

WBO: De Maastricht Studie - tweede meetronde

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2020/11, Den Haag, 1 juli 2020

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting

01 Inleiding	4
1.1 Voorgesteld onderzoek	4
1.2 Getoetste WBO-criteria	4
02 Over de vergunningaanvraag	7
2.1 Achtergrond	7
2.2 De Maastricht Studie	8
03 Wetenschappelijke deugdelijkheid	9
3.1 Onderzoeksdoelen	9
3.2 Onderzoeksmethode	10
04 Nut-risicoverhouding	12
4.1 Nut	12
4.2 Risico's	12

05 Overeenstemming wettelijke regels medisch handelen	15
5.1 Bescherming privacy bij gegevensverwerking	15
5.2 Volledigheid informatievoorziening	15
06 Belang van de volksgezondheid	16
07 Bijzondere omstandigheden	17
08 Advies	17
Literatuur	18



samenvatting

Het Maastricht UMC+ heeft een vergunning aangevraagd voor een tweede meetronde bij deelnemers van De Maastricht Studie. Dit is een uitgebreid wetenschappelijk onderzoek naar diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten en andere chronische aandoeningen, waarvoor in de afgelopen tien jaar een eerste meetronde heeft plaatsgevonden. Doel van de nieuwe meetronde is om de ontwikkeling van ziekte en gezondheid van de deelnemers in de tijd te volgen.

De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft op verzoek van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) getoetst of de vergunning-aanvraag voldoet aan de eisen van de Wet op het bevolkingsonderzoek. De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is en dat de nut-risicoverhouding gunstig is. De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS de vergunning te

verlenen voor een periode van vier jaar onder de volgende voorwaarden:

- In de informatiebrief worden de risico's beschreven van de PTSS-meting (posttraumatische stressstoornis).
- Aan de informatiebrief en het toestemmingsformulier wordt toegevoegd dat de deelnemer de mogelijkheid heeft om af te zien van bepaalde metingen.
- In het toestemmings- en intrekingsformulier wordt gespecificeerd bij welke instanties de aanvrager informatie wil opvragen en om welke categorieën informatie het gaat.
- Aan de informatiebrief en het toestemmings- en intrekingsformulier wordt toegevoegd dat het verzamelde lichaamsmateriaal bij vroegtijdige beëindiging van deelname aan het onderzoek op verzoek van de deelnemer wordt vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan mogen die gegevens nog wel worden gebruikt.

- Voor de start van het onderzoek wordt een DNA-analyseplan opgesteld en voorgelegd aan het klinisch medisch-ethisch beslisteam (KMEB). Nieuwe DNA-analyses worden vooraf voorgelegd aan het KMEB.



01 inleiding

Het Maastricht UMC+ heeft een vergunning aangevraagd voor een tweede meetronde 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 13 maart 2020 om advies over deze vergunningaanvraag. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag getoetst aan de WBO-criteria. De vicevoorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 1 juli 2020 aan de staatssecretaris aangeboden.

Eerder heeft de commissie geadviseerd over (vergunningplichtige) metingen van de eerste meetronde.¹⁻⁴

Op www.gezondheidsraad.nl staat de adviesaanvraag van de staatssecretaris. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

1.1 Voorgesteld onderzoek

De aanvrager wil een tweede meetronde uitvoeren bij alle deelnemers van De Maastricht Studie, een uitgebreid wetenschappelijk onderzoek naar diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten en andere chronische aandoeningen. De tweede meetronde zal grotendeels bestaan uit dezelfde vragenlijsten en metingen als in de eerste meetronde en wordt

aangevuld met enkele nieuwe vragenlijsten en metingen. Met deze nieuwe meetronde wil de aanvrager een reeks herhaalmetingen verkrijgen om de ontwikkeling van ziekte en gezondheid van de deelnemers in de tijd te kunnen volgen.

1.2 Getoetste WBO-criteria

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

- Er is sprake van een aanbod van geneeskundig onderzoek: 9.000 mannen en vrouwen uit de regio Maastricht en Heuvelland worden uitgenodigd om diverse geneeskundige onderzoeken te ondergaan waarmee (risico-indicatoren voor) (pre)diabetes en de complicaties en comorbiditeiten (bijkomende aandoeningen) van diabetes type 2 worden opgespoord.
- Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: deelnemers aan De Maastricht Studie en mannen en vrouwen tussen 40 en 75 jaar woonachtig in de regio Maastricht en Heuvelland.
- Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van deelnemers: de deelnemers krijgen – als zij dat willen – de uitslagen van de onderzoeken teruggekoppeld en indien nodig volgt een doorverwijzing voor vervolgonderzoek en/of behandeling. Deze uitslagen worden ook wel (beoogde) bevindingen genoemd.



