staat is om zich over de deelname aan het onderzoek uit te spreken.’

Kortom, het is aan de onderzoeker zelf om te bepalen wat een redelijke termijn is, zolang dit maar zo spoedig mogelijk is én zodra het ethisch valide is om de toestemming te vragen. Dit komt overeen met onze eerdere stellingname en met de literatuur. Bij het maken van het onderzoeksprotocol is het belangrijk dat de handelwijze die gevolgd moet worden, goed wordt vastgelegd in het protocol.

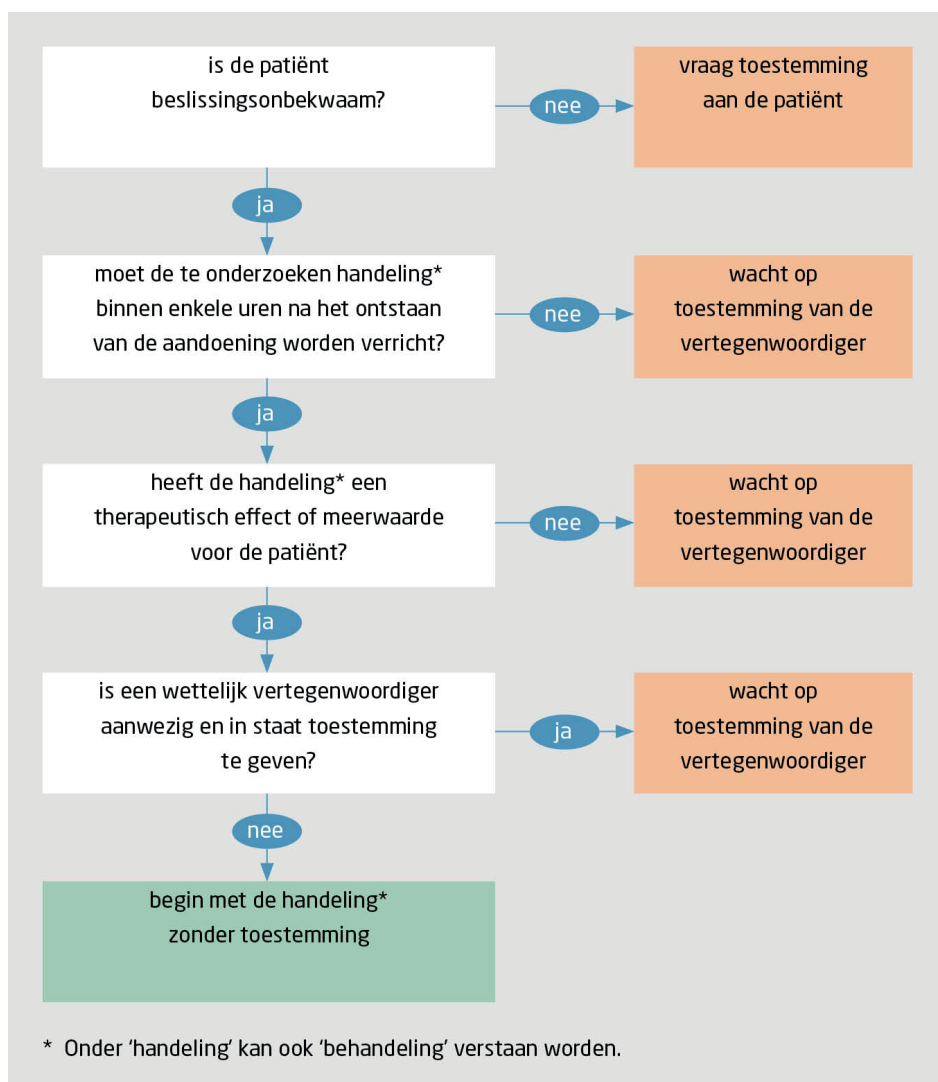
3.2 Gebruik van gegevens na overlijden

Tijdens de uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties op de afdeling Intensive Care of Spoedeisende Hulp kan het voorkomen dat de patiënt vrij snel na opname komt te overlijden. Onderzoekers vragen zich dan af of de reeds verzamelde gegevens gebruikt mogen worden voor het onderzoek zonder dat toestemming is gegeven. Of moeten zij de rouwende naasten alsnog om expliciete toestemming vragen? Wij vroegen de CCMO hiernaar en kregen het volgende antwoord (CCMO-vergadering 12 april 2018):

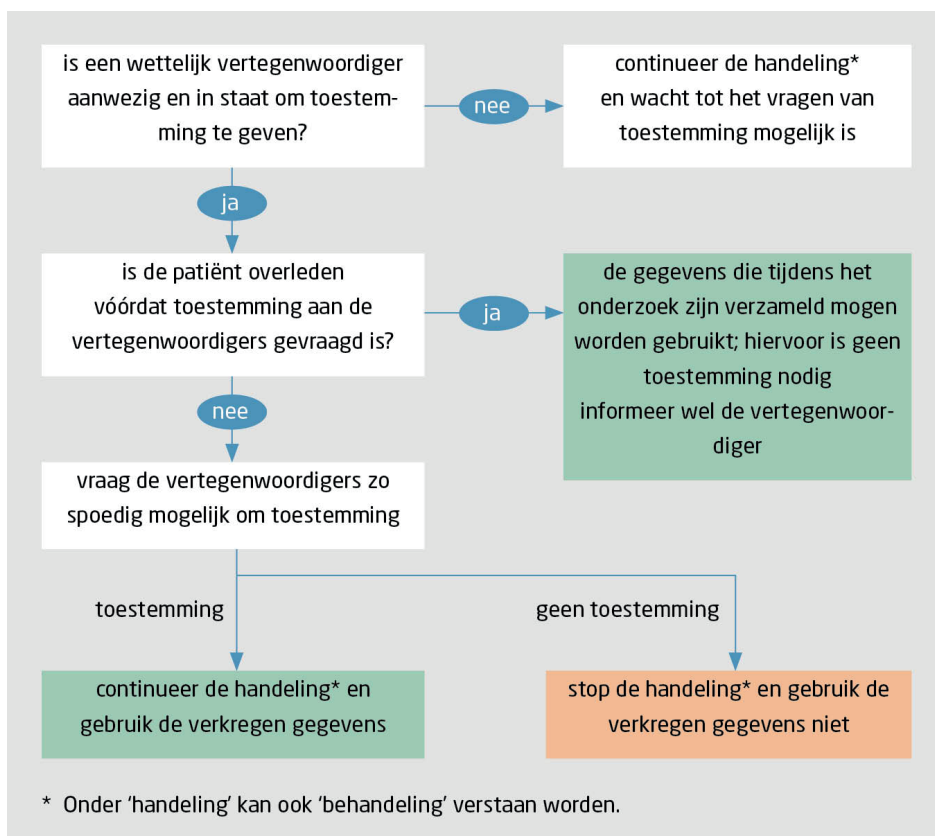
‘Als uitgangspunt is te hanteren dat het bepaalde in artikel 6 WMO en artikel 35 Verordening voorziet in (een grond voor) de rechtmatigheid van het in het onderzoek betrekken van de proefpersoon en dat het vereiste van ‘deferred consent’ slechts ziet op de rechtmatigheid van de ‘voortzetting’ van de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek. Daarnaast kan als grondslag – zoals vereist krachtens de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp) en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) – voor de verwerking van persoonsgegevens van betrokkene in de spoedeisende situatie worden verwezen naar ‘het vitaal belang van betrokkene’ (c.q. ‘de bescherming van vitale belangen van de betrokkene’ zoals bedoeld in artikel 22, tweede lid onder b van het voorstel Uitvoeringswet AVG).’

‘Ter onderbouwing van de rechtmatigheid van het gebruik van gegevens voor het wetenschappelijk onderzoek zonder toestemming kan worden verwezen naar artikel 7:458 BW en artikel 23 Wbp (zie ook artikel 24 voorstel Uitvoeringswet AVG). Voor nabestaanden is er derhalve geen formele rol in de beslissing over het gebruik van verzamelde gegevens. Dat sluit niet uit dat vanuit oogpunt van transparantie het redelijk is hen wel te informeren.’

Kortom, de gegevens die tijdens het onderzoek verzameld zijn mogen zonder toestemming van de nabestaanden worden gebruikt. De CCMO bekrachtigt hiermee de eerdere literatuur over ‘deferred consent’. Om deze mogelijke valkuilen zo goed mogelijk te vermijden hebben wij voor de praktijk op basis van de literatuur en de uitspraken van de CCMO 2 stroomdiagrammen ontwikkeld (Figuren 1 en 2).



Figuur 1 Procedure voor patiëntgebonden onderzoek met uitgestelde toestemming.



Figuur 2 Procedure na inclusie van een patiënt in een onderzoek met uitgestelde toestemming.

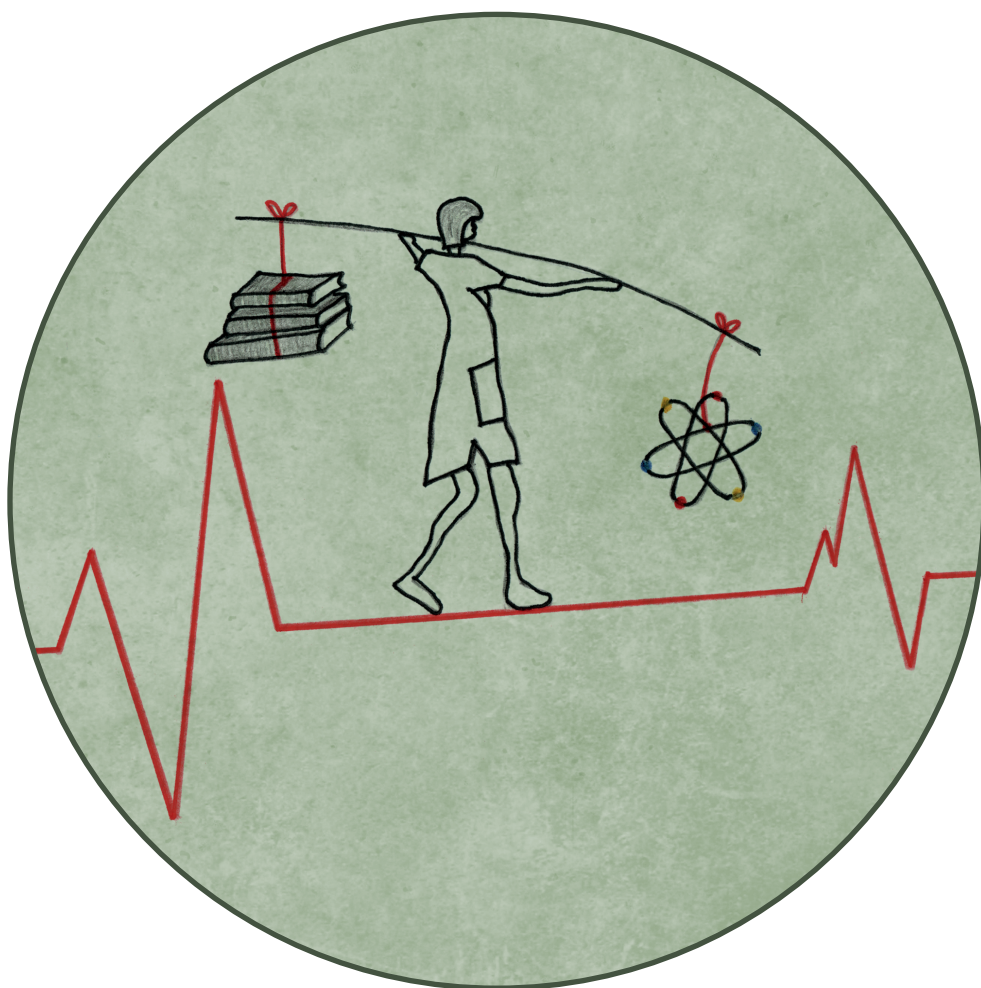
IV ANTWOORD

Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek met uitgestelde toestemming is gerechtvaardigd in spoedeisende situaties en bij patiënten met levensbedreigende aandoeningen en bij acute aandoeningen waarbij uitstel van behandeling zal leiden tot een slechtere uitkomst. Dit zijn situaties waarin patiënten veelal niet in staat zijn vooraf geïnformeerde toestemming te verlenen. Daarbij zijn vertegenwoordigers van de patiënt vaak niet aanwezig of emotioneel niet in staat valide toestemming te geven. Onderzoekers kunnen een beroep doen op dit concept als het gaat om onderzoek naar een handeling of behandeling waarbij de situatie voldoet aan een aantal kenmerken: (a) de deelnemer is beslissingsonbekwaam; (b) de tijdslimiet waarbinnen overgegaan moet worden tot handelen is kort; (c) er zijn geen wettelijk vertegenwoordigers aanwezig of deze zijn te emotioneel om valide geïnformeerde toestemming te geven; en (d) de handeling of behandeling heeft een potentieel therapeutisch voordeel voor de patiënt.

Zodra een onderzoeker werkt met uitgestelde toestemming, dient hij of zij de toestemming zo spoedig mogelijk, maar wel op een ethisch verantwoord moment, te vragen. De handelwijze moet in het onderzoeksprotocol worden opgenomen. Komt de patiënt na inclusie in het onderzoek, maar voorafgaand aan het verlenen van toestemming te overlijden, dan mogen de reeds verzamelde onderzoeksgegevens zonder expliciete toestemming van de vertegenwoordigers gebruikt worden.

V REFERENTIE

1. E Kompanje, et al, 'Uitgestelde toestemming voor inclusie van beslissingsonbekwame patiënten in studies van spoedeisende geneeskunde' (2008) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 152, p.2057-2061



6

Fundamental patient's rights

Original title:

**Onderzoek zonder toestemming betrokkene
Is het niet vragen van toestemming aan nabestaanden in medisch-
wetenschappelijk onderzoek verenigbaar met de rechtsbeginselen van
subsidiariteit en proportionaliteit?**

Marjolein Timmers

Tijdschrift Gezondheidsschade, Milieuschade en Aansprakelijkheidsrecht,
Nr. 4, pp. 5–17 (2020) December
Published: online 21 December 2020

SAMENVATTING

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) voorziet de medisch-wetenschappelijke onderzoekspraktijk van een handreiking waarin zij stelt dat na overlijden van de patiënt de gegevens die zonder toestemming van de patiënt of wettelijk vertegenwoordiger verzameld zijn in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek, gebruikt mogen worden voor dit onderzoek zonder dat daarvoor alsnog toestemming wordt verkregen. In dit artikel wordt deze handreiking, tegen het licht gehouden van het zelfbeschikkingsrecht. In het bijzonder wordt gekeken naar de rechtsbeginselen van subsidiariteit en proportionaliteit.

Geconcludeerd wordt dat door het overlijden van de patiënt voordat toestemming is verstrekt een zeker spanningsveld blijft bestaan tussen enerzijds het zelfbeschikkingsrecht dat doorwerkt na het overlijden van de patiënt en anderzijds de door de CCMO gehanteerde uitleg van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Derhalve verdient het aanbeveling dat hierover wettelijk meer duidelijkheid wordt verschaft.

I INLEIDING

Voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is toestemming van de patiënt of diens wettelijk vertegenwoordigers noodzakelijk. In medische noodsituaties mag het vragen van toestemming voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek worden uitgesteld en zonder expliciete toestemming van patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger worden gestart. Dit staat bekend als ‘deferred’ (uitgestelde) ‘consent’ (toestemming). Op 25 februari 2020 maakte de CCMO¹⁷ als zelfstandig bestuursorgaan gebruik van haar regelgevende bevoegdheid,¹⁸ om richting te geven aan de medisch-wetenschappelijke onderzoekspraktijk. Zij geeft antwoord op de vraag hoe met gegevens en lichaamsmaterialen van de patiënt moet worden omgegaan als deze overlijdt voordat de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger de uitgestelde toestemming heeft kunnen geven voor het deelnemen aan een spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek, dan wel het kunnen gebruiken van de reeds verzamelde onderzoeksgegevens. [5]

In dit artikel houd ik de handreiking van de CCMO, die de vooruitgang van de medische wetenschap na aan het hart ligt, [1] tegen het licht van het grondrecht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer en het grondrecht op lichamelijke integriteit verankerd in het principe van zelfbeschikking. [6-7] In het bijzonder wordt gekeken naar de rechtsbeginselen van subsidiariteit en proportionaliteit,¹⁹ waarbij wordt uitgegaan van medisch-wetenschappelijk onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de WMO. Buiten beschouwing wordt gelaten het aspect van het mogelijk extra risico dat een patiënt kan lopen vanwege deelname aan het medisch-wetenschappelijk onderzoek.²⁰

17 De CCMO is in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De CCMO is geïnstalleerd op 6 april 1999 en zetelt in Den Haag. De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, middels toetsing aan de daarvoor gestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. De CCMO heeft als uitvoerder van de WMO verschillende wettelijke taken [1-2]

18 Voor voorbeelden van het werk van de CCMO. [3] Uit de tweede wetsevaluatie blijkt echter dat de uitleg van de CCMO niet altijd verduidelijking biedt [4]

19 ‘In de WMO is proportionaliteit een centraal begrip. Artikel 3 WMO bepaalt namelijk dat <<redelijkerwijs aanmerkelijk moet zijn dat het met het onderzoek te dienen belang van de proefpersonen en andere huidige of toekomstige patiënten in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon >>’ [8-9]

20 Naast de mogelijke schending van de lichamelijke integriteit, door deelname aan een onderzoek zonder dat daarvoor vooraf toestemming is verstrekt, wordt een patiënt zonder daarvoor toestemming te hebben gegeven mogelijk blootgesteld aan extra (gezondheids)risico's. Deze extra risico's komen niet zondermeer primair ten goede aan de behandeling van de patiënt zelf. Dit artikel laat de discussie over de afweging tussen een individueel belang versus een collectief belang betreffende de te lopen extra risico's buiten beschouwing. Het artikel richt zich enkel op het schenden van de lichamelijke integriteit en de toestemming achteraf.

Centraal – in dit artikel – staat de vraag of de richting die de CCMO geeft, betreffende het gebruik van de reeds verzamelde onderzoeksgegevens, in lijn is met de geldende juridische beginselen en ethische principes, en zo ja onder welke voorwaarden.

De CCMO stelt in haar handreiking Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties, [10] dat na overlijden van de patiënt de gegevens die zonder toestemming van de patiënt of wettelijk vertegenwoordiger verzameld zijn in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek, gebruikt mogen worden voor dit onderzoek zonder dat daarvoor alsnog toestemming wordt verkregen van de wettelijk vertegenwoordigers. [10] Voor onderzoekers in spoedeisend onderzoek die met deze situatie te maken krijgen is het belangrijk dat de CCMO deze richting geeft. Echter, door het overlijden van de patiënt en het ontbreken van toestemming ontstaat een spanningsveld tussen de voortgang van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de grondrechten die de patiënt toekomen.

In dit artikel wordt dit spanningsveld in het licht van de genoemde rechtsbeginselen besproken. Daarbij wordt aandacht besteed aan de vraag hoe deze rechtsbeginselen verankerd zijn in de WMO. Tevens wordt het principe van uitgestelde toestemming ('deferred consent') besproken. Dit artikel wordt afgesloten met een analyse waarin wordt nagegaan of, en zo ja, in hoeverre, de toelaatbaarheid van dergelijk onderzoek met uitgestelde toestemming en het gebruik van de gegevens zich verhoudt tot beide rechtsbeginselen.

II ACHTERGROND

2.1 Deferred consent

In principe vangt medisch-wetenschappelijk onderzoek aan nadat de patiënt voorafgaande aan de inclusie in het onderzoek geïnformeerde toestemming heeft gegeven voor diens deelname aan het onderzoek. [11] Soms is de patiënt wilsonbekwaam, bijvoorbeeld omdat de patiënt minderjarig, geestelijk ziek of cognitief (door verminderd bewustzijn) niet in staat is toestemming te verstrekken. (Wettelijk) vertegenwoordiger(s) mogen dan vervangende toestemming verstrekken. [12] Door de verstrekte toestemming van de vertegenwoordiger(s) wordt impliciet verklaard dat de patiënt de gevolgen en risico's van de betreffende behandeling dan wel het betreffende medisch wetenschappelijk onderzoek accepteert. [13] In spoedeisend onderzoek is het niet vanzelfsprekend dat de (wettelijk) vertegenwoordiger (tijdig) aanwezig is, of in staat is, om voorafgaande aan deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek toestemming te geven. [14-15] De wetgever heeft in artikel 6 lid 4 WMO – voor deze bijzondere situatie binnen het proef-

personenonderzoek *het uitvoeren van onderzoek in noodsituatie* [7] – een uitzondering gemaakt op het voorafgaande toestemmingsvereiste in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Artikel 6 lid 4 WMO regelt dat het vragen van geïnformeerde toestemming ('informed consent'), in noodsituaties tijdelijk mag worden uitgesteld ('deferred consent'). Hierdoor kan voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in acute situaties, het werken met deferred consent, een uitkomst bieden. Deferred consent houdt in dat een patiënt in een onderzoek kan worden geïnccludeerd zonder dat de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger daarvoor voorafgaand toestemming heeft gegeven. Het vragen van toestemming voor het deelnemen aan het onderzoek wordt hierbij uitgesteld, terwijl het verzamelen van de onderzoeksinformatie en het verrichten van onderzoekshandelingen al wel van start gaat.²¹

Na de start van het medisch-wetenschappelijk onderzoek na inclusie met deferred consent, is het de bedoeling dat de toestemming voor de voortzetting van het onderzoek wordt verkregen zodra de patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger daartoe (weer) in staat is. In de medische onderzoekspraktijk vermelden sommige onderzoekers in het onderzoeksprotocol pragmatisch een periode van 72 uur waarbinnen de uitgestelde geïnformeerde toestemming verkregen moet worden. [10,18-19] De CCMO acht het niet wenselijk om een vaste uiterste termijn voor het verkrijgen van de uitgestelde toestemming te stellen.²² De uiterste termijn is sterk casuïstiek afhankelijk, indien de CCMO een termijn vastlegt wordt dit leidend in de medische wetenschap en dat acht de CCMO niet wenselijk. [10] Wanneer toestemming voor de voortzetting van het onderzoek wordt gegeven kunnen de reeds verzamelde gegevens worden gebruikt. Indien voortzetting van het onderzoek wordt geweigerd, betekent dit dat de patiënt niet meer deelneemt aan het onderzoek. Over het mogen gebruiken van de reeds verzamelde gegevens kan worden gediscussieerd.

2.2 Spoedeisend onderzoek

Een medische noodsituatie is een situatie die zich plotseling en onverwacht voordoet en die een ernstige bedreiging kan inhouden voor de gezondheid of het leven van de betrokkenen. De situatie is zo acuut dat het handelen geen uitstel kan lijden.²³ Voorbeel-

21 Zowel in de Verklaring van Helsinki als de internationale ethische richtlijnen voor gezondheidsgerelateerd onderzoek waarbij mensen betrokken zijn, wordt deze werkwijzen geaccepteerd. [16,17,18]

22 'De CCMO geeft aan geen voorstander te zijn van een systematische toepassing van uitstelmogelijkheid (van bijvoorbeeld 72 uur). In de rede ligt per onderzoek vast te stellen in hoeverre een uitstelperiode noodzakelijk is (dit hangt af van specifieke omstandigheden en factoren)'. [10,19]

23 In de internationale literatuur wordt daarover het volgende geschreven: "Obtaining informed consent is especially challenging in patients with acute medical emergencies with compromised decision-making capacity from traumatic brain injury and ischaemic stroke because: (1) the short therapeutic time window necessitates urgent intervention without unnecessary delay, (2) the acute or life-threatening condition associated with acute cognitive impairment impedes obtaining valid patient informed consent before intervention, and (3) obtaining consent before intervention from proxies is not always possible, because they

den van medische aandoeningen en situaties waarin het nodig is om een spoedeisende interventie te verrichten zijn: een plotselinge hartstilstand, een ernstige beroerte, een diepe sepsis of andere ernstige infectieziekte (zoals COVID-19), ernstig ademhalingsfalen of een ernstig traumatisch letsel van de hersenen of romp. De noodsituatie voor deze patiënten wordt gekenmerkt door het feit dat zonder acute medische interventie de patiënt of komt te overlijden of dat het ziektebeloop aannemelijk en aanzienlijk moeilijker zal verlopen en de uitkomst voorspelbaar slechter zal zijn. Het verlenen van acute reguliere zorg aan patiënten in spoedeisende situaties is geen probleem. Bestaande behandelingen zijn echter lang niet altijd effectief. Daarom wordt in ziekenhuizen naast diagnostiek en behandeling van patiënten, ook medisch-wetenschappelijk onderzoek verricht.²⁴ Zodra het verrichten van onderzoekshandelingen moet aanvangen in de noodsituatie, zoals hiervoor beschreven, wordt dit onderzoek veelal, in de medische praktijk, aangeduid als spoedeisend onderzoek. Kenmerkend voor spoedeisend onderzoek is: (1) er is sprake van een noodsituatie, (2) er is een korte therapeutische tijdspanne (het te onderzoeken medicament of interventie is alleen effectief als het zo snel mogelijk na het ontstaan van de medische noodsituatie wordt gestart) en (3) de patiënt is veelal (tijdelijk) wilsonbekwaam²⁵ en kan daarom zelf geen toestemming geven en de wettelijk vertegenwoordigers zijn niet (tijdig) aanwezig om vervangende toestemming te kunnen geven. [25-26]

2.3 Reikwijdte WMO

Een Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) moet het gebruik van deferred consent in het specifieke onderzoek vooraf hebben goedgekeurd. Een METC beoordeelt de inhoud van het onderzoeksprotocol indien het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO.²⁶ Daarnaast kunnen onderzoekers enkel gebruik maken van het principe van deferred consent, zoals neergelegd in artikel 6 lid 4 WMO, als tevens sprake is van onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de WMO. Om onder de reikwijdte van de WMO te vallen moet voldaan zijn aan de volgende twee cumulatieve voorwaarden: (1)

cannot always be located or contacted within the time window or they are unable to provide consent for other reasons". [13,18,20]

- 24 Dit onderzoek heeft de bevordering van kennis tot doel, om zodoende (1) de meest effectieve behandeling voor een bepaalde aandoening te vinden, (2) meer kennis te verkrijgen over de pathogenese van bepaalde aandoeningen en (3) om de meest sensitieve en specifieke diagnostiek te ontwikkelen. [13,21]
- 25 Wils(on)bekwaamheid, in de medische praktijk vaak aangeduid als beslissings(on)bekwaamheid, is een contextafhankelijk begrip. Gekeken moet worden of de patiënt ter zake niet in staat is een weloverwogen beslissing te maken. Is de patiënt wilsonbekwaam ten aanzien van het nemen van een beslissing over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, dan kan de patiënt geen legitieme toestemming verlenen aan de onderzoeker. Bij twijfel of de patiënt wils(on)bekwaam is, is het aan de arts om dit vast te stellen aan de hand van de daarvoor bestaande beoordelingskaders. [22-24]
- 26 Indien het onderzoek buiten de reikwijdte van de WMO valt, kan een niet-WMO verklaring worden verstrekt. Een dergelijke verklaring is voor medisch-wetenschappelijk onderzoekers van belang indien zij bijvoorbeeld het onderzoek in meerdere centra willen uitvoeren. Met die verklaring kunnen zij een mogelijk hertoetsing van de lokale METC voorkomen.

er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek, [13,27] en (2) personen worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd. [27,28] Medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt in de WMO niet gedefinieerd. Hierdoor is het, aldus de CCMO, 'niet altijd duidelijk of het onderzoeksprotocol op grond van de WMO dient te worden beoordeeld'. [27] Ten dienste van het veld voorziet de CCMO op haar website het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek van een definitie.²⁷ Betreffende de tweede voorwaarde stelt de CCMO: 'Een bloedafname voor wetenschappelijk onderzoek valt onder de WMO: de persoon wordt aan een handeling onderworpen. Ook het afnemen van extra bloed voor het onderzoek bij een al geplande venapunctie of uit een bestaande lijn valt onder de WMO. Onderzoek waarbij een proefpersoon eenmalig urine moet inleveren, valt meestal niet onder de WMO. Maar onderzoek waarvoor bijvoorbeeld drie weken lang urine moet worden ingeleverd wel.' [27] Kortom: bij de bepaling of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt, dient een zorgvuldige afweging gemaakt te worden, waarbij voor de beslissing hierover gekeken wordt naar de specifieke situatie.

