

LANDELIJKE COORDINATIE
REUMARESEARCH

De Standaard Diagnose Registratie
van Reumatische Ziekten en
Standaardisatie van
de Reumaserologie

Omslag: Maarten Hartog

Aan de drukkosten voor dit proefschrift is bijgedragen door de Hoofdgroep Gezondheidsorganisatie TNO en door de Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding.

LANDELIJKE COORDINATIE REUMARESEARCH

De Standaard Diagnose Registratie
van Reumatische Ziekten en
Standaardisatie van
de Reumaserologie

NATIONAL COORDINATION OF RESEARCH
ON THE RHEUMATIC DISEASES

The Standard Diagnosis Register of Rheumatic Diseases
and Standardization of Rheumatoid Serology

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. A. H. G. RINNOOY KAN
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET
COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN
OP WOENSDAG 13 MEI 1987 OM 15.45 UUR

door

Maria Bernardina Jacoba Anna Janssens

geboren te Breda

Promotiecommissie :

Promotor : Prof. Dr. H.A. Valkenburg

Promotor : Prof. Dr. T.E.W. Feltkamp

Overige leden : Prof. Dr. A. Cats

Prof. Dr. M. Frenkel

aan Constant
aan mijn ouders
aan Laura, Irene en Tomas

DANKWOORD

Een proefschrift is het resultaat van het werk van velen. Allereerst wil ik de leden van de Commissie voor Reumaonderzoek TNO bedanken die het mij mogelijk maakten dit boek te schrijven.

De reumatologen die deelnemen aan de reumaregistratie hebben de gegevens geleverd welke verwerkt konden worden. Van hen dank ik met name prof. dr. A. Cats, prof. dr. J.K. van der Korst en dr. J.J. Rasker voor het bieden van de gelegenheid om de volledigheid en de validiteit van de registratie te onderzoeken.

Leo Muller, van het Instituut Epidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam, waar zich de reumaregistratiegegevens in de computer bevinden, wil ik bedanken voor de tientallen meters computeruitdraai die hij steeds op mijn verzoek produceerde.

Zonder het enthousiasme van de leden van de Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie zou het tweede deel van dit proefschrift nooit tot stand zijn gekomen. Een bijzonder woord van dank wil ik richten aan dr. Frank Klein, de statistisch deskundige van de werkgroep. Tijdens en naar aanleiding van de vele plezierige gesprekken over de standaardisatie heb ik veel geleerd over reumaserologie en over statistiek.

De heer J. de Kler van de afdeling fotografie van de Radiobiologisch Instituut van de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO verzorgde de figuren en de lay-out van het proefschrift.

Hetty Jense en Ester Heins dank ik voor de aanzienlijke hoeveelheid uren waarin zij van de teksten dit boekje maakten.

De Engelse samenvatting is verzorgd door mevrouw G.M. Bieger-Smith.

Tot slot dank ik vooral mijn promotores Hans Valkenburg en Bert Felkamp; zij wisten mij voortdurend te stimuleren en te motiveren om de hoofdstukken steeds verder te verbeteren en het boekje steeds meer concreet gestalte te geven. Hun vriendschap en steun reiken tot ver buiten het proefschrift.

Gedurende de verschillende stemmingen waarmee het schrijven van een proefschrift nu eenmaal gepaard gaat, is Constant steeds een morele steun geweest.

INHOUD

	Pagina
Dankwoord	
Lijst van afkortingen	
I. Inleiding	13
II. Historisch overzicht, ontwikkeling en activiteiten van de Commissie voor Reumaonderzoek TNO	15
DEEL A STANDAARD DIAGNOSE REGISTRATIE VAN REUMATISCHE ZIEKTEN	
III. Diagnoseregistraties	35
IV. Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten (SDR)	43
V. Factoren die de kwaliteit van de registratie aantasten en methodes om deze te meten	75
VI. De waarde van de registratie	87
VII. Conclusies en discussie	119
DEEL B STANDAARDISATIE VAN DE REUMASEROLOGIE	
VIII. Reumaserologie en standaardisatie	131
IX. Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie en Stichting RELARES	139
X. De reumaserologie in Nederland	145
XI. Het Nederlands Referentieserumpreparaat voor de bepaling van Reumafactoren en de Anti-perinucleaire Factor	167
XII. Conclusies en discussie	187

Samenvatting	193
Summary	199
Literatuur	205
Bijlage 1: Standaard diagnoseformulier	211
Bijlage 2: ARA-criteria voor reumatoïde arthritis	215
Bijlage 3: Criteria voor spondylitis ankylopoietica	217
Bijlage 4: Enquête reumaregistratie (1983)	219
Bijlage 5: Algemeen deel van enquête n.a.v. resultaten reumaregistratie (1980)	223
Bijlage 6: Enquête reumaserologie (1981)	225
Bijlage 7: Brief aan de deelnemers van de RELARES-proefronde (1983)	237
Curriculum vitae	239

LIJST VAN AFKORTINGEN

ANA	anti-nucleaire antistoffen
anti-RNP	anti-ribonucleaire proteïne-antistoffen
anti-ds-DNA	anti-dubbelstrengig desoxyribonucleïnezuur antistoffen
anti-ENA	antistoffen tegen extraheerbare nucleaire antigenen
anti-HIV	antistoffen tegen humaan immunodeficientievirus
APF	antiperinucleaire factor
ARA	American Rheumatism Association
ARAMIS	American Rheumatism Association Medical Information anti-streptolysine titer
AZL	Academisch Ziekenhuis Leiden
BBG	Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CCKL	Coördinatie Commissie Kwaliteitsbeheersing Laboratorium Onderzoek in de Gezondheidszorg
CLB	Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis
COTG	Centraal Orgaan Tarieven in de Gezondheidszorg
CR	Commissie voor Reumaonderzoek TNO
CREST	calcinosis, Raynaudfenomeen, oesofagitis, sclerodactilie, teleangiëctasiën
CRP	1. Commissie Reuma Publiciteit 2. C-reactive protein
CWRO	Commissie Werkplan Reumaonderzoek
DLE	discoïde lupus erythematosus
ECBS	Expert Committee on Biological Standardization
ECCLS	European Committee for Clinical Laboratory Standards
ELISA	enzym-linked immunosorbent assay
EPOZ	Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer
EULAR	European League Against Rheumatism
EUROCAT	European Registration of Congenital Anomalies and Twins
GO-TNO	Gezondheidsorganisatie TNO
HBs-Ag	Hepatitis B surface antigen
HGO-TNO	Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO
HLA	human leucocyte antigen
ICD-9-CM	Internationaal Classification of Diseases, deel 9, Clinical Modification
ICICD	International Classification of Impairments, Disabi- lities and Handicaps
IE	Internationale Eenheden
IFT	immunofluorescentietest
IKZ	Integraal Kankercentrum Zuid

