

# WBO: onderzoek naar leververvetting en -fibrose binnen De Maastricht Studie

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2018/16, Den Haag 25 juli 2018

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1 Achtergrond en opzet amendement	4
1.2 Getoetste WBO-criteria	4
<b>02 Wettelijke criteria</b>	<b>5</b>
2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid	6
2.2 Nut-risicoverhouding	6
2.3 Overeenstemming medisch handelen	7
2.4 Belang van de Volksgezondheid	8
<b>03 Advies aan de staatssecretaris van VWS</b>	<b>8</b>
<b>Literatuur</b>	<b>9</b>
<b>Commissie</b>	<b>10</b>



# samenvatting

Het Maastricht UMC+ wil als onderdeel van De Maastricht Studie onderzoek doen naar leververvetting en -fibrose (verlittekening) in samenhang met diabetes mellitus type 2. Voor dat onderzoek is op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunning vereist. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft de vergunningaanvraag getoetst aan de WBO en adviseert de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de vergunning te verlenen onder voorwaarde dat de proefpersoneninformatie wordt aangevuld.

## Vergunningaanvraag

De aanvragers van de vergunning willen een deelonderzoek toevoegen aan De Maastricht Studie, een uitgebreid bevolkingsonderzoek naar diabetes type 2, hart- en vaatziekten en andere chronische aandoeningen. Binnen het deelonderzoek willen de aanvragers met de

Fibroscan de elasticiteit van de lever meten om de mate van vervetting en fibrose te bepalen. Daarmee onderzoeken zij de samenhang tussen enerzijds vervetting en fibrose van de lever en anderzijds diabetes type 2.

## Toetsing aan eisen WBO

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek. De onderzoeksvraag is relevant. Leververvetting en diabetes type 2 komen steeds vaker voor en met de voorgestelde onderzoeksopzet kan de onderzoeksvraag worden beantwoord

De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding als gunstig. Het onderzoek voegt kennis toe en de meting met de Fibroscan is voor de deelnemers nauwelijks belastend en kent geen complicaties.

Wel bestaat een kleine kans dat levercirrose wordt gevonden dat een risicofactor is voor leverkanker. In de proefpersoneninformatie staat niet beschreven hoe groot de kans is dat met de Fibroscan klinisch relevante leververvetting, -fibrose of levercirrose wordt gevonden en wat de mogelijke gevolgen daarvan zijn voor de deelnemers. De commissie beoordeelt de proefpersoneninformatie daarom als onvolledig.

## Advies

De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS de vergunning voor het deelonderzoek te verlenen onder de voorwaarde dat de proefpersoneninformatie wordt aangevuld met informatie over mogelijke bevindingen van het deelonderzoek, hoe groot de kans op deze bevindingen is en wat de mogelijke gevolgen van die bevindingen kunnen zijn voor de deelnemers.



# 01 inleiding

Het Maastricht UMC+ heeft een vergunning aangevraagd voor het meten van vervetting en fibrose (verlittekening) van de lever bij deelnemers van De Maastricht Studie. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 2 mei 2018 om advies over de vergunningaanvraag voor het amenderen van het onderzoeksprotocol van De Maastricht Studie.<sup>1</sup> De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 25 juli 2018 aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.

De adviesaanvraag van de staatssecretaris en de aanbiedingsbrief aan de staatssecretaris staan op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

## 1.1 Achtergrond en opzet amendement

Niet-alcoholische leververvetting is opeenstapeling van vet in de lever dat kan worden veroorzaakt door een ongezonde levensstijl. Deze aandoening komt naar schatting bij 25-35% van de volwassenen voor.<sup>2,3</sup> De meeste van hen zullen daar geen klachten van hebben of krijgen.<sup>3,4</sup> Soms leidt leververvetting echter tot een chronische ontsteking van de lever waardoor op den duur leverfibrose kan ontstaan (verlittekening van de lever). Voortschrijdende leverfibrose kan leiden tot levercirrose, waarbij de

lever ernstig en blijvend is beschadigd. Levercirrose kan uiteindelijk resulteren in leverkanker.<sup>3,5</sup>

