



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Briefadvies *continue glucosemetingen bij deelnemers van de Maastricht Studie*
Uw kenmerk : 912056-146792-PG
Ons kenmerk : I- 917951/RvH/LvR/pm/894-N2 Publicatienr. 2016/11
Bijlagen : 2
Datum : 27 juni 2016

Geachte minister,

Op 3 februari 2016 ontving de Gezondheidsraad uw adviesaanvraag (bijlage A) in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) over een amendement bij de Maastricht Studie van Maastricht UMC+. De aanvrager wil met het amendement de Maastricht Studie uitbreiden door bij deelnemers een week lang het glucosegehalte te laten meten. Hoewel het amendement op zichzelf niet vergunningplichtig is, maakt het wel onderdeel uit van onderzoek waarvoor een vergunning is vereist op grond van de WBO. Om die reden is het amendement getoetst door de Commissie Bevolkingsonderzoek (bijlage B).

Achtergrond amendement

De glucosewaarde in het bloed is een belangrijke voorspeller voor het ontwikkelen van diabetespecifieke complicaties, zoals retinopathie, een hartinfarct of beroerte. Voor het meten van de glucosewaarde wordt vaak het HbA1c-gehalte gebruikt, een weergave van de gemiddelde glucosewaarde van de afgelopen drie maanden. Hierbij wordt echter geen rekening gehouden met de wisselende glucosewaarden gedurende de dag. Bij hetzelfde HbA1c-gehalte hebben diabetespatiënten met schommelende glucosewaarden vaker afwijkende biochemische en moleculaire waarden, zoals oxidatieve stress, dan diabetespatiënten met stabiele glucosewaarden. De epidemiologische bevestiging van deze observaties en de relatie met de genoemde complicaties ontbreekt vooralsnog, en dat is waarom de aanvrager de Maastricht Studie wil uitbreiden met een deelonderzoek naar deze vragen.

Opzet en wetenschappelijke deugdelijkheid

In het onderzoeksvoorstel wordt met een sensor met een naaldje onder de huid gedurende één week elke vijf minuten de hoeveelheid glucose gemeten van de deelnemers. Onderhuidse



Onderwerp : Briefadvies *continue glucosemetingen bij deelnemers van de Maastricht studie*

Ons kenmerk : I- 917951/RvH/LvR/pm/894-N2

Publicatienr. 2016/11

Pagina : 2

Datum : 27 juni 2016

glucosemeting correspondeert goed met glucosemeting in het bloed. Met de sensor op de huid van de buik en het onderhuidse naaldje kunnen deelnemers alles doen wat ze normaal ook doen, zoals douchen en sporten. Wel moeten ze de sensor twee tot drie maal per dag iken, waarvoor ze zelf met een vingerprik met een speciale pen de bloedglucosewaarde meten. Na een week moeten de deelnemers de sensor weer laten verwijderen.

De onderzoekers willen volgens de aanvraag de volgende vraagstellingen beantwoorden:

1. Wat zijn determinanten van glucosevariabiliteit?
2. Wat is de toegevoegde waarde van glucosevariabiliteit in het voorspellen van langetermijncomplicaties in diabetes mellitus type 2?

Om deze vragen te beantwoorden, willen de onderzoekers minimaal 1.500 deelnemers met diabetes mellitus type 2 in de studie opnemen. Eerdere simulaties hebben volgens hen laten zien, dat voor een logistisch regressiemodel met 8 afhankelijke variabelen (leeftijd; geslacht; diabetesduur; type behandeling; bloeddruk; roken; HbA1c; glucosevariabiliteit) minstens 5 'events' per variabele nodig zijn. De prevalentie^a van retinopathie in de Maastricht Studie is ongeveer 3%. Rekening houdend met 10-15% uitval, zijn in totaal naar schatting 1.570 (8*5/0,03/0,85) deelnemers nodig om de kans op een type 1 fout tot 5% te beperken.

Volgens de onderzoekers is voor minder diabetespecifieke uitkomstvariabelen, zoals neuropathie, een groter aantal nodig, omdat daarvan de prevalentie lager is.

Conclusie

De commissie is positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de uitbreiding die dit amendement inhoudt. Het kan van belang zijn om de hypothese over diabetespecifieke complicaties (met name retinopathie) door glucosevariabiliteit gedurende de dag epidemiologisch te onderzoeken bij diabetespatiënten.

De commissie vindt het niet gerechtvaardigd om de hypothese uit te breiden naar minder diabetespecifieke uitkomstvariabelen als dat betekent dat het aantal deelnemende

^a Voor onderzoek naar de langetermijncomplicaties van diabetes hebben gegevens over de incidentie meer zeggingskracht dan gegevens over de prevalentie, maar dat zou direct een veel uitgebreider en langduriger onderzoek vergen. Voor hypothesevormend onderzoek als in de Maastricht Studie is daarom gebruikelijk om in een dwarsdoorsnede-onderzoek op basis van prevalentiegegevens vast te stellen of een associatie tussen retinopathie en glucosevariabiliteit bij diabetespatiënten überhaupt aannemelijk is.



Onderwerp : Briefadvies *continue glucosemetingen bij deelnemers van de Maastricht studie*

Ons kenmerk : I- 917951/RvH/LvR/pm/894-N2

Publicatienr. 2016/11

Pagina : 3

Datum : 27 juni 2016

diabetespatiënten dan moet worden uitgebreid. Daarvoor is in ieder geval de primaire hypothese nog te onzeker en (dus) ook het belang van onderzoek naar minder diabetespecifieke uitkomstvariabelen.

Nut-risicoverhouding voor de deelnemers

De aanvrager stelt dat het bij dit amendement gaat om deelnemers aan de Maastricht Studie op basis van de oorspronkelijke steekproef. De risico's van de totale Maastricht Studie worden dus niet uitgebreid met meer deelnemers.