IRO	Instituut voor Reumaonderzoek
IUIS	International Union of Immunological Societies
JRA	juvenile reumatoïde artritis
LE	lupus erythematosus
LFT	latexfixatietest
LVR	Landelijke Verloskundige Registratie
MCTD	mixed connective tissue disease
NBRPV	Nederlandse Bond van Reumapatiëntenverenigingen
NIVEL	Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Eerstelijns gezondheidszorg
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
NVLA	Nederlandse Vereniging van Laboratoriumartsen
NVRB	Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding (oorheen: Nederlandse Vereniging tot Rheumatiekbestrijding)
O en W	Onderwijs en Wetenschappen
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PAN	polyarteriitis nodosa
PHS	periartritis humeroscapularis
PR	polymyalgia rheumatica
PSS	progressieve systemische sclerosis
RA	reumatoïde artritis
RAWB	Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid
RELARES	Referentie Laboratorium Reumaserologie
RF	reumafactor
RGR	Raad voor Gezondheidsresearch TNO
RIVM	Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
SA	spondylitis ankylopoietica
SDF	Standaard Diagnose Formulier
SDR	Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten
SIG	Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg
SKMM	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Microbiologie
SKZL	Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuislaboratoria
SLE	Systemische lupus erythematosus
SMR	Stichting Medische Registratie
SNWLK	Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen
SOOZ	Samenwerkingsorgaan Oncologie Ziekenhuizen
TNO	Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek
VROM	Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieuhygiëne
WHO	World Health Organization
WR	Waler-Rosetest
WSRS	Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie
WVC	Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur

HOOFDSTUK I

INLEIDING

In 1971 is, op initiatief van een aantal onderzoekers op het gebied van de reumatische ziekten, door de Raad voor Gezondheidsresearch van TNO (RGR) de Commissie voor Reumaonderzoek geïnstalleerd, voluit de Commissie voor Onderzoek van Reuma en Andere Verwante Stoornissen van het Bewegingsapparaat (CR). Deze commissie heeft als opdracht het wetenschappelijk reumaonderzoek in Nederland te coördineren en te stimuleren. Ten behoeve van de CR is sinds 1976 een coördinator werkzaam, die de taken van de CR uitvoert. De auteur van dit proefschrift is sinds 1979 als coördinator reumaresearch werkzaam. Tot de meest omvangrijke en de meest succesvolle activiteiten van de CR behoren de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten, kortweg de Reumaregistratie, en de standaardisatie van de reumaserologie.

In hoofdstuk II wordt de achtergrond van het tot stand komen van deze beide activiteiten beschreven. Hierbij spelen de plaats en het functioneren van de CR uiteraard een zeer belangrijke rol en deze zullen dan ook aan bod komen. Zonder nationaal coördinatieverband zouden dergelijke landelijke programma's niet kunnen bestaan. De toekomst van de CR welke door de problemen rond de financiering van de coördinator reumaresearch en de opheffing van de RGR gedurende enige tijd onzeker is geweest komt eveneens in dit hoofdstuk aan de orde.

De reumaregistratie is tot stand gekomen omdat er voor het wetenschappelijk reumaonderzoek behoefte was aan gestandaardiseerde en centraal bewerkte patiëntgegevens. Op deze wijze zouden grotere, goed gedefiniëerde patiëntengroepen beschikbaar zijn ten behoeve van epidemiologisch onderzoek, therapieonderzoek, onderzoek naar het natuurlijk beloop van ziekten, etc. Daarnaast zou een dergelijke registratie als uitgangspunt kunnen dienen voor het tot stand komen van gestandaardiseerde ziekte-specifieke onderzoeksprotocollen. Verder biedt een dergelijke registratie inzicht in de werkzaamheden van de deelnemende reumatologen en kan een vergelijking worden gemaakt tussen verschillende reumatologische (poli)klinieken.

Deze doelstellingen kunnen pas worden verwezenlijkt indien het aantal deelnemende reumatologen zo groot mogelijk en de medewerking zo goed mogelijk is.

Een inzicht in incidentie en prevalentie van reumatische ziekten kan met behulp van deze registratie niet worden verkregen, in tegenstelling tot sommige andere ziekte-specifieke registraties zoals kanker- of leukemieregistraties. Slechts een klein deel van de mensen met reumatische klachten belandt bij de reumatoloog. Daarnaast is met name bij reumatische ziektebeelden het ondubbelzinnig vaststellen van een diagnose vaak zeer moeilijk.

In de loop van de tijd heeft de reumaregistratie een grotere

bekendheid bij onderzoekers gekregen en het gebruik ervan zal in de loop van de tijd zeker toenemen. Dit heeft geleid tot de vraag naar de gebruikswaarde van deze registratie: welke problemen op enigerlei gebied staan deelname aan de registratie in de weg? Welke problemen staan een kwaliteitsbeheersing in de weg? Bevat de reumaregistratie de gegevens die de gebruikers willen hebben? Voldoet de registratie inhoudelijk aan de gestelde eisen, met andere woorden: hoe zijn de volledigheid en de validiteit ervan? In het eerste deel van dit proefschrift (A, de hoofdstukken III t/m VII) zal worden getracht deze vragen te beantwoorden en wegen aan te geven waarlangs de reumaregistratie eventueel zou kunnen worden verbeterd.

Voor de standaardisatie van de reumaserologie is door de CR een werkgroep ingesteld, voornamelijk bestaande uit hoofden en hoofdanalisten van zes laboratoria welke de grootste zijn op het gebied van deze tests. Standaardisatie van de reumaserologie is noodzakelijk om tot een betere vergelijkbaarheid te komen van de resultaten van de gebruikte tests. Zowel de complexiteit van de technieken die hierbij worden gebruikt als de subjectiviteit van de beoordelaar speelt een grote rol bij de beoordeling van deze tests. Dit leidt tot een grote variabiliteit van de uitslagen van één test tussen verschillende laboratoria. Op de diagnostiek van reumatische aandoeningen en de schatting van de prognose kunnen dergelijke wisselende testuitslagen echter een grote invloed hebben. Ook tijdens het beloop van de aandoening is het voor de patiënt en zijn behandelend arts beter om reproduceerbare uitslagen te ontvangen. Voor het wetenschappelijk onderzoek is een betere vergelijkbaarheid eveneens van groot belang.