Het is niet precies bekend welke factoren een rol spelen bij de ontwikkeling van chronische ontsteking en fibrose van de lever. Mogelijk speelt diabetes mellitus type 2 een belangrijke rol. Bij mensen met diabetes type 2 wordt namelijk vaak vervetting van de lever gezien en bij leververvetting neemt het risico op diabetes type 2 toe.<sup>6</sup>

Om de samenhang tussen leververvetting en leverfibrose enerzijds en diabetes type 2 anderzijds verder te onderzoeken willen de aanvragers een deelonderzoek toevoegen aan De Maastricht Studie. Binnen De Maastricht Studie wordt onderzoek gedaan naar diabetes type 2, hart- en vaatziekten en andere chronische aandoeningen bij mannen en vrouwen tussen de 40 en 75 jaar woonachtig in Zuid-Limburg. De aanvragers willen bij 1800 deelnemers van De Maastricht Studie vervetting en fibrose van de lever meten met de Fibroscan.

## 1.2 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningsaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek zoals bedoeld in de WBO (zie kader Reikwijdte WBO):

- Er is sprake van aanbod van onderzoek: deelnemers van De Maastricht Studie worden uitgenodigd om leververvetting en -fibrose te laten meten met de Fibroscan.
- Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: 1800 deelnemers van De Maastricht Studie.



- Met het onderzoek kan een risico-indicator voor leverkanker worden opgespoord (levercirrose).
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van de deelnemers: de deelnemers krijgen als zij dit willen de bevindingen teruggekoppeld.

#### Reikwijdte WBO

De WBO definieert **bevolkingsonderzoek** als 'geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.' (artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken als **vergunningplichtig**:

- bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (röntgenstralen);
- bevolkingsonderzoek naar kanker;
- bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is.

(artikel 2 eerste lid WBO)

#### Reikwijdte Besluit bevolkingsonderzoek

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is aanvullende eisen aan de informatieverstrekking (artikel 3), aan het onderzoek met minderjarigen en meerderjarigen die niet wilsbekwaam zijn (artikel 2) en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).

#### WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is;
- het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met de wettelijke regels voor medisch handelen;
- het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's daarvan voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

(artikel 7, eerste lid WBO)

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid WBO).

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid WBO).

## 02 wettelijke criteria

De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO aan alle vergunningplichtige bevolkingsonderzoeken stelt. De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek en beoordeelt de nut-risicoverhouding als gunstig. Zij is wel van oordeel dat de proefpersoneninformatie over de bevindingen die gevonden kunnen worden met de Fibroscan onvolledig is. Hierdoor worden de deelnemers onvoldoende in staat gesteld om een geïnfor-



meerde keuze te maken over wel of niet deelnemen aan het deelonderzoek.

## 2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Een eerste vereiste waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het wetenschappelijk deugdelijk is. Hierbij gaat het om de vraag of de doelstellingen van het onderzoek gerealiseerd kunnen worden met de voorgestelde onderzoeksopzet. Dat is het geval volgens de commissie.

### Vraagstelling

De aanvragers willen de volgende vraagstellingen onderzoeken:

- Is er een verschil in de mate van leververvetting en -fibrose tussen mensen met en zonder diabetes type 2?
- Welke factoren hangen samen met een sterkere mate van leververvetting en -fibrose?

Om deze vragen te beantwoorden moet de mate van vervetting en fibrose van de lever worden bepaald. Binnen De Maastricht Studie wordt de lever reeds in beeld gebracht met een MRI-scan, maar die methode is niet geschikt om de mate van fibrose te bepalen.<sup>4</sup> De aanvragers willen daarom gebruik maken van de Fibroscan. Door middel van geluidsgolven (zonder beeldvorming) wordt de elasticiteit van het weefsel berekend. Aan

de hand van afkapwaardes bepalen de aanvragers of er sprake is van klinisch relevante leververvetting, leverfibrose of levercirrose.

