



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Erasmus Medisch Centrum paste de
Cryoballonkatheter in de periode 2005-2007
toe binnen het behandelprotocol

Utrecht, augustus 2017

Meldingnummer VGR 1012442

Inhoud

1	Inleiding	5
1.1	Aanleiding	5
1.2	Onderzoeksvragen	5
1.3	Onderzoeksmethode	5
1.4	Toetsingskader	5
2	Resultaten inspectieonderzoek	7
2.1	Artikel in NRC over onderzoek met de cryoballonkatheter	7
2.1.1	Beschrijving van de methodologie van het onderzoek met de cryoballonkatheter	7
2.1.2	Cryoballonkatheter had CE-markering	7
2.2	Erasmus MC: Toepassing cryoballonkatheter was reguliere zorg	7
2.2.1	Geen studieprotocol voor het onderzoek met de cryoballonkatheter	8
2.2.2	Correspondentie tussen METC en hoofdonderzoeker uit 2012	8
2.2.3	Geen schriftelijke patiënteninformatie over onderzoek met de cryoballonkatheter	8
2.2.4	Geen informed-consentformulieren voor het onderzoek met de cryoballonkatheter	9
2.2.5	Complicaties van de cryoballonkatheter naar verwachting	9
2.2.6	Geen belangenverstrengeling of gunstbetoon tussen de arts-onderzoekers en de fabrikant	9
2.3	Erasmus MC: Het proces is op dit moment transparant	10
2.3.1	Huidige afweging WMO-plichtigheid	10
2.3.2	Huidige introductie nieuw medisch hulpmiddel	10
2.4	CCMO: WMO-plichtigheid van onderzoek met cryoballonkatheter niet vastgesteld	10
2.4.1	Het is medisch-wetenschappelijk onderzoek	11
2.4.2	Onduidelijk of patiënten aan onderzoekshandelingen werden onderworpen	11
2.5	2016 Richtlijn European Society of Cardiology: geen verschil katheterablatie met een cryoballon of met radiofrequentie	12
3	Conclusies	13
3.1	De cryoballonkatheter was een gecertificeerd medisch hulpmiddel en mocht worden toegepast in de reguliere zorg	13
3.2	Niet vast te stellen of onderzoek met de cryoballonkatheter, zoals beschreven in het Europace-artikel, onder de WMO viel	13
3.3	Geen normen overschreden voor belangenvertrengeling of gunstbetoon	14
3.4	Huidige waarborgen in het Erasmus MC bij nieuwe behandelingen	14
4	Handhaving	15
4.1	Maatregelen	15
4.2	Aanbevelingen	15
4.3	Vervolgacties inspectie	16
Bijlage 1	Overzicht van documenten	17

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Naar aanleiding van berichtgeving in het dagblad NRC Handelsblad (hierna: NRC) van 24 september 2016 en de daaropvolgende vragen in de Tweede Kamer van de Staten-Generaal aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over "medisch onderzoek" met de cryoballonkatheter in het Erasmus Medisch Centrum (hierna: Erasmus MC) te Rotterdam als behandeling voor boezemfibrilleren, stelde de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: inspectie) een nader onderzoek in. Het NRC-artikel en de Kamervragen gingen over de vraag of de katheterablatie met de cryoballon reguliere zorg of medisch-wetenschappelijk onderzoek betrof, en over de vraag of er mogelijk sprake was van belangenverstrengeling tussen artsen en fabrikant.

1.2 Onderzoeksvragen

In juni 2014 ontving de inspectie reeds een melding over een medisch onderzoek met de cryoballonkatheter (IT 1006893). Die melding was destijds beoordeeld aan de hand van de criteria zoals die geformuleerd waren in de toenmalige 'Leidraad meldingen IGZ 2013'. Op grond van die criteria nam de inspectie die toenmalige melding niet in behandeling. De huidige berichtgeving was voor de inspectie aanleiding om nadere vragen over het onderzoek te stellen.

De inspectie onderzocht of de cryoballonkatheter in de periode 2005-2007 binnen het behandelprotocol in het kader van reguliere zorg was toegepast, of dat er sprake was van een onderzoek in de zin van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Daarnaast wilde de inspectie zicht krijgen op hoe het Erasmus MC op dit moment waarborgt dat bij relatief nieuwe behandelingen, waar gegevens van patiënten verzameld en geanalyseerd worden, een juiste afweging plaatsvindt om vast te stellen of een studie onder de WMO valt. De inspectie onderzocht of er al dan niet sprake was van belangenverstrengeling of gunstbetoon tussen de arts-onderzoekers en de fabrikant van de cryoballonkatheter.