Voor het verrichten van dit onderzoek is een vergunning vereist, omdat bij bepaalde metingen de deelnemers worden blootgesteld aan ioniserende straling:

1. Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) onderzoek
2. Hoge resolutie computertomografie (HRCT) van de onderarm en het onderbeen
3. Röntgenfoto van de knie

Ook bestaat er bij bepaalde metingen een gerede kans op het vinden van kanker en/of ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, zoals:

1. MRI van het hoofd. Hierbij kunnen hersentumoren worden gedetecteerd.
2. MRI van de buik. Hierbij kunnen dikke darmkanker of levermetastasen worden opgespoord.

In het achtergronddocument bij dit advies, dat eveneens te vinden is op www.gezondheidsraad.nl, worden alle metingen van de tweede meetronde beschreven.

De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO stelt aan bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning is vereist (zie kader WBO-criteria vergunning). Het advies van de commissie heeft betrekking op de:

- wetenschappelijke deugdelijkheid (hoofdstuk 3)
- nut-risicoverhouding (hoofdstuk 4)
- overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen (hoofdstuk 5).

In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op het belang van de volksgezondheid en in hoofdstuk 7 op de bijzondere omstandigheden die dit bevolkingsonderzoek rechtvaardigen.



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 aan 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 (art. 3), onderzoek met wilsonbekwamen (art. 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 over de vergunningaanvraag

2.1 Achtergrond

2.1.1 Ontstaan en voorkomen diabetes type 2

In Nederland is het aantal patiënten met diabetes mellitus de afgelopen jaren gestegen tot 1,2 miljoen in 2018.⁵ Er zijn verschillende typen diabetes waarvan type 2 diabetes het meest voorkomt (90% van alle diabetespatiënten). De Maastricht Studie richt zich op type 2 diabetes. Bij dit ziektebeeld is er sprake van insulineresistentie wat betekent dat het lichaam minder gevoelig is voor insuline.⁶ Insuline is een hormoon dat de bloedsuikerspiegel regelt. Het zorgt ervoor dat glucose uit het bloed wordt opgenomen in de lichaamscellen. Insuline wordt geproduceerd in de alvleesklier. Bij diabetes type 2 produceert de alvleesklier minder insuline. Alhoewel diabetes type 2 steeds vaker voorkomt op jonge leeftijd, zijn de meeste patiënten ouder dan 40 jaar. De ziekte wordt daarom in de volksmond ook wel 'ouderdomssuiker' genoemd. Naast leeftijd spelen ook leefstijl en erfelijke aanleg een rol bij het ontstaan van de ziekte. De stijging van het bloedglucosegehalte vindt meestal geleidelijk plaats en vaak heeft de patiënt geen klachten. Prediabetes is het voorstadium van diabetes type 2 en hierbij zijn de bloedglucosewaarden licht verhoogd. De diagnose wordt gesteld aan de hand van een bloedglucosebepaling.⁷

2.1.2 Behandeling en prognose diabetes type 2

De behandeling van diabetes type 2 heeft als doel klachten en complicaties van de ziekte te voorkomen of te vertragen.⁷ De behandeling bestaat vaak uit het aanpassen van de leefstijl. Dit houdt in: niet roken, afvallen bij overgewicht, voldoende bewegen en gezonde voeding. Indien dit onvoldoende effect heeft op de bloedglucosewaarden wordt de behandeling aangevuld met bloedglucoseverlagende medicatie. De hoge bloedglucosewaarden kunnen zowel de micro- als de macrovasculatuur (kleine en grote bloedvaten) aantasten wat kan leiden tot de volgende complicaties: cardiovasculaire complicaties (hartinfarct, beroerte), nefropathie (nierschade), neuropathie (zenuwaandoening), diabetische voet (voetproblemen, bijvoorbeeld een voetzweer), retinopathie (netvliesandoening).⁸⁻¹⁰ Daarnaast komen bij diabetes type 2 andere ziekten vaker voor (comorbiditeiten): depressie, aandoeningen van het bewegingsapparaat, kanker en infecties. Er is dus een clustering met andere ernstige (chronische) ziektes. In 2018 zijn in Nederland ongeveer 2.700 mensen overleden aan diabetes.¹¹ Dit is zeer waarschijnlijk een ernstige onderrapportage van het werkelijk aantal sterfgevallen, omdat vaak de complicaties van diabetes zoals hart- en vaatziekten als primaire doodsoorzaak worden geregistreerd.¹² Daarnaast is de arts die de doodsoorzaakverklaring invult niet altijd op de hoogte dat de overledene diabetes had.