Uiteraard bereikt de standaardisatie pas zijn doel als degene die hier in de praktijk mee omgaat, dit ook op de juiste wijze toepast. In het tweede deel van dit proefschrift (B, de hoofdstukken VIII t/m XII) komt de vraag op welke wijze de reumaserologie in Nederland wordt verricht aan de orde en dan zal ook worden ingegaan op de vraag of en zo ja, op welke wijze standaardisatie van de reumaserologie kan worden bereikt.

HOOFDSTUK II

HISTORISCH OVERZICHT, ONTWIKKELING EN ACTIVITEITEN VAN DE COMMISSIE VOOR REUMAONDERZOEK TNO

- II.1 Ontstaansgeschiedenis
- II.2 Aanstelling coördinator
- II.3 Activiteiten en hun ontwikkeling
 - a. projectbeoordeling
 - b. diagnoseregistratie
 - c. standaardisatie reumaserologie
 - d. geneesmiddelenonderzoek
 - e. bijwerkingenregistratie
 - f. Commissie Reuma Publiciteit
 - g. inventarisatie van projecten en publicaties
 - h. bijdragen aan overig (o.a. internationaal) onderzoek
- II.4 De toekomst van de CR

II.1 Ontstaansgeschiedenis

In het verleden, tot \pm 1970 was het wetenschappelijke onderzoek op het gebied van de reumatische ziekten in Nederland vooral geconcentreerd in het Instituut voor Reumaonderzoek (IRO) te Leiden; daarnaast waren er een aantal min of meer individuele reumaonderzoekers actief, met name op de reumatologische afdelingen van de academische ziekenhuizen (Groningen, Nijmegen) en het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam. In het Instituut voor Reumaonderzoek, in 1955 gestart als Wetenschappelijk Laboratorium van de Stichting Leidse Rheumatologische Kliniek, werd op diverse gebieden fundamenteel wetenschappelijk reumaonderzoek verricht, terwijl de nauwe contacten met de afdeling reumatologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden (AZL) zorgden voor de klinische inbreng en de klinische toepassing. Onderzoek werd gedaan op pathologisch, histologisch, immunologisch en epidemiologisch gebied.

Dankzij het Praeventiefonds, dat dit instituut met deze structuur financieel geheel ondersteunde, bestonden hier voor de onderzoekers vrijwel ideale omstandigheden voor het wetenschappelijk werk. Aan het eind van de zestiger jaren verslechterde de werksfeer in dit instituut door persoonlijke conflicten zodanig, dat van een gezamenlijke inspanning ten behoeve van de reumaresearch steeds minder sprake was. De opgebouwde werkwijze, werkcontacten, de productiviteit en de know-how dreigden te gronde te gaan. In 1971 zochten de nog aanwezige onderzoekers van het IRO steun bij TNO voor de oplossing van deze problemen.

Juist een jaar tevoren was door TNO de Raad voor Gezondheids-

research (RGR) geïnstalleerd (1). Dit gebeurde op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, dr. R.J.H. Kruisinga (2). Deze Raad was opgericht om het wetenschappelijke onderzoek op het gebied van de gezondheid te coördineren, om te adviseren over de bevordering, coördinatie en eventuele initiëring van belangrijke multidisciplinaire researchprojecten, en te adviseren over het opstellen van prioriteitschema's met betrekking tot het gezondheidsonderzoek. Omdat het een (wettelijke) taak van TNO is om de bemoeienis van het Rijk ten aanzien van het natuurwetenschappelijk onderzoeksterrein te uniformeren en omdat de TNO-organisatie één van de veelzijdigst georiënteerde onderzoekinstellingen is, kwam de RGR onder TNO te vallen.

De onderzoekers van het IRO hadden een rapport opgesteld dat de geschiedenis van het instituut, van de financiering en van de taken van dit instituut beschreef (3); door de problemen die waren ontstaan zou de financiering door het Praeventiefonds worden stopgezet en daarmee zou het gehele instituut inclusief kostbare apparatuur en de opgebouwde know-how voor het reumaonderzoek verdwijnen.

In het rapport werd een plan voor een werkprogramma voor de toekomst omschreven, waarin als hoofdlijn werd aangegeven een multidisciplinaire integrale studie van de pathofysiologie van de wervelkolom en gerelateerde ziekten. Het rapport werd aan de RGR aangeboden met het verzoek om hierover een uitspraak te doen. Op grond van een eventuele gunstige uitspraak van de RGR en een adequaat geregelde financiering zou het IRO dan een instelling van de Gezondheidsorganisatie TNO (GO-TNO) kunnen worden.

De RGR besloot echter geen uitspraak te doen, omdat men het plan te weinig concreet vond; men zag liever een projectgewijze beschrijving waarin doel, duur, bemanning en financiering omschreven zouden moeten worden. (Het IRO werd hierop in 1971 officieel gesloten).

Bovendien vond de RGR het noodzakelijk dat eerst een inzicht in de huidige stand van zaken van de reumaresearch in Nederland verkregen moest worden. Hiertoe werd door dr. J. Spaander (RGR-lid) en dr. R.J. van Zonneveld (directeur van het Bureau van de RGR) een inventarisatie verricht van het reumaonderzoek. Met behulp van alle reumaonderzoekers en een hieruit geformeerde Commissie Werkplan Reumaonderzoek (CWRO) kwam deze inventarisatie gereed. Deze Commissie, onder voorzitterschap van prof. dr. J. Goslings, werkte de inventarisatie verder uit; hierbij vond tevens een beoordeling van de ingediende projecten plaats. Op deze wijze ontstond een definitief reumaonderzoeksplan met adviezen omtrent subsidiëring (4). Dit op korte termijn te realiseren plan werd begin 1972 aangeboden aan de RGR, aan andere belanghebbenden en aan financierende instanties (Overheid, Nederlandse Vereniging tot Rheumatiekbestrijding (NVRB) en Praeventiefonds).

De NVRB had reeds meegedeeld zelf te zullen blijven beslissen over hun financiële bijdragen aan het wetenschappelijk onderzoek, doch was wel zeer geïnteresseerd in de adviezen hierover van de Commissie. Later reageerden ook andere mogelijke financiers op een dergelijke wijze: men is geïnteresseerd, maar acht zich geenszins gebonden aan de adviezen van de CWRO. Wel wordt allerwege beleden dat het reumaonderzoek, gezien het belang van reuma, één van de grootste volksziekten, een

hoge prioriteit heeft. Daarnaast hanteert elke geldgever zijn eigen criteria. Eénmaal, in 1973, heeft men met bovengenoemde geldgevers om de tafel gezeten en getracht de projecten die een hoge prioriteit hadden en waarvoor financiering moest worden gevonden, onder elkaar te verdelen.