1.3 Onderzoeksmethode

De inspectie heeft nadere vragen gesteld aan het Erasmus MC. Daarnaast heeft de inspectie de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (hierna: CCMO) verzocht te analyseren in hoeverre het onderzoek met de cryoballonkatheter onder de reikwijdte van de WMO viel.

1.4 Toetsingskader

De berichtgeving in NRC is door de inspectie als melding in behandeling genomen volgens het Uitvoeringsbesluit Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz). De wet- en regelgeving waaraan is getoetst, zijn de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), de CCMO-notitie over de definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek uit 2005, de Wet op de medische hulpmiddelen en het daaronder hangende Besluit medische hulpmiddelen.

Vanwege het NRC-artikel en de daaropvolgende vragen in de Tweede Kamer was de inspectie van mening dat nadere vragen gerechtvaardigd waren, ook al betrof het een gebeurtenis in de periode 2005-2007 (Uitvoeringsbesluit Wkkgz artikel 8.20, 2^e lid). Indien sprake zou zijn geweest van patiëntgebonden onderzoek, stelt dit niet alleen eisen aan de rechten, veiligheid en het welzijn van de proefpersonen, maar ook aan de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft op 11 september 2018 een bezoek gebracht aan de locatie van de Streekluchtvaartmaatschappij (SLM) te Rotterdam. Het bezoek is gericht op de toetsing van de naleving van de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG) en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

De Inspectie heeft de volgende zaken geconstateerd:

- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

De Inspectie heeft de volgende zaken geconstateerd:

- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

De Inspectie heeft de volgende zaken geconstateerd:

- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

De Inspectie heeft de volgende zaken geconstateerd:

- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

De Inspectie heeft de volgende zaken geconstateerd:

- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

De Inspectie heeft de volgende zaken geconstateerd:

- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).
- De SLM heeft een goede kennis van de WvG en de Wet op de Geneeskundige Geneeskunde (WvG).

2 Resultaten inspectieonderzoek

2.1 **Artikel in NRC over onderzoek met de cryoballoonkatheter**

Een veelgebruikte techniek bij de behandeling van boezemfibrillatie is katheterablatie. Hierbij blokkeert de arts de elektrische prikkels in het hart die het ritme verstoren via een katheter. Dit kan op twee manieren gebeuren: verhitten met radiofrequente energie of bevriezen met cryoablatie.

Op 24 september 2016 verscheen een artikel in NRC. Strekking was dat de cardiologen Van Belle en Jordaens in het Erasmus MC in Rotterdam een nieuw operatie-instrument voor boezemfibrillatie, de cryoballoonkatheter, onderzochten. Tussen augustus 2005 en augustus 2007 onderzochten deze cardiologen de veiligheid en werking van de cryoballoon aan de hand van de resultaten bij 141 patiënten. Het NRC-artikel stelde dat deze patiënten deel uit bleken te maken van een medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvoor een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) toestemming had moeten geven.

2.1.1 *Beschrijving van de methodologie van het onderzoek met de cryoballoonkatheter*

In 2008 verscheen in het tijdschrift *Europace* een artikel van Van Belle et. al. Dit artikel beschrijft de effectiviteit van pulmonaalvene isolatie met de cryoballoonkatheter bij patiënten met boezemfibrillatie, één jaar na de behandeling. Tussen augustus 2005 en augustus 2007 werd daartoe in het Erasmus MC bij alle opeenvolgende patiënten die in aanmerking kwamen voor deze behandeling de cryoballoon toegepast, aldus het artikel. Volgens de methodologie in dit artikel hadden alle geïncludeerde patiënten schriftelijk toestemming gegeven voor behandeling met de cryoballoonkatheter. Het artikel vermeldt niet of het onderzoek voorgelegd was aan een METC.

De auteurs benoemen in de resultaten dat de follow-up van hun prospectieve studie tot 31 maart 2008 doorliep, maar ook dat het om een observationele studie ging. Het artikel somt de verschillende handelingen op die onderdeel waren van de behandeling: van screening vooraf tot bezoeken op de polikliniek tijdens de follow-up. Het artikel maakt niet duidelijk in welke mate deze handelingen voorkomen uit het behandelprotocol in het kader van de reguliere zorg, en of er handelingen specifiek voor het onderzoek waren opgesteld (zie verder paragraaf 2.4.2).

2.1.2 *Cryoballoonkatheter had CE-markering*

De cryoballoonkatheter was ontwikkeld door het Canadese bedrijf CryoCath voor de behandeling van patiënten met boezemfibrillatie. Nieuw aan de behandeling was het gebruik van de cryoballoon in plaats van een kathetertip voor het maken van littekenweefsel dat ongewenste prikkels naar het hart moet stoppen. In 2001 verkreeg de cryoballoon in Europa een CE-markering voor deze toepassing. De cryoballoonkatheter werd in de periode 2005-2007 in meerdere ziekenhuizen toegepast.