2.3.1 Afweging tussen proportionaliteit en subsidiariteit

Het is dus de taak van een METC om het gebruik van deferred consent in het specifieke onderzoek goed te keuren. [29] De METC zal daarvoor een afweging moeten maken betreffende de vraag of de inbreuk die wordt gemaakt op de autonomie van de patiënt verenigbaar is met het belang van het gewenste medisch-wetenschappelijk onderzoek. [30] De METC kan slechts een positief oordeel geven over het onderzoeksprotocol indien voldaan is aan de gestelde eisen zoals omschreven in artikel 3 lid 1 WMO. [9] In deze vereisten liggen de rechtsbeginselen van subsidiariteit en proportionaliteit verankerd. Zo dient het redelijkerwijs aannemelijk te zijn dat het wetenschappelijk onderzoek nieuwe inzichten verschaft op het gebied van de medische wetenschap. [8,9,31] Tevens dient vastgesteld te worden dat het verkrijgen van deze inzichten niet op minder ingrijpende wijze kan plaatsvinden, dan door het vergaren van data van patiënten die deelnemen aan het onderzoek zoals beschreven in het onderzoeksprotocol (subsidiariteitsvereiste). [32] Daarbij moet worden vastgesteld dat de belangen die het onderzoek dient voor de proefpersoon en andere huidige of toekomstige patiënten in evenredige verhouding staan tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon (proportionaliteitsvereiste). [8,9,33]

27 Deze definitie luidt: 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.'. [27]

III TOETSING AAN PROPORTIONALITEIT EN SUBSIDIARITEIT

Met het publiceren van de handreiking Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties, [10,34] geeft de CCMO gehoor aan de oproep vanuit het veld om richting te geven aan de medisch-wetenschappelijke onderzoekspraktijk.²⁸ Zij tracht met het publiceren van deze handreiking – in lijn met haar eerdere verklaringen [19,26] – helderheid te verschaffen over de nadere invulling en toepassing van artikel 6 lid 4 WMO.²⁹

3.1 Wetenschappelijk belang versus zelfbeschikking?

Als uitgangspunt stelt de CCMO dat het verrichten van onderzoek in noodsituaties door middel van uitgestelde toestemming ('*deferred consent*') geduid moet worden als "een uitzondering op een elementair vereiste binnen de normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek". [10] Het gaat hier om het vereisen van vooraf gegeven (vervangende) schriftelijke toestemming ('*informed (proxy) consent*'). [35] Informed proxy consent houdt in dat de wettelijk vertegenwoordigers of naasten, zijnde familieleden, de belangen van de patiënt vertegenwoordigen/verdedigen en in de geest van de nu wilsonbekwame patiënt besluiten tot deelname aan de studie.

De CCMO stelt dat het in de rede ligt het gebruik van deferred consent zo restrictief mogelijk en in elk geval zeer zorgvuldig toe te passen. [10] Het gaat hier immers om de afweging in de verhouding tussen aan de ene kant de autonomie van de patiënt, zijnde diens grondrecht op zelfbeschikking, en aan de andere kant het belang van het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met het oogmerk de medische wetenschap vooruit te brengen, hetgeen weer ten goede kan komen aan de gezondheid van patiënten in zijn algemeenheid. Het principe van zelfbeschikking (verder aangeduid als 'zelfbeschikkingsrecht') ligt onder andere verankerd in het recht op onaantastbaarheid van het lichaam en het recht op eerbiediging van de persoonlijk levenssfeer. [6-7]

28 In de derde wetsevaluatie werd de vraag gesteld duidelijkheid te verschaffen omtrent de vraag hoe met gegevens en lichaamsmaterialen van de patiënt moet worden omgegaan als die overlijdt voordat de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger toestemming heeft kunnen geven. [5]

De CCMO adresseert in haar handreiking drie vragen: (1) Wanneer kan precies een beroep op artikel 6 lid 4 WMO worden gedaan respectievelijk hoe moeten de daarin neergelegde voorwaarden worden uitgelegd? (2) Hoe zit dit met de gegevens en het lichaamsmateriaal van proefpersonen die overlijden voordat uitgestelde toestemming kan worden verkregen? (3) Welke voorwaarden gelden voor het gebruik van de gegevens en het lichaamsmateriaal van de overleden proefpersoon?' De CCMO voorziet het veld vervolgens van twee stappenplannen: (1) Uitgestelde toestemming bij medisch-wetenschappelijk onderzoek in een noodsituatie. (2) Verkrijgen toestemming bij onderzoek in een noodsituatie na inclusie wilsonbekwame proefpersoon. [10]

29 Artikel 6 lid 4 WMO luidt: "Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties waarin de ingevolge het eerste lid vereiste toestemming niet kan worden gegeven, en ten goede kan komen aan de persoon die in die noodsituatie verkeert, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder die toestemming zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet".

Het Europees Hof voor de Rechten van de Mens heeft in meerdere uitspraken ‘*the right to personal autonomy*’ erkend.³⁰ [36]

Toch is het zelfbeschikkingsrecht niet absoluut. Door de wetgever of rechter kunnen, ter wille van het algemeen belang of belangen van derden, aan dit zelfbeschikkingsrecht grenzen worden gesteld.³¹ [7,37-39] Wordt in het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek een inbreuk gemaakt op het zelfbeschikkingsrecht, dan moet rekening worden gehouden met de rechtsbeginselen van subsidiariteit en proportionaliteit.³² De eis van subsidiariteit houdt in dat het doel niet op een voor de patiënt minder nadelige manier te bereiken is, het minst ingrijpende middel moet worden ingezet om een bepaald doel te bereiken. [40,42-44] De eis van proportionaliteit houdt in dat de inbreuk op het recht van de patiënt in verhouding moet zijn met het doel van het onderzoek, er moet een redelijke verhouding zijn tussen het doel en het ingezette middel. [40,42-43,45]

3.2 Stellingname CCMO

De CCMO stelt dat onderzoek naar medische noodsituaties van groot belang is. Zij legt daarbij de terminologie van artikel 6 lid 4 WMO zo uit dat de wetgeving moet worden geïnterpreteerd op een manier die voor de praktijk redelijk is en realiseerbaar moet zijn. [10] Hierin laat de CCMO – in lijn met haar missie³³ – zien oog te hebben voor het belang van de vooruitgang van de medische wetenschap. Tevens laat de CCMO zien hetzij een passende oplossing te zoeken, hetzij opening te bieden voor problemen die het medisch-wetenschappelijk onderzoeksveld ervaart. [19,26] De CCMO stelt dat gegevens van de patiënt mogen worden gebruikt als de patiënt overlijdt voordat die of diens (wettelijk) vertegenwoordiger toestemming heeft kunnen geven. [10,19,34] Ter onderbouwing van deze stellingname gebruikt de CCMO de volgende redenering, waarbij men zich vanuit juridisch perspectief moet afvragen of deze gedachtegang verenigbaar is met de grondrechten die de patiënt toekomen.

30 Bijvoorbeeld: Case of Evans v. The United Kingdom, Application no. 6339/05; Case of Tysiac v. Poland, Application no. 5410/03; Case of Jehovah's Witnesses of Moscow and Others v. Russia, Application no. 302/02.

31 Bijvoorbeeld artikel 7:458 BW verschaft een legitieme grond voor het beperken van de zeggenschap van de patiënt over diens gegevens en lichaamsmateriaal voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

32 Zoals Legemaate al stelde in 1994: ‘Bij het formuleren van beperkingen van het recht van de patiënt om zelf beslissingen te nemen is grote terughoudendheid geborgen. Er dient een redelijke verhouding te bestaan tussen de aard van de beperking en het door de beperking te beschermen belang (proportionaliteit). Voorts geldt de eis dat dit belang niet op een minder ingrijpend wijze kan worden beschermd (subsidiariteit).’ [40-41]

33 ‘De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, middels toetsing aan de daarvoor gestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap’. [1]

‘Onderzoek dat onder “deferred consent” wordt uitgevoerd is goedgekeurd door een METC, die daarbij de mogelijke voordelen voor de patiënt zwaarder heeft laten wegen dan de kans op nadelige effecten. Zolang geen toestemming kan worden verkregen, kan het onderzoek worden voortgezet. Na het overlijden van de patiënt duurt deze situatie feitelijk voort. De gegevens van overleden patiënten mogen in principe voor het betreffende onderzoek worden gebruikt (mits die patiënten daartegen bij leven in algemene zin geen bezwaar hebben gemaakt).’ [10]

Daarbij wordt door de CCMO de aantekening gemaakt dat de naasten na het overlijden van de proefpersoon juridisch geen rol meer vervullen in het kader van de verdere uitvoering van het onderzoek. Wel acht de CCMO het, vanuit ethisch besef en in het kader van de transparantie, redelijk de nabestaanden wel te informeren. Mochten naasten dan alsnog bezwaar maken tegen het gebruik van de gegevens of lichaamsmateriaal die van de overleden patiënt zijn verzameld in het onderzoek, dan kan men, aldus de CCMO, afhankelijk van de omstandigheden, overwegen dit te honoreren. [10]

3.3 Is er sprake van een schending?

Vanuit het proportionaliteitsvereiste bezien is het juist deze kanttekening die ter discussie stelt of dit rechtsbeginsel geschonden wordt als nabestaanden op voorhand lijken te worden uitgeschakeld om zich uit te spreken over de deelname aan een onderzoek van hun overleden naasten. Een overweging die een rol speelt bij het niet vragen van toestemming aan de familieleden is dat het als onethisch kan worden beoordeeld om de nabestaanden na het overlijden nog voor toestemming te benaderen, omdat dat een extra belasting in het rouwproces zou kunnen zijn. [26]

Een tweede overweging is dat deze stellingname weergeeft dat onderzoekers gebruik mogen maken van de reeds verzamelde gegevens. METC's dienen toestemming te geven voor de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek op basis van artikel 6 lid 4 WMO. Door de stellingname van de CCMO wordt de toestemming die de METC's verstrekken tweeledig: (1) de METC keurt het goed dat deferred consent wordt gebruikt om het onderzoek te starten en gegevens en lichaamsmateriaal te verzamelen en (2) de METC geeft toestemming deze verzamelde gegevens te gebruiken indien de patiënt overlijdt voordat alsnog toestemming is verkregen. Ik vraag mij af of in de huidige procedure van de METC's de rechten van de patiënt met betrekking tot het gebruik van de gegevens voldoende gewaarborgd zijn. Beogen METC's met de goedkeuring voor het gebruik van deferred consent ook toestemming te geven voor het gebruik van de reeds verzamelde data indien de patiënt komt te overlijden voordat toestemming is gegeven?³⁴

34 Het is aan de leden van de METC's, die protocollen voorgelegd krijgen waarin verzocht wordt deferred con-

Een laatste punt is dat ik mij afvraag of de CCMO met het gebruik van gegevens ook doelt op lichaamsmateriaal, of dat de CCMO dit bewust buiten beschouwing laat.³⁵ Het medisch-wetenschappelijk onderzoeksveld heeft gevraagd over zowel het gebruik van gegevens als het gebruik van lichaamsmateriaal na overlijden uitsluitend te geven.³⁶

IV DISCUSSIE: PREVALEERT WETENSCHAPPELIJK BELANG?

Door voorafgaande aan het medisch-wetenschappelijk onderzoek informed consent te vragen aan de patiënt, of informed proxy consent aan diens familie of wettelijk vertegenwoordiger, wordt het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt gerespecteerd. Zoals aangegeven, is het in medische noodsituaties niet altijd mogelijk deze toestemming dan wel vervangende toestemming vooraf te verkrijgen. Wettelijk gezien is het dan mogelijk het krijgen van toestemming uit te stellen en de patiënt toch aan studiehandelingen en datavergaring te onderwerpen. [46] In de periode dat het vragen van informed consent is uitgesteld staat het zelfbeschikkingsrecht onder druk. De patiënt wordt aan handelingen onderworpen terwijl daar (nog) geen toestemming voor is gegeven. Toch acht de Nederlandse wetgever 'het wenselijk dat ook nieuwe methoden van behandeling in acute situaties in een wetenschappelijke opzet op hun waarde kunnen worden getoetst'. [13] Daarom heeft de wetgever lid 4 in artikel 6 van de WMO opgenomen. De wetgever stelt aan deze mogelijkheid wel twee voorwaarden: (1) er moet sprake zijn van een noodsituatie, en (2) er moet een gerede kans zijn dat dat handelen de betrokkene ten goede komt. [13] Daarnaast is de wetgever van mening dat de toestemming slechts achterwege kan blijven zolang de omstandigheid die de verhoging van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.³⁷ [13] Dat lijkt erop te wijzen dat wel begonnen mag worden met het onderzoek, maar dat achteraf toch die toestemming moet worden verkregen. Hiermee probeert mijns inziens de wetgever de inbreuk op het zelfbeschikkingsrecht te minimaliseren.

4.1 Gebruik van deferred consent

In de (inter)nationale literatuur is het gebruik van deferred consent al jaren onderwerp van debat, ook recent staat dit onderwerp weer volop in de aandacht. [18,47-52] Jansen, Kompanje en Bakker stellen dat het verrichten van medisch-wetenschappelijk

sent te gebruiken, om antwoord op deze vraag te geven.

35 Het is aan de CCMO om hier een uitspraak over te doen.

36 In de derde wetsevaluatie werd de vraag gesteld duidelijkheid te verschaffen omtrent de vraag hoe met gegevens en lichaamsmaterialen van de patiënt moet worden omgegaan als die overlijdt voordat de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger toestemming heeft kunnen geven. [5]

37 Bijvoorbeeld dat de proefpersoon niet in staat is om toestemming te geven of er niemand geraadpleegd kan worden in zijn plaats om toestemming te geven.

onderzoek waarbij ernstig zieke patiënten betrokken zijn van groot belang is. Zij zijn zich ervan bewust dat dergelijk onderzoek ethische, juridische en praktische zorgen oproept. Patiënten die zich in een spoedeisende situatie bevinden zijn ten aanzien van de beslissing betreffende de deelname aan het onderzoek, in de korte tijdspanne waarin het onderzoek moet starten, regelmatig wilsonbekwaam. [25] Familieleden en/of wetenschappelijk vertegenwoordigers zijn in dat tijdsbestek niet altijd voorhanden of emotioneel niet in staat een weloverwogen beslissing te nemen. [25,53-55] Olsson et al. stellen dat in spoedeisend onderzoek de mondelinge toestemming prevaleert boven het gebruik van deferred consent. Zij achten het vaak wel mogelijk om toestemming te vragen, hetzij niet schriftelijk. [48] Onder andere Warren et al. zetten vraagtekens bij de validiteit van (vervangende) toestemming in een spoedeisende situatie. [25,54,56-58] Jansen et al. vinden het gebruiken van deferred consent moreel aanvaardbaar op basis van de principes van de biomedische ethiek: *fairness, justice and beneficence*. [25] Daarnaast stellen onder andere Eltorik et al. dat het gebruik mogen maken van een uitzondering op de informed consent-procedure, goed moet worden afgewogen door onderzoekers en de METC. [59,60,61] Het gebruik maken van deferred consent kan gezondheidsvoordelen opleveren in aandoeningen waarbij het effect van de behandeling het grootst is als zo snel als mogelijk gestart wordt met de behandeling. Daarbij levert het gebruik maken van deferred consent volgens Wright et al. ruim vier uur tijdswinst op. [59,62] In de internationale literatuur wordt aandacht besteed aan de acceptatie van het gebruik van deferred consent door onder andere patiënten en familieleden. Waar aan de ene kant onderzoek laat zien dat familieleden niet afwijzend staan tegenover het gebruik van deferred consent, [63-65] blijkt ander onderzoek juist aan te tonen dat familieleden wel moeite hebben met het gebruik van daarvan. [66] Shamy et al. maken de kanttekening dat de uitkomst van een dergelijk onderzoek ook afhangt van de toelichting over deferred consent en de soort vraagstelling. [66]

In de internationale literatuur lijkt een tendens te zijn dat onderzoekers het gebruik maken van deferred consent acceptabel achten indien sprake is van een 'low-risk study', [64,67-69] mede ook omdat dit een omstandigheid is waarbij het voor familieleden gemakkelijker lijkt te zijn het gebruik van deferred consent in onderzoek te aanvaarden. [66]

4.1.1 Gebruik deferred consent gerechtvaardigd

Ik ben het met de CCMO en Olsson et al. eens dat het gebruik van deferred consent geminimaliseerd moet worden. Het uitgangspunt blijft dat voorafgaande aan het verrichten van medisch-wetenschappelijke onderzoekshandelingen geïnformeerde (schriftelijke) toestemming wordt verkregen van de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger. [35] Desalniettemin kan op basis van de internationale literatuur wel gesproken worden van rechtvaardiging om het zelfbeschikkingsrecht te doorbreken en gebruik te maken van

deferred consent in medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties. In het kader van de proportionaliteit speelt onder andere de korte tijdspanne waarin de effectiviteit van de behandeling het grootst is een belangrijke rol. Door direct te kunnen handelen, is de kans op gezondheidsvoordeel voor de patiënt het grootst. [59,62] Daarnaast blijkt het gebruik van deferred consent moreel aanvaardbaar, [25] mede omdat vraagtekens gezet kunnen worden bij de validiteit van toestemming die gegeven wordt dan wel de vraag of überhaupt iemand aanwezig is om toestemming te kunnen geven. [25,54,56-58] Wel kent het gebruik van deferred consent grenzen. Uit de internationale literatuur blijkt dat het gebruik van deferred consent vooral acceptabel is bij de low-risk studies. [64,67-69] Low-risk studies zijn klinische onderzoeken die niet meer dan een minimaal additioneel risico of een minimale additionele belasting voor de veiligheid van de proefpersoon opleveren. [70-71] In het kader van de subsidiariteit blijkt uit de internationale literatuur dat onderzoekers weliswaar de lichamelijke integriteit schenden door te handelen zonder vooraf toestemming te vragen, maar dat zij soms niet anders konden dan alvast aan de gang te gaan met het uitvoeren van onderzoekshandelingen en data vergaren en trachtten achteraf zo snel mogelijk om toestemming te vragen voor de voortzetting van onderzoek, om zo de toestemming voor het gebruik van de gegevens te respecteren. [13,18] Blijkt de patiënt achteraf niet te willen deelnemen aan het onderzoek en niet te willen dat de onderzoeksgegevens worden gebruikt voor het onderzoek, dan worden de onderzoeksgegevens uit het onderzoek weggelaten. [13,18] Het gebruik van deferred consent, dat goedgekeurd is door de METC en waarbij onderzoekers respecteren dat de patiënt of diens vertegenwoordiger achteraf diens toestemming geeft of weigert voor deelnemen aan het onderzoek, rechtvaardigt het gebruik van deferred consent in spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek.

4.2 Gebruik van reeds verzamelde onderzoeksgegevens

Zoals eerder aangegeven kan over het gebruik van reeds verzamelde gegevens in medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wordt uitgevoerd door middel van deferred consent worden gediscussieerd. Wanneer achteraf toestemming voor de voortzetting van het onderzoek wordt gegeven, kunnen de reeds verzamelde gegevens worden gebruikt. Indien voortzetting van het onderzoek wordt geweigerd, betekent dit dat de patiënt niet meer deelneemt aan het onderzoek. Volgens sommige auteurs – in de medische internationale literatuur – betekent de weigering van de voortzetting dat de reeds verzamelde gegevens nog steeds kunnen worden gebruikt wanneer patiënten of wettelijk vertegenwoordigers geen gebruik maken van de mogelijkheid om het gebruik van de gegevens te weigeren. [18] Deze stellingname lijkt aan te sluiten bij het regulier medisch-wetenschappelijk onderzoek. In dergelijk regulier onderzoek wordt in het Proefpersonen Informatie Formulier (PIF) aangegeven dat reeds verzamelde gegevens

worden gebruikt indien de patiënt weigert verder deel te nemen aan het onderzoek.³⁸ De patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger wordt voor aanvang van het onderzoek op de hoogte gebracht van de inhoud van het onderzoek en geeft toestemming voor het verzamelen van de informatie. Besluit de patiënt zich later terug te trekken uit het onderzoek, dan weet de patiënt of had de patiënt kunnen weten dat de reeds verzamelde gegevens gebruikt mogen worden voor het onderzoek. De patiënt heeft hiervoor bij aanvang van het onderzoek toestemming gegeven. In onderzoek waarbij gegevens zijn verzameld op het moment dat het informeren van de patiënt en diens (wettelijk) vertegenwoordiger alsook het vragen om toestemming is uitgesteld (deferred consent) is het de vraag of de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger bij de vraag naar voortzetting van het onderzoek begrijpt, of had moeten begrijpen, dat bij weigering van de voortzetting van het onderzoek de reeds verzamelde gegevens alsnog gebruikt mogen worden. Is het gerechtvaardigd om enkel om voortzetting van het onderzoek te vragen en over het gebruik van de reeds verzamelde gegevens niet te spreken? In de medisch-wetenschappelijke literatuur wordt geschreven: 'Het in de WMO opgenomen vereiste van toestemming betreft niet primair het gebruik van de vergaarde data, maar deelname aan het onderzoek.' [26] Deze redenering rechtvaardigt echter niet het achterwege te laten van het vragen van toestemming voor het gebruik van de reeds verzamelde gegevens, indien wel om voortzetting van het onderzoek wordt gevraagd. Zeker niet bij de huidige maatschappelijke ontwikkelingen waarin het belang van de bescherming van persoonsgegevens en het tegengaan van oneigenlijk gebruik expliciet is vastgelegd in de (Uitvoeringswet) Algemene Verordening Gegevensbescherming ((U)AVG).³⁹ Let wel, zodra de persoon is overleden is de AVG niet meer van toepassing op diens persoonsgegevens. [72]

4.3 Vertegenwoordiging door nabestaanden

Een uitwerking van het subsidiariteitsvereiste is het achteraf toestemming geven door de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger. Het rechtvaardigt de schending van de private zelfbeschikking van de patiënt, door na de start van de onderzoekshandelingen zonder toestemming, alsnog zo snel als mogelijk is om toestemming te vragen voor de voortzetting van onderzoek en de toestemming voor het gebruik van de gegevens te

38 Een voorbeeld afkomstig uit een PIF: "U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek. Als u wilt, kan verzameld lichaamsmateriaal worden vernietigd."

39 Artikel 9 lid 1 AVG j° artikel 4 lid 15 AVG regelt dat in principe medisch persoonsgegevens niet mogen worden gedeeld. Artikel 9 lid 2 sub j AVG geeft hierop voor wetenschappelijk onderzoek wel een uitzondering, voor zover op grond van Unierecht of lidstatelijk recht, de evenredigheid met het nagestreefde doel wordt gewaarborgd, de wezenlijke inhoud van het recht op bescherming van persoonsgegevens wordt geëerbiedigd en passende en specifieke maatregelen worden getroffen ter bescherming van de grondrechten en de belangen van de betrokkene.

respecteren. [13] Met andere woorden: ‘sorry, we konden niet anders dan alvast aan de gang gaan, maar als u het achteraf toch niet wilt kunnen we in elk geval uw onderzoeksmateriaal uit het onderzoek weglaten. En we hebben wel uw lichamelijke integriteit zonder toestemming vooraf geschonden, al kon het in die situatie nu eenmaal niet anders, maar we respecteren nu wel uw *toestemming* voor gebruiken ervan’.

Over het vragen van toestemming aan nabestaanden wordt in de internationale medische literatuur gedebatteerd. Zo stellen onder andere Kleiber et al. dat het overlijden van de patiënt het verkrijgen van toestemming door nabestaanden niet in de weg staat. De wettelijk vertegenwoordigers – zijnde familieleden – hebben tijdens het leven van de patiënt het recht uitgestelde vervangende toestemming te verstrekken. Gesteld wordt dat de wettelijk vertegenwoordigers ook na overlijden van de patiënt hiertoe in staat zijn.⁴⁰ Onder andere Jansen et. al. achten het vragen van toestemming aan nabestaanden in strijd met de wet en vinden het onethisch om na het overlijden van een dierbare de toestemming van de familieleden te vragen.⁴¹ Zij stellen: ‘Bij de totstandkoming van de WMO is ook gesproken over de situatie waarin het onderzoek al is afgerond als de verhindering om toestemming te krijgen vervalst. In dat geval, zo stelt de wetgever, zal de onderzoeker de proefpersoon of diens vertegenwoordigers over het onderzoek moeten informeren op basis van de verantwoordelijkheid van een goed hulpverlener.’⁴² Toestemming heeft dan kennelijk geen functie meer.⁴³ Jansen et. al. achten de situatie waarin de patiënt komt te overlijden vergelijkbaar.⁴⁴ Daarom vinden zij in lijn met de informatieverstrekking op basis van goed hulpverlenerschap, het voor de hand liggen de nabestaanden enkel te informeren over de opname van de patiënt in het onderzoek. [25]

4.3.1 Is het achterwege laten van vertegenwoordiging te rechtvaardigen?

De WMO heeft, in tegenstelling tot de Wet op de lijkbezorging (Wlb), [77] niet expliciet geregeld dat nabestaanden alsnog toestemming mogen geven, noch wordt dit verboden. Vanuit het subsidiariteitsvereiste zou gepaster zijn de toestemming alsnog te vragen, om op die wijze de schending van het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt te rechtvaardigen.

40 Zie bijvoorbeeld [7,73]

41 Zie bijvoorbeeld [74]

42 De omvang van de informatieverschaffing blijkt casuïstiek afhankelijk en houdt niet in dat alle informatie die er is beschikbaar komt voor de patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger. Het Centraal Medisch Tuchtcollege heeft hier in 1981 al een richtinggevende uitspraak voor gedaan. Voor de uiteenzetting van deze uitspraak en de afbakening van het ‘recht’ op informatie. [75,76]

43 Het niet meer hebben van een functie is gericht op het mogen verrichten van onderzoekshandelingen. Toestemming daarvoor is niet meer nodig omdat het onderzoek en de daarbij behorende onderzoekshandelingen al klaar zijn. [26]

44 Zij stellen: “Met het overlijden vervalst de mogelijkheid onderzoek met de proefpersoon te doen, zodat ook in dit geval het onderzoek eindigt voordat de studie is afgelopen en voordat toestemming kon worden verkregen.” [26]

gen. Let wel, in andere rechtsgebieden zoals het strafrecht is er reden het strafrechtelijk belang voorrang te verlenen boven het vragen van toestemming aan de nabestaanden. Hierbij kan men denken aan het gerechtelijk bevel betreffende het verrichten van een obductie in verband met een strafrechtelijk onderzoek. [78] Geldt een dergelijke rechtvaardigingsgrond ook voor medisch-wetenschappelijk onderzoek? Immers, bij die strafkwestie kan je niet anders handelen dan die ene overledene nader te onderzoeken, maar voor overlijden van die ene patiënt in het medisch-wetenschappelijk onderzoek staat dit niet vast.

Om het achterwege laten van het vragen van toestemming aan nabestaanden juridisch te rechtvaardigen zijn steekhoudende argumenten noodzakelijk; bijvoorbeeld het enkel redeneren vanuit een paternalistische overtuiging, inhoudende de vraag of onderzoekers mogen uitmaken wat wel of niet goed is voor nabestaanden, is niet voldoende. Vooralsnog toont alleen de internationale medisch-wetenschappelijke literatuur de volgende argumenten: (1) 'De vraag of gegevens van overleden patiënten kunnen worden gebruikt zonder formele toestemming van patiënten of vertegenwoordigers komt niet aan de orde in de Nederlandse, Britse, Italiaanse en Oostenrijkse wetgeving.' [74] (2) 'De nabestaanden hebben geen zelfstandig recht op inzage van de tijdens de behandeling en het onderzoek verkregen gegevens en hebben daar ook geen zeggenschap over.'⁴⁵ Van toestemming voor het gebruik van de data door de nabestaanden kan daarom ook geen sprake zijn.' [26] (3) De validiteit van de onderzoeksdata staat onder druk als de data niet wordt gebruikt. Het effect op de uitkomsten van het onderzoek als in spoedeisende situaties de vergaarde onderzoeksdata van de meest zieke patiënten die mogelijk komen te overlijden niet mag worden gebruikt is: (1) om toch aan het streefgetal (n-factor) te kunnen voldoen, moeten minimaal 11.7% meer patiënten worden geïncludeerd in de studie, om het aantal patiënten dat komt te overlijden te compenseren; (2) het evenwicht in de patiëntenpopulatie wordt verstoord doordat de meest zieke patiënten, waarvan 100% komt te overlijden, buiten beschouwing worden gelaten. [74]

4.3.2 *Fictieve reconstructie*

Interessant in dit debat is wellicht het gebruik maken van een fictieve reconstructie waarbij, gelijk aan de mening van de CCMO, het gaat om de vraag wat de patiënt zelf zou hebben gewild. In deze fictieve reconstructie kan vastgesteld worden of de patiënt bij leven in algemene zin uitdrukkelijk bezwaar heeft gemaakt tegen deelname aan onderzoek.⁴⁶ Als dit zo is mogen de onderzoeksgegevens niet gebruikt worden na diens

45 Echter, in de meest recente wetwijziging van de WGBO is opgenomen dat nabestaande in het dossier mogen kijken indien een vermoeden bestaat van een medische fout. [79]

46 Gelijk aan het uitdrukkelijk bezwaar maken tegen het verstrekken van gegevens uit het medisch dossier voor wetenschappelijk onderzoek, zoals vastgelegd in artikel 458 lid 2 sub c BW.

overlijden. Daarnaast zal overwogen kunnen worden wat de gemiddelde persoon ('maatman'⁴⁷) gevonden zou hebben van het gebruik van het materiaal, zonder dat daarvoor toestemming is gegeven. Het indexeren van een maatman is geen eenvoudige klus. Dat blijkt onder meer uit het onderzoek dat gedaan is naar de vraag wat ouders en onderzoekers ervan hebben gevonden dat patiënten in een onderzoek zijn geïncludeerd door middel van deferred consent. [63] Wel kan dit onderzoek dienend zijn aan het ethische debat aangaande de vraag of de schending van het private zelfbeschikkingsrecht door het gebruik van de onderzoeksgegevens zonder dat daarvoor toestemming is verstrekt ethisch verantwoord is. Echter, het gebruik van een maatman laat onverlet dat de wens van een individuele patiënt gerespecteerd dient te worden als deze patiënt bijvoorbeeld te kennen heeft gegeven niet deel te willen nemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek, omdat die patiënt bijvoorbeeld een hekel had aan de farmaceut die dit onderzoek uitvoert. Dit zal dan expliciet meegenomen moeten worden in de uitvoering van een fictieve reconstructie.