De aanvragers willen de meting uitvoeren bij 300 nieuwe en 1.500 participerende deelnemers van De Maastricht Studie. Volgens de aanvragers is dat voldoende om klinisch relevante verschillen in leververvetting en -fibrose aan te tonen tussen mensen met en zonder diabetes type 2 (eerste onderzoeksvraag). Wanneer die verschillen worden gevonden willen de aanvragers de samenhang tussen leververvetting en -fibrose enerzijds en diabetesstatus anderzijds zo goed mogelijk beschrijven door rekening te houden met andere factoren zoals leeftijd en diabetesduur (tweede onderzoeksvraag).

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van dit deelonderzoek. De onderzoeksvragen zijn relevant omdat leververvetting en type 2 diabetes steeds vaker voorkomen.<sup>2-4,6</sup> Met de Fibroscan kan betrouwbaar de mate van leverfibrose worden vastgesteld en daarmee is de meting een zinvolle aanvulling op de MRI-scan.<sup>4</sup> Tot slot heeft de verwachte grootte van de onderzoekspopulatie voldoende statistische zeggingskracht om de onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden.

## 2.2 Nut-risicoverhouding

Een tweede vereiste waaraan het bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het te verwachten nut moet opwegen tegen mogelijke



risico's voor de deelnemers. De nut-risicoverhouding van dit deelonderzoek is volgens de commissie gunstig.

### **Nut**

Het onderzoek is primair gericht op de vooruitgang van de wetenschap en niet op de verbetering van de gezondheid van de deelnemers. Het voegt kennis toe aan de bestaande kennis over de samenhang tussen leververvetting en -fibrose en diabetes type 2. Het individuele nut voor de deelnemers is gering. De deelnemers kunnen mogelijk wel enig voordeel hebben van de meting, omdat zij bij het constateren van leververvetting en -fibrose hun leefstijl kunnen aanpassen om ergere schade te voorkomen. Ook kunnen zij in de eerste en tweede lijn medisch worden begeleid en gevolgd wanneer klinisch relevante leververvetting, leverfibrose of levercirrose is geconstateerd.

### **Risico**

De Fibroscan maakt gebruik van geluidsgolven om de elasticiteit van de lever te meten. De scan duurt ongeveer 15 minuten en is niet invasief. De meting is nauwelijks belastend voor de deelnemers en er is geen kans op complicaties. Er bestaat wel een kleine kans dat er in deze studiepopulatie levercirrose wordt gevonden. Levercirrose is een risicofactor voor leverkanker. De commissie vindt het mede hierom belangrijk dat deelnemers vooraf goed geïnformeerd worden over mogelijke bevindingen en wat dit voor hen kan betekenen.

### **2.3 Overeenstemming medisch handelen**

Een derde vereiste waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het in overeenstemming moet zijn met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en relevante privacywetgeving, zoals de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG).

#### **Aanvullende proefpersoneninformatie over onderzoek met de Fibroscan**

Potentiële deelnemers van De Maastricht Studie ontvangen een folder met informatie over het gehele onderzoek. Aan deze algemene proefpersoneninformatiefolder is informatie toegevoegd over het deelonderzoek met de Fibroscan. Daarnaast krijgen potentiële deelnemers een brief met specifieke informatie over het deelonderzoek.

#### **Gezochte bevindingen**

In de algemene proefpersoneninformatiefolder staat vermeld hoe er binnen het onderzoek wordt omgegaan met gezochte bevindingen – in de folder aangeduid als 'standaardresultaten' – en nevenbevindingen. De deelnemers kunnen per deelonderzoek aangeven of ze willen deelnemen en of ze (neven)bevindingen van dat deelonderzoek willen ontvangen. Indien de deelnemers geïnformeerd willen worden over (neven)bevindingen vindt er een zogenaamd uitschrijfgesprek plaats.



In de proefpersoneninformatie wordt beschreven welke standaardresultaten er gevonden kunnen worden met de Fibroscan. De aanvragers kwalificeren leververvetting en -fibrose als standaardresultaten en levercirrose als nevenbevinding.