2.2 **Erasmus MC: Toepassing cryoballoonkatheter was reguliere zorg**

Op 26 september 2016 ontving de inspectie een reactie van het Erasmus MC naar aanleiding van de berichtgeving in de NRC. Het Erasmus MC stelde dat de behandeling die in 2005 werd ingevoerd een verfijning was van een al veel langer bestaande behandeling. Daarom betrof het volgens het Erasmus MC geen behandeling in het kader van een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Volgens het Erasmus MC waren de patiënten op de gebruikelijke wijze vooraf geïnformeerd over

de behandeling en dat was vastgelegd in hun dossier. Het Erasmus MC verklaarde dat voor de betreffende publicatie in 2008 retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd.

De patiënten die behandeld waren met de cryoballoonkatheter, werden niet aan onderzoekshandelingen onderworpen. De voor- en nazorg inclusief diagnostische verrichtingen waren protocollair gestructureerd en identiek voor de diverse typen ablatie-procedures voor atriumfibrilleren.

De inspectie verzocht het Erasmus MC op 18 oktober 2016 om nadere informatie over het onderzoek met de cryoballoonkatheter. Daarnaast verzocht de inspectie om inzicht te verschaffen in hoe het Erasmus MC op dit moment waarborgt dat bij nieuwe/experimentele behandelingen, waar gegevens van patiënten verzameld en geanalyseerd worden, de juiste afweging plaatsvindt om te bepalen of een studie onder de WMO valt. Op 31 oktober 2016 heeft het Erasmus MC hierop gereageerd.

2.2.1 *Geen studieprotocol voor het onderzoek met de cryoballoonkatheter*

Het Erasmus MC gaf aan dat er geen studieprotocol was voor de analyse van de gegevens die vermeld staan in het artikel van Van Belle et. al. in Europace 2008. Voor de toepassing van de cryoballoonkatheter gebruikte men het algemene behandelprotocol voor katheterablatie. Deze ging niet specifiek in op cryoablatie. Daarnaast bevatte het behandelprotocol uit 2006 dat door het Erasmus MC aan de inspectie is verstrekt slechts een globale en beperkte opsomming van handelingen tijdens de follow-up (werkwijze-nazorg).

2.2.2 *Correspondentie tussen METC en hoofdonderzoeker uit 2012*

Het Erasmus MC stelde dat er geen correspondentie was tussen de (hoofd)onderzoeker en de METC van het Erasmus MC. De toepassing van de cryoballoonkatheter betrof reguliere patiëntenzorg. Er was geen sprake van onderzoeksvragen die tijdens de reguliere zorg meegenomen werden. Achteraf heeft dossieronderzoek plaatsgevonden, aldus Erasmus MC.

Uit het artikel wordt niet duidelijk welke van de beschreven handelingen al dan niet onderdeel uitmaakten van de reguliere zorg ten tijde van het onderzoek (2005-2007). In 2012 heeft de CCMO deze vraag, naar aanleiding van een verzoek van de medisch adviseur van één van de behandelde patiënten, voorgelegd aan de METC van het Erasmus MC. De METC van het Erasmus MC heeft toen te kennen gegeven aan de CCMO dat zij niet bekend was met het onderzoek en heeft op haar beurt navraag gedaan bij de onderzoeker (en mede-auteur van het artikel uit 2008). Deze heeft daarop de METC geantwoord (en die heeft de CCMO geïnformeerd) dat het artikel gebaseerd was op dossieronderzoek en als zodanig door de onderzoekers als niet WMO-plichtig onderzoek was aangemerkt. Voor zowel de METC van het Erasmus MC als de CCMO was er destijds geen aanleiding om nadere vragen te stellen.

2.2.3 *Geen schriftelijke patiënteninformatie over het onderzoek met de cryoballoonkatheter*

Het artikel uit 2008 van Van Belle et. al. gebruikt de terminologie "informed consent" en "inclusie". Het Erasmus MC geeft aan dat deze woordkeuze achteraf niet handig was, omdat dit de verwarring over het bestaan van een al dan niet WMO-plichtig onderzoek heeft kunnen vergroten. Het Erasmus MC pleit ervoor dat voorkomen moet worden dat sec de woordkeuze bepalend wordt geacht voor de beoordeling of er sprake was van verkeerd handelen. *Informed consent* was hier "de instemming van de patiënt met de behandeling" (volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)), protocol was "het behandelprotocol", en inclusie waren "de patiënten die destijds in aanmerking kwamen voor behandeling met de cryoballoonkatheter". Patiënten werden uitvoerig

mondeling geïnformeerd, maar ontvingen geen schriftelijke informatie over de details van de behandeling.