4.4 Subsidiariteit en proportionaliteit

Vooralsnog gaat het om de vraag of het bewuste medisch-wetenschappelijk onderzoek ten eerste de toets van medische ethiek en de vereisten voor de wetenschappelijke medische toets kan doorstaan. Dit houdt in dat redelijkerwijs het bewuste medisch-wetenschappelijk onderzoek het oogmerk heeft vermeerdering van medische kennis op te doen en dat dit kennis is die de mensheid verder brengt. Daarnaast gaat het om de vraag of de wijze waarop deze kennis wordt verkregen voldoet aan de ethiek. Dit houdt in dat de vermeerdering van kennis tegen de laagst mogelijke risico's voor de proefpersoon plaatsvindt, op de minst ingrijpende wijze. Daarbij moet getoetst worden of het kennis is die ethisch verantwoord is.⁴⁸ De schending/inperking van het private zelfbeschikkingsrecht om het collectief belang te dienen is enkel toegestaan zolang dit wordt gerechtvaardigd. In de uitvoering van deferred consent, zoals neergelegd in artikel 6 lid 4 WMO, heeft de wetgever een rechtvaardigingsgrond opgenomen om het private zelfbeschikkingsrecht tijdelijk in te perken om zo in het collectief belang onderzoek te kunnen verrichten in noodsituaties.

Door het overlijden van de patiënt mogen thans voor het betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek geen onderzoekshandelingen meer worden uitgevoerd, de rechtvaardigingsgrond om het private zelfbeschikkingsrecht tijdelijk in te perken verval. [7]

47 Maatman is een fictieve persoon die als vergelijking ("modelpersoon") gebruikt wordt.

48 Dus geen kennis die mensenras A superieur maak aan mensenras B.

Om het gebruik van de reeds verzamelde gegevens te kunnen rechtvaardigen is een wettelijke grondslag nodig. Over wat deze grondslag is, kan, zoals Ploem & Dute uiteenzetten, verschillend worden gedacht. Aan de ene kant wordt gesteld: 'Door het overlijden van de patiënt stopt zijn deelname aan het onderzoek en is er in dat verband geen rol meer weggelegd voor de vertegenwoordigers van de patiënt. Uit een dergelijke zienswijze volgt dat er juridisch geen grondslag meer is om de reeds verzamelde gegevens van de betrokkene voor het onderzoek te blijven gebruiken, tenzij artikel 7:458 BW op deze situatie van overeenkomstige toepassing zou kunnen worden geacht.'⁴⁹ Aan de andere kant wordt geredeneerd: 'Het overlijden van de proefpersoon betekent niet zonder meer dat de patiënt niet langer aan het onderzoek kan deelnemen. De tijdens het onderzoek beschikbaar gekomen gegevens (en lichaamsmaterialen) zijn op basis van artikel 6 lid 4 WMO rechtmatig verkregen ten behoeve van het betreffende medisch-wetenschappelijke onderzoek. Het zou logisch zijn als deze gegevens gebruikt mogen worden. Echter het ligt dan in de rede dat zo spoedig mogelijk toestemming aan de nabestaanden wordt gevraagd.' [7] Aanvullend op deze zienswijzen stelt de CCMO: 'Zolang geen toestemming kan worden verkregen, kan het onderzoek worden voortgezet. Na het overlijden van de patiënt duurt deze situatie feitelijk voort. De gegevens van overleden patiënten mogen in principe voor het betreffende onderzoek worden gebruikt (mits die patiënten daartegen bij leven in algemene zin geen bezwaar hebben gemaakt).' [10]

De wet beschermt ook patiënten die overleden zijn. Zo kan bijvoorbeeld lijkbezorging alleen geschieden op de bij wet voorziene wijze. [80] Daarnaast werken patiëntenrechten zoals het medisch beroepsgeheim en de bescherming van diens lichamelijke integriteit door na de dood, [81] tenzij de wet anders bepaalt.⁵⁰ In de WMO is geen wettelijke bepaling opgenomen die ruimte geeft om af te wijken van het subsidiariteitsvereiste zoals vastgelegd in artikel 6 lid 4 WMO. Daarnaast biedt vooralsnog geen andere wetgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek deze mogelijkheid. Door het ontbreken van de wettelijke grondslag ligt het voor de hand om vanuit juridisch perspectief tot de conclusie te komen dat nabestaanden toestemming moeten geven, of op zijn minst *geen bezwaar maken*,⁵¹ voor het gebruik van de reeds verzamelde onderzoeksgegevens.

Eerder is aangegeven dat het zelfbeschikkingsrecht niet absoluut is, het algemeen belang overstijgt soms een individueel belang.⁵² Het medisch (ethisch) perspectief

49 "In dat geval zouden de inmiddels verzamelde onderzoeksgegevens voor het onderzoek kunnen worden gebruikt tenzij de betrokkene bij leven in algemene zin tegen het gebruik van zijn medische gegevens voor onderzoek bezwaar heeft gemaakt." [7]

50 Een voorbeeld hiervan is het lijk onderwerpen aan sectie op basis van een gerechtelijk bevel van een gerechtelijke autoriteit in verband met een strafrechtelijk onderzoek. [82]

51 Het op zijn minst geen bezwaar maken, zou kunnen inhouden dat in de context het uitblijven van een reactie zou mogen worden uitgelegd als toestemming.

52 'Aan het beroepsgeheim wordt in de gezondheidsrechtelijke literatuur doorgaans twee belangen ten grond-

doet hier een beroep op door het individuele belang van de overleden patiënt (of diens nabestaande) niet op te laten wegen tegen het voordeel van het collectief. Het medisch-wetenschappelijk onderzoek mocht, na voorafgaande goedkeuring van de METC, worden uitgevoerd onder deferred consent om het collectief belang te dienen. Het gebruik kunnen maken van de gegevens is belangrijk om dit belang te blijven dienen. Het moeten vragen van toestemming aan nabestaanden is ethisch onwenselijk. [26] Het informeren van de nabestaanden over de verzamelde gegevens geeft nabestaanden de mogelijkheid, indien gewenst, bezwaar te maken tegen het gebruik van de gegevens. In de medische praktijk is het enkel informeren van de nabestaanden thans in lijn met de uitgebrachte richtlijn van de CCMO.⁵³

V CONCLUSIE

De CCMO maakt gebruik van haar regelgevende bevoegdheid om aan het medisch-wetenschappelijk onderzoeksveld toestemming te geven voor het gebruik van reeds verzamelde onderzoeksgegevens die verkregen zijn tijdens het uitvoeren van een medisch-wetenschappelijk onderzoek op basis van deferred consent (artikel 6 lid 4 WMO), waarbij de patiënt komt te overlijden voordat diens (vervangende) toestemming is verkregen. Door het overlijden van de patiënt en het ontbreken van toestemming ontstaat een spanningsveld tussen de voortgang van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de grondrechten die de patiënt toekomen. Als uitgangspunt geldt dat het uitvoeren van onderzoek door middel van deferred consent een uitzondering is op het elementaire vereiste binnen de normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zijnde vooraf gegeven (vervangende) schriftelijke toestemming. Toepassing van deferred consent dient dan ook zo restrictief mogelijk en in elk geval zeer zorgvuldig te worden toegepast. Het gaat om de afweging in de verhouding tussen aan de ene kant het private zelfbeschikkingsrecht van de patiënt en aan de andere kant het belang van het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek in noodsituaties. Zodra een inbreuk wordt ge-

slag gelegd: het belang van burgers bij de toegankelijkheid van de gezondheidszorg (algemeen belang) en het belang van patiënten bij de bescherming van hun persoonlijke levenssfeer (individueel belang). [83]

De uitkomst in verschillende uitspraken van de Hoge Raad is dat de bescherming van dit individuele belang (zijnde een uitvloeisel van het grondrecht op privacy), doordat de arts aanspraak maakt op het verschoningsrecht, kon worden overruled door het algemeen belang van waarheidsvinding. [84,85] In ECLI:NL:HR:2008:BD7817 reconstrueerde de feitenrechter om discussie te voorkomen in deze casus dat de overleden patiënte zou hebben gewild dat het OM een strafrechtelijk onderzoek instelde omtrent haar overlijden. De beschuldiging was dood door schuld van de ziekenhuisspecialist die haar te vroeg uit het ziekenhuis zou hebben ontslagen. De Hoge Raad legt in deze zaak de nadruk op het algemeen belang: 'Aan het verschoningsrecht ligt ten grondslag dat het maatschappelijk belang dat de waarheid in rechte aan het licht komt, moet wijken voor het belang dat een ieder zich vrijelijk en zonder vrees voor openbaarmaking van het toevertrouwde om bijstand en advies tot de verschoningsgerechtigde moet kunnen wenden'. [86] Zij bevestigt deze uitspraak in r.o. 4.3.2 ECLI:NL:HR:2011:BP6141. [83]

53 Het is aan de rechter om te toetsen of deze handreiking juridisch houdbaar is.

maakt op het zelfbeschikkingsrecht moet rekening worden gehouden met de vereisten van subsidiariteit en proportionaliteit. Op het moment dat de onderzoekshandelingen aanvangen, maar geïnformeerde toestemming nog niet gegeven is, staat het zelfbeschikkingsrecht onder druk. De wetgever heeft geprobeerd dit te minimaliseren door aan te geven dat de toestemming slechts achterwege kan blijven zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.

Het gebruik van deferred consent in spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek en dus het maken van een inbreuk op het zelfbeschikkingsrecht is te rechtvaardigen. De korte tijdspanne waarin de effectiviteit van de behandeling het grootst is en er dus de grootste kans is op gezondheidsvoordeel voor de patiënt, speelt een grote rol in de rechtvaardiging van een inbreuk op het zelfbeschikkingsrecht in het licht van het proportionaliteitsvereiste. Wel kent het gebruik van deferred consent grenzen. In het licht van de subsidiariteit is het gebruik van deferred consent gerechtvaardigd zolang de onderzoekers de schending van het zelfbeschikkingsrecht niet konden voorkomen, omdat zij wel moesten handelen, maar achteraf zo snel mogelijk alsnog om toestemming vragen voor de voortzetting van het onderzoek en het gebruik van de gegevens. Blijkt de patiënt of diens (wettelijk) vertegenwoordiger te weigeren, dan dienen de onderzoekers dit te respecteren.

Komt de patiënt te overlijden voordat toestemming is verstrekt, dan blijft een zeker spanningsveld bestaan. Enerzijds werkt het zelfbeschikkingsrecht door na overlijden van de patiënt, op basis waarvan toestemming voor gebruik van reeds verzamelde data van nabestaanden lijkt te zijn vereist als rechtvaardiging van het rechtsbeginsel van subsidiariteit. Anderzijds is er de door de CCMO gehanteerde uitleg van de WMO waarin het algemeen belang prevaleert, op basis waarvan, zonder toestemming van de nabestaande, de reeds gewonnen data in het onderzoek betrokken mogen blijven. De CCMO als zelfstandig bestuursorgaan kent regelgevende bevoegdheid binnen de kaders van de WMO. Derhalve verdient het aanbeveling dat hierover wettelijk meer duidelijkheid wordt verschaft.

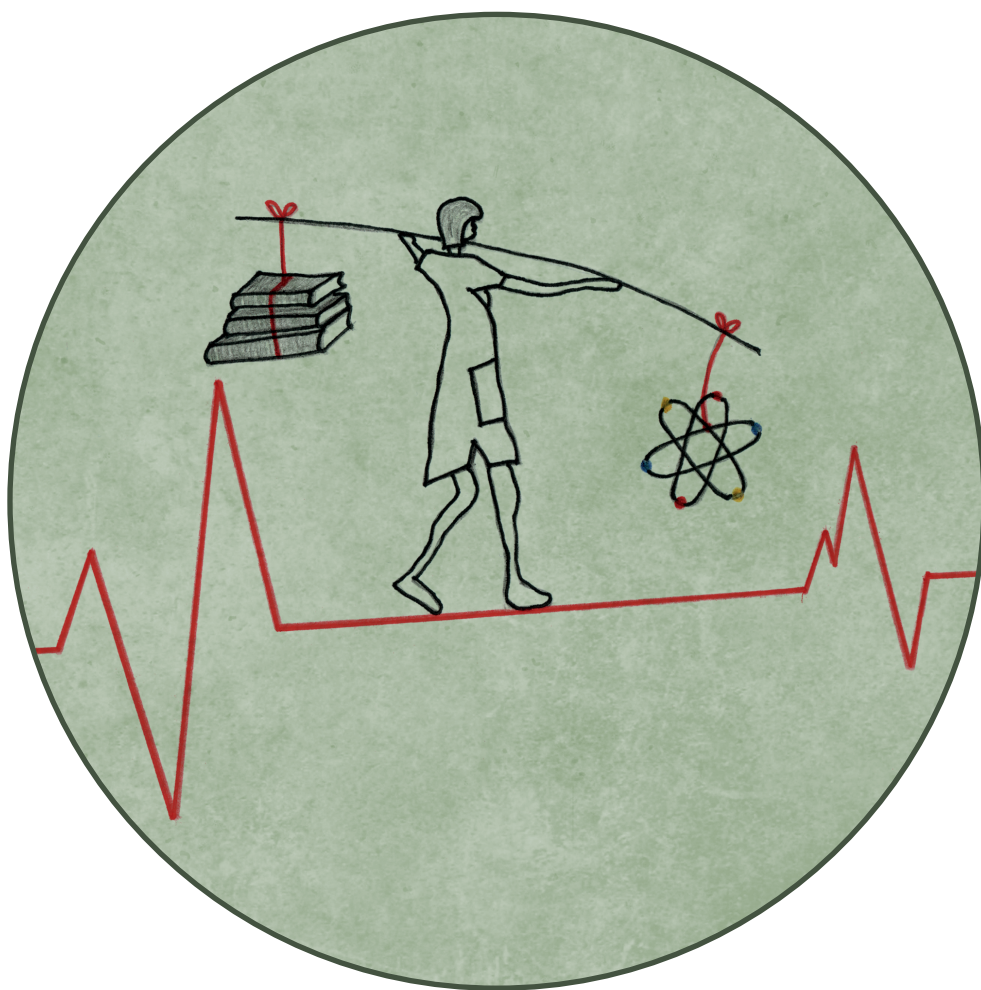
VI REFERENTIES

1. www.ccmo.nl/over-de-ccmo (laatste bezocht 02.07.2020)
2. www.ccmo.nl/over-de-ccmo/taken (laatste bezocht 02.07.2020)
3. J Dute, 'De reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' (2009) *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 33(6), 427-437
4. M Stukart, et al, Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, (Publisher: Den Haag: ZonMW maart 2012), p.8
5. C Ploem, et al, Derde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Publisher: Den Haag: ZonMW april 2018), p.17
6. Artikelen 10 en 11 Grondwet
7. C Ploem, et al, 'Wetenschappelijk onderzoek na overlijden: goed geregeld?' (2016) *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 40(8), p.498-512
8. TKII 2012/13, 33508 nr.3, p.5
9. Van Veldhuizen-Polman, et al, 'Voorwaarde positief oordeel', (2020) *Tekst & Commentaar Gezondheidsrecht*, commentaar op art. 3W MOM
10. CCMO, notitie Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties, 11 februari 2020
11. Artikel 6 lid 1 sub a WMO
12. Artikel 6 lid 1 sub c j° artikel 6 lid 3 WMO
13. TKII 1991/92, 22588, 3, p.6-7, 27
14. K Menon, et al, 'Factors affecting consent in pediatric critical care research' (2012) *Intensive Care Medicine* 38(1), p.153-159
15. K Menon, et al, 'A study of consent for participation in a non-therapeutic study in the pediatric intensive care population.' (2014) *Journal Medical Ethics* 40(2), p.123-126
16. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2018; 2019. www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/2194
17. Council for International Organizations of Medical Sciences in collaboration with the World Health Organization. International ethical guidelines for health-related research involving humans, fourth edition. 2016. [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/ WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf)
18. E Kompanje, et.al, 'Informed consent procedures for emergency interventional research in patients with traumatic brain injury and ischaemic stroke' (2020) *Lancet Neurology* 19, 1033-1042
19. M Timmers, et al, 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties mag dat zonder voorafgaande toestemming van de patiënt?' (2019) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 163, D3857
20. E Kompanje, AIR Maas, "Treat first, ask later?" Emergency research in acute neurology and neuro-traumatology in the European Union' (2004) *Intensive Care Medicine* 30, 168-169
21. www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/rechten-van-patient-en-privacy/medisch-wetenschappelijk-onderzoek (laatst bezocht 01.04.2020)
22. J Witmer, et al, Van wet naar praktijk. Implementatie van de WGBO, bijlage 9 stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid (Publisher: Utrecht: KNMG 2004)
23. A Hendriks, 'Is mijn patiënt wilsonbekwaam?' (2016) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 160, B1338

24. C Vinkers, et al, 'Is mijn patiënt wilsonbekwaam? Volg de leidraad', (2014) Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 158, A7229
25. T Jansen, et al., 'Deferred proxy consent in emergency critical care research: Ethically valid and practically feasible' (2009) Critical Care Medicine 37(1), S65-68
26. E Kompanje, et.al, 'Uitgestelde toestemming voor inclusie van beslissingsonbekwame patiënten in studies van spoedeisende geneeskunde' (2008) Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 152, 2057-2061
27. www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet (laatst bezocht 30.06.2020)
28. Artikel 1 lid 1 sub b WMO
29. Artikel 2 lid 2 sub a WMO
30. Artikel 2 lid 2 sub a WMO j° artikel 3 WMO
31. Artikel 3 lid 1 sub a WMO
32. Artikel 3 lid 1 sub b WMO
33. Artikel 3 lid 1 sub c WMO
34. www.ccmo.nl/actueel/nieuws/2020/02/25/stappenplannen-voor-uitgestelde-toestemming-deferred-consent-bij-onderzoek-in-noodsituaties (laatst bezocht 18.04.2020)
35. Artikel 6 lid 1 sub c WMO
36. J Dute, 'De onmiskenbare betekenis van het EVRM voor het gezondheidsrecht' (2015) Nederlands Tijdschrift voor de Mensenrechten 40(4), p.450
37. M Ploem, Tussen privacy en wetenschapsvrijheid. Regulering van gegevensverwerking voor medisch-wetenschappelijkonderzoekwetenschappelijk onderzoek, (Publisher: Den Haag: Sdu Uitgevers 2004), p.31-37
38. J Gevers, Beschikken over cellen en weefsels (Publisher: Kluwer: Deventer 1990)
39. E Olsthoorn-Heim, 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Lichaamsmateriaal voor de wetenschap' (1995) Tijdschrift voor Gezondheidsrecht, p.35-38
40. J Legemaate, 'De rechtspositie van wilsonbekwame patiënten: stand van zaken' (1994) Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 6
41. W Duijst, T Krap, 'Lichamelijke integriteit bij leven en na de dood' (2017) Nederlands Juristenblad, p.774 e.v.
42. J Legemaate, 'Vaccinatie van jonge kinderen: vrijwillig of (soms) toch verplicht?' (2020) Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 3
43. Autoriteit Persoonsgegevens, 'Normuitleg grondslag 'gerechtvaardigd belang' (2019) 11 november 2019, p.3-4
44. www.knmg.nl/advies-richtlijnen/ethische-toolkit/verdiepen/begrippen-2/subsidiariteit.htm [laatst bezocht 22.07.2020]
45. www.knmg.nl/advies-richtlijnen/ethische-toolkit/verdiepen/begrippen-2/proportionaliteit.htm [laatst bezocht 22.07.2020]
46. Artikel 6 lid 4 WMO
47. R van der Graaf, et al, 'The ethics of deferred consent in times of pandemics' (2020) Nature Medicine 1328-1330
48. A Olsson et al., 'Patient experience of the informed consent process during acute myocardial infarction: a sub-study of the VALIDATE-SWEDEHEART trial', (2020) Trials 21, p.246 e.v.
49. NW Dickert, et al, 'Partnering With Patients to Bridge Gaps in Consent for Acute Care Research' (2020) The American Journal of Bioethics 20(5), p.7-17

50. L Johnson, et al, 'Use of deferred consent for enrolment in trials is fraught with problems' (2015) *British Medical Journal* 351, h4609
51. MC den Boer, et al, 'Deferred consent for the enrolment of neonates in delivery room studies: strengthening the approach' (2019) *Archives Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 104(4)
52. MC den Boer, et al, 'Deferred consent for delivery room studies: the providers' perspective' (2020) *Archives Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 105, F310-F315
53. M El-Masri, et al, 'Nurses role with families: Perceptions of ICU nurses' (2007) *Intensive Critical Care Nursing* 23, 43-50
54. J Karlawish et.al, 'The Views of Alzheimer Disease Patients and Their Study Partners on Proxy Consent for Clinical Trial Enrollment' (2008) *American Journal of Geriatric Psychiatry* 16(3), p.240-247
55. AE Buchanan, DW Brock, *Deciding for Others: The Ethics of Surrogate Decision Making* (Publisher: Cambridge, Cambridge University Press, 1989)
56. G Sachs, et al, 'Ethical aspects of dementia research: informed consent and proxy consent' (1994) *Clinical Research* 42, p.403-412
57. J Warren, et al, 'Informed consent by proxy: an issue in research with elderly patients' (1986) *The New England Journal of Medicine* 315, p.1124-1128
58. H Muncie Jr, et al, 'Proxies' decisions about clinical research participation for their charges.' (1997) *Journal of American Geriatrics Society* 45, 929-933
59. D Wright, 'Enrolling Subjects by Exception From Consent Versus Proxy Consent in Trauma Care Research' (2008) *Annals of Emergency Medicine* 51(4)
60. D Wright, et al, 'ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury' (2007) *Annals Emergency Medicine* 49, p.391-402, e391-392
61. M Eltorki, et al, 'Waiver of informed consent in paediatric resuscitation research: a systematic review' (2013) *Academic Emergency Medicine* 20, p.822-834
62. J Saver, 'Food and Drug Administration public hearing on the conduct of emergency clinical research: testimony of the American Stroke Association' (2007) *Academic Emergency Medicine* 14, p.e57-58
63. K Woolfall, et al, 'How parents and practitioners experience research without prior consent (deferred consent) for emergency research involving children with life threatening conditions: a mixed method survey' (2015) *British Medical Journal Open* 5, e008522
64. J Topolovec-Vranic, et al, 'Deferred consent in a minimal-risk study involving critically ill sub-arachnoid hemorrhage patients' (2014) *Canadian Respiratory Journal* 21, p.293-296
65. M Terry, et al, 'An Alternative Consent Process for Minimal Risk Research in the Intensive Care Unit' (2017) *Critical Care Medicine* 45(9), p.1450-1456
66. M Shamy, et al, 'Deferral of consent in acute stroke trials. Lessons from the ESCAPE trial' (2019) *Stroke* 50, p.1017-1020
67. K Honarmand, et al, 'The deferred consent model in prospective observational study evaluating myocardial injury in the intensive care unit' (2018) *Journal of Intensive Care Medicine* 33, p.475-480
68. M Duffett, et al, 'Consent in critical care trials: a survey of Canadian research ethics boards and critical care researchers' (2011) *Journal of Critical Care* 26, 533.e11-533.e22
69. M Duvall, et al, 'Better Late Than Never? Deferred Consent for Minimal Risk Research in the ICU*' (2017) *Critical Care Medicine* p.1571-1572
70. Artikel 2 lid 3 PbEU 2014, L158/12

71. F Lemaire, 'Waiver of consent for low-risk studies' (2014) *Canadian Respiratory Journal* 21(5), p.271
72. Overweging 27 AVG
73. N Kleiber et al, 'Ethics of drugs research in the pediatric intensive care unit' (2015) *Paediatric Drugs* 17(1), p.43-53
74. T Jansen, et al, 'Deferred consent in emergency intensive care research: what if the patient dies early? Use the data or not?' (2007) *Intensive Care Medicine* 33, p.894-900
75. I Ravensschlag, *Het recht op niet weten meer dan een quidproquo* (diss. Rotterdam Eur) (Publisher: Amsterdam: The publishers Amsterdam 1992), p.39-40
76. Artikel 7:453 BW (goed hulpverlener bij de behandelingsovereenkomst)
77. Artikel 72 lid 2 Wet op de lijkbezorging (Wlb)
78. Artikel 73 lid 1 Wlb
79. 7:458a lid 1 sub b en c BW
80. Artikel 1 Wlb
81. C. van Beers, 'De Grondwet Artikel 11 onaantastbaarheid van het lichaam Wetenschappelijk commentaar' (2020) §6, www.nederlandrechtsstaat.nl/module/nlrs/script/viewer.asp?soort=commentaar&artikel=11 (laatste bezocht 30.11.2020)
82. Artikel 72 juncto 71 Wlb
83. NJ 2011/416 met noot van J. Leegemaate
84. ECLI:NL:HR:2008:BD7817
85. ECLI:NL:HR:2011:BP6141
86. r.o. 3.2 ECLI:NL:HR:2008:BD7817





Privacy protection in emergency research

Original title:

Will the EU Data Protection Regulation 2016/679 inhibit critical care research?

Marjolein Timmers
Evert-Ben van Veen
Andrew I.R. Maas
Erwin J.O. Kompanje

Medical Law Review,
Vol. 27, Issue 1, pp. 59–78 (2019) February; doi:10.1093/medlaw/fwy023
Published: online 17 May 2018

Keywords: Critical Care Research, Data protection, Emergency research, EU Directive 95/46/EC, Informed consent; Regulation 2016/679 (GDPR)

ABSTRACT

There is an inherent tension between critical care research and data protection. Because of their condition it is not possible to ask for the patients' informed consent to be enrolled in observational research at the point of admission to the hospital. Often this is not possible at a later moment either. Yet informed consent is the baseline to be enrolled in research with personal data and exceptions must be allowed for by national legislation. This was the case under Directive 95/46/EC and will be the case under the General Data Protection Regulation (GDPR, Regulation 2016/679 EU) which will replace the Directive from 25 May 2018 onwards. Though being a Regulation and therefore directly applicable in the Member States, the long debate about the research exceptions in the GDPR left many aspects of observational research including the exception to the informed consent principle, mainly to the Member States. It may be assumed that most Member States will leave their present state of the law intact in this respect as that was part of the political compromise. We compared existing national privacy legislation from the perspective of critical care research and found great variation. Although this may not impede the collection of emergency and critical care research with data without prior informed consent in countries which are more responsive to such research, it might be a challenge to exchange such data from the national nodes in European wide research collaboration. We make a case that countries which are not responsive to such research should adapt their legislation in the interests of future critical care patients.

I INTRODUCTION

The problems with interventional critical care research have been well explored. [1-3] The Clinical Trial Regulation (Regulation EU 536/2014, CTR) contains a special provision in this respect, in Article 31 CTR. [4] Yet, it may not be completely apt for critical situations when relatives cannot be reached in time to give proxy consent. The problems for observational critical care research have been much less investigated. Our inquiry focusses on observational critical care research and especially on the General Data Protection Regulation.

1.1 Observational critical care research

Observational research in critical care situations is understood as research with data derived from the patient record or tissue samples while the patient receives the best possible care according to present standards. We discuss how current and upcoming privacy legislation in Europe may affect such research in critical care situations. This is relevant as biomedical research increasingly involves large collaborative networks, [5] offering opportunities to explore precision medicine approaches, also in critical care. [6] Critical care research does not easily fit in the existing frameworks of both human subject protection and privacy legislation. These frameworks take informed consent as the starting point, but in practice, it is not possible to obtain informed consent from the subject in emergency and critical care, as illustrated in the following case:

A 23-year old male is admitted to the emergency room of a university hospital after he crashed with his car. He suffers a severe traumatic head injury. On admission he is deeply comatose, intubated and mechanically ventilated. His relatives cannot be reached. He meets the inclusion criteria for an observational international study aiming to collect data on the pre-hospital, emergency room and intensive care unit diagnostics and treatment, which include additional measurements, such as blood samples for biomarkers. No extra blood is taken for these measurements.