2.2 De Maastricht Studie

De Maastricht Studie is gestart in 2010 en in totaal hebben 9.000 mannen en vrouwen uit de regio Maastricht en Heuvelland aan de eerste meetronde deelgenomen. Hiervan hadden er 2.000 diabetes type 2. Bij inclusie waren de deelnemers tussen de 40 en 75 jaar. Bij hen zijn vragenlijsten afgenomen en metingen uitgevoerd verspreid over vijf visites die plaatsvonden in het onderzoekscentrum, Scannexus en het Maastricht UMC+, in Maastricht. Het doel van de eerste meetronde was om meer inzicht te krijgen hoe (pre)diabetes samenhangt met de complicaties van de ziekte. Een tweede doel was het in kaart brengen en beter begrijpen van de comorbiditeiten. Ten slotte is informatie verzameld over leefstijlgewoonten. De onderzoekers willen nu tien jaar na de start van de eerste meetronde een tweede meetronde uitvoeren.

2.2.1 Doel

Het doel van de tweede meetronde is het verrichten van herhaalmetingen om de ontwikkeling van ziekte en gezondheid van de deelnemers in de tijd te kunnen volgen. Hierbij wil de aanvrager nagaan of fenotypische (waarneembare) kenmerken van de deelnemers zijn veranderd en of er nieuwe ziektes zijn ontstaan. Met deze gegevens wil de aanvrager veranderingen in de (vroeg) stadia van (pre)diabetes en comorbiditeiten over de tijd volgen en onderzoeken hoe deze veranderingen bijdragen aan het ontstaan van ziekte en de kans op sterfte. Ook wil de aanvrager kenmerken identificeren die van belang zijn voor het definiëren van risicogroepen.

Verder wil de aanvrager veranderingen in leefstijlgewoonten in kaart brengen en de invloed daarvan op de gezondheid van de deelnemers. Deze inzichten kunnen mogelijk aanknopingspunten geven voor preventiemaatregelen: 1) ter voorkóming van diabetes type 2 in de algemene bevolking en in de hoogrisicogroepen; 2) voor het voorkomen of vertragen van complicaties en comorbiditeiten bij patiënten met diabetes type 2.

2.2.2 Werkwijze

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestaat uit twee groepen. De eerste groep betreft mannen en vrouwen die al aan de eerste meetronde hebben deelgenomen. Omdat naar verwachting niet alle deelnemers van de eerste meetronde willen of kunnen deelnemen zal deze groep worden aangevuld met nieuwe deelnemers. Dit zijn mannen en vrouwen in de leeftijd van 40 tot 75 jaar woonachtig in de regio Maastricht en Heuvelland. In totaal willen de onderzoekers 9.000 mensen includeren in de studie, mannen en vrouwen zonder (pre)diabetes type 2 en met (pre)diabetes type 2.

Werving

Deelnemers van de eerste meetronde van De Maastricht Studie die toestemming hebben gegeven om opnieuw te worden benaderd, zullen via hun woon- of e-mailadres worden uitgenodigd. Potentiële nieuwe deelnemers zullen worden benaderd via de algemene media en een gerichte mailing via de gemeentelijke basisadministratie. Voor de *oversampling*



van deelnemers met diabetes type 2 (kunstmatig hoog percentage in vergelijking met de algemene bevolking) zullen er flyers worden neergelegd in diabetespoliklinieken en huisartsenpraktijken.

Vragenlijsten en metingen

De tweede meetronde zal bestaan uit diverse vragenlijsten en metingen verspreid over vijf visites die plaats zullen vinden in het onderzoekscentrum (visites 1-3), Scannexus (visite 4) en het Maastricht UMC+ (visite 5). In het achtergronddocument, gepubliceerd bij het advies op www.gezondheidsraad.nl, worden de meetmomenten van de tweede meetronde en de bijbehorende vragenlijsten en metingen beschreven. De deelnemer kan beslissen af te zien van bepaalde metingen. De deelnemers krijgen, als ze dat willen, een terugkoppeling van de uitslagen van de metingen.

03 wetenschappelijke deugdelijkheid

De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO aan alle vergunningplichtige bevolkingsonderzoeken stelt. Een eerste vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. Hierbij gaat het om de vraag of de doelstellingen van het onderzoek relevant zijn en gerealiseerd kunnen worden met de voorgestelde onderzoeksopzet. De commissie oordeelt dat dit het geval is.

3.1 Onderzoekdoelen

Het doel van de tweede meetronde is het verrichten van herhaalmetingen om de ontwikkeling van ziekte en gezondheid van de deelnemers in de tijd te kunnen volgen.