2.2.4 *Geen informed-consentformulieren voor het onderzoek met de cryoballoonkatheter*
In het Erasmus MC bestond (en bestaat) een algemeen formulier waarop de artsen aangeven dat patiënten instemmen met hun behandeling. In de behandelingsovereenkomst verklaart de patiënt dat de behandeling besproken is met de arts. De rechten en plichten van de patiënt en de arts/het ziekenhuis staan beschreven in de algemene patiëntenbrochure. Onderdelen daarvan zijn het recht op informatie, toestemming voor de behandeling en gebruik van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek achteraf. Er was geen specifieke wijze waarop de artsen schriftelijk toestemming vroegen aan de patiënten voor de toepassing van de cryoballoonkatheter in de jaren 2005-2007.

2.2.5 *Complicaties van de cryoballoonkatheter naar verwachting*
Het Erasmus MC heeft een overzicht verstrekt van de complicaties als gevolg van de toepassing van de cryoballoonkatheter in de jaren 2005-2007. Het Erasmus MC merkte daarbij op dat de complicatie niet door de toepassing van de cryoballoonkatheter hoefde te komen. Volgens het Erasmus MC was er alleen sprake van bekende en te verwachten complicaties, en waren de complicaties vergelijkbaar met andere ablatietechnieken. De inspectie merkt op dat dit in lijn is met de handelrichtlijn uit 2016 over de verschillende ablatietechnieken (zie paragraaf 2.5).

2.2.6 *Geen belangenverstrengeling of gunstbetoon tussen de arts-onderzoekers en de fabrikant*
In de periode 2005-2007 golden er geen wettelijke normen voor belangenverstrengeling of gunstbetoon of normen op basis van zelfregulering rondom gunstbetoon voor medische hulpmiddelen.
Het Erasmus MC is van mening dat van schending van de wetenschappelijke integriteit geen sprake is geweest. Jordaens was lid van een *advisory board* van Cryocath. Hiervoor ontving Jordaens destijds een vergoeding. Ook was hij spreker op door Cryocath georganiseerde of gesponsorde bijeenkomsten. Dit laatste geldt ook voor Van Belle. Het artikel van Van Belle et. al. in *Europace* uit 2008 maakt melding van een "*conflict of interest*", namelijk dat hij "*a minor consultancy fee*" van Cryocath had ontvangen.
Naast deze individuele vergoedingen bestond er een "*Proctor agreement*" tussen de afdeling Cardiologie van het Erasmus MC en Cryocath. De inkomsten die voortvloeiden uit de *Proctor agreement* kwamen ten goede aan de Stichting *Biomedical Engineering*. De cryoballoonkatheters waren verder op reguliere wijze door het Erasmus MC aangeschaft.

Het Erasmus MC is van mening dat, ook volgens de huidige normen, geen sprake was van belangenverstrengeling of gunstbetoon. Die huidige normen zijn:

1. Bij gunstbetoon zou Erasmus MC kunnen refereren aan de Gedragscode Medische hulpmiddelen (GMH-code). Volgens de GMH zou volgens de huidige normen een uurvergoeding voor een hoogleraar maximaal 200 Euro kunnen bedragen en moet voor de dienstverlening een dienstverleningsovereenkomst zijn afgesloten.
2. Bij belangenverstrengeling zou de Erasmus MC kunnen refereren aan de Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling. Deze code is opgesteld door: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), Gezondheidsraad (GR), Nederlands

Huisartsen Genootschap (NHG) en Federatie Medisch Specialisten (FMS, voorheen Orde van Medisch Specialisten).

Het Erasmus MC stelt dat er nu verschillende interne procedures voor transparantie, belangenverstrengeling en gunstbetoon zijn. De eerste interne procedures met betrekking tot integriteit dateren van 2009. Op de website van het Erasmus MC staat de brochure "Zo zijn onze manieren" uit september 2009. Hierin staat de plicht beschreven voor hoogleraren en wetenschappelijk medewerkers om nevenwerkzaamheden bij de Raad van Bestuur te melden. Daarnaast gaat de Erasmus MC richtlijn Research Codes uit maart 2011 in op wetenschappelijk gedrag, belangenverstrengeling en gunstbetoon. Ook de Cao universitair Medische centra bevat al geruime tijd een artikel over nevenwerkzaamheden (in Cao 2015-2017 onder artikel 9.3).

2.3 **Erasmus MC: Het proces is op dit moment transparant**

2.3.1 *Huidige afweging WMO-plichtigheid*

Het Erasmus MC geeft aan dat indien er onduidelijkheid bestaat over het (al dan niet) WMO-plichtig karakter van een onderzoek, dit middels een verkorte procedure bij de METC van het Erasmus MC wordt getoetst. Indien een onderzoek niet onder de WMO valt, volgt tegenwoordig berichtgeving met de grond waarop de METC tot dat oordeel komt.