Informed consent cannot be obtained, as he is unconscious. Whilst proxy consent is allowed by the Institutional/Ethical Review Board, this is not feasible as the relatives are not present.

This case illustrates the challenges in emergency care research, posed by absent or diminished consciousness, absent legal representatives and short time windows, [3,7] all typical characteristics of emergency and/or intensive care research. This type of research frequently involves patients with acute catastrophic injuries or life threatening conditions, e.g. *traumatic brain injury; stroke; circulatory arrest; shock*, giving rise

to acute and often prolonged loss of decision-making capacity. Informed consent for research in critical care medicine can seldom be obtained from patients themselves, because of either their condition or pharmacological sedation.

Yet, the need for medical research and the collection of patient data of critically ill patients is high. [1,6,8] As mentioned in the example above about the admission to the emergency room, it is obvious that informed consent from the patients themselves is not a feasible option. In Europe at least four alternatives have been proposed in order to facilitate research in such situations:

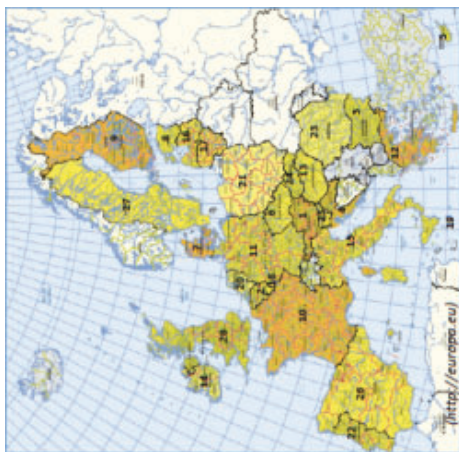
1. Consent by close relatives or legal representatives (*'proxy consent'*);
2. Deferred consent, in which study actions are performed and the patient's consent is requested later (*'deferred patient consent'*);
3. Deferred consent in which study actions are performed and the relatives' consent or legal representatives' consent is requested later (*'deferred proxy consent'*);
4. Consent by an independent physician. [3]

In practice, proxy consent is most often used. In observational research, an option could be deferred consent or deferred proxy consent, when the patient remains incompetent. Consent should then be asked after the patient has left the Intensive Care Unit (ICU) and until that time the data will not be used for the study. Uncertainty however exists how to proceed if the patient would die before regaining consciousness. A specific situation exists in cases of self-discharge or other reasons why the patient may prefer not to be reminded of the critical care admission such as after drug or alcohol induced emergency care. We found several studies which use data after acute care for this reason which, perhaps understandably, do not mention informed consent to study the data about the admissions and following procedures of these patients. [9-12] Additionally it may often not be possible to contact proxies or the patient himself after discharge. Hence the need for consent can create methodological problems, or low inclusion rate leading to less comprehensive inclusion and longer study duration. [13-15]

The question then becomes how existing and future data protection legislation finds a balance between the need for critical care research with data on the one hand and the informed consent principle to be enrolled in data intensive research as the default option on the other hand. To this aim we investigated data protection in the context of critical care research in twenty-eight European countries.

1.2 European Data Protection Legislation

As seen above, when research is merely observational the European Data Protection Legislation comes to the foreground. In Europe, the privacy of individuals has been



	1	Austria	Bundesgesetz über den Schutz personenbezogener Daten (Datenschutzgesetz 2000-DSG 2000), (Fassung vom 01.01.2014)				
	2	Belgium	Belgian Law of 8 December 1992 on Privacy Protection in relation to the processing of Personal data as modified by the law of 11 December 1998 implementing Directive 95/46/EC and the law of 26 February 2003, (Consolidated version 7 April 2014)				
	3	Bulgaria	Law for protection of the personal data, (2002, amended 2011)				
	4	Croatian	Personal data protection act (2003, amended 2012)				
	5	Cyprus	The processing of personal data law 138(i) 2001		17	Lithuania	Law on Legal Protection of Personal Data, 21 January 2003, No IX-1296 (amended 2011, No XI-1372)
	6	Czech Republic	Personal Data Protection Act, Act 101 of April 4, 2000 on the Protection of Personal Data and on Amendment to Some Acts		18	Luxembourg	Law of 2 August 2002 on the Protection of Persons with regard to the Processing of Personal data (updated 2007)
	7	Denmark	Act on Processing of Personal Data of June 2, 2000, (updated 9 January 2014)		19	Malta	Data Protection Act Act XXVI of 2001, (amended 2012)
	8	Estonia	Personal Data Protection Act, July 1, 2014		20	Netherlands	Wet bescherming persoonsgegevens 2000, (valid 2016)
	9	Finland	Personal Data Act (523/1999)				
	10	France	Loi Informatique et Liberties Act no 78-17 of 6 January 1978 on Information Technology, Data files and Civil liberties (amended 2011)		21	Poland	Act of August 29, 1997 on the Protection of Personal Data (amendment 2014)
	11	Germany	Gesetz zum Schutz vor Missbrauch personenbezogener Daten bei der datenverarbeitung (Bundesdatenschutzgesetz, Federal Data Protection Act) (amended 2010)		22	Portugal	Act on the Protection of Personal Data (Act 67/98), 1998
	12	Greece	Law 2472/1997 on the Protection of Individuals with regard to the Processing of Personal Data		23	Romania	Law No. 677/2001 on the Protection of Individuals with regard to the Processing of Personal data and the Free Movement of Such Data
	13	Hungary	Act CXII of 2011 on the Right of Informational Self-Determination and the Freedom of Information (updated October 2013)		24	Slovakia	Act No. 428/2002 Coll. on the Protection of Personal Data dated 3 July 2002, as amended by Act No. 583/2008 Coll.
	14	Ireland	Data protection act 2003		25	Slovenia	Decree on the promulgation of the Personal Data Protection Act (ZVOP-1) 2004, (updated 2013)
	15	Italy	Personal data protection code, Decree no. 196, 30 June 2003		26	Spain	Organic law 15/1999 of 13 December on the Protection of Personal Data
	16	Latvia	Personal data Protection Law, 18 July 2012		27	Sweden	Personal Data Act (1998:204)
					28	United Kingdom	Data protection Act 1998

Figure 1 EU Member States privacy legislation.

regulated by various pan-European legal instruments since the end of the second World War. [16] In 1995 the then European Communities (EC) enacted Directive 95/46/EC, the Data Protection Directive (DPD). [17] The DPD gave general norms about data protection on the then EC and later European Union (EU) level and left much room for variances in this implementation especially in the field of health and health research. Implementation into national law resulted in twenty-eight different privacy legislations across EU Member States (Figure 1). On 25 May 2018 the Directive will be repealed and be replaced by the General Data Protection Regulation (Regulation 2016/679 EU, GDPR). The GDPR should be seen against the background of rapid developments in information technology and the advent of large, global Information and Communications Technology companies which process their clients' data. The basic idea behind the GDPR is to ensure more fair and more transparent processing of personal data and to give data subjects more control over their personal data. A regulation does not need to be implemented into the legislation of the Member States. It is directly applicable except when a regulation explicitly leaves room for national legislation of the Member States. As a result of the political compromise during the so called trilogue (Figure 2) when negotiating the GDPR at the European level, [18] this room for national legislation happens to be the case for the exemption to the informed consent principle in observational research. [19] Because of this compromise Member States can in general keep their present research exemptions or lack thereof. We will first discuss those European variances with an emphasis on critical care research as they existed in 2016. After that we will discuss observational research under the GDPR and the exchange of data in international collaboration in that context.

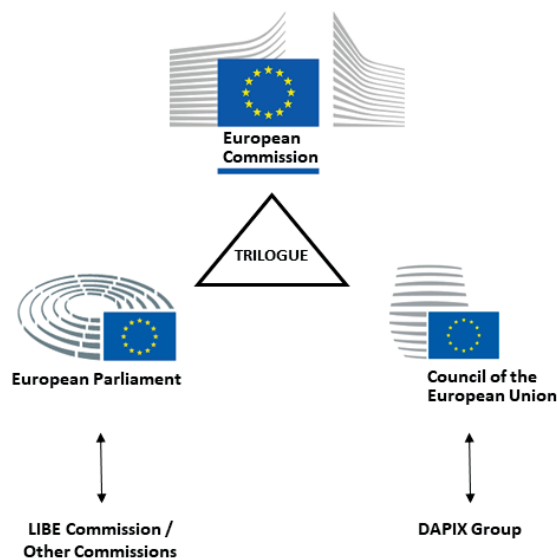


Figure 2 Legislative process of the EU privacy regulation.

II THE PRE GDPR SITUATION

As mentioned before the European Privacy legislation has developed over the years. We zoom in on the pre GDPR situation from the implementation of the DPD in 1995, discovering how privacy, in the context of emergency research, was regulated in the twenty-eight countries of Europe. Our search was finished just before the final version of the GDPR was published in 2016.

2.1 Method

A recent systematic overview of the pre GDPR legislation and research does not exist. The one existing overview was published in 2005 [20] while the country reports on which the volume was based, were already older. We used the most recent translations of the data protection legislation in various Member States and cross referenced our findings with the country reports in the 2005 overview. We did not find major discrepancies but it should be mentioned that next to the generic data protection legislation also health regulations and professional codes of conduct can influence the answers to the questions we investigated. These questions are as follows:

1. *Is prior informed consent (PIC) from the participant necessary to obtain and process personal data concerning health (PHD)?*
2. *May PHD be obtained and processed without PIC for medical therapeutic purposes?*
3. *May PHD be obtained and processed for scientific research purposes without PIC?*
4. *May proxies give consent to obtain and process PHD for scientific research purposes?*

2.2 Results

Table 1 shows that, according to the pre-GDPR national privacy legislation, all EU Member States require PIC from the participant to obtain and process PHD. However, for research in emergency settings with patients unable to consent for themselves the national privacy legislation is less well specific. Although 82% ($n=23$) of Member States have made provisions to permit scientific research in such settings under strict conditions without PIC, only 21% ($n=6$) formally recognised the validity of proxy consent. When a patient cannot provide informed consent him/herself, consent by a legal representative (proxy consent) is widely used, but not universally formally recognised in the generic data protection legislation. We found that not all EU Member States have included this solution for processing PHD for scientific research purposes directly in the current national privacy legislation, but refer to other national legislation e.g. *Cyprus regulated it for minors in the Safeguarding and Protection of the Patients' Rights Law 2004*. If proxy consent is included, it is mostly only for individuals under the age of 16. National legislation may specify proxy consent e.g. *The Act on the Medical Treatment Contract regulated proxy consent in the Netherlands*. To forestall problems in obtaining

Table 1 Summary data protection in the European Union. Existing laws and regulations

Regulated by EU-Member State laws and regulations	Is PIC from the participant necessary to obtain and process PHD?	May PHD be obtained and processed without PIC for medical therapeutic purposes?	May PHD be obtained and processed for scientific research purposes without PIC?	May proxies give consent to obtain and process PHD for scientific research purposes?
Yes	n 28 (100%)	n 23 (82%)	n 25 (89%)	n 6 (21%)
Not Regulated	n 0 (0%)	n 5 (18%)	n 3 (11%)	n 22 (79%)

and processing PHD for medical therapeutic purposes 82% ($n=23$) of the EU Member States do not state in their generic data protection legislation that PIC is necessary. A total of 11% ($n=3$) of Member States did not explicitly regulate whether or not PHD may be obtained and processed for scientific research purposes. Of those who did 36% ($n=9$) had an exemption to PIC if certain conditions were met while 64% ($n=16$) did not seem to have one in generic data protection legislation. Full data are presented in Table 2. We conclude that at present considerable variation exists between the Member States in spite of the intention for harmonisation across Member States by the DPD. This result corresponds with other findings regarding clinical registries and research exemptions. [21] Yet, the devil is always in the detail. In Table 2, in the Netherlands there is a research exemption to the informed consent principle. Yet, whether that can be used for critical care research is more complicated as will be shown below in the discussion. With that discussion we also address the limitation of our overview. It is based on English translations of national privacy regulation. Some translations may be not totally correct and depending on the legal system some aspects of relevant legislation may be regulated in other national laws, such as professional deontological codes, which we did not capture. Nevertheless, we consider our overview comprehensive and representative of EU wide legislation relevant to emergency research.

Table 2 Data protection in the European Union. Existing laws and regulations

EU-Member States	Is PIC from the participant necessary to obtain and process PHD?	May PHD be obtained and processed without PIC for medical therapeutic purposes?	May PHD be obtained and processed for scientific research purposes without PIC?	May proxies give consent to obtain and process PHD for scientific research purposes?	Domestic law
Austria	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Bundesgesetz über den Schutz personenbezogener Daten (Datenschutzgesetz 2000-DSG 2000), (Fassung vom 01.01.2014): Part 2 § 9.6; Part 2 § 9.12; Part 2 § 9.10; Part 8 § 46.3.</i>
Belgium	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Belgian Law of 8 December 1992 on Privacy Protection in relation to the processing of Personal data as modified by the law of 11 December 1998 implementing Directive 95/46/EC and the law of 26 February 2003, (Consolidated version 7 April 2014): Article 7 §1 and §2(a); Article 7 §1 and §2(j); Article 7 §1 and §2(k).</i>
Bulgaria	Yes	N.R.	Yes	N.R.	<i>Law for protection of the personal data, (2002, amended 2011): Article 4.2, Article 5(2)2; Article 4.2, Article 5(2)6.</i>
Croatia	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Personal data protection act (2003, amended 2012): Article 8; Article 8; Article 9.</i>
Cyprus	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>The processing of personal data law 138(i) 2001: Article 5(1), 6(1)(2)(a); Article 6(2)(f); Article 6(2)(h).</i>
Czech Republic	Yes	N.R.	N.R.	N.R.	<i>Personal Data Protection Act, Act 101 of April 4, 2000 on the Protection of Personal Data and on Amendment to Some Acts: Article 9(a).</i>
Denmark	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Act on Processing of Personal Data of June 2, 2000, (updated 9 January 2014): Article 6(1)(1), and Article 7(2)(1); Article 6(1)(1), and Article 7(5); Article 6(1)(1), and Article 10(1).</i>
Estonia	Yes	Yes	Yes	Yes (permission of a competent authority)	<i>Personal Data Protection Act, July 1, 2014: Chapter 2, §11(1); Chapter 2, §14(1)3; Chapter 2, §16(1); Chapter 1 §6(4)</i>
Finland	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Personal Data Act (523/1999): Chapter 3, Section 12(1); Chapter 3, Section 12(10); Chapter 3, Section 12(6).</i>

Table 2 Data protection in the European Union. Existing laws and regulations (*continued*)

EU-Member States	Is PIC from the participant necessary to obtain and process PHD?	May PHD be obtained and processed without PIC for medical therapeutic purposes?	May PHD be obtained and processed for scientific research purposes without PIC?	May proxies give consent to obtain and process PHD for scientific research purposes?	Domestic law
France	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Loi Informatique et Liberties Act no 78-17 of 6 January 1978 on Information Technology, Data files and Civil liberties (amended 2011): Chapter 1, Section 2, Article 8(II)1; Chapter 1, Section 2, Article 8(II)6; Chapter IX, Article 53-61.</i>
Germany	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Gesetz zum Schutz vor Missbrauch personenbezogener Daten bei der Datenverarbeitung (Bundesdatenschutzgesetz, Federal Data Protection Act) (amended 2010): Part II, Chapter 1, Section 13(2)2; Section 13(2)7; Section 13(2)8; Part IV, Section 40.</i>
Greece	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Law 2472/1997 on the Protection of Individuals with regard to the Processing of Personal Data: Article 7(2)(a); Article 7(2)(d); Article 7(2)(f).</i>
Hungary	Yes	N.R.	N.R.	Yes (minors under 16 year of age)	<i>Act CXII of 2011 on the Right of Informational Self-Determination and the Freedom of Information (updated October 2013): Chapter II, Section 5(1)a; Chapter II, Section 6(3).</i>
Ireland	Yes	Yes	Yes	Yes	<i>Data protection act 2003: Section 4, 2A(1)(a), 2B(1)(b)(i), 2B(1)(iv)(IV)(viii); Section 4 2A(1)(b)(iv); Section 4 2A(1)(b)(ix); Section 4 2A(1)(a).</i>
Italy	Yes	Yes	Yes	Yes	<i>Personal data protection code, Decree no. 196, 30 June 2003: Section 23(1,4), 76(1)a; Section 110(1,2); Section 110(1); Section 24(1)(e).</i>
Latvia	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Personal data Protection Law, 18 July 2012: Chapter II, Article 11(1); Chapter II, Article 11(5); Chapter II, Article 9(3)(2).</i>
Lithuania	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Law on Legal Protection of Personal Data, 21 January 2003, No IX-1296 (amended 2011, No XI-1372): Article 5(1); Article 10(1); Article 10(2).</i>

Table 2 Data protection in the European Union. Existing laws and regulations (*continued*)

EU-Member States	Is PIC from the participant necessary to obtain and process PHD?	May PHD be obtained and processed without PIC for medical therapeutic purposes?	May PHD be obtained and processed for scientific research purposes without PIC?	May proxies give consent to obtain and process PHD for scientific research purposes?	Domestic law
Luxembourg	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Law of 2 August 2002 on the Protection of Persons with regard to the Processing of Personal data (updated 2007): Article 5(f); Article 7(2); Article 6(3)(d).</i>
Malta	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Data Protection Act Act XXVI of 2001, (amended 2012): Article 9(a), 12(2)(a); Article 15(c); Article 16(1), 16(2).</i>
Netherlands	Yes	Yes	Yes	Yes (minors under 16 year of age)	<i>Wet bescherming persoonsgegevens 2000, (valid 2016): Article 8(a); Article 21(1)(a); Article 23(2)(a); Article 5.1.</i>
Poland	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Act of August 29, 1997 on the Protection of Personal Data (amendment 2014): Article 27(2)(1); Article 27(2)(7); Article 27(2)(4).</i>
Portugal	Yes	N.R.	Yes	N.R.	<i>Act on the Protection of Personal Data (Act 67/98), 1998: Article 7(2); Article 7(4).</i>
Romania	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Law No. 677/2001 on the Protection of Individuals with regard to the Processing of Personal data and the Free Movement of Such Data: Article 5(1); Article 7(2)(g), Article 9; Article 5(2)(g), Article 12(4).</i>
Slovakia	Yes	Yes	N.R.	Yes	<i>Act No. 428/2002 Coll. on the Protection of Personal Data dated 3 July 2002, as amended by Act No. 583/2008 Coll.: Section 7(1); Section 10(3)(d), Section 7(4) (a); Section 7(8).</i>
Slovenia	Yes	N.R.	Yes	N.R.	<i>Decree on the promulgation of the Personal Data Protection Act (ZVOP-1) 2004, (updated 2013): Part II, Article 13(1); Part II, Article 13(6).</i>
Spain	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Organic law 15/1999 of 13 December on the Protection of Personal Data: Article 6(1), Article 7(3); Article 7(6), Article 8; Article 11(2)(e).</i>
Sweden	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Personal Data Act (1998:204): Section 15; Section 18; Section 19.</i>
United Kingdom	Yes	Yes	Yes	N.R.	<i>Data protection Act 1998: schedule 2; schedule 3; schedule 3.</i>

N.R. = not regulated.

III THE (POSSIBLE) SITUATION UNDER THE GDPR

Research is conducted before the GDPR is applicable and will be conducted afterwards. The possibility of conducting research, was therefore also a subject of discussion in the development of the GDPR. It resulted in a number of clauses referring to research in the final version of the GDPR.

3.1 The discussions regarding research before the final text

Most EU legislation has a three step approach based on Article 294 on the Treaty of the Functioning of the EU (TFEU). [22] The European Commission (Commission) submits a draft text. In the case of the GDPR that was in January 2012. [23] The European Parliament (EP) and the Council of Ministers (Council) can each amend the draft the Commission. If the amendments of these European actors differ a so called ‘trilogue’ will start (Figure 2). The EP proposed its version of the GDPR in March 2014, after considering nearly 4.000 amendments. [24] Relevant for the current discussion is that this version was considerably more strict on research than that of the Commission. Amongst other things the exemption of PIC for research which was, just as in the DPD, embedded in the Commission proposal, was almost completely discarded in the EP proposal. The EP proposal led to a host of worried comments from the research community and patient organisations. [18,23,25-26] The Council published its version of the GDPR only in April 2016 and reversed many of the, as those were considered by the aforementioned organisations, ‘anti-research clauses’ of the EP. The trilogue took considerably less time and the official final version of the GDPR appeared on 4 May 2016. [27] This final version will be binding as from May 2018 onwards.

3.2 Research in the GDPR

In the GDPR a number of clauses refer to research. We found several publications which discussed certain aspects and sometimes promising to discuss all, of research with PHD under the GDPR. [28-31] However, as far as we know there is only one complete overview available. [32] Here we will highlight only three aspects, most relevant for critical care research: 1. the exemption to informed consent, 2. proxy consent, and 3. further processing.

3.2.1 *The exemption to informed consent*

Article 9 of the GDPR is particularly relevant the processing of PHD. Paragraph 1 states that: *‘Processing of personal data revealing racial or ethnic origin, political opinions, religious or philosophical beliefs, or trade union membership, and the processing of genetic data, biometric data for the purpose of uniquely identifying a natural person, data*

concerning health or data concerning a natural person's sex life or sexual orientation shall be prohibited'. [27]

Paragraph 2 provides for the exceptions to this general prohibition.

Article 9.2.a GDPR states the baseline: processing personal sensitive data is allowed if the patient explicitly authorises this by informed consent. Patients in emergency situations can rarely provide informed consent themselves. Insofar as the processing of sensitive data concerns diagnostic research or protection of vital interests, Article 9.2.h GDPR provides for an exemption in the context of, amongst others, diagnostic research in medical care. Article 9.2.c GDPR focuses on the protection of vital interests of the subject incapable of giving consent. This would clearly apply to PHD for treatment in an emergency situation.

Especially interesting for research is the exemption of Article 9.2.j GDPR. This provides an exemption if necessary for scientific and historical research purposes. This has to be in accordance with Article 89.1 GDPR. [27] Furthermore more, the exceptions h-j must be based on either EU law or Member States' law and hence will leave room for national law. The GDPR imposes broad general conditions about such implementation, such as privacy by design and data minimisation.

Article 89 of the GDPR is particularly relevant for safeguards and derogations relating to processing data for research purposes of PHD. Paragraph 1 states that *"Processing for archiving purposes in the public interest, scientific or historical research purposes or statistical purposes, shall be subject to appropriate safeguards, in accordance with this Regulation, for the rights and freedoms of the data subject. Those safeguards shall ensure that technical and organisational measures are in place in particular in order to ensure respect for the principle of data minimisation. Those measures may include pseudonymisation provided that those purposes can be fulfilled in that manner. Where those purposes can be fulfilled by further processing which does not permit or no longer permits the identification of data subjects, those purposes shall be fulfilled in that manner."* [27]

As privacy by design and default are already prescribed in Article 25 GDPR, Article 89.1 GDPR might seem as if extra stringent criteria would apply to research, when read without context. This seems an unacceptable conclusion, knowing that research is also mentioned as one of the freedoms in the EU Charter [33] and Article 179 TFEU also emphasises the importance of research: *'the EU shall have the objective of strengthening its scientific and technological bases by achieving a European research area...'* [22] "However, in the context of the research exemptions discussed above, especially 9.2.j GDPR, the clause gets a more substantive meaning. Necessity, proportionality and subsidiarity of processing of personal data for research must be accounted for, especially if not based on informed consent. The research exemption is not a 'carte blanche', neither

would informed consent be a ‘carte blanche’ [32] It has to be proportionate and transparent. In many cases a right to object [34] would apply in the context of research as laid down in EU or national law.

3.2.2 *Proxy consent*

Representation of children is regulated in the GDPR under Article 8.1 GDPR. However, the GDPR just as the DPD does not contain a provision for proxy consent for incompetent adults in general. Representation for incompetent or marginally competent people from 16 years onwards is also not regulated under the GDPR. There is no provision referring to national legislation when and how the subject may be represented when his or her consent is needed. In an ageing society where informal caretakers handle a host of practical affairs for their parents, other next of kin or even a neighbour, including reading their mail, this would create a problem unless representation according to the standards of national law is specified in the GDPR or in national legislation. That seems the most sensible approach. As set out in the introduction obtaining PIC may be difficult in critical care research. Proxies will not always be available or available on time. Deferred consent or deferred proxy consent might be a solution. However, it is often not possible to contact proxies or the patient himself after discharge. When proxies are available, they will not always provide consent or they cannot provide consent due to the overwhelming situation. [1]

3.2.3 *Further processing*

The data will be first of all collected for the treatment of the patient concerned. They will be the result of the diagnostic procedures, the treatment and follow-up of the initial treatment. Just as under the DPD, an important aspect of fair processing under the GDPR is ‘purpose limitation’. Purpose limitation means that data processed for one purpose should not be further processed for a purpose which is incompatible with the original purpose. [35] However, Article 5.1.b GDPR continues in a second section that further processing for, amongst other things, scientific research, if in accordance with Article 89.1 GDPR, is not considered to be incompatible. The data needed for diagnosis and treatment are further processed for critical care research and hence this further processing would by definition be covered by the second section of Article 5.1.b GDPR. Yet, it is debatable whether this part of Article 5.1.b GDPR is sufficient or that also Article 6.4 GDPR should be taken into account. Unlike the DPD this article spells out the criteria which in general must be taken into account to consider further processing not incompatible. Taking Article 6.4 GDPR into account would defy the legal principle that the more specific rule, being in this case Article 5.1.b GDPR second section, precedes the more generic rule, in this case Article 6.4 GDPR. In general further processing of this data for research would also pass the Article 6.4 GDPR test rather easily, as it seems to

us. Considering the first two criteria of 6.4 GDPR also help to better understand why such further processing for research is justifiable. The criteria are:

1. The link between the original purpose and the new one. That link is very close. The first purpose is to treat according to best possible standards. The second is to improve those standards. It should be remembered that the first purpose could not be achieved without earlier research. There is an obvious loop between these purposes.
2. The context in which the data are being used, in particular regarding the relationship between data subject and controller. The context is very corresponding as well. In the first step of the research, the data will be used by the same controller, being the hospital, which processed the data for the original purpose. If the data were to be centrally processed in a database of a research consortium, this will usually mean a new controller or joint controllers unless the data would have been rendered anonymous. Given the granularity of data needed for research, a link with the original hospital and the high threshold before data can be considered truly anonymous, this might not be often the case for individual level data in spite of privacy by design techniques used in the chain of data for research.
3. Whether the data are sensitive or not. Health data are a special category of data just as other data which may be used in the context of critical care research such a genetic data. Health research will always involve these sensitive data, but as per the discussions preceding the GDPR, this is not a reason for not further processing for research. It is however a reason for even stronger data security.
4. There are no further consequences for the patients involved, except for the chance of data breach and we submit that, given the level of data security in which this research is embedded, that is unlikely.
5. Existence of appropriate safeguards. This criterion coincides with Article 89.1 GDPR.

IV DISCUSSION

Emergency medical research includes clinical (therapeutic) intervention studies and/or observational or retrospective data collection. In both cases researchers collect sensitive data from individuals. It is essential that individuals be protected against unethical and unlawful collection and processing of these PHD. Our inquiry focused on observational critical care research and especially on the privacy legislation.

4.1 Results pre-GDPR

In the protection against unlawful collection, it is not surprising that all Member States consider PIC essential to obtain and process PHD. But, what if the subject is not able to provide informed consent themselves, a situation common to emergency settings? We

found great variety and many cases of this being not explicitly regulated in the pre-GDPR privacy legislation. Nonetheless, most Member States (89%; n=25) have made provisions that PHD may be obtained and processed without PIC for medical therapeutic purposes. A similar exception would apply to the informed consent requirement in special situations, such as the patient carrying a living will.⁵⁴ This situation is different, as the subject has explicitly stated his/her wishes and will most of all be regulated by specific regulation concerning the doctor-patient relation which was not part of our national privacy regulation research.