Hierbij wil de aanvrager:

1. Nagaan in hoeverre fenotypische kenmerken van de deelnemers die in de eerste meetronde zijn gemeten in de daaropvolgende acht jaar zijn veranderd.
2. Informatie verkrijgen over nieuw ontstane ziekten, zoals diabetes type 2 of de complicaties daarvan.
3. Kenmerken identificeren die van belang zijn voor het definiëren van risicogroepen.



De commissie oordeelt dat de onderzoeksdoelen relevant zijn. Het onderzoek zal kennis opleveren over (pre)diabetes type 2 en samenhangende (chronische) ziektes zoals hart- en vaatziekten.

3.2 Onderzoeksmethode

3.2.1 Onderzoeksopzet

Het voorgestelde onderzoek heeft een prospectief observationeel cohort-design. Dit betekent dat een grote groep mensen, waarvan een deel (pre)diabetes heeft en een deel niet, over een langere periode wordt gevolgd. Bij aanvang van het onderzoek zijn er vragenlijsten ingevuld en metingen uitgevoerd (eerste meetronde) die na een periode van acht jaar worden herhaald (tweede meetronde). Met dit design kan de gezondheids-toestand van deelnemers over de tijd worden gevolgd en kan worden gekeken naar verschillen tussen deelnemers met en zonder (pre)diabetes. Hierdoor kan er meer inzicht worden verkregen in de snelheid en de volgorde van ontstaan van risicofactoren van (pre)diabetes en de comorbiditeiten en complicaties. Er kan worden onderzocht welke veranderingen leiden tot het ontstaan van diabetes type 2 en/of tot de verergering van de comorbiditeiten. Verder kan hiermee de invloed van leefstijl(aanpassingen) en andere behandelingen worden bepaald op het ontstaan van ziekte en kans op overlijden. Ook kan het aanknopingspunten opleveren voor interventies ter voorkoming van diabetes type 2 en/of het vertragen

van comorbiditeiten en complicaties bij patiënten met diabetes type 2. De commissie oordeelt dat deze opzet geschikt is voor de doelstellingen van dit onderzoek.

3.2.2 Vragenlijsten en metingen

Voor het kunnen meten van veranderingen over de tijd is het belangrijk dat de vragenlijsten en metingen van de eerste meetronde worden herhaald. Voor het merendeel van de vragenlijsten en metingen is dit het geval, maar de aanvrager wil een aantal vragenlijsten en metingen laten vervallen. Ook wil de aanvrager enkele nieuwe toevoegen. Voor het laten vervallen van vragenlijsten wordt als belangrijkste reden genoemd dat een eenmalige meting volstaat. Mede op basis van de resultaten van de eerste meetronde heeft de aanvrager nieuwe inzichten gekregen over oorzaken en comorbiditeiten bij diabetes type 2. Ook zullen er door de veroudering van het cohort nieuwe klachten en ziekten optreden bij de deelnemers. Over die onderwerpen heeft de aanvrager nieuwe vragenlijsten toegevoegd. Sommige metingen zijn in de tweede ronde komen te vervallen omdat zij vervangen zijn door nieuwe meettechnieken. De commissie oordeelt dat deze onderbouwing deugdelijk is.



3.2.3 Onderzoekspopulatie

De Maastricht Studie is een hypothesevormend onderzoek waarbij bij aanvang van de studie nog niet alle onderzoeksvragen zijn bedacht. De berekening van de power (het onderscheidend vermogen, de kans om een werkelijk effect op te sporen) richt zich bij dit type onderzoek op de onderzoeksvragen van de meest belastende meting(en). Hiermee wordt bewerkstelligd dat er genoeg en ook niet te veel deelnemers deze belastende meting ondergaan. De aanvrager heeft voor de meting van de post-traumatische stressstoornis (PTSS) een powerberekening uitgevoerd. De commissie oordeelt dat het aantal deelnemers dat de onderzoekers willen includeren toereikend is om het verschil in prevalentie van PTSS tussen de groep deelnemers met diabetes type 2 en de groep zonder diabetes type 2 als statistisch significant te kunnen aantonen. Ook heeft de aanvrager voor de vraagstellingen over het darmgezondheidsonderzoek en het vragenlijstonderzoek via de PsyMate applicatie voldoende onderbouwd dat het aantal deelnemers genoeg is voor de grootte van de effecten die zij verwachten.