Als reactie op deze bespreking echter stelt een vertegenwoordiger van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne vast dat het ministerie van mening is dat de RGR is opgericht om de research, zoals die met het bestaande potentieel wordt uitgevoerd, te coördineren en niet om primair de behoeften aan een meer aanvullende financiering te stimuleren en te kanaliseren. Het ministerie meende dat alleen van hun zijde om de bijdrage aan de financiering kon worden gevraagd als het om "beleidsonderbouwend" onderzoek zou gaan.

Na dit eerste uitgebreide advies over de prioriteiten in het reuma-onderzoek verzocht de RGR vervolgens aan deze commissie om een middel-lange termijnplanning voor het beleid betreffende de reumaresearch op te stellen.

De NVRB die in belangrijke mate aan het wetenschappelijk reuma-onderzoek bijdraagt, vaart vanaf 1973 op het advies van de Commissie voor Reumaonderzoek. Aldus wordt de commissie sedertdien door de Nederlandse Vereniging tot Reumabestrijding als officiële adviescommissie inzake het wetenschappelijk onderzoek gezien (5).

II.2. Aanstelling coördinator

Zowel de RGR als de reumaonderzoekers waren van mening dat de Commissie voor Reumaonderzoek de volgende taken op zich moest nemen: de stimulering van het reumaonderzoek, het aangeven van richtlijnen in dit researchveld en het onderzoeken waar de potenties hiervoor liggen. Hiervoor is een regelmatige inventarisatie van alle lopende onderzoeks-projecten gewenst. Het beoordelen van subsidieaanvragen voor reuma-onderzoekprojecten is een belangrijk onderdeel hiervan. Omdat het erg veel tijd en inspanning kost om de reumaonderzoekers blijvend te motiveren voor een jaarlijkse opgave van al hun lopend onderzoek, is gekozen om zich te beperken tot coördinatie van het onderzoek dat via de subsidieaanvragen ter kennis van de CR komt. Tijdens de beraadslagingen van de CR kwam men al snel tot de conclusie dat coördinatie van het reumaonderzoek van groot belang was: hierdoor zou het mogelijk zijn om de resultaten van onderzoek te versnellen of te vergroten en de lijnen in het onderzoek zouden beter zichtbaar worden.

In 1974 kwam de CR met een gedetailleerd voorstel tot de aanstel-ling van een landelijk coördinator ten behoeve van het klinisch, radio-logisch, serologisch en therapeutisch onderzoek (6). Op deze wijze zou op gestandaardiseerde wijze meer materiaal beschikbaar komen voor het wetenschappelijk onderzoek. Er werd in dit verband dan vooral gedacht aan klinisch geneesmiddelenonderzoek, de evaluatie van therapieschema's, onderzoek naar het substraat van reumatische aandoeningen, epidemio-logisch en psychosociaal onderzoek. Voorwaarde om dit materiaal dan ook daadwerkelijk te kunnen gebruiken was dan wel dat er een goede samen-werking tussen de grote centra tot stand zou komen. De ongebondenheid

van deze coördinator zou een dergelijke samenwerking kunnen bevorderen.

Een dergelijke functionaris zou tot taak moeten hebben het tot stand brengen van ziekte-specifieke protocollen die ten behoeve van het onderzoek snel en efficiënt verwerkbaar zouden moeten zijn. Dit zou zeer ten goede kunnen komen aan patiënt-controle studies (onderzoek waarbij patiënten met een bepaalde omschreven aandoening met betrekking tot één aspect worden vergeleken met een referentiegroep; 7). Ook zou de mogelijkheid tot vergelijking met de open bevolking vele gegevens waardevoller maken. Daarnaast zou deze coördinator als secretaris voor de CR moeten fungeren. In eerste instantie zou voor dit werk een arts (met onderzoekservaring) moeten worden aangesteld en er zou secretariële bureauondersteuning moeten worden gevonden; in tweede instantie zou dan, voornamelijk ten behoeve van het geneesmiddelenonderzoek, een tweede functionaris moeten worden aangesteld. Nadat met deze opzet in principe de CR, de RGR, TNO en het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne akkoord gingen, duurde het nog tot 1976 voordat er overeenstemming was over de plaats van de coördinator en de financiële regelingen; daarna kon de heer J.M.A. Penders, arts, als coördinator bij de RGR worden aangesteld. Het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne had voor twee jaar een subsidie hiervoor beschikbaar gesteld. Het was echter vanaf het begin al duidelijk dat bovengenoemde taken niet in twee jaar zouden kunnen worden verwezenlijkt, maar dat een coördinerende functie in principe permanent zou moeten zijn. Dit betekende dat er in 1978 opnieuw moest worden onderhandeld over de financiering van de reumaresearchcoördinatie. Hierbij bleek dat de dubbelfunctie van de toenmalige voorzitter van de RGR, die tevens secretaris-generaal van het ministerie was, eerder een belemmering voor een vlotte overeenstemming tussen de partijen was dan een voordeel. In zijn hoedanigheid als secretaris-generaal nam hij ten opzichte van TNO namelijk steeds een ander standpunt in dan als voorzitter van de RGR.

Het ministerie was niet bereid om langer bij te dragen in de kosten voor de reumaresearchcoördinator, tevens was dit ministerie van mening dat TNO de RGR niet verder zou moeten uitbreiden en deelde mee dat het ten behoeve van de RGR géén extra geld ter beschikking zou krijgen. De RGR zelf was van mening dat een coördinator voor het wetenschappelijk reumaonderzoek een noodzakelijke en zinvolle zaak was. Wel werd er door de RGR steeds aangedrongen op de ontwikkeling van een visie van de CR op de reumaresearch in Nederland. De taken van de coördinator zouden hierop moeten aansluiten. In 1980 verscheen deze visie (8) van de hand van de toenmalige voorzitter van de CR. Hierin worden als belangrijkste coördinatietaken genoemd:

- verdere ontwikkeling van de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten;
- standaardisatie van de reumaserologie;
- standaardisatie van het fysisch-diagnostisch gewrichtsonderzoek;
- registratie van bijwerkingen van nieuwe antireumatica.