Verder stelt het Erasmus MC dat in 2016 gestart is met het project "digitalisering METC". Middels dit project is een centraal register voor mensgebonden onderzoek opgezet. Vanaf april 2017 is dit systeem operationeel en is daarover Erasmus MC-breed gecommuniceerd. Het doel is dat in dit systeem zowel al het WMO-plichtige als het niet WMO-plichtige onderzoek aangemeld moet worden bij de METC van het Erasmus MC.

2.3.2 *Huidige introductie nieuw medisch hulpmiddel*

Het Erasmus MC heeft een specifieke procedure voor de introductie/toelating van een nieuw medisch hulpmiddel "Procedure Medische Hulpmiddelen (PMM)". Ook de cryoballoonkatheter was destijds volgens deze procedure geïntroduceerd (geregistreerd onder dossiernummer 2005.249 van juni 2005). Dit is een toets op conformiteit met de *medical device Directive* (CE-markering).

Het Erasmus MC geeft verder aan:

"Wanneer medische hulpmiddelen met CE-markering niet volgens *intended use* worden toegepast, dan wel geen CE-markering hebben, dan dient een procedure bij de METC te worden doorlopen."

2.4 **CCMO: WMO-plichtigheid van onderzoek met cryoballoonkatheter niet vastgesteld**

De inspectie verzocht de CCMO op 18 oktober 2016 om te adviseren over de vraag of het onderzoek met de cryoballoonkatheter van Van Belle en Jordaens onder de reikwijdte van de WMO valt. De CCMO heeft als uitgangspunt voor haar analyse de Europace-publicatie van Van Belle et. al. uit 2008 gebruikt.

De CCMO reageerde op 10 november 2016 met nadere vragen aan de inspectie en gaf op 10 januari 2017 een definitief advies.

De CCMO heeft voor de beantwoording van de vraag of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt de definitie uit artikel 1, lid b van de WMO en de CCMO-notitie over definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek uit 2005 gebruikt.

Onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO als voldaan is aan de twee volgende criteria:

1. Het is medisch-wetenschappelijk onderzoek; én
2. De proefpersonen krijgen een gedragswijze opgelegd en/of worden aan handelingen onderworpen.

2.4.1 *Het is medisch-wetenschappelijk onderzoek*

De CCMO hanteert de volgende definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek: "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."

In de onderhavige publicatie van Van Belle et. al. wordt aangegeven dat het doel van het onderzoek was om nadere gegevens te verzamelen over de veiligheid en werkzaamheid van de cryoballoonkatheter bij een grote groep patiënten met boezemfibrilleren die met dit medisch hulpmiddel behandeld zijn. Hiermee voldoet het onderzoek aan het eerste criterium.

2.4.2 *Onduidelijk of patiënten aan onderzoekshandelingen werden onderworpen*

Voor beantwoording van de vraag of het onderzoek ook aan het tweede criterium voldoet, moet inzicht worden verkregen in hoeverre de patiënten een gedragswijze kregen opgelegd en of dat zij aan handelingen werden onderworpen, anders dan behorende bij de reguliere zorg.

Volgens de onderhavige publicatie van Van Belle et. al. hebben de patiënten de volgende handelingen ondergaan:

- behandeling waarbij de cryoballoonkatheter werd toegepast en waarvoor *informed consent* werd verleend;
- vier maanden (1 maand vóór tot 3 maanden na ingreep) dagelijks op vast tijdstip transtelefonische ECG-registratie. Bij klachten vaker op aangeven van arts;
- 24-uur holter registratie (baseline en na 3 maanden follow-up). Bij klachten vaker op aangeven arts;
- kwaliteit van leven vragenlijst (vóór de ingreep en na 3 maanden follow-up);
- lichamelijk onderzoek, ziektegeschiedenis, 12-lead ECG, transthorax echocardiografie en CT scan. Bij klachten extra hartritme metingen en beeldvormende technieken (ter beoordeling aan behandelend arts).