4.2 Research in the GDPR

As far as we know emergency care researchers have been generally silent in the debate preceding the GDPR but should speak up when necessary research is under threat. [1,6,8] They could align with the earlier debate on the research exemption [18,23,25-26] and present developments which stress the importance of research on health data aligning with the public at large in that respect, e.g. Data save lives project from the Farr Institute of Health Informatics Research.⁵⁵

4.2.1 *Informed (proxy) consent*

The GDPR does not promise much improvement in obtaining PIC when the subject is unable to provide informed consent, as it demands explicit national regulation in this respect. Article 9.2.j GDPR in accordance with Article 89.1 GDPR does not specifically address research in emergency settings where subjects are not capable of providing informed consent themselves. We suggest that Member States which have an explicit exception to the consent principle, should maintain this in their national legislation. Member States which do not have an exception should institute one. They can be inspired by the regulation in the CTR where representation for incompetent or marginally competent people is regulated in Article 10.2 CTR in conjunction with Article 35 CTR. [4] The exception might be generic encompassing all data driven research where it is not feasible to ask for consent or when consent will most probably lead to substantial bias. [13-14] In cases where such legislative proposals would meet resistance, the example of emergency and critical research should be a case in point for reasons given earlier: the short time window, incapacitated patients, not always relatives who can give proxy consent, patients who cannot be re-contacted at a later stage or may not wish to be re-contacted. [3,7]

Another inspiration of exceptions are regulations from Member States who have one. As mentioned before in the Netherlands there is a research exemption to informed con-

54 A document that lets people state their wishes for end-of-life medical care in case they become unable to communicate their decisions.

55 The Farr Institute of Health Informatics Research. data saves lives. [36]

sent. Here we will discuss the exemption of the Netherlands by placing it in the contexts of another Member State as, as mentioned above, the devil is the detail.

In the Netherlands, alongside the general data protection act, the act on the treatment contract would apply first of all to patient data. That act has a similar research exemption as the generic data protection act, but under somewhat different conditions:

1. It is not possible or not reasonably feasible to ask for consent;
2. Direct identification of the patient is pre-empted (the data are still personal data but safeguards are in place that the patient will not be re-identified by the researcher);
3. The research cannot be performed without these data;
4. The research serves a public interest;
5. The patient has not opted out of such research.

The first four conditions can be easily met. In critical care research there is obviously a problem with the last condition. There will not be a patient brochure or a notification which can be read before the first admission or in the waiting room that such research can happen and the patient can object to this.

It would be fair that where the patient has opted out of research on another occasion, at the general practitioner or another hospital, this should apply to further processing as well but the Netherlands does not have a central opt-out registry. In Germany which is very strict regarding research when patient data would leave the hospital, a research exemption would apply in most of the Länder⁵⁶ to researchers who perform research with data of patients of the hospital where they are based. They do not have to be part of the treatment team.⁵⁷ In the Netherlands however, anyone who is not part of treatment team is seen as a third party, even when being based at the same ‘controller’ in the sense of Article 4.7 GDPR. Hence researchers based at the hospital where the patient has been admitted, will need to rely on informed consent or the research exemption.

4.2.2 Further processing

As seen above scientific research is not considered to be incompatible with the purpose limitation. Article 6.4 GDPR mentions before the criteria are spelled out ‘inter alia’, and in our view the most important criterion may not have been captured yet. To us that criterion is the reasonable expectation of data subjects about what will happen to ‘their’ data. These health care data are fundamentally different from posts on social media. They are the professional result of health care and based on the best possible under-

56 Germany is a federal republic. Each of the composing countries (Länder) will have slightly different privacy legislation, within the limitations of the German Constitution.

57 A German tool is developed where all legal grounds can be found: <http://irene.tmf-ev.de/tool> (last viewed 05.08.2017).

standing and scientific data of the patient's condition. Outside critical care they will also reflect the choices the patient has made about possible diagnostic and therapeutic interventions but within those limitations as set by the patient, the data should reflect the professional norm comparable to similar patients. And in critical care such choices are in general absent. Declarations about not to treat under certain circumstances, if found in time, could be the exception. Though as shown by the patient organisations in the context of the pre-GDPR discussions, more experienced patients are quite aware of the loop between their data and research, the general public might be very much less so. But it is members of the general public that have the unlucky accident discussed here. More could be done to raise awareness in general about the fact that every treatment is based on research, and professional experience is based on previous patients.

4.2.3 *Cross-border flow of research data and materials*

Further processing might also be cross-border. Sharing medical research data and bio-specimens is essential for advancing health care. [37] Increasingly, multinational collaborations are being formed and research conducted cross-border. An example, specifically in the domain of emergency research on incapacitated patients is a largescale observational study on traumatic brain injury (TBI):

The Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in TBI (CENTER-TBI) is a prospective longitudinal observational study in 71 centres from 20 countries across Europe and Israel that aims to advance the care for patients with TBI by focusing on 1) better characterization of TBI as a disease and to describe it in a European context and 2) identifying the most effective clinical interventions for managing TBI. [38-39] In the context of this study, clinical data were collected, imaging studies performed and blood samples are drawn and blood samples taken and transported to the central study biobank in Hungary. [40]

It should be recognised that exemption from the need to obtain informed consent does not constitute an unlimited license to share data. [41] Observational research requires ethical vetting and compliance with privacy legislation. The latter also implies that privacy protection should be implemented along the chain of data processing from the health care providers towards analysing at a common data pool following general provisions of the GDPR, e.g. privacy by design. [42] An example of a model for gradual anonymisation has been described as a model built upon the concept of three privacy zones. [43] Other novel ways for protecting privacy on exchange of data for research have been described such as, datashield and ViPAR. With these approaches, personal data would not leave the site where the research data were collected, and only de-identified information on very specific questions (datashield) is released, or would only leave the

site for a brief period (ViPAR). [41,44] However, it may be problematic to apply such tools when extracting data from patient records which are not designed for use in research.

4.2.4 Different regimes

Even after the GDPR is fully applicable, differences in ethical requirements for health related research will likely remain between national systems. That is the result of the political compromise not to harmonize data protection in this field according to legislation in countries with the most restrictive regimes. Besides ethical vetting by an Institutional Review Board, some countries will require additional approval by the National Data Protection Authority. [37] In other countries the exemption of PIC in the context of research will remain very narrowly defined, either in the legislation or in its interpretation. [45] This could hamper EU collaboration, as researchers from certain countries might not be able to provide the data needed for the collaboration. Conversely, Scandinavian researchers may be preferentially involved in collaborative research as they can interact with the disease registries existing there. Recital 157 of the GDPR recognises the importance of such registries, but defers the decision if these can be established to national law. [46] The fact that certain researchers might have an advantage to collect and process data for research over colleagues in other Member States, does not hamper pooling data from national nodes once they are assembled there. As ‘power’ counts, pooling of data is the norm. The GDPR presupposes the free flow of data. [47] Data which have been legitimately collected for research in one country, can be processed in another European country, even if that country would have a different regime for collecting such research data. In this regard, it would be pertinent to study how national IRBs achieve their approval: What kind of documents are submitted to IRBs? What do providers know about safety of personal data? This can provide relevant data concerning the safety of our privacy across EU Member States. In the context of biobanking, it has been called the ‘rule of recognition’. [41] This supposes that personal data need to be pooled. To formalises procedures for sharing materials or data for research, a material transfer agreement (MTA) or data transfer agreement (DTA) is often established between the provider and recipient.

The GDPR does not apply to anonymised data. Admittedly the threshold for defining anonymity of data is very high, as follows from a decision by the European Court of Justice October 2016 (Breyer), [48] even though that decision is much more nuanced than an earlier report of the so called Article 29 Working Party where hardly any data could be called anonymous anymore. [49] Regulatory hurdles can be overcome by using federated systems instead of combining data in one database, [43-44] and this approach concurrently guarantees privacy by design. Medical research on data collected in the EU may also take place in countries outside the EU Member States or those of the Euro-

pean Economic Area. When transferring personal data to such countries, other legal and ethical dilemmas play a role, such as whether the receiving country provides adequate safeguards which are compliant with the GDPR.

V CONCLUSION

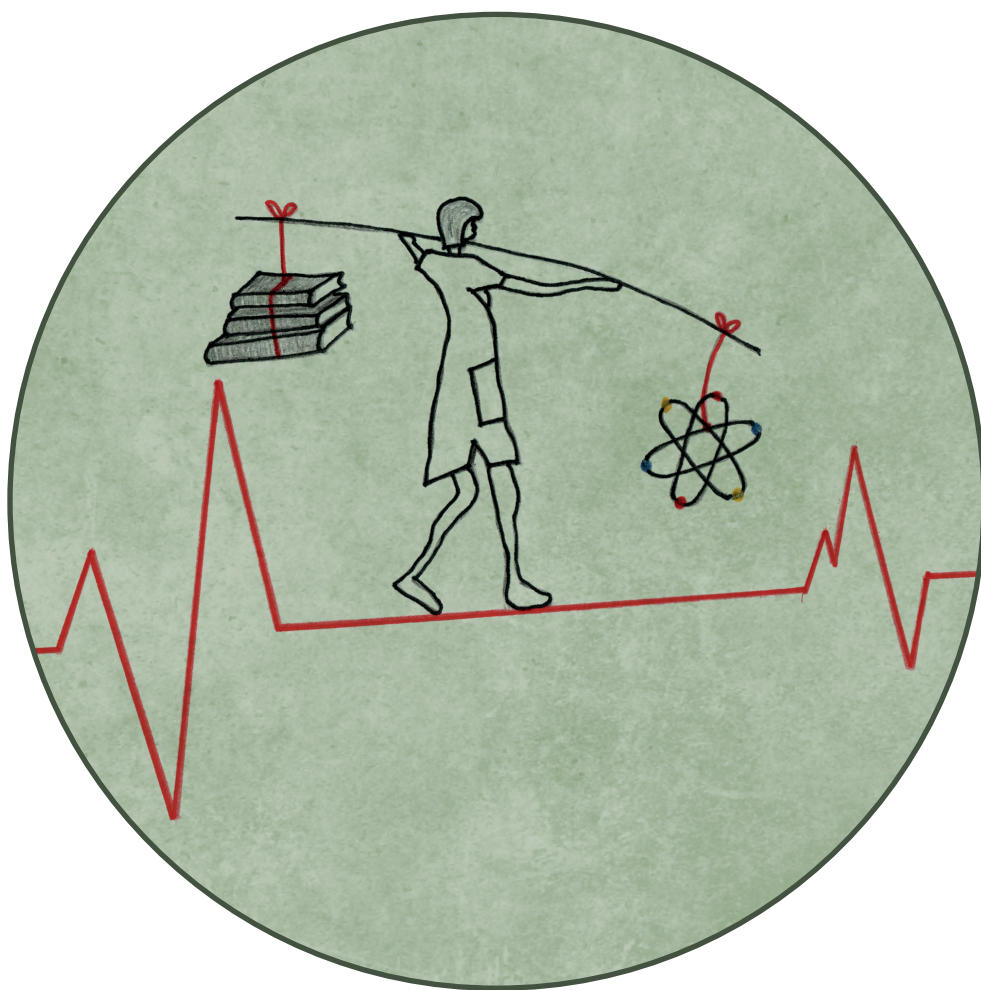
The GDPR was adopted following considerable discussion in particular concerning data for research without prior PIC. In the end the political compromise was reached to leave this to the Member States. Our review of current legislation demonstrated large variability between Member States, making it unlikely that harmonisation in the European Member States will be reached in the coming years. Also after the GDPR enters into force, provisions for conducting research without prior consent, or with deferred (patient or proxy) consent or proxy consent, are left to the legislation of the individual EU Member States. We consider it unlikely that the GDPR will lead to harmonisation of procedures and equality in critical care research. However, the flexibility introduced means that it will not make research without prior PIC impossible, which was a concern in previous drafts. [23] We suggest that countries that have an explicit exception to the consent principle in place, should keep this in their national legislation. Countries which do not have an exception should institute one. The exception might be generic, encompassing all data driven research where it is not feasible to ask for PIC or when consent will most probably lead to substantial bias. New questions will however arise when data are used across country borders of non-regulated countries.

VI REFERENCES

1. E Kompanje, et al, "Treat first, ask later?" Emergency research in acute neurology and neurotraumatology in the European Union' (2014) *Intensive Care Medicine* 30, p.168ff
2. K Liddell et al, 'Medical research involving incapacitated adults: implications of the EU clinical trials directive 2001/20/EC' (2006) *Medical Law Review* 14, p.367-417
3. T Jansen et al, 'Deferred proxy consent in emergency critical care research: Ethically valid and practically feasible' (2009) *Critical Care Medicine* 37(1), p.S65-68
4. European Parliament and Council Regulation (EU) 536/2014 of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [2014] OJ L158/57
5. E Dove et al, 'Ethics review for international data-intensive research', (2016) *Science* 351(6280), p.1399-1400
6. D Maslove et al, 'A path to precision in the ICU' (2017) *Critical Care* 21, p.79ff
7. M Timmers, et al, "Yesterday, we included your son in a clinical trial" Conducting research in critically ill patients, without prior consent' (2016) *ESA Newsletter* Issue 64
8. E Kompanje, et al, 'Consent in Emergency Clinical Research' in A Ammar and M Bernstein (eds.), *Neurosurgical Ethics in Practice: Value-based Medicine* (Publisher: Berlin, Springer, 2014), p.191-200
9. I Mick et al, 'Alcohol-Induced Impairment in Adolescents Admitted to Inpatient Treatment after heavy episodic drinking: effect of age and gender (2015) *Journal of studies on alcohol and drugs* 05, p.493-497
10. E van Zanten et al, 'Gender, age and educational level attribute to blood alcohol concentration in hospitalized intoxicated adolescents; a cohort study' (2013) *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 37(7), p.1188-1194
11. H Noh, et al, 'Characteristics of Alcohol-related Injuries in adolescent visiting the emergency department' (2011) *Emergency & Critical Care Medicine Journal of Korean Medical Science* 26, p.431-437
12. C Rau et al, 'Alcohol-related hospitalizations of trauma patients in Southern Taiwan: a cross-sectional study based on a trauma registry system' (2014) *BMJ Open* 4: e005947, p.1-8
13. S Rebers et al., 'Exceptions to the rule of informed consent for research with an intervention' (2016) *BMC Medical Ethics* 17:9
14. T Jansen et al, 'Inability to obtain deferred consent due to early death in emergency research: effect on validity of clinical trial results' (2010) *Intensive Care Medicine* 26, p.1962-1965
15. T Jansen et al, 'Deferred consent in emergency intensive care research: what if the patient dies early? Use the data or not?' (2007) *Intensive Care Medicine* 33, p.894-900
16. B van der Sloot, *Privacy as Virtue: Moving Beyond the Individual in Age of Big Data* (Publisher: Cambridge, Intersentia, 2017)
17. European Parliament and Council Directive (EC) 1995/46 of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data [1995] OJ L281/31
18. R Coppen et al, 'Will the trilogue on the EU Data Protection Regulation recognize the importance of health research?' (2015) *European Journal of Public Health* 25(5), p.757-758
19. Article 9.2.j General Data Protection Regulation
20. D Beyleveld et al, *Implementation of the Data Protection Directive in Relation to Medical Research in Europe* (Publisher: Burlington, Ashgat, 2004)

21. F Carinci et al, 'Revision of the European Data Protection Directive: opportunity or threat for public health monitoring?' (2011) *European Journal of Public Health* 21(6), p.684-687
22. European Union. Consolidated version of the treaty on the functioning of the European union [2012]. OJ C326/47
23. Proposal European Commission 2012/0011 (COD) 5853/12 Brussels 27 January
24. S Gutwirth et al, *Reforming European Data Protection Law* (Publisher: Dordrecht, Springer Science and Business Media, 2015)
25. T Hakulinen et al, 'Harmonization may be counterproductive – at least for part of Europe where public health research operates effectively' (2011) *European Journal of Public Health* 21(6), p.686-687
26. M Andersen et al, 'Cancer registration, public health and the reform of the European data protection framework: Abandoning or improving European public health research?' (2015) *European Journal of Cancer* 51, p.1028-1038
27. European Union. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General data Protection Regulation) [2016] OJ L119/1
28. G Chassang, 'The impact of the EU general data protection regulation on scientific research' (2017) *Ecancermedicalscience* 11, p.709ff
29. J Rumbold, et al, 'The Effect of the General Data Protection Regulation on Medical Research' (2017) *Journal of Medical Internet Research* 19:e47
30. K Pormeister, 'Genetic data and the research exemption: is the GDPR going too far?' (2017) *International Data Privacy Law* 7(2), p.137-146
31. N Forgo, 'My health data – your research: some preliminary thoughts on different values in the General Data Protection Regulation' (2015) *International Data Privacy Law* 5(1), 54-63
32. www.medlaw.nl/nieuws/gdpr-and-research/ [last accessed February 7 2018]
33. Article 13 Charter of the fundamental rights of the European Union [2000] OJ C364/1
34. Article 21.6 General Data Protection Regulation
35. Article 5.1.b General Data Protection Regulation
36. www.farrinstitute.org/public-engagement-involvement/datasaveslives/ [last viewed 05.08.2017]
37. D Mascalzoni et al, 'International charter of principles for sharing bio-specimens and data' (2015) *European Journal of Human Genetics* 23, p.721-728
38. A Maas, et al, 'Collaborative European NeuroTrauma effectiveness research in traumatic brain injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study' (2015) *Neurosurgery* 76, p.67-80
39. M Cnossen, et al, 'Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: provider profiles of European Neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study' (2016) *PLoS One* 11(8), e0161367
40. A Maas, et al, 'Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research' (2017) *Lancet Neurology* 16, p.987-1048
41. P Riegman, et al, 'Biobanking residual tissues' (2011) *Human Genetics* p.130, p.357-368
42. Article 25 General Data Protection Regulation
43. W Kuchinke et al, 'A standardised graphic method for describing data privacy frameworks in primary care research using a flexible zone model' (2014) *Journal of Medical Informatics* 83, p.941-957

44. F Carter et al 'ViPAR: a software platform for the Virtual Pooling and Analysis of Research Data' (2016) *International Journal of Epidemiology* p.408-416
45. Article 9.2.j General Data Protection Regulation in conjunction with article 89.1 General Data Protection Regulation
46. Article 9.2.i General Data Protection Regulation
47. Recital 53, 116 General Data Protection Regulation
48. Breyer v Bundesrepublik Deutschland (2016) ECLI:EU:2016:779, Case C-582/14
49. Article 29 Data Protection Working Party, 'Opinion 05/24 on Anonymisation Techniques', (2014) 0829/14/EN WP216, adopted on 10 April 2014



8

General Discussion

I FUNDAMENTAL HUMAN RIGHTS

Patients admitted to an intensive care unit (ICU) often lack decision-making capacity as a result of their medical condition (e.g. coma, severe shock) or induced pharmacological sedation. [1] To improve medical knowledge, these patients might be involved in medical scientific research, known as emergency research. [2] To protect the privacy of patients, it is important that this research is conducted in a safe manner. Laws and regulations that apply to medical scientific research intend to guarantee the fundamental rights of the data subject (e.g. patient autonomy, patient confidentiality and patient's self-determination). [3-8] The overall aim of this thesis was to expand knowledge of the regulation of emergency research, both from the legal perspective and the medical perspective.

Fundamental human rights that belong to the data subject (*respect for privacy and respect for physical and mental integrity*) are protected in several laws and regulations, and apply to emergency research. This is important, because the data subjects might be subjected to research interventions that will not primarily benefit them, or at least not have that aim. The research primarily benefits medical knowledge and thereby a patient population as a whole.

Which legislation applies depends on numerous aspects, such as the type of research conducted and the geographical range where the study is conducted. Despite all EU harmonisation efforts, our research showed that until 2020 substantial variations in informed consent policies and IRB procedures occurred in Europe (*Chapters two, three, seven*). What is more, our research showed that regulation of emergency research is fragmented and in addition, the regulation that exists leaves room for interpretation. By not regulating closely, the laws and regulations leave room for understanding the provisions in such a way that is appropriate to the research (*Chapters four, five and six*).

1.1 European privacy/data protection legislation

The EU General Data Protection Regulation (GDPR) applies as data related to the physical or mental health of a natural person is used. [9] The GDPR aimed to harmonise data protection legislation, and it prohibits processing personal health data, unless an exemption is available. For scientific research, the exemption is provided in Article 9.2.j GDPR. [10] However, this research exemption is not a *carte blanche*; [11] the necessity, proportionality and subsidiarity of processing of personal data for research must be accounted for by doctors, nurses, researchers and IRBs, especially if not based on informed consent. [12] This is important – physicians or nurses will not give society the impression that they prioritise improvement of medical knowledge above patient's rights.

The GDPR does not specifically address emergency research. Moreover, due to the political compromise, provisions regarding various alternatives for informed consent are left to the legislation of the individual EU Member States (*Chapter seven*). The benefit of this national aspect is that the regulation can be made in line with institutional regulations and cultural factors. Moreover, national regulatory authorities such as the Central Committee for Research on Human Subjects (in Dutch: De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)) are legally allowed to provide clarity to the medical research field. The disadvantage of this national aspect is that the lack of harmonisation in procedures and regulations provides several challenges, and creates legal uncertainty. Performing multinational trials is challenging when variations in acceptance of alternatives for patient informed consent exist. [13-14] Potential issues not only include IRB processing and patient recruitment inefficiency, and therefore study delay, but also non-homogenous patient inclusion, selection bias, asymmetrical randomisation and limited external validity of research results. [15]

II BALANCING BENEFITS AND RISKS

The Research Ethic Committee (REC) or Institutional Review Board (IRB) (collectively referred to as IRB) balance the benefits of the research to improve medical knowledge against the risks that patients might be subjected to when they participate in emergency research. From a fundamental human right perspective, research shall not involve risks and burdens disproportionate to its potential benefits. [16-19] However, it must be noted that benefits not only include direct benefits but also benefits of the research to science or society. [16-17,20-21]. Research without direct benefit for the patient must be of minimal risks and burdens. Each country can determine in their national law whether research that does not directly benefit the data subject can take place, and under what conditions. [10,22] To be able to provide an overview of the minimal risks and burdens per country in Europe, more research is required.

2.1 IRB procedure and review process

The required procedure before the start of the study depends on whether the research is considered as an observational or an interventional study. Our research showed that in Europe, opinions differ as to whether a study is observational or interventional, demonstrating a different way of understanding and judging the study. [23] In addition, interventional studies are generally subject to a more extensive review process, where observational study reviews may be more marginal. [23-24]

What is more, how IRB procedures are designed depends, among other factors, on the country in which the research project is conducted. [23] An overview of different IRB review and approval processes in the CENTER-TBI project showed that in eighteen European countries, there are four different procedures (*Chapter two*: see figure ‘*Flowchart of IRB review and approval processes in the CENTER-TBI study*’). The diversity of procedures makes it difficult to initiate multicentre research across national borders. Questions that could be discussed are whether this diversity of procedures guarantees the same level of fundamental human rights, and whether the research participants in the countries are comparable. These are interesting questions, but they are beyond the scope of this thesis.

In the CENTER-TBI project all countries used the same general research protocol for IRB review and IRB approval. Our research shows that the review process of this protocol differs in the participating European countries. The duration from protocol submission until the required IRB approval was obtained, and the start of the study took significantly longer in the *central*⁵⁸ IRB approval than in the *local*⁵⁹ IRB approval. Various IRBs did not approve the study protocol without making an in-depth assessment. They commented on different aspects of the protocol: selection criteria, patient/proxy consent and information forms. Also, specific questions were asked on possible nonstandard care factors, in particular MRI scans and blood sample collection. Moreover, questions were asked about privacy and data security, mainly related to the period after completion of the study (*Chapter two*). [23] This indicates that a decision of approval made by the IRB is a balance between benefits and risks. Unfortunately, it could not be determined in this CENTER-TBI project whether the types of questions during the review by the IRBs are related to the observational or interventional division.

2.2 Harmonisation of IRB procedures

Unambiguous laws and regulations regarding IRB procedures can contribute to IRBs balancing the benefits and risks of emergency research, but this seems to be lacking. The differences shown in the CENTER-TBI project are likely caused by the lack of harmonisation, integration and implementation of national legislation and regulations. Delay in obtaining IRB approval does not only adversely affect study initiation, but is also associated with several other risks. Long procedures with many feedback rounds will delay the start of a study. Researchers might attempt to speed up the process by changing the protocol, or submitting the protocol to IRBs that are considered to be less strict or IRBs able to process the submission the quickest. This might hamper quality

58 An IRB was considered ‘central’ when it consists of a central institution or an institution that is part of a national network. [23]

59 An IRB was considered ‘local’ when it consists of an independent local IRB. [23]

and generalisability of research results. [23] A thorough assessment by an IRB is important to safeguard the interests of the patients and the quality of research. In addition, this in-depth assessment helps to give society a positive picture and trust in the conduct of emergency research, especially when it concerns research that requires deferring consent.

To optimise efficiency for multinational European studies in the context of obtaining IRB approval, the encountered differences and inefficiencies should be studied further and policymakers should evaluate the opportunities to optimise regulatory harmonisation, while acknowledging the boundaries of national sovereignty and local cultural preferences. [23] It is advisable to look at the upcoming European Clinical Trial Regulation (CTR or ECTR).⁶⁰ That regulation harmonises the assessment and supervision processes for clinical trials throughout the EU, via a Clinical Trials Information System (CTIS). The CTIS will contain the centralised EU portal and database for clinical trials planned by the CTR. [25] The goal of the CTR is to create an environment that is favourable to conduct clinical trials in the EU, with the highest standards of safety for participants and increased transparency of trial information. [25-26]

III INFORMED CONSENT

Informed consent obtained prior to the start of a research project guarantees the fundamental rights of the data subject and respects the autonomy of the patient. [12] In medical emergency research patients are not always able to give informed consent themselves prior to the research. In Europe, several pragmatic alternatives are available and widely accepted (*Chapters three and seven*). [12,15,27] However, between regions in Europe variations where seen. For example, in Northern and Eastern Europe, the most often used alternative is informed proxy consent. In contrast, in the Baltic States, Southern and Western Europe, informed proxy consent was reported to be invalid. What is more, due to the severity of the critical illness, obtaining informed proxy consent might not be possible either. Relatives may not be available in time or may be emotionally overwhelmed. In the CENTER-TBI project, the use of the deferred consent procedure was reported valid by most centres in most regions, and regulated by their national law (*Chapters three and seven*). An alternative to deferred consent is consent by an independent physician. Acceptance of this consent was lower and variable across European regions. It was especially considered valid in Germany, the UK and Spain. None of the centres from the Netherlands, Italy and Norway reported consent by an

60 Comes into being December 2021 [25]

independent physician to be valid, while other countries were inconsistent. [15] It would be interesting to consider which of the alternatives bears the most research participants in emergency research and which alternative best represents the interest of the patient, [28] but that is beyond the scope of this thesis.

3.1 Informed proxy consent

Provided informed proxy consent implicitly states that the patient accepts the risks of treatment given in the context of medical research. [29] Since the legal representative can express the will of the patient regarding these risks, it is important that proxy consent, provided by an emotionally overwhelmed relative, is considered as a valid permission (*Chapter four*). [30-33] From an ethical and medical point of view, we infer that it is inhumane to unnecessarily burden someone in an already difficult situation with extra information and questions. Therefore, as discussed in *Chapter four*, from an ethical and medical point of view, it is justifiable to postpone the request of informed proxy consent for medical scientific research, as long as it is ethically irresponsible to ask for consent. The CCMO indicates that it is acceptable to give relatives time to orient themselves and get used to the extraordinary situation when they are emotionally overwhelmed, before asking proxy consent. [34] From a legal point of view, the law states that in emergency situations, postponing the request for consent is allowed as long as the required consent cannot be given. [35-36] The legislature has not clearly stated in the law or in the parliamentary documents whether this also includes the inability to give consent due to the emotions of the family members. [34] To argue whether it is legally justifiable to defer informed proxy consent because of emotions, the legal principles of *proportionality* and *subsidiarity* must be guaranteed.⁶¹ [37-42] The fundamental patient's right to self-determination is temporarily violated by deferring the request for informed consent (*Chapter six*). [37] In my view, an argument in favour of deferring informed proxy consent due to their emotions is this: 'Postponing the request for consent is not the same as not asking for consent. At a later moment in time, obtaining informed consent guarantees the fundamental rights of the patient.' [43] In addition, the CCMO as an independent administrative body considers deferring consent due to relatives' emotions to be justified. [34]

3.2 Deferred consent

In medical practice in the Netherlands, there is a lack of clarity about the use of the deferred consent procedure. Researchers at the ICU of the Erasmus MC Rotterdam were a little discouraged that the progress of their research, and the possibility of using de-

61 There must be a reasonable relationship between the nature of the restriction and the interest to be protected by the restriction ('proportionality'). There is also a requirement that this interest cannot be protected in a less drastic way ('subsidiarity'). [37]

ferred consent, depended on the subjective interpretation of the legislation of deferred consent by the members of the local IRB. To reduce this feeling of legal uncertainty, the CCMO was asked to share their opinion about the use of deferred consent, as discussed in *Chapter five*. [44] Following the statement and the remarks made by the medical research field in the WMO legislative evaluations, [45] the CCMO provided an official guideline in 2020: *road maps for deferred consent in emergency research*.⁶² In this guideline, the CCMO indicates a number of relevant statements. First, use of deferred consent is a legal exception to an elementary requirement within the standardisation of medical research. Second, it is logical to apply this exception as restrictively as possible and, in any case, very carefully. Third, deferred consent is considered justified, if the research can benefit the subject themselves. This benefit can be the result of a new intervention treatment, but also better diagnostics or monitoring. Fourth, informed consent to continue the participation in the study should be obtained as soon as reasonably possible. Fifth, when the patient dies before informed consent or proxy consent has been given, personal data that has been collected can be used, without permission given by the legal representative, mainly the relatives. [34] The direction given by the CCMO in this guideline might help to harmonise the assessment of the use of deferred consent in emergency research by the local IRBs in the Netherlands and reduce the legal uncertainty among medical researchers. Nevertheless, it is important to remain legally critical and we should not blindly embrace all statements made by the CCMO. As discussed in *Chapter six*, the legal feasibility of the fifth point is unsatisfactory, in consideration of the fundamental rights of the patient. This might affect not only the patient's right to self-determination, but perhaps also the confidence in medical ethics and the medical profession as a whole.