Met betrekking tot het geneesmiddelenonderzoek bleek het niet mogelijk binnen de CR tot een beleidslijn te komen. Noch de farmaceutische

industrie, noch de individuele reumatologen waren bereid om hun onderlinge band te verbreken ten gunste van een landelijke coördinatie door de CR. De CR zelf was niet in staat activiteiten in deze richting te ontwikkelen. Het uitblijven van verdere financieringsmogelijkheden voor de coördinator en het gebrek aan beleid met betrekking tot het geneesmiddelenonderzoek waren voor de toenmalige coördinator, de heer Penders, de redenen voor zijn vertrek. Geconfronteerd met deze nieuwe situatie werd er toch een oplossing voor de financiering gevonden. De NVRB was bereid om een belangrijk deel van de salariskosten voor de coördinator voor zijn rekening te nemen, en de Stichting Referentie Laboratorium Reumaserologie (RELARES), welke was opgericht op instigatie van Dr. J. Spaander, Directeur-Generaal van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid was eveneens in staat een deel van de salariskosten te dragen. TNO bleek toen bereid om het resterende deel van de kosten voor de reumacoördinatie op zich te nemen. En wederom kon binnen het bureau van de RGR een arts als coördinator worden aangesteld.

II.3 Activiteiten van de CR en hun ontwikkeling

Voor de coördinatie en de stimulering van het wetenschappelijk reumaonderzoek heeft de Commissie voor Reumaonderzoek een aantal initiatieven ontwikkeld. Sommige daarvan zijn succesvol geweest, andere zijn niet van de grond gekomen of bleken in de loop van de tijd niet doeltreffend. Hieronder volgt een beschrijving van deze activiteiten en in het kort wordt vervolgens aangegeven in hoeverre er resultaten zijn bereikt of in hoeverre er aan de doelstelling wordt beantwoord.

a. projectbeoordeling

Een van de hoofdtaken van de CR is het aangeven van richtingen waarin het reumaonderzoek zou moeten plaatsvinden. Het doel hiervan is dat het voor de overheid en andere beleidsuitvoerders en financierende instanties onweerlegbaar duidelijk zou moeten zijn waar stimulatie gewenst is en waarvoor fondsen beschikbaar moeten worden gesteld. In dit kader is de functie van officieel wetenschappelijk adviesorgaan voor de Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding van groot belang. Jaarlijks worden subsidieaanvragen beoordeeld en wordt voor nieuw te starten projecten een prioriteitsvolgorde vastgesteld. Deze jaarlijkse beoordeling verschaft aan subsidiërende instellingen een duidelijk en concreet advies voor wat betreft de financiering van het wetenschappelijk reumaonderzoek.

Een direct antwoord aan de RGR en aan de overheid op de vraag naar het aangeven van richtlijnen voor het wetenschappelijk onderzoek is nooit gegeven. De CR heeft zich steeds op het standpunt gesteld dat de initiatieven voor onderzoek vanuit de onderzoekers zelf moeten komen, omdat deze het best in staat zijn de (internationale) ontwikkeling op de voet te volgen. Bovendien is zij van mening dat het aangeven van richtlijnen weinig zinvol is wanneer er onvoldoende financiële middelen of onvoldoende opgeleide en geïnteresseerde onderzoekers beschikbaar zijn

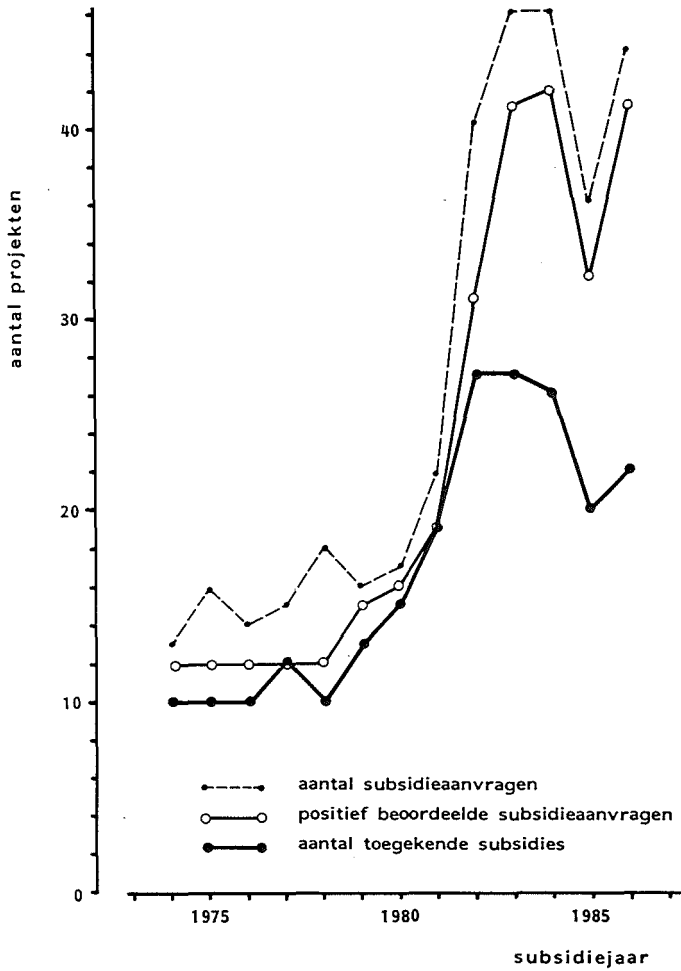
om deze op te volgen.

Wel vond de CR het nuttig om aangeboden onderzoek te beoordelen en een prioriteit hiervan vast te stellen; men stelde aldus jaarlijks een advies op ten behoeve van financierende instellingen. Doordat de CR een onafhankelijke positie had ten opzichte van deze instellingen was het mogelijk om deze adviezen aan de voor een bepaald project geschikte financier aan te bieden. In de praktijk echter bleek meer dan 90% van het beschikbare geld van de Nederlandse Vereniging voor Reuma-bestrijding te komen. Deze vereniging beschouwt de CR blijkbaar als haar officiële wetenschappelijke adviescommissie (5).