Noch uit het artikel noch uit de overige informatie wordt volgens de CCMO duidelijk welke van deze handelingen al dan niet onderdeel uitmaakten van de reguliere zorg ten tijde van het onderzoek (2005-2007). De cryoballoonkatheter had ten tijde van het onderzoek een CE-markering en werd toegepast binnen de verleende toepassing. De techniek is eerder onderzocht zoals blijkt uit een artikel van Manusama et. al. (Circulation, 2004). Verder bevestigt de Raad van Bestuur van het Erasmus MC in haar brief van 31 oktober 2016 aan de inspectie dat de behandeling met de cryoballoonkatheter geen nieuwe behandeling was en dat deze onderdeel uitmaakte van de reguliere zorg. In dezelfde brief geeft de Raad van Bestuur tevens aan dat er geen sprake was van het meelopen van onderzoeksvragen tijdens de reguliere zorg en dat achteraf dossieronderzoek heeft plaatsgevonden. Dit is in lijn

met het antwoord dat de onderzoekers eerder gaven in 2012 aan de METC van het Erasmus MC naar aanleiding van vragen van de CCMO. Het is echter niet na te gaan of alle gegevens die destijds verzameld zijn daadwerkelijk deel uitmaakten van de toen geldende standaard zorg. De CCMO kan hier verder geen uitspraak over doen.

Samenvattend komt de CCMO dan ook tot de conclusie dat zij, op grond van de informatie die zij tot haar beschikking heeft, niet heeft kunnen vaststellen dat het onderzoek WMO-plichtig is.

2.5

2016 Richtlijn European Society of Cardiology: geen verschil

katheterablatie met een cryoballoon of met radiofrequentie

Inmiddels zijn twee meta-analyses gepubliceerd waarbij de behandeling met een cryoballoonkatheter werd vergeleken met radiofrequentieablatie. Ze laten zien dat de behandeling met de cryoballoonkatheter korter duurt, maar dat tussen beide technieken geen verschil bestaat in effectiviteit, veiligheid en complicatiefrequentie.

3 Conclusies

3.1 **De cryoballonkatheter was een gecertificeerd medisch hulpmiddel en mocht worden toegepast in de reguliere zorg**

Op het moment dat de cryoballonkatheter werd toegepast door de behandelend artsen bij patiënten in het Erasmus MC, had de cryoballonkatheter een CE-markering en was het als klasse III medisch hulpmiddel geclassificeerd. Toepassing van de cryoballonkatheter door de behandelend artsen in het Erasmus MC was conform de indicaties waarvoor het CE-certificaat was toegekend. Hierdoor was er geen wettelijke verplichting om de cryoballonkatheter in het kader van een WMO-plichtig onderzoek bij patiënten toe te passen. Deze behandeling werd in die tijd in meerdere ziekenhuizen toegepast.

3.2 **Niet vast te stellen of het onderzoek met de cryoballonkatheter, zoals beschreven in het Europace-artikel, onder de WMO viel**

De CCMO komt tot de conclusie dat zij, op grond van de informatie die zij tot haar beschikking heeft, niet kan vaststellen of de resultaten over de veiligheid en werking van pulmonaalvene isolatie met de cryoballonkatheter bij patiënten met boezemfibrillatie, zoals beschreven in het Europace-artikel van Van Belle et. al. uit 2008, gebaseerd zijn op onderzoek dat onder de WMO valt. De inspectie kan zich vinden in dit oordeel en neemt de conclusie over en merkt daarbij in zijn algemeenheid op dat het heel moeilijk is om gebeurtenissen van zo lang geleden te reconstrueren.

Het Erasmus MC stelt dat bij de behandeling met de cryoballonkatheter uitsluitend het behandelprotocol in het kader van de reguliere zorg gevolgd is. De patiënten van wie de resultaten beschreven staan in het Europace-artikel waren niet aan onderzoekshandelingen onderworpen. Het Erasmus MC geeft aan dat het dossieronderzoek betrof. Dit is (retrospectief) onderzoek met patiëntendossiers, waarbij geen "lijfelijke betrokkenheid" van de patiënten is. Dergelijk onderzoek valt niet onder de WMO. In het Europace-artikel echter staat dat het een prospectief, observationeel onderzoek betrof. Dit is onderzoek waarbij actief patiëntgegevens verzameld worden om het beloop van de behandeling te volgen. Hierbij kunnen er specifiek voor het onderzoek handelingen worden verricht. In dat geval valt dergelijk onderzoek wel onder de WMO. Het Europace-artikel en het behandelprotocol uit 2006 bieden echter geen duidelijkheid in welke mate er sprake was van onderzoekshandelingen. Aldus kan de inspectie niet met zekerheid vaststellen of er al dan niet sprake is geweest van WMO-plichtig onderzoek.

De inspectie wil hierbij tevens opmerken dat over de cryoballonkatheter, op het moment van toepassen door de behandelend artsen in het Erasmus MC, beperkte data vanuit medisch-wetenschappelijk onderzoek bekend waren. De inspectie is van mening dat nog onbekende risico's van de cryoballonkatheter beter te controleren zouden zijn geweest via toepassing in een medisch-wetenschappelijke studie conform de WMO. Voorts merkt de inspectie op dat de introductie van nieuwe medische technologie op dit moment ook moet voldoen aan criteria als beschreven in het Convenant Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis en de Leidraad Nieuwe Interventies in de klinische praktijk van de Orde van Medisch Specialisten (nu de Federatie van Medisch Specialisten).