De aanvrager verwacht dat 80% van de deelnemers van de eerste meetronde zal deelnemen aan de tweede meetronde. Dit percentage is gebaseerd op een vergelijkbaar, kleiner cohortonderzoek in Maastricht naar diabetes type 2. Deelnemers in die studie werden na een mediane *follow-up* van zeven jaar uitgenodigd voor een tweede meetronde. In totaal deed 86% van de deelnemers aan deze vervolgronde mee.¹³

3.2.4 Interval eerste en tweede meetronde

Het voorgestelde interval tussen de eerste en de tweede meetronde is acht jaar met een verwachte spreiding tussen de zeven en negen jaar. De aanvrager verwacht dat hiermee bij voldoende deelnemers veranderingen in de belangrijkste variabelen waarneembaar zullen zijn. Een belangrijke variabele is diabetes type 2 en voor de onderbouwing worden cijfers gebruikt van het eerder genoemde cohortonderzoek. In dat onderzoek had na een mediane *follow-up* van zeven jaar, 37,7% van de deelnemers die bij aanvang prediabetes had, diabetes type 2 ontwikkeld.¹⁴ Voor de deelnemers die bij aanvang geen prediabetes hadden was dit 5,8%. De commissie acht hiermee het gekozen interval deugdelijk.



04 nut-risicoverhouding

Een tweede vereiste is dat het bevolkingsonderzoek een gunstige nut-risicoverhouding moet hebben. Omdat dit onderzoek niet gericht is op gezondheidswinst voor de deelnemer is het van belang dat van de metingen het wetenschappelijk nut vaststaat. Daarnaast is het belangrijk dat de risico's voor de deelnemer zo klein mogelijk zijn en in ieder geval niet groter dan noodzakelijk om de onderzoeksdoelen te bereiken.

Een bijkomend punt is dat deelnemers goed worden voorgelicht zodat zij voor zichzelf een inschatting kunnen maken of de risico's van deelname voor hen aanvaardbaar zijn. De commissie concludeert dat het wetenschappelijk nut opweegt tegen de risico's van het voorgestelde onderzoek.

4.1 Nut

4.1.1 Wetenschappelijk nut

De commissie erkent het wetenschappelijk nut van de tweede meetronde en de afzonderlijke metingen. Het onderzoek zal relevante kennis opleveren over de oorzaken, diagnostiek, behandeling en prognose van (pre)diabetes type 2 en ermee samenhangende chronische ziektes zoals hart- en vaatziekten.

4.1.2 Nut voor de individuele deelnemer

Het nut voor de individuele deelnemer is gering. De deelnemers kunnen mogelijk wel enig voordeel hebben van hun deelname aan de tweede meetronde, omdat bij de detectie van een beoogde bevinding of relevante nevenbevinding zij worden doorverwezen voor vervolgonderzoek en/of een behandeling.

4.2 Risico's

4.2.1 Belasting

De tweede meetronde bestaat uit een groot aantal vragenlijsten en metingen verspreid over vijf visites die op locatie worden uitgevoerd. De omvang van het onderzoek kan belastend zijn voor de deelnemer en kost de deelnemer tijd. Ook is er voor een aantal metingen een voorbereiding nodig (nuchter zijn, geen lenzen dragen, zie hiervoor het achtergronddocument bij dit advies op www.gezondheidsraad.nl). Bij het oogonderzoek ziet de deelnemer 2-3 uur na toediening van de oogdruppels wazig en heeft hij moeite om fel licht te verdragen. Bij de screening op PTSS is er een kans dat er bij de deelnemer traumatische herinneringen boven komen. De studiearts die het PTSS-screenings-interview zal afnemen, zal worden getraind om stresssignalen bij de deelnemer te herkennen. Ook is een doorverwijzingsprocedure opgesteld. Om aan te tonen dat de risico's niet groter zijn dan noodzakelijk om de onderzoeksdoelen te bereiken, heeft de aanvrager voor de PTSS-meting



een powerberekening uitgevoerd. De commissie adviseert om de risico's van deze meting te beschrijven in de informatiebrief (zie hoofdstuk 5).

4.2.2 Stralingsbelasting

Bij het DEXA-onderzoek, de HRCT van de onderarm en het onderbeen en de röntgenfoto van de knie wordt gebruikgemaakt van röntgenstraling. Volgens het uitgangsbeginsel ALARA (*as low as reasonably achievable*) moet de stralingsdosis niet hoger zijn dan noodzakelijk voor het vereiste resultaat.¹⁵ De risico's van stralingsbelasting accumuleren gedurende het leven en op lange termijn is het belangrijkste risico een verhoogde kans op kanker. In 2016 is een richtlijn opgesteld voor de stralingsdosis binnen wetenschappelijk onderzoek.¹⁶ De commissie vindt deze stralingsdosis-richtlijn in overeenstemming met de bedoeling van het ALARA-principe en goed toepasbaar bij toetsing van een onderzoek met straling aan de WBO. De maximale stralingsbelasting van alle onderzoeken van de tweede meetronde bij elkaar opgeteld is 15,5 micro sievert (μSv) (DEXA-onderzoek: 9,1 μSv ; HRCT: 6 μSv ; röntgenfoto: 0,4 μSv). De commissie concludeert dat voor het doel van dit onderzoek en voor deze leeftijdscategorie de maximale stralingsbelasting ruim binnen de toelaatbare grenzen valt.