Some will be concerned that deferring informed consent also leads to cancellation of informed consent. Some researchers will, slightly incorrectly, see this as waiver of consent.⁶³ Informed consent for the continuation of the study is not possible, as the study ends with the patient's death. However, opinions differ whether the legal representatives must provide informed consent for the use of the already collected data, especially when obtained in the interest of medical scientific research.⁶⁴ [43,49] Some literature

62 Official name: 'Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in nood-situaties' [46]

63 *Waiver of consent* is considered legally valid in some, mostly non-European countries. In contrast to the deferred consent procedure, it is agreed, at the start of the study, that patient or informed proxy consent are not required for continuation of study-related activities if the patient or a proxy never become available to engage in an informed consent process. [47]

64 Data initially obtained for the provision of medical care is obtained lawfully, because in a medical emergency situation in the interest of the patient, life-saving medical interventions may start immediately without obtaining permission from the patient. In the Netherlands, this data might be used for medical scientific research without consent, as long as the patient has not generally objected to the use of their data in medical scientific research. [48]

indicated that the request of informed consent relates purely to the participation in the research. [50] This would imply that the use of data falls outside this informed consent scope. To me, considering the patient's fundamental rights, this does not seem to be the intention; however, it is up to the legislature to clarify its intention. [43,51] The basic agreement regarding deferred consent is, when permission or proxy permission (e.g. in case the patient remains incapacitated) is obtained and the patient is alive, the research can be continued and the collected data can be used. When permission or surrogate permission is refused, the study activities must be stopped and the data already collected will be destroyed. Not using already collected research data can lead to frustration among researchers as they have already carried out part of the research. However, being allowed to defer consent is a privilege given by law. Without this exception to the informed consent principle, it can be difficult to conduct research in this group of patients.

The use of patient data or research data is only feasible as long as these fundamental patients' rights are not violated. It is important that the data which the researcher wants to use has been lawfully obtained. The legal basis that applies to determine whether the data has been obtained legally depends on the situation for which the data was originally collected. Data could initially be obtained for the provision of medical care,⁶⁵ or could specifically have been obtained for medical scientific research.⁶⁶ What is more, processing of data must comply with the applicable data protection legislation,⁶⁷ and adequate technical instruments must be taken to guarantee the patient's privacy protection. In [Chapter seven](#), we discuss examples of technical instruments to protect the privacy of the patients.⁶⁸

3.3 Harmonisation of informed consent policies

Informed consent policies in Europe are not harmonised, or not applied uniformly. Moreover, the results of our research showed that the alternatives as used in practice are not always in line with the existing regulations. This difference might indicate that the medical researchers or medical practitioners are not always aware of the legislation, or

65 Such as: de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst

66 Such as: de Bijvoorbeeld Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

67 For example, the European General Data Protection Regulation (GDPR) and its national implementing laws. Please note, these regulations do not apply to data of deceased persons. [52]

68 'An example of a model for gradual anonymisation has been described as a model built upon the concept of three privacy zones. Other novel ways for protecting privacy on exchange of data for research have been described, such as datashield and ViPAR. With these approaches, personal data would not leave the site where the research data were collected, and only de-identified information on very specific questions (datashield) is released, or would only leave the site for a brief period (ViPAR). However, it may be problematic to apply such tools when extracting data from patient records which are not designed for use in research.' [12]

that current regulations may not be suitable for medical situations in which the patient cannot give consent. What is more, research showed that the regulation of emergency research is fragmented and the regulation that exists leaves room for interpretation. Future research initiatives could benefit from clear and harmonised regulations for this subcategory of patients. [15] It is again advisable to look at the upcoming CTR. Although emergency research entails more kinds of research than pharmaceutical research, the aspects of patient safety and transparency as an underlying interest will apply.

IV CONCLUSION

This thesis aimed to expand knowledge of the regulation of emergency research, both from the legal perspective and the medical perspective. The research showed a discrepancy between the existing laws and regulations and the use of it in practice. Laws and regulations that apply to medical research safeguard the fundamental rights of the data subject. Researchers, at the start of their research project, are faced with the challenge to determine exactly which laws and regulations apply to their research. Researchers performing a multinational emergency research project especially face numerous variation in IRB procedures, applicable European and national laws, regulations and policies, and several alternatives of informed consent procedures.

As a result of these uncertainties, potential issues arise such as inefficient patient recruitment and therefore study delay, but also non-homogenous patient inclusion, selection bias, asymmetrical randomisation and limited external validity of research results. Future research initiatives could benefit from clear and harmonised regulation. Despite all EU harmonisation efforts, our research showed that substantial variations in informed consent policies occur in Europe. Even though the GDPR aimed to harmonise data protection legislation, due to the political compromise provisions regarding various alternatives to informed consent are left to the legislation of the individual EU Member States. This remaining lack of harmonisation is not in favour of emergency research.

At the national level we discovered a lack of clarity about the legal validity of proxy consent when relatives are emotionally overwhelmed, as well as in emergency research where deferred consent could be used. In the Netherlands, the CCMO allows researchers to postpone the request of informed consent when relatives are emotionally overwhelmed. However, the CCMO also states that the use of deferred consent is a legal exception that should be used as restrictively as possible and, in any case, very carefully. When research data is collected with deferred consent and the patient dies before consent or proxy consent has been given, according to the CCMO, the collected data

might be used for the research, without consent. The CCMO has regulatory powers, but it is questionable whether this statement is in line with the legal principles of proportionality and subsidiarity, and of patients' fundamental right of self-determination. It is advisable to provide legal clarity – by the legislator – about the use of collected data and the possibility of obtaining consent from relatives after the patient has died, whereby the fundamental rights of the patient are taken into account.

In conclusion, this thesis shows that the laws and regulations that apply to medical emergency research are ambiguous. As a result, it is difficult for medical researchers to understand and comply with the laws and regulations. This creates uncertainty and frustration among medical researchers and increases legal uncertainty. It is advisable to provide legal clarity on the Dutch national level by the legislator. To optimise efficiency for multinational European studies it is advisable to optimise regulatory harmonisation within the European Union by the European legislator, as aimed for in the upcoming CTR.

4.1 Future perspectives

In the interest of medical emergency research, it is advisable to conduct future research about regulation of emergency research.

First, for multinational European studies without direct benefit for the patient, it would be worth having access to an overview of the minimal risks and burdens as regulated in national law per country in Europe. In addition, for multinational European studies it would be worth discovering the level of guarantee of fundamental human rights in the diversity of IRB procedures, and whether the research participants in the countries are comparable.

Second, in order to increase and optimise regulatory harmonisation, it may be useful to study the CTR more closely once it has actually entered into force. Which aspects have ensured that the procedure is more harmonised? What is the effect of this harmonisation? How can it be used in the procedures for approval of medical emergency research?

Finally, it would be interesting to consider which of the alternatives – deferred consent or consent by an independent physician – bears the most research participants in emergency research and which alternative best represents the interest of the patient.

4.2 Recommendations

- A complete overview of which regulations apply to different types of medical research should be made available.

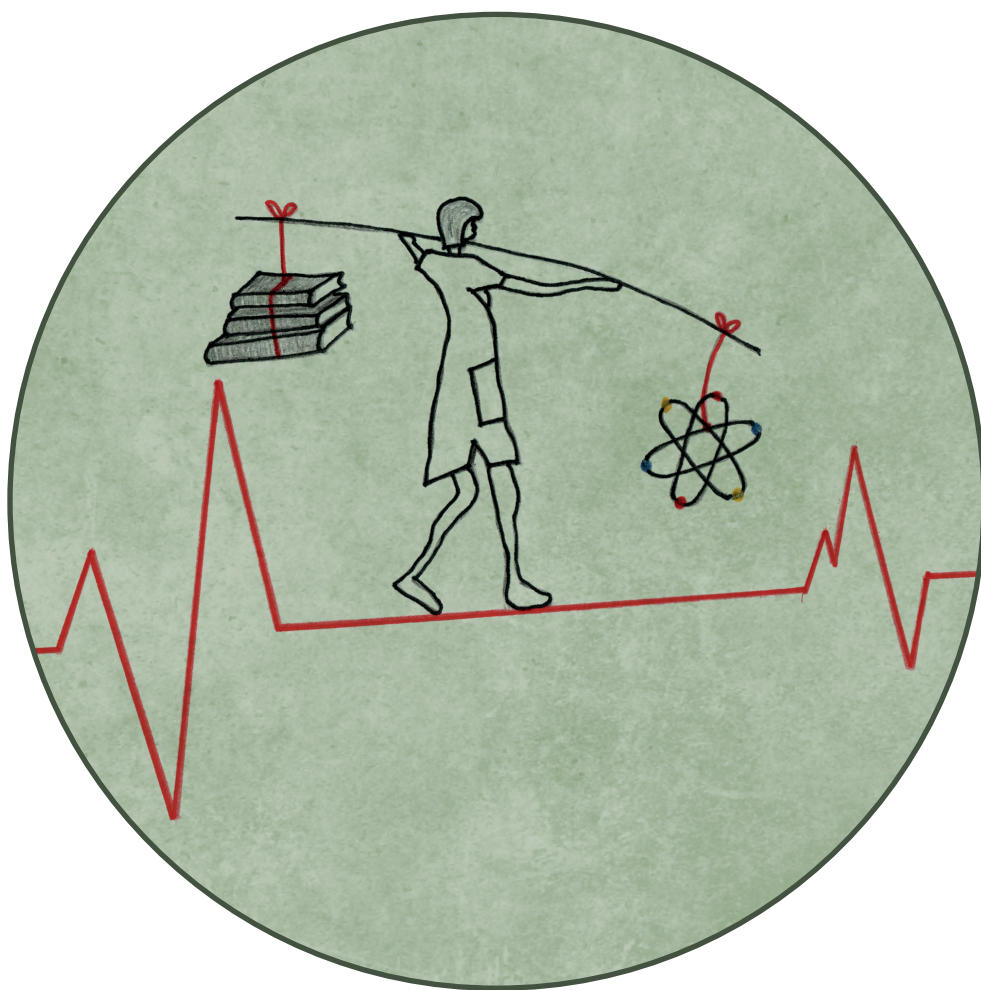
- Reducing the number of IRB procedures at European level, and harmonising laws and regulations regarding medical scientific research, would make it easier for medical researchers to understand which procedures and laws and regulations apply to their research project.
- At the Dutch national level, it is up to the legislator to provide clarity about the deferred consent procedure, and the use of data after a patient's death before consent has been obtained, in compliance with the fundamental human rights of the data subject.
- If new laws or regulations will apply to medical scientific research, it is advisable to provide training by experts in that field to the medical scientific researchers or the research coordinator.
- In the interest of emergency research and to safeguard the fundamental rights of the data subject, it is advisable that both parties, medical specialist and legal specialist, contribute to new legislation or regulations. Working together with different disciplines may have the advantage that each other's position is better understood, and this may lead to an understanding of the possibilities and impossibilities in the present and future emergency research situation.

V REFERENCES

1. P Janssen, et al, 'Neurological Deficits in Stroke Patients that May Impede the Capacity to Provide Informed Consent for Endovascular Treatment Trials', (2019) *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(12)
2. CCMO, notitie Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek, 25 november 2005, p. 2-3
3. Recital 96 Explanatory Report – ETS 164 – Human Rights and Biomedicine (Convention)
4. Article 8 European Convention on Human Rights (ECHR)
5. Article 7 & 8 EU Charter of fundamental Rights [2012] OJ C326/391
6. Article 3 EU Charter of fundamental Rights [2012] OJ C326/391
7. General Data Protection Regulation (GDPR)
8. B Buchner, 'Privacy' in: A. den Exter (ed) *European Health Law*, (Publisher: Antwerpen: Maklu 2017), p.173-275, 289
9. Article 4.15 General Data Protection Regulation
10. Article 9.2.j GDPR in conjunction with article 89.1 GDPR
11. www.medlaw.nl/nieuws/gdpr-and-research/ (07.02.2018)
12. M Timmers, et al, 'Will the EU Data Protection Regulation 2016/679 inhibit critical care research?', (2019) *Medical Law Review* 27(1), p.59-78
13. G van Belle, et al, 'International variation in policies and practices related to informed consent in acute cardiovascular research: results from a 44 country survey' (2015) *Resuscitation* 91, p.76-83
14. S Tisherman, et al, 'Regulatory challenges for the resuscitation outcomes consortium' (2008) *Circulation* 118, p.1585-1592
15. R van Wijk, et al, 'Informed consent procedures in patients with an acute inability to provide informed consent: policy and practice in the CENTER-TBI study.' (2020) *Journal of Critical Care* 59, p.6-15
16. Article 6 – ETS 195 – Additional Protocol Human Rights and Biomedicine (Convention)
17. Recital 25, 27 Explanatory Report – ETS 195 – Additional Protocol Human Rights and Biomedicine (Convention)
18. G. Cricenti, 'Medical Research with Human Beings', in: A. den Exter (ed) *European Health Law*, (2017) Antwerpen: Maklu p.332
19. C Weijer, et al, 'When are research risks reasonable in relation to anticipated benefits' (2004) *Nature Medicine* p.570
20. Article 19 – ETS 195 – Additional Protocol Human Rights and Biomedicine (Convention)
21. Recital 105 Explanatory Report – ETS 195 – Additional Protocol Human Rights and Biomedicine (Convention)
22. Recital 106 Explanatory Report – ETS 195 – Additional Protocol Human Rights and Biomedicine (Convention)
23. M Timmers, et al, 'How do 66 European institutional review boards approve one protocol for a n international prospective observational study on traumatic brain injury? Experiences from the CENTER-TBI study.' (2020) *BMC Medical Ethics* 21(36)
24. M Thiese, 'Observational and interventional study design types, an overview', (2014) *Biochem Med* 24(2) p.199-210
25. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation (25.02.2021)
26. R. Patryn, et al, 'Value of substitute consent and autonomy of research participants in Regulation (EU) 536/2014', (2020) *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 14(4), p.156-159

27. C Grady, et al, 'Informed consent' (2017) *New England Journal of Medicine* 376, p.856-867
28. M Bak, et al, 'Health data research on sudden cardiac arrest: perspectives of survivors and their next-of-kin' (2021) *BMC Medical Ethics* 22(7)
29. Kamerstukken II 1991/92, 22588, nr. 3, p. 6-7, 27
30. Karlawish et al, 'The Views of Alzheimer Disease Patients and Their Study Partners on Proxy Consent for Clinical Trial Enrollment', (2008) *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 16(3), p.240-247
31. G Sachs, et al, 'Ethical aspects of dementia research: informed consent and proxy consent' (1994) *Clinical Research Journal* 42, p.403-412
32. J Warren, et al, 'Informed consent by proxy: an issue in research with elderly patients' (1986) *New England Journal of Medicine* 315, p.1124-1128
33. H Muncie Jr, et al, 'Proxies' decision about clinical research participation for their charges' (1997) *Journal of the American Geriatrics Society* 45, p.929-933
34. CCMO, notitie Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties, 11 februari 2020
35. Article 6.4 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
36. Article 35 Clinical Trial Regulation
37. J Legemaate, 'De rechtspositie van wilsonbekwame patiënten: stand van zaken', (1994) *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 6
38. W Duijst, et al, 'Lichamelijke integriteit bij leven en na de dood', (2017) *Nederlands Juristen Blad* 774
39. C Ploem, et al, 'Wetenschappelijk onderzoek na overlijden: goed geregeld?' (2016) *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 40(8), p.499
40. C Ploem, Tussen privacy en wetenschapsvrijheid. Regulering van gegevensverwerking voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, (Publisher: Den Haag: Sdu Uitgevers), 2004, p.31-37
41. J Gevers, Beschikken over cellen en weefsels, (Publisher: Kluwer: Deventer), 1990
42. E Olsthoorn-Heim, Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Lichaamsmateriaal voor de wetenschap, (Publisher: Utrecht: VGR), 1995, p.35-38
43. M Timmers, 'Onderzoek zonder toestemming betokkene – Is het niet vragen van toestemming aan nabestaanse in medisch-wetenschappelijk onderzoek verenigbaar met de rechtsbeginselen subsidiariteit en proportionaliteit?', (2020) *Tijdschrift voor Gezondheidsschade Milieuschade en Aansprakelijkheidsrecht* 4, p.5-17
44. M Timmers, et al, 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties, mag dat zonder voorafgaande toestemming van de patiënt?' (2019) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 163, D3857
45. C Ploem, et al, Derde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, (Publisher: Den Haag: ZonMW), 2018, p.17
46. www.ccmo.nl/publicaties/publicaties/2020/02/25/ccmo-notitie-stappenplannen-inzake-uitgestelde-toestemming-deferred-consent-bij-onderzoek-in-noodsituaties (29.01.2021)
47. E Kompanje, et al, 'Informed consent procedures for emergency interventional research in patients with traumatic brain injury and ischaemic stroke' (2020). *Lancet Neurology* 19, p.1033-1042
48. Article 7:458 Burgerlijk Wetboek
49. R Stüssgen, et al, 'Zorggegevens voor onderzoek: bezwaar of toestemming? De wet en de praktijk' (2019) Nivel

50. E Kompanje, et al, 'Uitgestelde toestemming voor inclusie van beslissingsonbekwame patiënten in studies van spoedeisende geneeskunde' (2008) Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 152, p.2057-2061
51. Article 19, Recital 108 Explanatory Report – ETS 195 – Additional Protocol Human Rights and Biomedicine (Convention)
52. Recital 27 General Data Protection Regulation



9

Summary and Conclusions

Medical scientific research with humans is research related to illness and health. It is designed to find specific information about disease or its treatment by systematically collecting and studying data. Medical scientific research with humans aims to contribute to medical knowledge. As a result, the data subjects might be subjected to research actions that will not primarily benefit them, or at least not have that aim. The study primarily benefits medical knowledge and thereby a patient population as a whole. In the interest of the data subject, they should only be subject to adequate and solid research, based on a research design, showing a meaningful concrete reason to conduct research with people. It is important that this research is conducted in a safe manner, with regard to the fundamental rights of individuals, in particular respect for physical and mental integrity and respect for privacy. This supposes an obtained informed consent prior to the start of the research project.

In order to improve existing treatment for critical medical and surgical conditions, and to test newly developed medication or treatments, emergency research is conducted on these critical ill patients. Emergency research is characterised by: the need for immediate medical intervention, the absent or diminished consciousness of the patient, absence of legal representatives and a short time window to start the research. Obtaining prior informed consent from the patients themselves might not be a feasible option. In the interest of medical scientific research, several alternatives are proposed in the EU in order to facilitate research in such urgent situations. In the Netherlands, the most used alternative is surrogate permission (proxy consent). If this is not possible either, in emergency research the request for consent can be deferred. In Dutch medical practice, there is a lack of clarity about the use of deferred consent; in 2020 the Central Committee for Research on Human Subjects [in Dutch: De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)] offered a solution, which is included in this thesis.

Unambiguous and sufficient regulation and procedures might guarantee the fundamental rights of the data subject. However, regulation of medical emergency research is not always clearly formulated, or leaves room for interpretation. In addition, the regulation is not always known to doctors, nurses, researchers and institutional review boards (IRBs), who conduct or judge medical research. This may create uncertainty and frustration among medical researchers and may lead to legal uncertainty. In addition, valuable research initiatives may not be implemented, due to unjustified rejection.

The overall aim of this thesis is to expand knowledge of the regulation of emergency research, both from the legal perspective and the medical perspective. Furthermore, it is to provide lawyers and policymakers with more insight into the practice of medical scientific research and to provide doctors, nurses, researchers and IRBs with more

insight into procedures, legislation and ethical principles that apply to medical scientific research.

The procedure that applies prior to conducting the research depends on the type of research. In Europe, medical research involving humans often requires approval from the IRB. In doing so, the IRB reviews the research protocol on various elements, and balances the benefits of the research to improve medical knowledge against the risks that patients might be subjected to, as well as their fundamental rights, when they participate in emergency research. How these procedures are designed depends, among other factors, on the country in which the research project is conducted. The variation in IRB procedures between and within European countries is explained in *Chapter two*. The EU aims to optimise patient protection and efficiency of healthcare research by harmonising procedures across Member States, such as the EU Clinical Trials Regulation (CTR or ECTR). This CTR will harmonise the assessment and supervision processes for clinical trials throughout the EU and comes into force in December 2021. Nonetheless, further improvements are required to increase multicentre research efficiency. We investigated IRB procedures in a large prospective European multicentre study on traumatic brain injury (TBI), aiming to inform and stimulate initiatives to improve efficiency. We reviewed relevant documents regarding IRB submission and IRB approval from European neurotrauma centres participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI). Documents included detailed information on IRB procedures and the duration from IRB submission until approval(s). They were translated and analysed to determine the level of harmonisation of IRB procedures within Europe. We found variation in IRB procedures between and within European countries. There were differences in submission and approval requirements, the number of review rounds and total duration. These differences are likely caused by the lack of harmonisation, integration and implementation of national legislation and regulations. We state that this does not benefit the optimisation of efficiency for multicentre European studies in the context of obtaining IRB approval. Research collaborations could benefit from the implementation of more uniform legislation and regulation, while acknowledging local cultural habits and moral values between countries.

Obtaining informed consent prior to the start of the research project respects the autonomy of the patient. To provide a valid informed consent, several conditions have to be met (*Chapter four*). Informed consent indicates that the patient is provided with complete and understandable information about the purpose, duration, potential risk or benefits and possible other consequences of the study. The patient should fully understand all the provided information and can make a judgement which is consistent with their personal values. In addition, the patient should have the intention to

participate in the study and be able to oversee the consequences of providing informed consent. What is more, the patient should be able to make a decision without coercion, manipulation or other undue influences, and should be provided sufficient time to decide on informed consent for study participation (*Chapter four*). Providing this informed consent is challenging by TBI patients (*Chapter three*). Alternatives to patient informed consent are essential for studies including patients with an acute inability to provide informed consent. In the CENTER-TBI project, procedural variations are found regarding the consent procedures if obtaining informed consent or informed proxy consent is not possible, due to the severity of the critical illness. *Chapter three* shows that the use of the deferred consent procedure was reported valid by most centres in most regions, except Eastern Europe. In 83% of the participating centres, deferring consent was regulated by their national law. Acceptance of consent by an independent physician was lower (37%) and variable across European regions. Not all alternatives are sufficiently embedded in European and national legislation, which allows procedural variation and bias. Policies were reported by using a questionnaire and national legislation. While there seems to be a concordance among national legislations, there is regional variability in institutional practices with respect to the use of different informed consent procedures. This variation could be caused by several reasons, including inconsistencies in clear legislation or knowledge of such legislation among researchers. In the interest of emergency research, this should be optimised for future research initiatives.

In northern and Eastern Europe, proxy informed consent is the most frequently used alternative. Family members may provide proxy consent but due to the situation they may be too emotional, which calls the validity of proxy consent into question. In *Chapter four* we outline the issues that researcher, physician and intensive care staff face in obtaining replacement informed consent in medical emergencies in the Netherlands. We elaborated on the validity of proxy consent when a relative is emotionally overwhelmed, by being confronted with very serious condition of their relative. In many cases, they may be unable to make an informed decision. From an ethical view, it might be possible to include the patient in the research without prior consent and the request for consent can be postponed. Together with the practitioners, it is then determined for each case when it is the appropriate moment to obtain the deferred consent. A morally acceptable and practically workable basis for this is provided by the CCMO. This guideline indicates that it is acceptable to give representatives some time to orient themselves and get used to the situation, before informing them and asking for their proxy consent. Moreover, the information about the research should be provided to the subject and their representatives as soon as possible, so informed consent to continue the participation in the study should be obtained without undue delay.

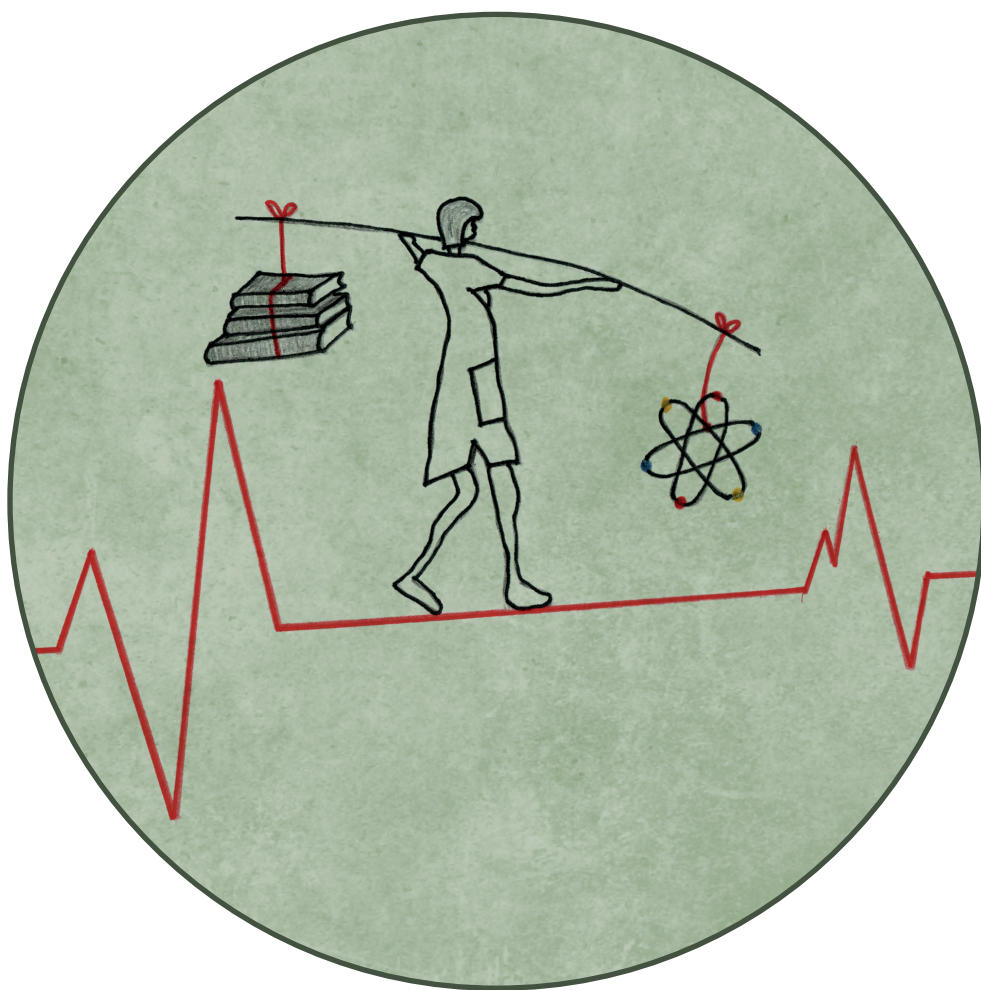
When obtaining informed consent or informed proxy consent is not possible due to the emergency of the critical illness, obtaining informed consent might be postponed. In the CENTER-TBI project, the use of the deferred consent procedure was reported valid by most centres in most regions, except Eastern Europe (*Chapter three*). The possibility of deferred consent in emergency research in the Netherlands is presented in *Chapter five*. It discusses features that can be used to determine whether research can be conducted using the concept of deferred consent: (a) the absent or diminished consciousness of the patient, (b) a short time window to start the research, (c) absence of or emotionally overwhelmed legal representatives, and (d) the treatment has a potential therapeutic benefit for the patient. We also reflect, in line with the opinion of the CCMO, on the procedure after inclusion of a patient in a study with deferred consent, including the situation in which the patient dies. The CCMO indicates that even if the patient died before informed consent or proxy consent had been given, personal data that has been collected can be used without the explicit permission of the legal representatives. The CCMO, as independent administrative body, confirms this position in their released guideline on the use of deferred consent. In *Chapter six*, among others, this specific point of the guideline is legally evaluated, based on legal provisions of subsidiarity and proportionality. This evaluation takes into account the fundamental human rights that the data subject is entitled to. It is concluded that due to the patient's death before consent is given, a certain tension continues to exist. On one hand, the right to self-determination that continues after the patient's death and on the other hand, the interpretation of the deferred consent provision in the Medical Scientific Research with Humans Act (WMO) as used by the CCMO. It is therefore recommended that more clarity is provided about this by law.