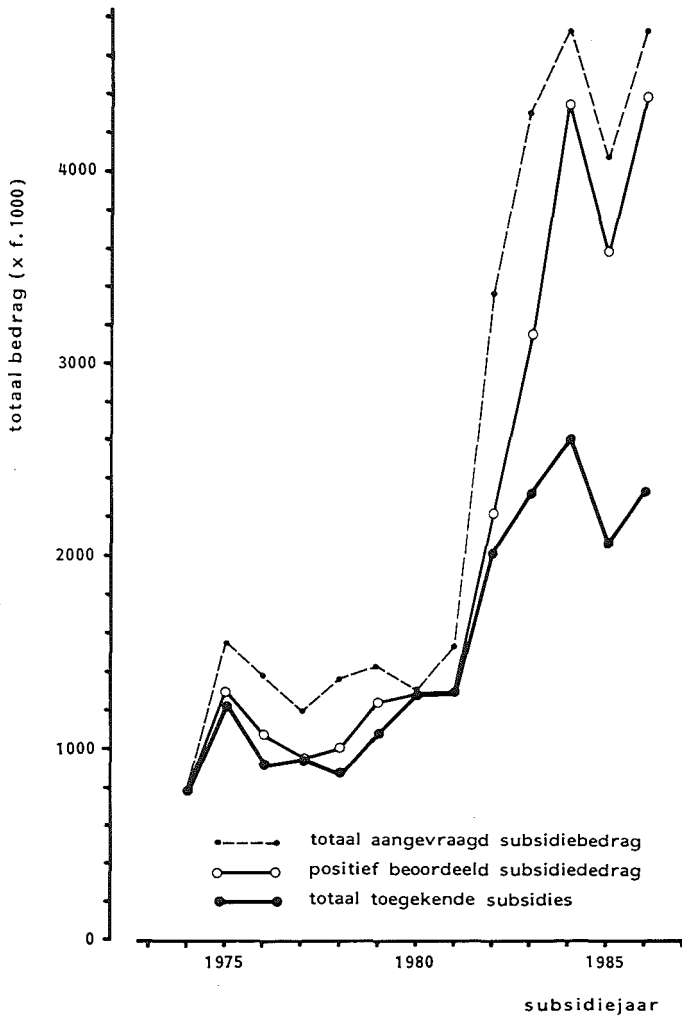
Het aantal projecten dat aan de CR ter beoordeling is aangeboden is in de loop der jaren aanzienlijk toegenomen (fig. II.1 en 2). In 1981 heeft de CR op eigen initiatief onderzoekers opgeroepen tot het indienen van subsidieaanvragen. Dit heeft tot een sterke stijging geleid van het aantal ingediende projecten zoals is te zien in deze figuren. Deze sterke stijging bleef de jaren erna niet gehandhaafd, terwijl drie jaar na deze oproep het aantal iets daalde, omdat de projecten welke voor 1982 waren ingediend, waren afgelopen. Over het geheel genomen is echter een toename duidelijk zichtbaar. Behalve de gestegen belangstelling voor de reumatische ziekten als onderwerp van onderzoek, zullen hieraan de verminderde mogelijkheden van de universiteiten ongetwijfeld hebben bijgedragen. Ondanks een absolute stijging van de financiën, beschikbaar voor het wetenschappelijk onderzoek, is het percentage projecten dat kan worden gefinancierd, gedaald (tabel II.1).

Tabel II.1 Aantal projecten waarvoor via de CR subsidie is aangevraagd (a), aantal positief beoordeelde projecten (b), in percentages van a) en aantal gefinancierde projecten (c, in percentages van b).

	a	b	c
1974	13	12 (92%)	10 (83%)
1975	16	12 (75%)	10 (83%)
1976	14	12 (86%)	10 (83%)
1977	15	12 (80%)	12 (100%)
1978	18	12 (67%)	10 (83%)
1979	16	15 (94%)	13 (87%)
1980	17	16 (94%)	15 (94%)
1981	22	19 (86%)	19 (100%)
1982	40	31 (78%)	27 (87%)
1983	46	41 (89%)	27 (66%)
1984	46	42 (91%)	26 (62%)
1985	36	32 (89%)	20 (63%)
1986	44	41 (93%)	22 (54%)



Figuur II.1 Aantal projecten waarvoor via de CR subsidie is aangevraagd welke positief zijn beoordeeld en daadwerkelijk zijn gefinancierd.



Figuur II.2 Totaal via de CR aangevraagd, door de CR geadviseerd en daadwerkelijk toegekend subsidiebedrag.

PROJECTBEOORDELING COMMISSIE VOOR REÛMAONDERZOEK TNO (CR)

1. De projecten dienen v66r 15 maart bij de coördinator te worden ingediend.
2. Elk nieuw project wordt naar twee van de stem-hebbende CR-leden toegezonden; deze zijn niet bij de hen toegezonden projecten betrokken, maar hebben wel een speciale deskundigheid ten aanzien van deze projecten.
3. Deze CR-leden bekijken bij de hen toegezonden aanvragen of aanvullingen, verbeteringen en/of toelichtingen noodzakelijk zijn en melden dit de coördinator.
4. De coördinator brengt deze vragen schriftelijk aan de projectleiders over.
5. Binnen twee weken dienen deze vragen door de projectleiders te zijn beantwoord.
6. Hierna worden de projecten door de coördinator ingedeeld in onderzoeksgebieden en, inclusief de reeds gestelde vragen en de antwoorden hierop, aan alle CR-leden toegezonden.
7. Alle leden van de commissie met stemrecht beoordelen alle projecten, ook de door henzelf ingediende projecten en die projecten waar zijzelf sterk bij betrokken zijn.
8. Betreffende de lopende projecten geeft men aan of continuering wel of niet moet plaatsvinden.
9. De nieuwe projecten worden eerst beoordeeld op de technisch-wetenschappelijke criteria a, b, c, d, en e; men kan dit positief of negatief waarderen. Daarna worden alle projecten uitsluitend op de criteria f, g, h, en i beoordeeld. Men geeft de projecten hiervoor een cijfer variërend van 0-10 (0= laagste en 10= hoogste beoordeling). Ook indien men een project op de criteria a t/m e negatief heeft beoordeeld, dient een cijfer te worden gegeven (zodet een cijfer beschikbaar is ala de totale CR het project technisch-wetenschappelijk toch positief beoordeelt).
10. Tijdens de vergadering worden de projecten per stuk besproken, waarbij de projecten uit één onderzoeksgebied steeds achtereenvolgens aan de orde komen. De vergadering stelt per project vast of een project voor de criteria a t/m e positief of negatief wordt beoordeeld. Na een positief oordeel geeft elk lid na deze bespreking weer een cijfer (voor de criteria f t/m i). De op de technisch-wetenschappelijke criteria negatief beoordeelde projecten worden uiteraard niet becijferd.
11. De uiteindelijke beoordeling wordt gevormd door het gemiddelde van de v66r en tijdens de vergadering gegeven cijfers. Bij deze berekening wordt het hoogste en laagste cijfer voor elk project buiten beschouwing gelaten. (wanneer dit hoogste en laagste cijfer meerdere malen is gegeven, wordt dit slecht éénmaal buiten beschouwing gelaten).
12. Deze eindcijfers bepalen de volgorde in de prioriteitenlijst binnen een onderzoeksgebied.
13. Men doet suggesties voor de instanties waarbij het beste een aanvraag voor subsidiering kan worden ingediend.