3.3

Geen normen overschreden voor belangenvertrengeling of gunstbetoon

In de periode 2005-2007 golden er geen normen rondom belangenverstrengeling en gunstbetoon voor medische hulpmiddelen. De handelwijze van het Erasmus MC was dus toelaatbaar. De eerste interne procedures van het Erasmus MC met betrekking tot integriteit dateren van 2009. Inmiddels heeft het Erasmus MC transparante normen voor belangenverstrengeling en gunstbetoon.

3.4

Huidige waarborgen in het Erasmus MC bij nieuwe behandelingen

De inspectie stelt vast dat het Erasmus MC op dit moment transparante procedures heeft over het vaststellen van WMO-plichtigheid van onderzoek.

Het Erasmus MC geeft aan dat voor medische hulpmiddelen met CE-markering die niet volgens *intended use* worden toegepast of geen CE-markering hebben een procedure bij de METC moet worden doorlopen. De inspectie merkt hierover op dat deze verklaring van Erasmus MC de volgende aanvulling behoeft: in bovenstaande gevallen moet er niet alleen een procedure bij de METC doorlopen worden. De Wet op de medische hulpmiddelen en het onderhangende Besluit medische hulpmiddelen verbieden in dergelijke gevallen het afleveren door de fabrikant en het toepassen van het medisch hulpmiddel. Een uitzondering op deze regel is wanneer het medisch hulpmiddel door de fabrikant wordt afgeleverd met als bestemming het doen van klinisch onderzoek, als gedefinieerd in genoemd Besluit. Hierop doelt het Erasmus MC, wanneer zij spreekt van een procedure bij de METC. Wanneer aan deze voorwaarde wordt voldaan, merkt de inspectie op dat ook voldaan moet worden aan datgene wat is gesteld in artikel 13 van het Besluit medische hulpmiddelen, waaronder (in artikel 1) het notificeren van het klinisch onderzoek bij de inspectie door de fabrikant. Hiervoor is het noodzakelijk dat de fabrikant meewerkt aan een dergelijk onderzoek.

Naast het maken en volgen van transparante procedures voor de organisatie en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek en introductie van nieuwe behandelingen, heeft de Raad van Bestuur van het Erasmus MC de verantwoordelijkheid om de implementatie ervan binnen de gehele instelling te borgen.

4 Handhaving

4.1 Maatregelen

Het Erasmus MC gaf aan dat er op dit moment bij onduidelijkheid over het (al dan niet) WMO-plichtig karakter van een onderzoek, middels een verkorte procedure bij de METC getoetst wordt. Bij gebleken niet WMO-plichtigheid volgt berichtgeving met grond waarop METC tot dat oordeel komt. Dit veronderstelt dat een onderzoeker eventuele onduidelijkheid over de WMO-plichtigheid kan herkennen. De interne audits in het Erasmus MC nemen sinds 2016 mee of onderzoeksactiviteiten conform de WMO zijn uitgevoerd. Deze vorm van kwaliteitsborging is te beperkt als het gaat om de grens tussen WMO- en niet-WMO-plichtig onderzoek. De inspectie oordeelt dat met de volgende maatregelen de borging van het beleid van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC verbetert:

De Raad van Bestuur van het Erasmus MC dient een audit te laten uitvoeren op de afdeling Cardiologie op het terrein van patiëntgebonden onderzoek, dat al dan niet onder de WMO valt. Het doel hiervan is om vast te stellen of de huidige werkwijzes, met name ook die ten aanzien van de veilige introductie van nieuwe interventies, in de praktijk correct worden toegepast door de afdeling.

De Raad van Bestuur van het Erasmus MC dient in een procedure op te nemen, *hoe* bepaald wordt of er onduidelijkheid bestaat over de WMO-plichtigheid en door wie. Om te controleren of afdelingen zicht hebben op het onderzoek op de eigen afdeling, dient de Raad van Bestuur van het Erasmus MC te toetsen of deze afdelingen het niet-WMO-plichtige onderzoek in beeld hebben, of er een onafhankelijke check plaats vindt op enerzijds relevante vraagstelling en studiedesign, anderzijds of het onderzoeksvoorstel aan de METC voorgelegd moet worden.

4.2 Aanbevelingen

De inspectie benadrukt dat het documenteren van onderzoeksdocumenten (voor zowel WMO-plichtig als niet-WMO-plichtig onderzoek) van cruciaal belang is voor de herleidbaarheid, transparantie en reconstructie van een onderzoek. Een professionele organisatie waar veel onderzoek wordt gedaan, moet dit gehele proces borgen.