4.2.3 Nevenbevindingen

Naast de beoogde uitslagen ('bevindingen') kunnen bij de metingen (beeldvormend onderzoek, DNA-onderzoek, etc.) ook zogenoemde 'nevenbevindingen' naar voren komen. De commissie definieert neven-

bevindingen als bevindingen waarnaar niet wordt gezocht maar die (spontaan of toevallig) bij het verrichten van onderzoek worden waargenomen. Nevenbevindingen kunnen soms voor de gezondheid van de deelnemer van belang zijn en in enkele gevallen is medisch behandelen mogelijk en geïndiceerd. Maar nevenbevindingen kunnen ook nadelen met zich meebrengen.^{17,18} Zo kan het leiden tot onrust en stress (psychische belasting) bij de deelnemer, zeker als er geen behandeling mogelijk is. De aanvrager wil voor de terugkoppeling van de nevenbevindingen de deelnemer de keuze geven uit drie opties:

1. Terugkoppeling van de nevenbevindingen die voor de gezondheid van de deelnemer van belang zijn.
2. Terugkoppeling van de nevenbevindingen die voor de gezondheid van de deelnemer van belang zijn en waarvoor behandeling mogelijk is.
3. Geen terugkoppeling van nevenbevindingen.

Onder de eerste optie vallen nevenbevindingen die geen directe behandel- of preventiemogelijkheden hebben. De commissie is van oordeel dat deze categorie van nevenbevindingen alleen mag worden teruggekoppeld aan de deelnemer als deze expliciet van te voren heeft aangegeven dat hij of zij hierover geïnformeerd wil worden en dit verenigbaar is met het principe van goed hulpverlenerschap.¹⁷

In het voorgestelde onderzoek worden de deelnemers via de informatiefolder en tijdens het intakegesprek geïnformeerd over de kans op neven-



bevindingen, de gevolgen daarvan en hoe er binnen het onderzoek wordt omgegaan met nevenbevindingen. De deelnemer geeft op het toestemmingsformulier expliciet aan over welke nevenbevindingen hij of zij wil worden geïnformeerd. De commissie concludeert dan ook dat aan de eerste voorwaarde is voldaan.

Ook aan de tweede voorwaarde wordt voldaan. De aanvrager stelt voor alle beoogde bevindingen en nevenbevindingen, die tijdens de meting naar voren kunnen komen een *standard operating procedure* (SOP) op. Indien een nevenbevinding niet gedefinieerd is in een SOP, zal het medisch team van De Maastricht Studie de nevenbevinding beoordelen op klinische relevantie waarbij zo nodig advies wordt gevraagd aan het klinisch medisch-ethisch beslisteam (KMEB). Binnen dit beleid wordt rekening gehouden met de verantwoordelijkheid van de hulpverlener om de deelnemer of (via hem) diens familieleden te kunnen informeren over belangrijke gezondheidsproblemen of -risico's waarvoor handelingsopties mogelijk zijn. Dit betekent dat het 'recht op niet-weten' van de deelnemer in beginsel wordt gerespecteerd tenzij de hulpverlener van oordeel is dat

het mogelijke belang van de deelnemer bij niet-weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor de deelnemer zelf of anderen. In dergelijke situaties wordt altijd eerst het KMEB om advies gevraagd. Deze procedure is volgens de commissie deugdelijk.

DNA-onderzoek

De aanvrager verwacht binnen het DNA-onderzoek dat ze nu willen gaan verrichten geen gerede kans op nevenbevindingen die voor de gezondheid van de deelnemer van belang zijn; de aanvrager kijkt naar kleine variaties in het DNA (SNP's) en epigenetische DNA-veranderingen (die worden veroorzaakt door omgevingsfactoren, bijvoorbeeld roken). Vanwege de gevoeligheid van genetische gegevens, is de commissie van oordeel dat de aanvrager voor de start van het onderzoek een DNA-analyseplan moet opstellen en voorleggen aan het KMEB waarin onder andere wordt beschreven welke SNP's zullen worden geanalyseerd. Indien de aanvrager nieuwe DNA-analyses wil doen dan legt hij deze vooraf voor aan het KMEB.