Respect for privacy is an important point in medical scientific research, especially because researchers often use personal data concerning the health of the data subject. *Chapter seven* describes the possible impact of what was, at the time, the upcoming European Union (EU) General Data Protection Regulation (GDPR) on emergency research. It shows there is an inherent tension between emergency research and data protection. Informed consent is the baseline to be employed in research with personal data, however due to their condition it is not possible to ask for the patients' informed consent to be employed in observational research at the point of admission to the hospital. Often this is not possible at a later moment either. Therefore, exceptions must be allowed by national legislation. This was the case under Directive 95/46/EC and will be the case under the General Data Protection Regulation (GDPR, Regulation 2016/679 EU) which replaced the Directive from 25 May 2018 onwards. *Chapter seven* points out that the long debate about the research exceptions in the GDPR left many aspects of observational research, including the exception to the principle of informed consent, mainly to the

Member States. We compared existing national privacy legislation from the perspective of emergency research and found great variation. Although this may not impede the collection of emergency research with data without prior informed consent in countries that are more responsive to such research, it might be a challenge to exchange such data from the national nodes in European-wide research collaboration. We make a case that countries that are not responsive to such research should adapt their legislation in the interests of future patients admitted to the ICU.

The final chapter (*Chapter eight*) reflects on the main findings of this thesis. The overall aim of this thesis was to expand knowledge of the regulation of emergency research, both from the legal perspective and the medical perspective. The main question of this thesis is: *‘How is medical emergency research legally and in medical practice organised to ensure the fundamental rights of the subject?’*

Fundamental human rights that belong to the data subject (*respect for privacy and respect for physical and mental integrity*) are protected in several laws and regulations, and apply to emergency research. Despite all EU harmonisation efforts, our research showed these laws, regulations and policies are ambiguous and fragmented. In addition, the regulations that exist leave room for interpretation. As a result, it is difficult for medical researchers to understand and comply with the laws and regulations. This creates uncertainty and frustration among medical researchers and increases legal uncertainty. First, it is advisable to provide a complete overview of which regulations apply to different types of medical research. Second, legal clarity should be provided on a national level by the legislator. Third, to optimise efficiency for multinational European studies, it is advisable to optimise regulatory harmonisation within the European Union by the European legislator, as aimed for in the upcoming European Clinical Trial Regulation. Finally, in the interest of emergency research and safeguarding the fundamental rights of the data subject, it is advisable that both parties, medical specialist and legal specialist, contribute to new legislation or regulations. Working together with different disciplines may have the advantage that each other’s position is better understood, and this may lead to an understanding of the possibilities and impossibilities in the present and future medical emergency research situation.



10

Samenvatting en Conclusie

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is onderzoek dat verband houdt met ziekte en gezondheid. Medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd om specifieke kennis over ziekte of de behandeling ervan te vergaren. Deze kennis wordt vergaard door systematisch gegevens te verzamelen en te bestuderen. Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen beoogt bij te dragen aan medische kennis. Voor de vooruitgang van de medische wetenschap worden patiënten of proefpersonen aan handelingen onderworpen. Deze handelingen hebben primair niet het oogmerk om ten goede te komen aan de persoon in kwestie. Het onderzoek heeft primair als oogmerk de medische kennis te vergroten en daarmee komt het ook de patiëntenpopulatie als geheel ten goede. Het is in het belang van de betrokken patiënten of proefpersonen om allen te worden onderworpen aan adequaat en gedegen onderzoek. Dit onderzoek dient gebaseerd te zijn op een onderzoeksopzet waaruit een zinvolle en concrete reden blijkt om dit onderzoek met mensen uit te voeren. Daarnaast is het belangrijk dat dit onderzoek op een veilige manier wordt uitgevoerd. Waarbij rekening gehouden wordt met de fundamentele rechten van individuen, in het bijzonder respect voor fysieke en mentale integriteit en respect voor privacy van de betrokken patiënt. Voorafgaande aan de start van het onderzoek dient dan ook geïnformeerde toestemming te worden gekregen van ernstig zieke patiënten.

Om de bestaande behandeling voor spoedeisende medische en chirurgische aandoeningen te verbeteren en om nieuw ontwikkelde medicatie of behandelingen te testen, wordt spoedeisend onderzoek uitgevoerd bij deze ernstig zieke patiënten. Spoedeisend medisch wetenschappelijk onderzoek kenmerkt zich door: de noodzaak van onmiddellijke medische interventie, het afwezig zijn of verminderde bewustzijn van de patiënt, de afwezigheid van wettelijke vertegenwoordigers, en het korte tijdvensters waarin het onderzoek moet starten. Het verkrijgen van voorafgaande geïnformeerde toestemming van de patiënten zelf is daardoor wellicht geen haalbare optie. In het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek worden in de Europese Unie (EU) verschillende alternatieven voorgesteld om onderzoek in dergelijke urgente situaties te vergemakkelijken. In Nederland is het meest gebruikte alternatief vervangende toestemming bij een wettelijk vertegenwoordiger (proxy consent). Als het niet mogelijk is deze vervangende toestemming te krijgen, dan kan in spoedeisend onderzoek het vragen van toestemming worden uitgesteld. In de Nederlandse medische praktijk is er onduidelijkheid over het gebruik van uitgestelde toestemming. In 2020 bood de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) een oplossing, die in dit proefschrift is opgenomen.

Eenduidige en toereikende regelgeving en procedures kunnen deze grondrechten van de betrokkene waarborgen. Echter, de regulering van medisch spoedeisend onderzoek is niet altijd duidelijk geformuleerd of laat ruimte over voor interpretatie. Bovendien is

de regeling niet altijd bekend bij artsen, verpleegkundigen, onderzoekers en Medisch Ethische Toetsingscommissies (METCs), die medisch onderzoek uitvoeren of beoordelen. Dit kan leiden tot onzekerheid en frustratie bij medische onderzoekers en kan leiden tot rechtsonzekerheid. Bovendien kunnen waardevolle onderzoeksinitiatieven niet worden uitgevoerd door ongerechtvaardigde afwijzingen.

Dit proefschrift beoogt de kennis over de regulering van spoedeisend onderzoek uit te breiden, zowel vanuit juridisch als medisch perspectief. Verder is het de bedoeling om juristen en beleidsmakers meer inzicht te geven in de praktijk van medisch-wetenschappelijk onderzoek, en om artsen, verpleegkundigen, onderzoekers en METCs meer inzicht te geven in procedures, wetgeving en ethische principes die van toepassing zijn op medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Welke toestemmingprocedure doorlopen moet worden voorafgaand aan het uitvoeren van het spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek is onder andere afhankelijk van het soort onderzoek dat de onderzoeker wil uitvoeren. Medisch onderzoek waarbij mensen betrokken zijn, vereist in Europa vaak de goedkeuring van een METC. De METC toetst het onderzoeksprotocol op verschillende onderdelen, en weegt in haar beoordeling de voordelen van het onderzoek om medische kennis te vergroten af tegen de risico's waaraan patiënten kunnen worden blootgesteld, alsmede diens fundamentele mensenrechten, wanneer ze deelnemen aan spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hoe deze procedures zijn vormgegeven, hangt onder meer af van het land waarin het onderzoeksproject wordt uitgevoerd. De variatie in METC-procedures tussen en binnen Europese landen wordt besproken in *Hoofdstuk twee*. De EU streeft ernaar de bescherming van patiënten en de efficiëntie van onderzoek in de gezondheidszorg te optimaliseren door de procedures tussen de lidstaten te harmoniseren, zoals de EU Clinical Trial Regulation (CTR or ECTR). Deze CTR harmoniseert de beoordelings- en toezichtsprocessen voor klinische proeven in de hele EU en treedt in december 2021 in werking. Desalniettemin zijn verdere verbeteringen nodig om de efficiëntie van onderzoek in meerdere onderzoekscentra te vergroten. We hebben METC-procedures onderzocht in een groot prospectief Europees multicenteronderzoek naar traumatisch hersenletsel (Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury study (CENTER-TBI study)). We hebben de relevante documenten, van de deelnemende neurotraumacentra, met betrekking tot METC-indiening en METC-goedkeuring vertaald en geanalyseerd om het niveau van harmonisatie van METC-procedures binnen Europa te bepalen. Deze documenten bevatten gedetailleerde informatie over METC-procedures en de duur van METC-indiening tot goedkeuring(en). We vonden variatie in METC-procedures tussen en binnen Europese landen. Er waren verschillen in indienings- en goedkeuringsvereisten, aantal beoordelingsrondes en totale duur. Deze verschillen

worden waarschijnlijk veroorzaakt door het gebrek aan harmonisatie, integratie en implementatie van nationale wet- en regelgeving. We stellen dat dit niet ten goede komt aan de optimalisatie en efficiëntie van het verkrijgen van METC-goedkeuring in Europese multicenter studies. Daarbij kunnen onderzoekssamenwerkingen baat hebben bij de invoering van meer uniforme wet- en regelgeving, terwijl lokale culturele gewoonten en morele waarden tussen landen worden erkend.

Het verkrijgen van geïnformeerde toestemming voorafgaand aan de start van het onderzoeksproject respecteert de autonomie van de patiënt. Om een geldige geïnformeerde toestemming te geven, moet aan verschillende voorwaarden worden voldaan (*Hoofdstuk vier*). Geïnformeerde toestemming geeft aan dat de patiënt volledige en begrijpelijke informatie krijgt over het doel, de duur, de mogelijke risico's of voordelen en mogelijke andere gevolgen van het onderzoek. De patiënt moet alle verstrekte informatie volledig begrijpen en een oordeel kunnen vellen dat in overeenstemming is met de persoonlijke waarden van de patiënt. Bovendien moet de patiënt de intentie hebben om aan het onderzoek deel te nemen en in staat zijn om de gevolgen van het geven van geïnformeerde toestemming te overzien. Bovendien moet de patiënt een beslissing kunnen nemen zonder dwang, manipulatie of andere ongepaste invloeden. En de patiënt moet voldoende tijd krijgen om te beslissen over geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek (*Hoofdstuk vier*). Het verstrekken van deze geïnformeerde toestemming is een uitdaging voor patiënten met een traumatisch hersenletsel (in English: Traumatic Brain Injury (TBI)) (*Hoofdstuk drie*). Voor onderzoek is het daarom van belang dat uitzonderingen bestaan op het verkrijgen van deze geïnformeerde toestemming door de patiënt. In het CENTER-TBI study wordt procedurele variatie aangetroffen met betrekking tot de toestemmingsprocedures als het verkrijgen van geïnformeerde toestemming of vervangende geïnformeerde toestemming niet mogelijk is vanwege de ernst van de aandoening of ziekte. *Hoofdstuk drie* laat zien dat het gebruik van de uitgestelde toestemmingsprocedure door de meeste centra in de meeste regio's als geldig werd gerapporteerd, behalve in Oost-Europa. In 83% van de deelnemende centra werd het uitstellen van toestemming geregeld door hun nationale wetgeving. De acceptatie van toestemming door een onafhankelijke arts was lager (37%) en varieerde tussen Europese regio's. Niet alle alternatieven zijn voldoende ingebed in Europese en nationale wetgeving. Hierdoor ontstaat procedurele variatie en dit maakt het ontstaan van bias in het onderzoek mogelijk. Het beleid betreffende de (alternatieven voor) geïnformeerde toestemming werd gerapporteerd aan de hand van een vragenlijst en nationale wetgeving. Hoewel er overeenstemming lijkt te bestaan tussen de nationale wetgevingen, is er regionale variatie te zien binnen de deelnemende neurotrauma centra met betrekking tot het gebruik van verschillende procedures voor geïnformeerde toestemming. Deze variatie heeft verschillende oorzaken, waaronder inconsistenties in wetgeving of kennis

van dergelijke wetgeving bij onderzoekers. In het belang van spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek stellen wij dat dit moet worden geoptimaliseerd voor toekomstige onderzoeksinitiatieven.

In Noord- en Oost-Europa is het meest gebruikte alternatief voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming van de patiënt, vervangende geïnformeerde toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger. De familieleden mogen vervangende toestemming geven, echter door de situatie waarin zij zich bevinden kunnen vertegenwoordigers te emotioneel zijn. De geldigheid van de toestemming die dan wordt verstrekt door de wettelijk vertegenwoordiger kan hierdoor in twijfel worden getrokken. In *Hoofdstuk vier* schetsen we de problemen waarmee onderzoekers, artsen en intensive care-medewerkers worden geconfronteerd bij het verkrijgen van vervangende geïnformeerde toestemming bij medische spoedeisend onderzoek in Nederland. We bespreken de validiteit van de vervangende toestemming die gegeven wordt door een familielid zodra die emotioneel overweldigd is als gevolg van diens confrontatie met een zeer ernstige toestand van zijn geliefde. In veel gevallen kunnen wettelijk vertegenwoordigers dan niet in staat zijn om een weloverwogen beslissing te nemen. Vanuit ethisch oogpunt is het mogelijk om de patiënt zonder voorafgaande toestemming in het onderzoek te betrekken en kan het verzoek om toestemming worden uitgesteld. Onderzoekers bepalen vervolgens samen met de behandelaars per situatie wanneer het juiste moment is om de uitgestelde toestemming te verkrijgen. Een moreel aanvaardbare en praktisch werkbaar basis hiervoor wordt geboden door de CCMO. In haar richtlijn geeft de CCMO aan dat het acceptabel is om vertegenwoordigers wat tijd te geven om zich te oriënteren en aan de situatie te wennen, alvorens hen te informeren en als gevolmachtigde om toestemming te vragen. Daarnaast stelt de CCMO dat de informatie over het onderzoek zo snel mogelijk aan de proefpersoon en zijn vertegenwoordigers moet worden verstrekt. En dat zonder onnodige vertraging geïnformeerde toestemming moet worden verkregen om de deelname aan het onderzoek voort te zetten.

Indien de patiënt in een noodsituatie verkeert door de kritieke toestand van de aandoening of ziekte, dan kan het krijgen van geïnformeerde toestemming of het krijgen van vervangende geïnformeerde toestemming onmogelijk zijn. In dergelijke noodsituaties kan het verkrijgen van geïnformeerde toestemming worden uitgesteld. De meeste centra in de meeste regio's, behalve in Oost-Europa, in de CENTER-TBI study, gaven aan dat het mogelijk was om gebruik te maken van de uitgestelde toestemmingsprocedure (*Hoofdstuk drie*). De mogelijkheid van uitgestelde toestemming bij spoedeisend onderzoek in Nederland wordt beschreven in *Hoofdstuk vijf*. Hierin komen kenmerken aan bod die kunnen worden gebruikt om te bepalen of onderzoek kan worden uitgevoerd met behulp van het concept van uitgestelde toestemming: (a) het afwezige of verminderde

bewustzijn van de patiënt, (b) een korte tijdsperiode om het onderzoek te starten, (c) afwezigheid van of emotioneel overweldigde wettelijke vertegenwoordigers, en (d) de behandeling heeft een potentieel therapeutisch voordeel voor de patiënt. Daarnaast bespreken we - in lijn met het oordeel van de CCMO - de procedure na opname van een patiënt in een onderzoek met uitgestelde toestemming, inclusief de situatie waarin de patiënt overlijdt. De CCMO geeft aan dat als de patiënt is overleden voordat de geïnformeerde toestemming of vervangende geïnformeerde toestemming is gegeven, de verzamelde onderzoeksgegevens mogen worden gebruikt zonder dat toestemming van de wettelijke vertegenwoordigers nodig is.

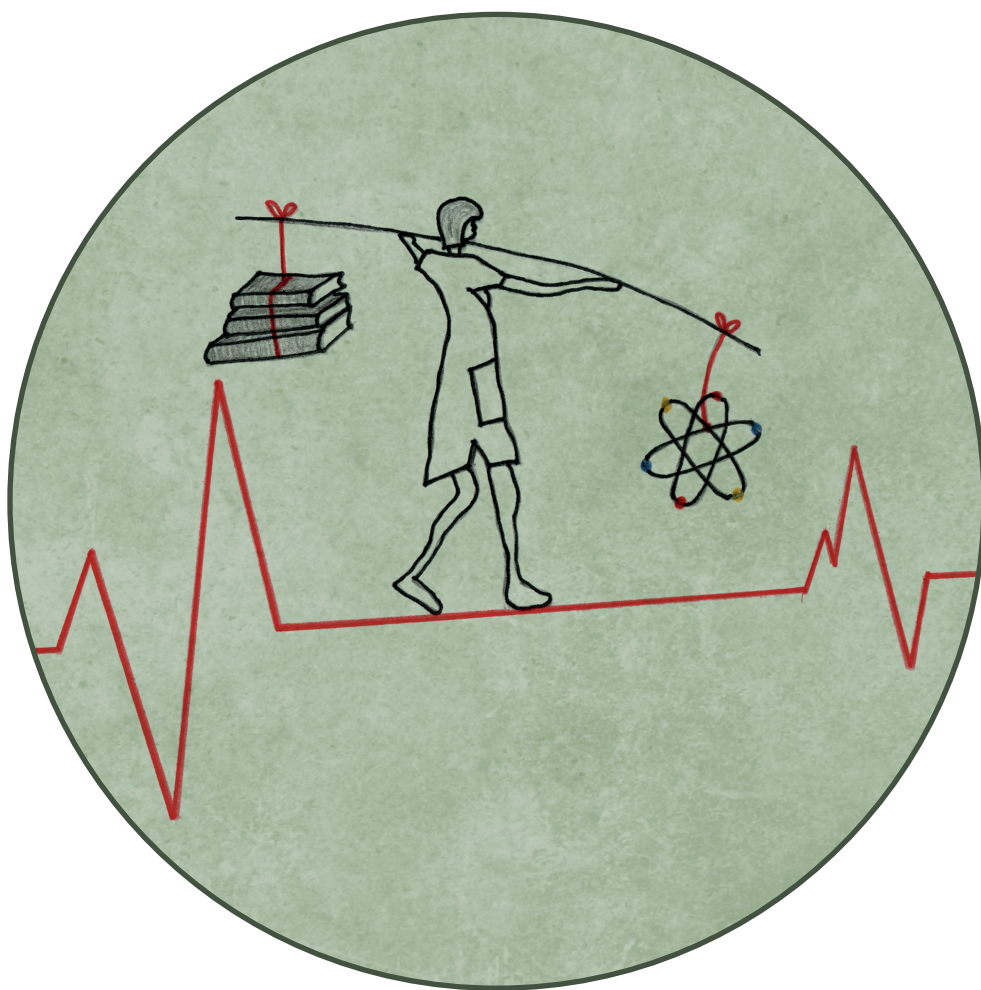
De CCMO, als zelfstandig bestuursorgaan, heeft dit standpunt bekrachtigt in haar richtlijn die zij heeft uitgebracht over het gebruik van uitgestelde toestemming. In Hoofdstuk zes wordt, onder andere, dit specifieke punt van de richtlijn juridisch geëvalueerd, op basis van de rechtsbeginselen van subsidiariteit en proportionaliteit. Deze evaluatie neemt daarbij de fundamentele mensenrechten die de betrokkene toekomt in ogenschouw. Geconcludeerd wordt dat door het overlijden van de patiënt, voordat toestemming is verstrekt, een zeker spanningsveld blijft bestaan tussen enerzijds het zelfbeschikkingsrecht dat doorwerkt na het overlijden van de patiënt en anderzijds de door de CCMO gehanteerde uitleg van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Derhalve verdient het aanbeveling dat hierover wettelijk meer duidelijkheid wordt verschaft.

Respect voor privacy is een belangrijk punt in medisch-wetenschappelijk onderzoek, vooral omdat onderzoekers vaak gebruik maken van persoonsgegevens die informatie bevat over de gezondheid van de betrokkene. Hoofdstuk zeven beschrijft de mogelijke impact van de Europese Unie (EU) Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) op spoedeisend onderzoek. Dit hoofdstuk is tot stand gekomen voor de inwerkingtreding van de AVG. Het laat zien dat er een inherent spanningsveld is tussen intensive care-onderzoek en gegevensbescherming. Geïnformeerde toestemming is de juridische basis voor deelname aan onderzoek waarbij persoonsgegevens worden verzameld. Echter vanwege de medische toestand bij opname in het ziekenhuis is het niet altijd mogelijk de patiënt om geïnformeerde toestemming te vragen voor deelname aan het (observationeel) onderzoek. Vaak is dit ook op een later moment niet mogelijk. Om toch onderzoek te kunnen doen is het nodig dat in de nationale wetgeving een uitzondering hiervoor wordt opgenomen. Dit was een vereiste onder Richtlijn 95/46/EG en zal een vereiste zijn onder de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG, Verordening 2016/679 EU) die Richtlijn 95/46/EG vanaf 25 mei 2018 zal vervangen. In Hoofdstuk zeven wordt beschreven dat veel aspecten van observationeel onderzoek niet zijn gereguleerd in de AVG, als gevolg van het lange debat over de uitzonderingen voor onderzoek. Bijvoorbeeld het creëren van uitzondering op het principe van geïnformeerde

toestemming is overgelaten aan de lidstaten. We vergeleken de bestaande nationale privacywetgeving onder Richtlijn 95/46/EG vanuit het perspectief van intensive care onderzoek en vonden grote variatie in de lidstaten. Deze verschillen zullen het verzamelen van onderzoeksgegevens in spoedeisend onderzoek niet belemmeren, maar dit vormt wel een uitdaging bij het uitwisselen van dergelijke gegevens in grensoverschrijdend multicenter onderzoek. We pleiten ervoor dat landen die niets geregeld hebben voor dergelijk onderzoek, hun wetgeving aanpassen in het belang van toekomstige patiënten op de intensive care.

Het laatste hoofdstuk (*Hoofdstuk acht*) reflecteert op de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift. Het algemene doel van dit proefschrift was het vergroten van de kennis over de regulering van spoedeisend onderzoek, zowel vanuit juridisch perspectief als vanuit medisch perspectief. De hoofdvraag van dit proefschrift is: *‘Hoe wordt medisch spoedonderzoek juridisch en in de medische praktijk georganiseerd om de fundamentele rechten van de proefpersoon te waarborgen?’*

Fundamentele mensenrechten van de betrokkene (*respect voor privacy en respect voor fysieke en mentale integriteit*) worden beschermd in verschillende wet- en regelgeving en zijn van toepassing op spoedeisend onderzoek. Ondanks alle inspanningen op het gebied van harmonisatie in de EU, heeft ons onderzoek aangetoond dat deze wetten, voorschriften en beleidsmaatregelen dubbelzinnig en gefragmenteerd zijn. Bovendien laat de bestaande regelgeving ruimte voor interpretatie. Hierdoor is het voor medisch wetenschappelijk onderzoekers moeilijk om de wet- en regelgeving te begrijpen en na te leven. Dit zorgt voor onzekerheid en frustratie bij medisch wetenschappelijk onderzoekers en vergroot de rechtsonzekerheid. Daarom is het ten eerste raadzaam om een compleet overzicht te geven van welke regels gelden voor de verschillende soorten medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ten tweede verdient het aanbeveling dat de nationale wetgever over de huidige nationale regelgeving wettelijk meer duidelijkheid verschaft. Ten derde verdient het aanbeveling om de efficiëntie van multinationale Europese studies te optimaliseren door de regelgeving binnen de EU te harmoniseren, zoals beoogd in de aankomende CTR. Ten laatste is het in het belang van spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek en het waarborgen van de fundamentele mensenrechten van de patiënt, raadzaam dat beide partijen, medisch specialisten en juridisch specialisten bijdragen aan nieuwe wet- of regelgeving. Het samenwerken met verschillende disciplines heeft als voordeel dat elkaars positie beter wordt begrepen en dat kan leiden tot inzichten in de mogelijkheden en onmogelijkheden in de huidige en toekomstige situaties van spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek.





Attachments

LIST OF ABBREVIATIONS

Abbreviation	Meaning
Art.	artikel
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BW	Burgerlijk Wetboek
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CENTER-TBI	Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury
CER	Comparative Effectiveness Research
CT-scan	Computertomografie scan
CTR /ECTR	Clinical Trial Regulation / European Clinical Trial Regulation
EC	European Communities
e.g.	exempli gratia
EP	European Parliament
ER	Emergency Room
EU	European Union
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPD	Data Protection Directive
DTA	Data Transfer Agreement
GDPR	General Data Protection Regulation
ICCPR	International Covenant on Civil and Political Rights
ICESCR	International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights
ICON	ICON plc
ICU	Intensive Care Unit
INCF	International Neuroinformatics Coordinating Facility
IQR	Interquartile range
INCF	International Neuroinformatics Coordinating Facility
IRB	Institutional Review Board
M	Missing
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
ml	milliliter
MRI	Magnetic resonance imaging
MTA	Material Transfer Agreement
<i>n</i>	Total groep grote
N.R.	Not Regulated
<i>p</i>	probability
PHD	Personal Data Concerning Health / Personal Health related Data
PIC	prior informed consent
REC	Research Ethics Committee
Suppl.	supplementary
TBI	Traumatic Brain Injury

TFEU	Treaty of the Functioning of the EU
UDHR	Universal Declaration of Human Rights
UK	United Kingdom
US	United States
Wbp	Wet bescherming persoonsgegevens
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst/ Dutch Medical Treatment Contracts Act
WMO / WMOM	Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
Wlb	Wet op de lijkbezorging
zbo	zelfstandig bestuursorgaan

LIST OF AUTHORS AND AFFILIATIONS

Citerio, Giuseppe

University of Milan-Bicocca, School of Medicine and Surgery
San Gerardo Hospital, ASST-Monza
Milan, Italy

Dijck, Jeroen T.J.M. van

Leiden University Medical Center, department of Neurosurgery
HCM, Haga, University Neurosurgical Center Holland
Leiden & The Hague, the Netherlands

Duijn, Ditty van

Erasmus MC University Medical Center, Department of Intensive Care Medicine
Rotterdam, the Netherlands

Kompanje, Erwin J.O.

Erasmus MC University Medical Center, department of Intensive Care Medicine
Erasmus MC University Medical Center, department of Ethics and Philosophy of Medicine
Rotterdam, the Netherlands

Legrand, Valerie

ICON plc
Dublin, Ireland

Lingsma, Hester F.

Erasmus MC University Medical Center, department of Public Health
Center for Medical Decision Making,
Rotterdam, the Netherlands

Maas, Andrew I.R.

Antwerp University Hospital, department of Neurosurgery
University of Antwerp
Antwerp, Belgium

Menon, David K.

University of Cambridge, department of Anaesthesia
Cambridge, United Kingdom

Peul, Wilco C.