De bevindingen van het voorgestelde deelonderzoek van de Maastricht Studie hebben alleen wetenschappelijk nut, geen direct nut voor de individuele deelnemer. Deze loopt wel individueel risico. Het risico op complicaties van het meten van het glucosegehalte onder de huid met de sensor is echter klein^a en de belasting van de deelnemers is gering^b. Er is geen kans op nevenbevindingen^c.

Conclusie

De commissie vindt de nut-risicoverhouding gunstig: het wetenschappelijk nut van dit amendement vindt zij opwegen tegen de verwaarloosbare risico's en de geringe belasting voor de deelnemers.

Wettelijke regels van medisch handelen

Bij dit criterium beoordeelt de commissie vooral de wijze waarop de proefpersonen worden geïnformeerd en om toestemming worden gevraagd en kijkt zij verder hoe het met de klachtenvoorziening is gesteld. Deze punten heeft de commissie al beoordeeld in de oorspronkelijke aanvraag. Zij constateert dat de wijzigingen in de studie door het amendement passen binnen het onderzoeksprotocol als geheel.

^a Het onderhuidse naaldje van de sensor en de vingerprikken kunnen worden gezien als minimaal invasief onderzoek met nauwelijks of geen risico op complicaties.

^b Twee bezoeken aan het onderzoekscentrum, een week lang de kleine sensor op de huid meedragen en het gedurende die tijd dagelijks verrichten van enkele eenvoudige minimaal invasieve handelingen.

^c Bij nevenbevindingen gaat het om bevindingen die los staan van het primaire onderzoeksdoel en daarom min of meer bij toeval worden gedaan.



Onderwerp : Briefadvies *continue glucosemetingen bij deelnemers van de Maastricht studie*

Ons kenmerk : I- 917951/RvH/LvR/pm/894-N2

Publicatienr. 2016/11

Pagina : 4

Datum : 27 juni 2016

Conclusie

De commissie gaat akkoord met de wijzigingsvoorstellen van de aanvrager in het onderzoeksprotocol.

Advies

De commissie adviseert positief over het voorgestelde amendement van de Maastricht Studie, mits de aanvrager het onderzoek beperkt tot diabetesspecifieke complicaties en dus tot 1.570 deelnemers aan de Maastricht Studie. Het amendement is geen aanleiding voor een uitbreiding van de steekproef van de oorspronkelijke studie. Mochten de resultaten van het amendement aanwijzingen opleveren voor een concreet verband tussen glucosevariabiliteit en diabetesspecifieke complicaties en mocht daaruit blijken dat het van belang is om verder onderzoek te doen naar het verband van glucosevariabiliteit met minder diabetesspecifieke uitkomstvariabelen, dan kan de aanvrager daar een aanvullende aanvraag voor indienen. De Commissie Bevolkingsonderzoek adviseert u de vergunning onder deze voorwaarden te verlenen.

Ik deel de bevindingen van de commissie en hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

De adviesaanvraag

Op 3 februari 2016 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag (amendement Maastricht Studie; kenmerk nr. 912056-146792-PG):

Op 16 december 2015 ontving ik namens het MUMC+ een aanvraag voorgoedkeuring van een amendement op de Maastricht studie, waarvoor op 4 juli 2013 (kenmerk 131088-105234-PG) een vergunning is verleend op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Het amendement betreft continue glucosemetingen bij alle toekomstige deelnemers van de Maastricht studie. Hoewel het amendement op zichzelf niet vergunningplichtig is in de zin van de WBO, maakt het wel onderdeel uit van WBO-vergunningplichtig onderzoek. Het is niet ondenkbaar dat een amendement consequenties kan hebben voor de beoordeling van de Maastricht studie als geheel. Ik leg u daarom de aanvraag hierbij voor ter toetsing aan de wettelijke criteria. De complete set is digitaal aangeboden aan de secretaris van de Commissie Bevolkingsonderzoek. Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,
de directeur Publieke Gezondheid
mw. dr. M.C.H. Donker

De commissie

-
- prof. dr. J. Gussekloo, *voorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden
 - prof. dr. G.J. van der Wilt, *vice-voorzitter*
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. E.M.M. Adang
hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
 - dr. M.M. Boere-Boonekamp
hoofddocent epidemiologie, University of Twente
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics en public health genomics, VUmc, Amsterdam
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht University
 - dr. mr. Y. Drewes
arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
 - dr. C.H. van Gils
hoofddocent epidemiologie, UMC Utrecht
 - dr. I.M. van Langen
hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen
 - prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, LUMC, Leiden
 - mr. dr. M.C. Ploem
gezondheidsjurist, AMC, Amsterdam
 - prof. dr. A.M. Stiggelbout
hoogleraar medische besliskunde, LUMC, Leiden
 - drs. M.K. Berkhout-van der Meulen, *waarnemer*
VWS, Den Haag
-

- mr. M.G. Kleefkens, *waarnemer*
VWS, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan betrokkenen gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of iemand wel of geen lid kan worden. Een deskundige die geen persoonlijk financieel maar wel een ander, scherp af te bakenen, belang heeft, kan lid worden met de beperking dat hij buiten de beraadslaging wordt gehouden bij het onderwerp waarop zijn belang betrekking heeft. Valt iemands belang niet scherp af te bakenen, dan kan de betrokkene soms als deskundige worden geraadpleegd. Deskundigen die werkzaam zijn bij een ministerie of een daaronder ressorterende organisatie kunnen structureel worden geraadpleegd. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Voor vaste commissies wordt per adviesonderwerp bekeken of er sprake is van mogelijke belangenverstrengeling.