05 overeenstemming wettelijke regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat het bevolkingsonderzoek moet overeenstemmen met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). Om aan dit vereiste te voldoen is het volgens de commissie nodig dat de informatiebrief en het toestemmings- en intrekkingformulier worden aangepast.

5.1 Bescherming privacy bij gegevensverwerking

Net als in de eerste meetronde zullen ook in de tweede meetronde op grote schaal bijzondere persoonsgegevens, beelden en lichaamsmaterialen worden verzameld en opgeslagen. De aanvrager wil deze data uitwisselen met andere (onderzoeks)instellingen en bedrijven binnen en buiten de Europese Unie (EU). De commissie gaat ervan uit dat de aanvrager dit beperkt tot (onderzoeks)instellingen en bedrijven die (bijzondere) persoonsgegevens beschermen op een gelijkwaardig niveau als de AVG. De vergunningaanvrager deelt de onderzoeksgegevens in gepseudonimiseerde vorm (versleuteld met een code). Door de wijze van coderen kunnen de afzonderlijke datasets niet aan elkaar worden gekoppeld. Ook zal de vergunningaanvrager de datasets niet digitaal versturen,

maar krijgt de ontvangende instelling toegang tot een persoonlijke map op een beveiligde server. Bij het MRI-onderzoek van het brein zijn er mogelijkheden tot de reconstructie van het gezicht. Voorafgaand aan de eventuele uitwisseling van de MRI-beelden met andere (onderzoeks)instellingen zullen de beelden worden bewerkt (*defacing*) waardoor deze reconstructie niet meer mogelijk is.

De commissie oordeelt dat de aanvrager zich bewust is van de privacyrisico's van het delen van data en dat zij voldoende maatregelen treft om de privacy van de deelnemers zo goed als mogelijk te waarborgen.

5.2 Volledigheid informatievoorziening

De commissie oordeelt dat in de informatiebrief helder is beschreven dat dit onderzoek gericht is op vooruitgang van de wetenschap en niet op de gezondheid van de individuele deelnemer. Ook is uitgelegd dat er een kans is op het vinden van (beoogde) bevindingen en nevenbevindingen en dat dit belastend kan zijn voor de deelnemer. De commissie concludeert dat in de informatiebrief een aantal zaken ontbreken. De commissie adviseert om aan de informatiebrief de risico's van de PTSS-meting toe te voegen. Daarnaast wordt geadviseerd om aan de informatiebrief en het toestemmingsformulier de mogelijkheid van de deelnemer toe te voegen om af te zien van bepaalde metingen. Ook beveelt de commissie aan om de mogelijkheid tot vernietiging van het verzamelde lichaamsmateriaal bij vroegtijdige beëindiging van deelname aan het onderzoek toe te voegen



aan de informatiebrief, het toestemmings- en het intrekingsformulier. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan mogen die gegevens nog wel worden gebruikt. Ten slotte wordt geadviseerd om in het toestemmings- en intrekingsformulier te specificeren bij welke instanties de aanvrager informatie wil opvragen en om welke categorieën informatie het gaat.

06 belang van de volksgezondheid

Voor een bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt dat een vergunning kan worden geweigerd 'indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert'. Volgens de commissie is van deze omstandigheid geen sprake. Het in de aanvraag beschreven onderzoek richt zich op diabetes type 2. Dit is een groot volksgezondheidsprobleem, omdat het met meer dan één miljoen patiënten veel voorkomt en daarnaast clustert met andere veelvoorkomende chronische ziekten als hart- en vaatziekten. De resultaten van dit wetenschappelijk onderzoek kunnen van belang zijn voor het optimaliseren van zowel de diagnostiek, (preventieve) behandeling en prognose van diabetes type 2 en de complicaties en comorbiditeiten van deze ziekte.



07 bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend als ‘bijzondere omstandigheden’ daartoe aanleiding geven. Volgens de commissie zijn er voldoende bijzondere omstandigheden die de tweede meetronde rechtvaardigen. Ten eerste is diabetes type 2 een veelvoorkomend gezondheidsprobleem dat naar verwachting de komende jaren in omvang zal toenemen. Daar komt bij dat dit onderzoek naar verwachting veel nieuwe inzichten zal opleveren over (pre)diabetes type 2 en ermee samenhangende chronische ziektes zoals hart- en vaatziekten. Ten derde kan deze kennis niet of nauwelijks op een andere manier worden verkregen dan door middel van dit onderzoek. Dit omdat bij dit onderzoek zelfs het preklinische (vroeg) stadium van ziekte wordt gemeten waarbij de deelnemer nog geen klachten heeft. Ook is voor het verkrijgen van deze kennis een grote groep deelnemers nodig die systematisch wordt gemeten en gevolgd over de tijd.