Leiden University Medical Center, department of Neurosurgery
HCM, Haga, University Neurosurgical Center Holland
Leiden & The Hague, the Netherlands

Stocchetti, Nino

Milan University, Department of Physiopathology and Transplantation
Milan, Italy

The CENTER-TBI, investigators and participants

www.center-tbi.eu/project/participants

www.center-tbi.eu/project/organisation

Timmers, Marjolein

Erasmus MC University Medical Center, department of Intensive Care Medicine
Erasmus School of Health Policy & Management, department Law & Health Care
Rotterdam, the Netherlands

Veen, Ernest van

Erasmus MC University Medical Center, department of Intensive Care Medicine
Erasmus MC University Medical Center, department of Public Health
Rotterdam, the Netherlands

Veen, Evert-Ben van

MLC Foundation,
's-Gravenhage, the Netherlands

Wijk, Roel P.J. van

Leiden University Medical Center, department of Neurosurgery
HCM, Haga, University Neurosurgical Center Holland
Leiden & The Hague, the Netherlands

LIST OF PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Articles

- Timmers M, Van Duijn D, Kompanje EJO, 'Het vragen van toestemming voor wetenschappelijk onderzoek op de intensive care volwassenen in acute noodsituaties', (2021) TGE Jaargang 31 Nr. 2 pp. 34-38
- Timmers M, 'Onderzoek zonder toestemming betokkene – Is het niet vragen van toestemming aan nabestaanse in medisch-wetenschappelijk onderzoek verenigbaar met de rechtsbeginselen subsidiariteit en proportionaliteit?', (2020) TGMA Nr. 4, pp. 5-17
- Van Wijk RPJ, Van Dijck JTJM, Timmers M, et al., 'Informed consent procedures in patients with an acute inability to provide informed consent: policy and practice in the CENTER-TBI study.' (2020) Journal of Critical Care Vol. 59, pp. 6–15; doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.05.004
- Timmers M, Van Dijck JTJM, Van Wijk RPJ, et al., 'How do 66 European institutional review boards approve one protocol for an international prospective observational study on traumatic brain injury? Experiences from the CENTER-TBI study.' (2020) BMC Medical Ethics Vol. 21, Issue 36; doi.org/10.1186/s12910-020-00480-8
- Bunnik EM, Timmers M, Bolt LLE, 'Ethical issues in research and development of epigenome-wide technologies' (2020) Epigenetics Insights Vol. 13, pp. 1-7; doi:10.1177/2516865720913253
- Timmers M, Van Duijn D, Kompanje EJO, 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek in spoedeisende situaties, mag dat zonder voorafgaande toestemming van de patiënt?' (2019) NTvG Jaargang 163 Nr. 18 pp. 28-32; 2019;163:D3857, online 30 April 2019
- Timmers M, et al., 'Will the EU data protection regulation 2016/679 inhibit critical care research?' (2019) Medical Law Review Vol. 27, Issue 1, pp. 59–78; doi:10.1093/medlaw/fwy023, online 17 May 2018
- Timmers M, Kompanje EJO, 'Het uitvoeren van spoedeisend medisch onderzoek na invoering van de Algemene Verordening Gegevensbescherming', in: Jaarbundel Integriteit 2017 Boots on the ground meet science - Integriteit in praktijk Ministerie van Defensie (COID/NLDA), 05/2017 Breda
- Timmers M, Kompanje EJO, "Yesterday, we included your son in a clinical trial" Conducting research in critically ill patients, without prior consent', ESA Newsletter, 04/2016, Issue 64

Abstracts

- Timmers M, Hulst E, 'Research and development of a new technology for genome-wide DNA methylation profiling rises many ethical and legal questions', 7th EAHL conference, 09/2019
- Rebers S, Timmers M et al., 'ELSI Servicedesk: Dealing responsibly with ethical, legal and societal issues (ELSI) in Personalised Medicine & Next Generation Sequencing in the Netherlands', Europe Biobank Week, 09/2018
- Flikkenschild E, Timmers M et al., 'An approach to determine biobank GDPR compliance aspects for a federative Biobank organization as the Dutch Parelsnoer Institute', Europe Biobank Week, 09/2018
- Rebers S, Timmers M et al., 'ELSI Servicedesk: Dealing responsibly with ethical, legal and societal issues (ELSI) in Personalised Medicine & Next Generation Sequencing in the Netherlands', WEON 2018, 07/2018
- Rebers S, Timmers M et al., 'ELSI Servicedesk: Dealing responsibly with ethical, legal and societal issues (ELSI) in Personalised Medicine & Next Generation Sequencing in the Netherlands', 3th Health-RI conference, 12/2017
- Timmers M, Kompanje EJO, 'Protection of sensitive data in clinical emergency research', 6th EAHL conference, 09/2017

Oral presentations

- De Code Goed Gebruik en de AVG (15.03.2019) ZonMw project: Fostering the responsible use of residential biospecimens and data in medical research in the Netherlands, Utrecht
- Workshop Serviceorganisatie Jeugd en de AVG (17.07.2018) GGD Zuid-Holland Zuid, Dordrecht
- Algemeen overzicht AVG (26.06.2018) GGD Zuid-Holland Zuid, Dordrecht
- COREON: Privacy and health research, the EU General Data Protection Regulation (GDPR) in practice (07.06.2018) WEON 2018, Bilthoven
- Privacy gevoeligheid van Whole Genome Sequencing (GWS) data: verantwoord data delen. Hoe doe je dat onder de AVG? (05.06.2018) ZonMw Onderzoeksprogramma Personalised Medicine, Utrecht
- Will the EU data Protection Regulation Inhibit Critical Care Research? (04.06.2018) Research meeting IC Erasmus MC, Rotterdam
- NKD informatiebijeenkomst AVG, documenten voor kwaliteitsregistratie en (wetenschappelijk) onderzoek (12.05.2018) Nederlands Kwaliteitsinstituut Dyslexie, Utrecht
- Protection of sensitive data in clinical emergency research (27.09.2017) PhD Seminar 6th EAHL conference, Bergen Norway

- Developing a sustainable platform for research on children and adults born preterm based on national and European cohorts (06.09.2017) Steering Committee RECAP-preterm, Leiden
- Privacywetgeving: Van Oorlogspad Tot Vredesmissie (11.05.2017) Symposium Boots on the ground meet science - Integriteit in praktijk Ministerie van Defensie (COID/NLDA), Breda
- Grensoverschrijdend onderzoek binnen de Europese Unie (02.12.2015) TOPICS in IC Multidisciplinair Congres, Lunteren

Poster presentations

- Legal privacy dilemmas in the development of epigenomics technology (26.09.2019) 7th EAHL conference, Toulouse France
- ELSI Servicedesk: Dealing responsibly with ethical, legal and social issues (ELSI) in Personalized Medicine & Next Generation Sequencing (07.06.2018) WEON 2018, Bilthoven and (08.12.2017) 3th Health-RI conference, Utrecht
- Privacywetgeving: Van Oorlogspad Tot Vredesmissie | Het uitvoeren van spoedeisend medisch onderzoek na invoering van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (11.05.2017) Symposium Boots on the ground meet science - Integriteit in praktijk Ministerie van Defensie (COID/NLDA), Breda

PHD PORTFOLIO

Summary of PhD training and teaching activities

Name PhD student: Marjolein Timmers

PhD period: 2015 – 2021

EMC Department: Intensive Care Adults

Promotor: Prof. dr. D.A.M.P.J. Gommers

Research School: COEUR

Supervisor: Dr. E.J.O. Kompanje

PhD Training	ECTS	Year
General courses / workshops		
- Ethics, privacy and data management voor wetenschappelijke staf	0.1	2021
- De waarde van informatie nu en in de toekomst	0.1	2021
- University Teaching Qualification (UTQ/BKO), Risbo Erasmus Universiteit, Rotterdam	1.8	2019 - 2021
- How to Deal with Rejection (Publishing Papers) Young@EUR Erasmus Universiteit, Rotterdam	0.1	2020
- Teaching in English C1 course, Language & Training Centre (LTC) Erasmus Universiteit, Rotterdam	1.5	2019
- Workshop Extra tools voor toegang tot full tekst artikelen, Erasmus Universiteit, Rotterdam	0.1	2019
- EndNote, Erasmus MC, Rotterdam	0.3	2018
- Research Integrity, Erasmus MC, Rotterdam	0.3	2018
- Systematisch literatuuronderzoek Pubmed 1, Erasmus MC, Rotterdam	0.3	2018
- Writing a Scientific Article, VU, Amsterdam	3.0	2018
- Snellezen en geheugentraining voor juristen, SDU, Breukelen	0.3	2017
Specific courses / workshops		
- Workshop Persoonlijke effectiviteit voor docenten, Erasmus Universiteit, Rotterdam	0.1	2019
- Workshop Verbindende communicatie, Erasmus Universiteit, Rotterdam	0.1	2019
- Verdiepingscursus ICT & Recht, SDU, Breukelen	0.3	2017
- Basiscursus ICT & Recht, SDU, Breukelen	0.3	2017
- ICT & Privacy, SDU, Breukelen	0.3	2017
- Interactive workshop dynamic consent in the context of biobanking and data driven health research infrastructure, BBMRI, VU, Amsterdam	0.3	2017
- CIPP/E, TSTC, Veenendaal	1.0	2015
Other courses / workshops		
- Workshop Bescherming persoonsgegevens in wetenschappelijk onderzoek, ZonMw, Online	0.3	2021
- ICU PhD schooling, Erasmus MC, Rotterdam Subjects: Review article from a journal; Write a good discussion; How to perform Full analysis of existing literature	0.3	2019
- Workshop verantwoord nader gebruik van lichaamsmateriaal, ZonMw, Jaarbeurs Utrecht	0.3	2019
- BLS-AED, Erasmus MC, Rotterdam	0.2	2019
- Workshop nevenbevindingen in (biobank)onderzoek, BBMRI-nl, Jaarbeurs Utrecht	0.3	2017

- Opstellen, beoordelen en werken met (internationale) contracten, SDU, Breukelen/Utrecht	1.5	2017
- Opleiding personenschade, SRK, Zoetermeer	5.5	2015 - 2016
Wet Bescherming Persoonsgegevens; Medische basisbegrippen deel 1 en 2; Overtuigend Schrijven; Overtuigen en Onderhandelen; Clientgericht Communiceren; etc.		

Presentations and Publications
see list of publications and presentations

- Oral presentations (total 11)	11.0	2015 - 2019
- Poster presentations (total 4)	1.2	2017 - 2019
- Articles (total 9)		2016 - 2020
- Abstracts (total 6)		2017 - 2019
- Acknowledgment (total 18) (participant CENTER-TBI 16, others 2)		2018 - 2021

(Inter)national conferences

EAHL conferences	3.2	2017 - 2019
- Innovation & Healthcare New challenges for Europe, Toulouse, France		
- Health Rights Regulations and the Distribution of Healthcare in Europe Bergen, Norway		
WVS congres Jong MVI	0.3	2019
- Responsible Innovation: the Challenge of Ambiguity, Utrecht		
WEON 2018	0.3	2018
- Science for Society, Bilthoven		
Puls 2018	0.3	2018
- Van lab naar leven, Nieuwegein		
11 th Computer Privacy & Data Protection (CPDP) Conference	1.0	2018
- National implementations of the GDPR Challenges approaches strategies; Code of conduct for health research a resource in turbulent times; The roll of ethical analysis in privacy and data protection assessments; Finding a way forward for cross-border data requests, Brussels, Belgium		
Health-RI	0.3	2017
- Reinforcing the value of existing research data infrastructures by interconnecting these resources in one platform – key to advancing biomedical resources and translating the result into healthcare innovation, Utrecht		
Het National Privacycongres 2017, Leiden Law School	0.3	2017
- Privacy actualiteiten, update AVG en ePrivacy Regulation, Opinions van de Werkgroep Art. 29, Amsterdam		
TOPICS in IC Multidisciplinair Congres	0.3	2015
- Inspiratie, Lunteren		

Symposium and Seminars		
Vereniging Privacy Recht	0.5	2017 - 2019
- Privacy in de zorg (04.07.19), Leiden		
- Implementatie AVG (14.09.17), Utrecht		
Vereniging voor Gezondheidsrecht	2.0	2014 - 2019
- Ongezonder gedrag: de rol van het recht, Amsterdam		
- Maatschappelijke verantwoordelijkheid van de farmaceutische industrie: beschikbaarheid en betaalbaarheid van de toegang tot zorg, Driebergen		
- Nieuwe techniek, nieuwe zorg, Rotterdam		
- Het recht op zorg: de kosten van solidariteit en de prijs van de gelijkheid, Rotterdam		
- Big data in de zorg, Utrecht		
- Op weg naar 10 jaar nieuw zorgstelsel, Driebergen		
- Ethiek en gezondheidsrecht, Amsterdam		
Medische Ethiek, Erasmus MC locatie Sophia	0.2	2018
- 'Hyperproliferic' authors: Wanneer ben je auteur? Wat is de boodschap aan jonge onderzoekers?, Rotterdam		
ZonMW	0.3	2018
- Bijeenkomst onderzoeksprogramma personalised medicine, Utrecht		
Medlawconsult	0.3	2017
- Studiedag Nieuwe privacywetgeving en de publieke gezondheidszorg, Den Haag		
10-jarig jubileum ZorgTTP	0.2	2017
- Privacy by Design en de impact van de Algemene Verordening Gegevensbescherming, Leiden		
10 jaar Parelsnoer Instituut	0.3	2017
- Samen op weg naar een sprankelende toekomst, Utrecht		
Symposium Boots on the ground meet science	0.3	2017
- Integriteit in praktijk, Breda		
De Letselschade Raad	0.3	2015
- 'Komt een GOMA bij de dokter', Zeist		
Other		
ICU Erasmus MC	0.3	2019
- PhD peer group lunch meetings, Rotterdam		
Forum Biotechnologie & Genetica, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	0.2	2018
- Mogelijkheden voor het dataverkeer in het biomedisch onderzoek onder de AVG (GDPR), Den Haag		
RECAP-preterm	2.1	2017 - 2018
- WP and SC Meetings:		
- Ethics, law and research governance, Helsinki		
- Harmonization platform and data transfer agreements under GDPR, Porto		
- Developing a sustainable platform for research on children and adults born preterm based on national and European cohorts, Leiden		
Coreon, Fedra voor een gezond onderzoeksklimaat	1.5	2017 - 2018
- Ledenvergadering, Utrecht		
- Bestuursvergadering, Den Haag		
BigData@Heart	0.6	2017
- SC Meeting:		
- Kick-off BigData@Heart Innovative Medicines Initiative, Utrecht		

Teaching	ECTS	Year
Lecturing and Tutoring		
ESHPM, Master Health Economics, Policy & Law	2.4	2020 - 2021
- International Health Law		
ESHPM, Bachelor Gezondheidswetenschappen BMG, Rotterdam	30	2018 - 2021
- Pre-master Gezondheidsrecht		
- De Nederlandse Gezondheidszorg		
- Academische Vorming Vaardigheden		
- Kwaliteit van Zorg		
- Ziekte en Gezondheid		
- Spelsimulatie over besluitvorming in complexe situaties van beleid en bestuur		
- Wetenschapsfilosofie (rechtsfilosofie)		
ESL, Bachelor Minoren	4.0	2020
- Minor Recht en gezondheidszorg		
Erasmus MC, CO-schaponderwijs, Rotterdam	2.4	2019 - 2020
- Gezondheidsrecht: beroepsgeheim & tuchtrecht		
VUmc, Ethics of Medical Research, Amsterdam	1.0	2018
- The ethica of biobanking & research infrastructure		
Erasmus Observatory on Health Law, Summer school on Health Law and Ethics, Rotterdam	0.4	2018
- Health Law, Biobanks and Critical Care Research		
MedLawconsult, Studiedag Nieuwe privacywetgeving en de publieke gezondheidszorg, Den Haag	1.0	2017
- Betekenis AVG voor het (wetenschappelijk) onderzoek		
Developing lessons and exams		
ESHPM, Master Health Economics, Policy & Law	14.2	2020 - 2021
- International Health Law		
- Constructive alignment HEPL		
ESL, Bachelor Minoren	1.2	2020
- Minor Recht en gezondheidszorg		
ESHPM, Bachelor Gezondheidswetenschappen BMG, Rotterdam	5.5	2019 - 2020
- De Nederlandse Gezondheidszorg (juridisch deel) online		
- De Nederlandse Gezondheidszorg (juridisch deel)		
- Academische Vorming Vaardigheden juridisch bronnenonderzoek		
NTI, Bachelor Students Law, Leiden	5.0	2016
- Bedrijfsrecht: ondernemingsrecht met faillissementsrecht		
- Huurrecht		
E-wise, General Practitioners, Utrecht	3.0	2015
- Het medisch beroepsgeheim binnen de huisartsenpraktijk		

(Peer) reviewing and assessment		
ESHPM, Master Health Economics, Policy & Law	2	2021
- Assessment		
International Health Law – Exam		
ESL, Bachelor Minoren	1.2	2020 - 2021
- Assessment		
Minor Recht en gezondheidszorg - Essay		
ESHPM, Bachelor Gezondheidswetenschappen BMG, Rotterdam	8.4	2018 - 2021
- Assessment		
Ziekte en Gezondheid – Integratieopdracht		
Ziekte en Gezondheid – Minidocumentaire		
Zorg en Welzijn – Juridische kennistoets		
Zorg en Welzijn – Integratieopdracht		
Zorg en Welzijn – Juridische academische vorming vaardigheden		
De Nederlandse Gezondheidszorg – Juridische kennistoets		
De Nederlandse Gezondheidszorg – Integratieopdracht		
Erasmus MC, Medische Ethiek, Rotterdam	1.5	2018 - 2019
- Assessment		
Academische vorming jaar 2		
- Peer review		
Opponeren tijdens proefpromotie 'Between Protection and Participation		
Opponeren tijdens proefpromotie 'Before you were born		
Opponeren tijdens proefpromotie 'Het wettelijk tuchtrecht voor de gezondheidszorg'		
6 th EAHL conference, PhD Seminar, University of Bergen Norway	0.2	2017
- Peer review		
Olsen Salte K., 'Medical health research on children and people who lack competence to give their consent'		
NTI, Bachelor Students Law and Social Legal Services	1.3	2016
- Assessment		
Juridische vaardigheden		
Procesrecht		
Netherlands Journal of Critical Care, Co-review Legal part of the article	0.1	2015
- Peer review		
'Special report: Legal issues encountered in the intensive care: presentation of three cases',		
Neth. J. Crit. Care Vol 24, 11/2016		
Other		
ESHPM	9.2	2019 - 2020
- Lid Werkgroep Strategie Onderwijs		
- Lid Toetsingscommissie Blok 7 'Zorg voor Later' bachelor herziening		
- Lid Toetsingscommissie Blok 9 'Choices and dilemma's' bachelor herziening		
- Coördinator vak International Health Law, master HEPL		
- Studentenpanel International Health Law, master HEPL		
- Studentenpanel Pre-master Gezondheidsrecht		
ECTS		
PhD Training Subtotal	46	
Teaching Subtotal	94	
Total	140	

CURRICULUM VITAE

Marjolein Timmers was born on 27 September 1985 in Leiden. After high school at the Karel de Grote college in Nijmegen, Marjolein became a primary school teacher. She obtained a diploma as a Teaching Assistant (2005) and a Bachelor of Education (2008). Immediately after obtaining her bachelor degree, Marjolein went for a year to Cambridge (UK), a year in which the foundation was laid to look beyond the Dutch horizon. After Cambridge, in 2009 Marjolein moved to the city where she was born to start her career in law. She obtained a Bachelor of Law (LL.B, 2012) and a Master of Civil Law (LL.M, 2014) at Leiden University and a Master Health Law (LL.M, 2014) at Erasmus University Rotterdam.

During her law studies, Marjolein worked as a student assistant at the Supreme Court of the Netherlands – the place where she first talked with employees about writing a thesis. In January 2015, Marjolein was given the opportunity to work one day a week as a junior researcher at the Department of Intensive Care Adults at Erasmus MC. After the two-year contract as a junior researcher (December 2016), it was decided that Marjolein would continue the research in her own time with the aim of completing this thesis.

In addition to her research work, Marjolein spend the remaining days in several part-time jobs, ranging from personal injury jurist to legal advisor in the field of medical scientific research, and the General Data Protection Regulation. In September 2018, Marjolein was given the opportunity to complete this thesis in the research time that she has as lecturer at the Department of Law & Health Care of the Erasmus School of Health Policy & Management (ESHPM). As a lecturer, Marjolein is the coordinator of the course '*International Health Law course*', in the Health Economics, Policy & Law (HEPL) Master programme. She also coordinates the legal part in the course '*De Nederlandse Gezondheidszorg*', in the bachelor programme. In addition, she participates as a teacher in several other courses in the bachelor programme, pre-master programme, the minor programme of the Erasmus School of Health Policy & Management (ESHPM) and Erasmus School of Law (ESL) and in the medical internship education programme at Erasmus MC. With the completion of this thesis, Marjolein has been offered a job as assistant professor at ESHPM.

Marjolein is married to Diederick van Welij; they have one little girl, Veronique.

DANKBETUIGING

Rotterdam, juni 2021

Marie Curie, Alexander Graham Bell, Albert Einstein en Isaac Newton, uitvinders waar ik op de basisschool les over kreeg. Sindsdien was het mijn droom om uitvinder te worden, zodat ik iets nieuws kon toevoegen aan de wereld. Misschien ligt daar wel de basis voor mijn interesse in het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit proefschrift is het resultaat van een zoektocht waarbij ik verder heb gekeken dan mijn eigen professie. Door (lands)grenzen, talen en culturen te doorkruisen hoopte ik een bijdrage te leveren aan de medische onderzoekswereld. Het resultaat is tot stand gekomen met hulp en steun van velen. Daarom wil ik eenieder die een bijdrage heeft geleverd aan mijn ontwikkeling en dit proefschrift bedanken.

Allereerst gaat mijn dank uit naar mijn promotor en copromotor.

Geachte Prof. dr. D.A.M.P.J. Gommers, beste Diederik

Sinds je de status van BN-er hebt verworven, loopt je agenda over. Desondanks maak je ook in de afronding van dit proefschrift tijd voor mij vrij. Onze constructieve gesprekken hebben mij geholpen om vol vertrouwen dit proefschrift af te ronden. Beste Diederik, bedankt voor de ruimte die ik heb gekregen om bij jou op de afdeling de onderzoeken die ten grondslag liggen aan dit proefschrift te kunnen uitvoeren. Door de deuren van jouw afdeling voor mij te openen, heb ik inzichten gekregen in de medische-wetenschappelijke onderzoekspraktijk die anders voor mij gesloten waren gebleven.

Geachte dr. E.J.O. Kompanje, beste Erwin.

Bedankt voor de koffie. Bedankt voor het geven van duiding aan de onderwerpen die er (niet) toe doen. Erwin, de afgelopen jaren waren als een *roadtrip* door het afwisselde landschap van Schotland met zijn karakteristieke *Scottish Blackface* midden op de *single track road*. Een reis waar je op informele wijze mij inzicht hebt gegeven in een 'nieuwe' wereld. Een reis waarin ik mocht ontdekken waar ik mijn steentje aan het spoedeisend medisch-wetenschappelijk onderzoek bij kan dragen. Bedankt voor de kans die je mij hebt geboden om dit proefschrift te schrijven.

Vervolgens gaat mijn dank uit naar de leden van de promotiecommissie en mijn paranimfen.

Geachte leden van de beoordelingscommissie. Prof. dr. H.A. Moll, Prof. dr. Ir. G.A. Zielhuis, Mr. dr. E.H. Hulst. Ik wil u hartelijk danken voor de tijd en moeite die u heeft gestoken in het beoordelen van dit proefschrift. Voorts gaat mijn dank uit naar Prof. mr. dr. A.C. Hendriks, Prof. dr. W.C. Peul, Mr. dr. C.A. Bol voor uw bereidheid deel uit te maken van de promotiecommissie.

Beste Ditty. Ons bezoek aan Sherezade en haar familie in Spanje zal ik niet snel vergeten, net als de vele spraakmakende koffiemomenten. Ik wil je bedanken voor alle kennis en inzichten die je mij gegeven hebt door mij wegwijs te maken op de Intensive Care afdeling en het onderzoek op deze afdeling. Ik heb met veel plezier samengewerkt aan de verschillende artikelen die wij geschreven hebben. Jouw kennis en ervaring uit de praktijk maken de inhoud van de artikelen herkenbaar en leesbaar voor de doelgroep. Het is voor mij dan ook een waar genoegen dat jij paranimf wilt zijn.

Lieve Laura. Toen ik je vroeg mijn paranimf te willen zijn, moest ik eerst uitleggen wat dit was. Toch weet ik zonder twijfel dat jij deze taak als de beste kan vervullen, je hebt immer ook je taak als mijn bruidsmisje met verve volbracht. Laura, wat begon als een leuke collegiale band bij de Hoge Raad der Nederlanden, groeide uit tot een ware vriendschap. Ik kan altijd op je vertrouwen en vooral ook heel veel met je lachen.

Aansluitend gaat mijn dank uit naar de organisatie van het CENTER-TBI project en alle co-auteurs.

This thesis is partly the result of a small study within the large EU CENTER-TBI project. I am grateful to the members of the management committee that we have been able to use the CENTER-TBI data. Also, I want to thank in particular, Vero and Valerie for their cooperation, explanation and support in collecting and processing of the IRB data. I would like to thank all co-authors for their input, additional text, comments and criticism of the many versions of the manuscripts. Without your valuable feedback, the quality of the articles would certainly never be as good as it is now. Your input has been very instructive, whether it was medical, legal, statistical or linguistic input. Jeroen en Roel, door onze verschillende professies te combineren en onze inzichten in de artikelen te delen hebben wij de inhoud van de artikelen herkenbaar en toegankelijk weten te maken voor onze diverse doelgroepen.

Beste Evert-Ben. Wie wil nu niet werken in het Oude Stadhuis aan de Dagelijkse Groenmarkt in Den Haag. Wat een mooi pand en een prachtige ruimte. Het is hier waar wij onze interesse in de juridische aspecten van het medisch-wetenschappelijk onderzoek hebben mogen delen. Bedankt voor de samenwerking.

Daarna gaat mijn dank uit naar mijn collega's, oud-collega's en vrienden.

Onderzoeksgroep afdeling Intensive Care Volwassen Erasmus MC. Als vreemde eend in de bijt heb ik mij altijd welkom gevoeld. Bedankt voor alle leuke etentjes, uitstapjes, gesprekken en treffende opmerkingen tijdens het promotietraject. Speciaal dank aan mijn *ganggenoot* Zoran voor je adviezen over het promotietraject en het voorkomen dat ik een etappe uit de Volvo Ocean Race zou missen. Many thanks to Sherezade for sharing your international vision and hospitality during my visit to Spain. Esther en Ernest 'de Huzzle cast Enigma' bestaat uit drie verschillende stukjes maar heeft net als wij iets gemeen. Deze ingewikkelde puzzel is ook op te lossen. Lukt het niet, bel eerst de hulplijn, weggooien kan altijd nog. Bedankt voor het zijn van mijn hulplijn en succes met het oplossen van de puzzel.

Collega's van de sectie recht en gezondheidszorg Erasmus Universiteit. Bedankt voor de fijne samenwerking en gezelligheid. Speciaal dank aan Susanne, door jou heb ik Martin gebeld om aan te geven dat ik interesse had in de uren die vrijkwamen bij de sectie. Ik had graag meer met je samengewerkt. De bezoeken aan de EAHL congressen in Bergen en Toulouse ga ik niet snel vergeten, laten wij deze bezoeken samen voortzetten. Daarnaast gaat mijn dank uit naar Martin Buijsen, voor de ruimte die hij mij heeft geboden om in mijn huidige positie aan de afronding van mijn promotieonderzoek te werken. Daarnaast wil ik in het bijzonder mijn lieve kamergenoten bedanken, met wie ik tijdens en buiten het werk om vele uren gesproken heb over uiteenlopende onderwerpen. Speciaal dank voor de spiegel die jullie mij soms voorhielden, hier wordt mijn werk beter van en groei ik als mens.

Dank aan de vele collega's en andere belangstellenden met wie ik door de jaren heen heb samengewerkt aan gerelateerde onderwerpen. Dank voor alle inspirerende gesprekken tijdens onze samenwerking en voor de oprechte interesse in het onderzoek en de adviezen en tips over het schrijven van dit proefschrift.

Dank aan mijn lieve vrienden met wie ik uit oprechte belangstelling heb kunnen spreken over de onderwerpen uit dit proefschrift. Bedankt voor het kunnen bediscussiëren van mijn eerste inzichten en ideeën over nieuwe onderwerpen.

Vervolgens gaat mijn dank uit naar mijn familie.

Lieve Papa & Mama. Jullie zijn de beste ouders die ik kan wensen. Of het nu gaat om het behalen van mijn zwemdiploma of het afronden van mijn proefschrift, jullie laten altijd blijken trots op mij te zijn. Bedankt dat jullie mijn klankbord willen zijn en nog altijd voor mij klaar staan.

Lieve Gijs & Annemarie. Gijs, jij bent mijn favoriete broer en grootste fan. Al van kleins af aan kan ik blindelings op je vertrouwen. Jij hebt niet veel woorden nodig om mij te begrijpen en als het nodig is bel ik je nog steeds op voor 'grote broer' advies. Annemarie, jij weet als geen ander in onze familie hoe het is om een promotietraject te doorlopen. Laten we op de afronding van onze trajecten een wijntje drinken, die we tijdens onze vakantie in Duitsland hebben gekocht.

Lieve familie van Welij. Sinds jullie mij kennen, hebben jullie als supporters aan de zijlijn gestaan om mij aan te moedigen. Nu dit proefschrift klaar is kunnen we het overwinningsest vierden.

Als laatste gaat mijn dank uit naar mijn lieve Diederick, Veronique en haar zusje.

Lieve Veronique. Elke dag laat jij mij lachen, jij bent mijn grote kleine vriendin. Zo onbevangen als jij de wereld tegemoet treedt, zo onbevangen begon ik ooit aan dit proefschrift. Jij leeft nu al volgens het motto 'opgeven is geen optie', daarom heb ik dit proefschrift ook mede voor jou afgemaakt. Veronique, ik hou van jou tot aan de maan en terug.

Lief klein meisje. Jij ervaart als geen ander hoe ik de afronding van dit proefschrift beleef. Met jou nog in mijn buik zal ik dit proefschrift verdedigen. Aansluitend ga ik met verlof om samen met je grote zus Veronique en vader uit te kijken naar jouw komst. Lief klein meisje, je bent meer dan welkom.

Lieve Diederick. De afgelopen jaren hebben wij heel wat mooie en persoonlijke momenten samen mogen delen. Van prille geliefde werd jij mijn man en vader van onze prachtige dochter Veronique en straks ook van onze tweede dochter. Ik ben je dankbaar voor alle liefde, steun en eerlijke gesprekken en adviezen tijdens mijn promotietraject. Diederick ik hou van je en zie onze toekomst zonnig tegemoet.