CRITERIALIJST

- a. Is de keuze van de methodologie juist?
- b. Is de experimentele benadering van het probleem juist?
- c. Is de expertise (niveau projectleider, reputatie instituut) voldoende aanwezig?
- d.
 - i. Is de vraag voor personeel en/of materialen juist in verhouding tot aard en hoeveelheid van de werkzaamheden?
 - ii. Is de aangevraagde apparatuur juist in verhouding tot de looptijd van het project?
 - iii. Zijn de reiskosten een wezenlijk onderdeel van het werkplan?
- e. Zijn de organisatorische condities voldoende te achten, m.a.w. valt te verwachten dat het onderzoek binnen de geraamde tijd voltooid wordt?
- f.
 - i. Hoe is de relevantie voor het reumsonderzoek?
 - ii. Valt het onderzoek qua onderwerp in een preferentiegebied?
- g. Hoe is de originaliteit van het project?
- h. Hoe is de aansluiting bij bestaande research-activiteiten op nationaal of internationaal niveau (geen dubblure)?
- i. Hoe is de toepassingsverwachting van het te behalen resultaat?

De beoordelingsprocedure heeft eveneens een ontwikkeling doorgemaakt. Omdat steeds meer de beschikbare financiën de beperking vormden voor het te verrichten onderzoek is het van belang om een zo gedifferentieerd mogelijk systeem te gebruiken. Aanvankelijk werden er per project drie beoordelingen gegeven door elk CR-lid, te weten voor de aspecten wetenschappelijk belang, wetenschappelijk niveau en maatschappelijk belang, waarbij de beoordeling kon bestaan uit A (hoog), B (midden), of C (laag). Ter vergadering werd hiermee een prioriteiten- volgorde vastgesteld. Deze prioriteiten- volgorde werd vervolgens aangepast aan in de discussie naar voren komende feiten en andere factoren zoals geografische spreiding. Het aantal jaarlijks nieuw te starten projecten lag in deze tijd rond de zes en was dus te overzien.

In 1977 is besloten om projecten niet langer dan drie jaar te laten duren (waarbij wel elk jaar betreffende continuering van de financiële steun een herbeoordeling dient plaats te vinden). De huidige beoordelingsprocedure wordt omkaderd op pagina 23 beschreven.

Nadat de definitieve beoordeling heeft plaatsgevonden zijn er geen mogelijkheden voor de indieners om tegen het advies van de CR in beroep te gaan. Het percentage goedgekeurde projecten is hoog (tabel II.1).

Hoewel de adviezen van de CR aan allerlei financiële instellingen kunnen worden aangeboden, is, zoals eerder is vermeld, steeds meer dan 90% bij de NVRB terecht gekomen. Het bestuur van deze vereniging beslist naar aanleiding van deze adviezen over toekenning van subsidie. In het algemeen worden de adviezen van de CR door deze vereniging opgevolgd. Omdat het bestuur echter van mening was onvoldoende inzicht te hebben in de wijze waarop de prioriteiten tot stand kwamen, ontstonden er problemen met betrekking tot de vraag wat de status was van het advies van de CR. De positie van de CR ten opzichte van de NVRB met betrekking tot het wetenschappelijk onderzoek bleek onvoldoende duidelijk vastgelegd. Na uitvoerige discussies hierover werd besloten dat steeds een van de bestuursleden naast de medisch adviseur, welke namens de NVRB toehorend lid van de CR is, de commissie- vergaderingen bijwoont. Op deze wijze wordt gepoogd om eventuele mis- verstanden en onduidelijkheden in een vroeg stadium op te lossen.

Projecten waarover de CR aan andere financiers adviseert, worden veelal door hen nog eens door een eigen wetenschappelijke advies- commissie beoordeeld. Hierbij blijkt dat dit kan leiden tot een geheel andere keuze door dergelijke financiers, hetgeen vaak te maken heeft met het aandachtsveld van de betreffende instelling.

Van buiten het onderzoeksveld (overheid, fondsen, politici, patiënten) komen van tijd tot tijd verzoeken om meer richting te geven aan het onderzoek dan alleen een prioriteiten- volgorde van ter subsidiëring aange- boden onderzoeksplannen. Het argument van de CR dat zij dit niet zinvol vindt, wordt door hen niet begrepen en gezien als een incompetentie van een dergelijke commissie, of men trekt hieruit de conclusie dat de resul- taten van het reumaonderzoek niet zó hoopvol zijn dat een richting kan worden aangewezen die ten volle gesteund en gestimuleerd moet worden. Het is evenwel de vraag of er binnen de CR niet zoveel verschillende

opvattingen over de te stimuleren richtingen van het reumaonderzoek leven dat het onmogelijk zou kunnen zijn een plan te leveren. Een commissie als deze zou zich echter buiten de onderzoekswereld een betere naam verschaffen als zij wel tot een plan zou kunnen komen. Dit hoeft dan uiteraard geen gedetailleerd plan te zijn. Hierin zou bijvoorbeeld aangegeven kunnen worden welke reumatische aandoeningen de grootste prioriteit hebben, welke onderzoeksvormen het probleem het beste benaderen of van welke kant men de ziekte dient te bestuderen; ook zou men kunnen aangeven hoe beschikbare gelden percentagegewijs zouden kunnen worden verdeeld over verschillende deelgebieden, bijv. fundamenteel onderzoek, klinisch onderzoek, epidemiologisch onderzoek en sociaal wetenschappelijk onderzoek. Onderzoekers zouden zich dan aan zo'n beleidsplan kunnen aanpassen, mede omdat dit een subsidiëring van hun projecten dichterbij kan brengen. Het aanzien van het reumaonderzoek in Nederland zou door een dergelijk plan kunnen worden verbeterd. Men mag van deze groep van meest prominente Nederlandse reumaonderzoekers verwachten dat zij, het gehele veld overziend en eigen belangen opzij schuivend, op deze vragen een antwoord zou moeten kunnen geven. In dit kader zou ook een officiële reactie op het rapport van de Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid (RAWB) kunnen passen (9). In dit rapport, "Prioriteiten in het gezondheidsonderzoek" wordt geconcludeerd dat de reumatologie als onderzoeksveld in Nederland zwak is ontwikkeld. Men acht verhoging van steun voor dit gebied onder bepaalde voorwaarden gewenst. De RAWB noemt vooral de immunologie en de orthopedie als richtingen welke voor stimulering in aanmerking zouden moeten komen. Naar aanleiding van dit rapport en van de opvatting dat meer aandacht nodig is voor de chronische, niet-levensbedreigende ziekten die de kwaliteit van het leven aantasten hebben zowel de minister van Onderwijs en Wetenschappen (O en W) als de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (WVC) plannen ontwikkeld om het reumaonderzoek te stimuleren (10). Dit heeft reeds geleid tot een zeer concreet omschreven onderzoeksplan voor de reumatische ziekten voor de komende vijf jaar (11). Daarnaast ontwikkelt het ministerie van WVC nog afzonderlijke plannen ten behoeve van de reumabestrijding; hierin zal ook het wetenschappelijk reumaonderzoek een rol spelen. Het bestuur van de NVRB heeft tenslotte zelf het initiatief genomen tot een stimuleringsbeleid voor het wetenschappelijk onderzoek van de psychosociale aspecten van reumatische ziekten.