08 advies

In dit advies heeft de Commissie Bevolkingsonderzoek in het kader van de WBO een vergunningaanvraag van het Maastricht UMC+ beoordeeld voor de uitvoering van een tweede meetronde bij deelnemers van De Maastricht Studie. De commissie is van oordeel dat het voorgestelde onderzoek wetenschappelijk deugdelijk is en dat de nut-risicoverhouding gunstig is. De commissie adviseert de staatssecretaris van VWS de vergunning te verlenen voor een periode van vier jaar onder de volgende voorwaarden:

- In de informatiebrief worden de risico's van de PTSS-meting beschreven.
- Aan de informatiebrief en het toestemmingsformulier wordt toegevoegd dat de deelnemer de mogelijkheid heeft om af te zien van bepaalde metingen.
- In het toestemmings- en intrekingsformulier wordt gespecificeerd bij welke instanties de aanvrager informatie wil opvragen en om welke categorieën informatie het gaat.
- Aan de informatiebrief en het toestemmings- en intrekingsformulier wordt toegevoegd dat het verzamelde lichaamsmateriaal bij vroegtijdige beëindiging van deelname aan het onderzoek op verzoek van de deelnemer wordt vernietigd. Als er al metingen met dat lichaamsmateriaal zijn gedaan mogen die gegevens nog wel worden gebruikt.
- Voor de start van het onderzoek wordt een DNA-analyseplan opgesteld en voorgelegd aan het KMEB. Nieuwe DNA-analyses worden vooraf voorgelegd aan het KMEB.



literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: de Maastricht Studie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/10.
- ² Gezondheidsraad. *Briefadvies Amendement bij de Maastricht Studie: CT van het onderbeen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/16.
- ³ Gezondheidsraad. *Briefadvies continue glucosemetingen bij deelnemers van de Maastricht Studie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/11.
- ⁴ Gezondheidsraad. *WBO: onderzoek naar leververvetting en -fibrose binnen De Maastricht Studie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/16.
- ⁵ Volksgezondheidszorg.info - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Diabetes Mellitus*. <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus>. Geraadpleegd: april 2020.
- ⁶ Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. *Lancet* 2014; 383(9922): 1068-83.
- ⁷ Nederlands Huisartsen Genootschap. *NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2*. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2>. Geraadpleegd: april 2020.
- ⁸ Luijckx H, Schermer T, Bor H, van Weel C, Lagro-Janssen T, Biermans M, et al. *Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study*. *BMC Med* 2012; 10: 128.
- ⁹ Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, Rutten GE. *Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis*. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 121.
- ¹⁰ Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215-22.
- ¹¹ StatLine CBS. *Overledenen; belangrijke doodsoorzaken* https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7052_95/table?fromstatweb. Geraadpleegd: april 2020.
- ¹² van der Meulen. *Sterfte aan diabetes*. <https://www.cbs.nl/-/media/imported/documents/2005/09/2005-k1-b15-p064-art.pdf>. Geraadpleegd: april 2020.



- ¹³ Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, et al. *Complement factor 3 is associated with insulin resistance and with incident type 2 diabetes over a 7-year follow-up period: the CODAM Study*. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1900-9.
- ¹⁴ den Biggelaar LJ, Sep SJ, Eussen SJ, Mari A, Ferrannini E, van Greevenbroek MM, et al. *Discriminatory ability of simple OGTT-based beta cell function indices for prediction of prediabetes and type 2 diabetes: the CODAM study*. *Diabetologia* 2017; 60(3): 432-41.
- ¹⁵ Gezondheidsraad. *Risico's van blootstelling aan ioniserende straling*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/03.
- ¹⁶ Nederlandse commissie voor stralingsdosimetrie. *Human exposure to ionising radiation for clinical and research purposes: radiation dose & risk estimates*. 2016.
- ¹⁷ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.
- ¹⁸ Gezondheidsraad. *Doorlichten doorgelicht gepast gebruik van health checks*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/05.



Commissie en geraadpleegde deskundige

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor advies WBO: De Maastricht Studie -

tweede meetronde:

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinische epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics and public health genomics, Amsterdam UMC, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar klinische epidemiologie van kanker, UMC Utrecht
- dr. A. Krom, ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit 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, Amsterdam UMC
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC

Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- drs. A.J.J. Lock, RIVM, Bilthoven
- R. van Tol, VWS, Den Haag

Secretarissen:

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

Incidenteel geraadpleegde deskundige:

dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, Amsterdam UMC



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.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. WBO: De Maastricht Studie - tweede meetronde.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/11.

Auteursrecht voorbehouden