In de huidige casus bleek achteraf dat de complicaties bij het toepassen van de cryoballonkatheter vergelijkbaar waren met andere ablatietechnieken. Volgens het Erasmus MC was er alleen sprake van bekende en te verwachten complicaties. De inspectie vraagt zich af in welke mate dat vooraf was te voorspellen? In het kader van het Convenant Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis uit 2011 hebben de medisch specialisten een aantal leidraden ontwikkeld ten aanzien van verantwoordelijkheid van de medisch specialist en nieuwe interventies in de klinische praktijk. Het is de verantwoordelijkheid van zowel de medisch specialisten als Raad van Bestuur van het Erasmus MC om, conform deze leidraden, vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid uit te werken in welke gevallen eerst klinisch onderzoek wordt gedaan bij de toepassing van een nieuw medisch hulpmiddel met een CE-markering.

Ten aanzien van belangenverstrengeling en gunstbetoon is het van belang dat het Erasmus MC niet alleen beleid en richtlijnen heeft, maar ook toetst of medewerkers zich hier aan houden. Daarbij wijst de inspectie er op dat de Eerste Kamer der Staten-Generaal op 16 mei 2017 het wetsvoorstel Wijziging van wetgeving op het

terrein van de zorg in verband met het invoeren van een wettelijke regeling voor gunstbetoon bij medische hulpmiddelen en enkele bepalingen over transparantie tussen beroepsbeoefenaren en bedrijven op het terrein van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (34330) heeft aangenomen.

4.3

Vervolgacties inspectie

De inspectie heeft dit vastgestelde rapport aan de Raad van Bestuur van het Erasmus MC overhandigd en de genoemde maatregelen mondeling nader toegelicht. Verder zal de inspectie de voortgang van de hierboven genoemde maatregelen en navolging van de aanbevelingen volgen.

Bijlage 1 Overzicht van documenten

Artikelen in NRC

- NRC_Handelsblad_24SEP2016 – Medisch onderzoek – Absoluut geen kans op complicaties
- NRC_Handelsblad_26SEP2016 – Medisch onderzoek - Ballon was nog niet 'volwassen'
- NRC_Handelsblad_27SEP2016 – Redactioneel commentaar – Achter de rug van de patiënt om innoveren is slecht idee

Correspondentie met Tweede Kamer

- Vragenuur TK 20160927
- Verzoek TK 20160929 informatie Erasmus MC (2016Z17754)
- PG-155754
- PG-157136

Literatuur cryoballonkatheter

- Manusama, et. al. (afdeling Cardiologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht) – Catheter-based cryoablation permanently cures patients with common atrial flutter. Circulation. 2004; 109: 1636-1639.
- Van Belle, et. al. – One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Europace. 2008; 10: 1271-1276.
- Van Belle – Proefschrift – Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation for the Treatment of Atrial Fibrillation and Issues in Follow-up Management. Erasmus Universiteit Rotterdam 25 november 2010.
- 2016 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation

Gedragcodes integriteit en gunstbetoon

- Erasmus MC - Zo zijn onze manieren. Integriteit en gewenst gedrag in het Erasmus MC, september 2009
- Erasmus MC – Research Codes, maart 2011
- KNAW, KNMG, GR, NHG, FMS - Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling, januari 2012, geactualiseerd januari 2017
- NFU - Cao universitair medisch centra 2015-2017
- GMH - Gedragcode Medische hulpmiddelen 2017
- NVZ, NFU, Revalidatie Nederland - Convenant Veilige toepassing van medische technologie in het ziekenhuis, november 2011
- FMS – Leidraad Verantwoordelijkheid medisch specialist bij aanschaf, ingebruikname en gebruik van medische apparatuur, januari 2014
- FMS - Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk, oktober 2014

Correspondentie met Erasmus MC

- 20160926 – Reactie Erasmus MC - IGZ Cryoballonablatie in Erasmus MC
- 20161031 – Reactie Erasmus MC – RvB 366992
 - Bijlage 1 – Algemeen behandelprotocol uit 2006
 - Bijlage 2 – Correspondentie met de METC uit 2012
 - Bijlage 3 – Behandelingsovereenkomst Klinische Electrofysiologie
 - Bijlage 4 – Behandelingsovereenkomst
 - Bijlage 5 – Overzicht complicaties tijdens behandelingen met de cryoballonkatheter in de periode 2005-2007

Correspondentie met CCMO

- 20161110 - Reactie CCMO op verzoek IGZ beoordeling WMO-plichtigheid onderzoek met cryoballon
- 20170110 - CCMO Advies aan IGZ reikwijdte cryoballon onderzoek definitief