De commissie is van oordeel dat leververvetting, -fibrose en levercirrose alle drie *gezochte* bevindingen zijn. Met de Fibroscan wordt immers gekeken naar de elasticiteit van de lever en afhankelijk van het afkappunt is er sprake van (klinische relevante) vervetting, fibrose of cirrose.

### **Gevolgen van mogelijke bevindingen**

In de proefpersoneninformatie staat niet vermeld wat de gevolgen (kunnen) zijn van ((ver)gevorderde) leververvetting, -fibrose en levercirrose voor de gezondheid en waaruit eventuele vervolgdagnostiek en behandeling bestaat. Ook is niet vermeld hoe groot de kans is dat deze bevindingen worden gevonden bij de onderzoekspopulatie. Zonder deze informatie kunnen de potentiële deelnemers naar het oordeel van de commissie geen geïnformeerde keuze maken over hun deelname aan het deelonderzoek met de Fibroscan.

### **Gegevensverwerking**

Op 25 mei 2018 is de AVG in werking getreden. De commissie wijst erop dat de proefpersoneninformatie en het toestemmingsformulier niet voldoen aan de eisen van de AVG. De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft de standaardtekst voor proefpersonen-

informatie (model-PIF) recent aangepast. Die tekst kunnen de onderzoekers gebruiken als voorbeeld.

### **2.4 Belang van de Volksgezondheid**

Voor een bevolkingsonderzoek dat ook een wetenschappelijk onderzoek is geldt dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk bevolkingsonderzoek niet vordert. De commissie is van oordeel dat er geen aanwijzingen zijn dat de uitvoering van dit deelonderzoek het belang van de volksgezondheid schaadt of zou kunnen schaden.

## 03 advies aan de staatssecretaris van VWS

In dit advies heeft de commissie in het kader van de WBO een vergunningaanvraag van het Maastricht UMC+ beoordeeld voor een amendement van De Maastricht Studie voor het meten van leververvetting en -fibrose met de Fibroscan. Deze meting wordt toegevoegd aan de metingen die al worden verricht binnen De Maastricht Studie. De commissie is van oordeel dat het deelonderzoek wetenschappelijk deugdelijk is en dat de nut-risicoverhouding gunstig is, mits de deelnemers adequaat worden voorgelicht over de mogelijke gevolgen van deelname.





De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS dan ook om de vergunning te verlenen, onder de voorwaarde dat de aanvragers de proefpersoneninformatie aanvullen met informatie over:

- de kans dat met de Fibroscan ((ver)gevorderde) vervetting, fibrose en cirrose van de lever wordt gevonden;
- wat de mogelijke gevolgen zijn van deze bevindingen voor de gezondheid en waaruit eventuele vervolgdagnostiek en behandeling bestaat.

## literatuur

- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: de Maastricht Studie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/10.
- <sup>2</sup> Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, e.a. *Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study*. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2016; 63(1): 138-47.
- <sup>3</sup> Than NN, Newsome PN. *A concise review of non-alcoholic fatty liver disease*. *Atherosclerosis* 2015; 239(1): 192-202.
- <sup>4</sup> Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. *Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016*. *Digestive diseases and sciences* 2016; 61(5): 1356-64.

- <sup>5</sup> Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, e.a. *Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up*. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2015; 61(5): 1547-54.
- <sup>6</sup> Tilg H, Moschen AR, Roden M. *NAFLD and diabetes mellitus*. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2017; 14(1): 32-42.



# commissie

## Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek (BVO)

- prof. dr. J. Gussekloo, hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. G.J. van der Wilt, hoogleraar Health Technology Assessment, Radboudumc, Nijmegen, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, VUmc, Amsterdam
- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden
- dr. W.J. Dondorp, ethicus, Maastricht University
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, VUmc, Amsterdam
- dr. C.H. van Gils, hoofddocent epidemiologie, UMC Utrecht
- prof. 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
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen

## Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- R. van Tol, VWS, Den Haag

## Secretaris:

- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. WBO: onderzoek naar leververvetting en -fibrose binnen De Maastricht Studie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/16.

Auteursrecht voorbehouden