In al deze ontwikkelingen heeft een visie van de CR nauwelijks een rol kunnen spelen, omdat zij niet tot stand is gekomen.

b. diagnoseregistratie

Om meer en gestandaardiseerd patiëntenmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek ter beschikking te verkrijgen is door de CR een diagnose registratiesysteem ontwikkeld. Dit is in 1978 van start gegaan. Met behulp van standaardformulieren is door een groot aantal reumatologen de diagnose van hun patiënten geregistreerd; de centrale verwerking plaats van deze formulieren vindt plaats op de computer van het Instituut Epidemiologie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. In

1984 waren er 28 registrerende artsen; de belangstelling om van de geregistreerde gegevens gebruik te maken ten behoeve van onderzoek neemt langzaam toe. De registratie kent vele problemen van verschillende aard.

Deel A van dit proefschrift gaat dieper in op de doelstellingen, de resultaten en de kwaliteit van de registratie.

c. standaardisatie reumaserologie

Ten behoeve van de landelijke standaardisatie van reumaserologische bepalingen, noodzakelijk om te komen tot vergelijkbare resultaten van deze tests, is op initiatief van de CR een Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie opgericht (WSRS). De activiteiten van deze werkgroep zijn ondergebracht in de Stichting Referentie Laboratorium Reumaserologie (RELARES). De werkgroep is met een programma gekomen waarvan één onderwerp vrijwel is afgerond en andere in ontwikkeling zijn. Een Nederlands Referentieserumpreparaat voor de bepaling van Reumafactoren en de Antiperinucleaire Factor is bereid, op het WHO-serum geijkt, in Nederland uitgetest en de verspreiding ervan is mogelijk gemaakt. Deel B van dit proefschrift behandelt deze activiteiten uitvoerig.

d. geneesmiddelenonderzoek

Met betrekking tot het geneesmiddelenonderzoek heeft de CR steeds op het standpunt gestaan dat het in vele gevallen alleen dan mogelijk is om voldoende resultaten te behalen, wanneer dit onderzoek op grote, dat wil zeggen landelijke schaal ter hand wordt genomen. Een landelijke, gecoördineerde opzet zou het mogelijk moeten maken meer en beter geselecteerde patiënten aan dergelijk onderzoek te laten deelnemen. Om een beleidslijn op te stellen ten aanzien van onderzoeksprotocollen, het vinden van meewerkende reumatologen, de controle en het toezicht op dergelijk onderzoek, werd in 1974 een subcommissie klinische geneesmiddelenbeproevingen ingesteld. Men verwachtte dat farmaceutische industrieën graag het advies over het geneesmiddelenonderzoek van de CR zouden willen vernemen. In de loop van de volgende jaren bleek dat de farmaceutische industrie enerzijds wel was geïnteresseerd om in samenwerking met de CR te komen tot een voldoende aantal participerende reumatologen en patiënten, anderzijds niet bereid was om in een vroeg stadium overleg te plegen over het te volgen protocol. Men kwam in het algemeen pas bij de CR wanneer het onderzoeksplan al gereed was. Daarnaast waren reumatologen die door de industrie waren benaderd voor een geneesmiddelenonderzoek, zelf in het algemeen evenmin bereid om de CR bij dit onderzoek te betrekken. Tenslotte is ook de belangstelling van de CR voor een daadwerkelijke bijdrage aan het geneesmiddelenonderzoek gering geweest. In de periode 1974-1980 werd acht maal door een farmaceutische industrie om een of andere medewerking gevraagd, slechts éénmaal is deze gegeven. Dit betrof de landelijke coördinatie van een onderzoek naar de werking en de bijwerkingen van Levamisole bij reumatoïde artritis, dat onder auspiciën van de European League Against Rheumatism (EULAR) werd uitgevoerd. De andere zeven

verzoeken werden door dede CR vooral afgewezen omdat de CR het te onderzoeken geneesmiddel niet van groot belang vond.

Dergelijk onderzoek behoort eigenlijk onafhankelijk van geneesmid- delenproducenten plaats te vinden. Op dit moment beschikt de CR echter niet over de middelen om het klinisch-farmacologisch onderzoek op een wetenschappelijk verantwoorde, onafhankelijke wijze te laten uitvoeren.

e. bijwerkingenregistratie

Op initiatief van de EULAR en de hieronder ressorterende Standing Committee of International Clinical Studies Including Drug Control zijn enkele internationale registraties van bijwerkingen van antireumatica tot stand gekomen. Met behulp van de CR en de coördinator reumaresearch trachtte dr. A. Kay, die belast was met de uitvoering van deze registraties, tot een zo groot mogelijke Nederlandse deelname te komen. Dit geschiedde in samenwerking met het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (BBG) van het voormalige Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Dankzij een gezamenlijke inspanning trachtte men te komen tot:

1. een intensivering van de gebruikelijke meldingen aan het BBG door reumatologen, met name betreffende ernstige of fatale bijwerkingen van alle antireumatica;
2. een gedetailleerde melding van bijwerkingen van penicillamine en Levamisole, wanneer deze voor reumatische aandoeningen waren voorgescreven;
3. de registratie van bijwerkingen van immuno-suppressiva bij patiënten met reumatische ziekten.

Met betrekking tot de eerst genoemde registratie bleef echter een toename van het aantal meldingen uit: in het tweede halfjaar van 1977 werden op het BBG 10 meldingen van reumatologen ontvangen (in totaal worden er jaarlijks ongeveer 800 meldingen gedaan). Aan de tweede registratie, de ernstige bijwerkingen van penicillamine en Levamisole, waarvoor alleen de grotere reumatologische centra in Nederland werden aangeschreven, werd na bemiddeling door de coördinator door zes Nederlandse reumatologen bijgedragen. Dit project is inmiddels afgerond. Aan de derde registratie wordt door enkele reumatologen nog steeds deelgenomen. Verschillende patiënten worden inmiddels al enige jaren vervolgd.

f. Commissie Reuma Publiciteit

Op initiatief van de Nederlandse Bond van Reumapatiëntenverenigingen (NBRPV) is een Commissie Reuma Publiciteit (CRP) opgericht, om meer algemeen bekendheid te geven aan de resultaten van het wetenschappelijk reumaonderzoek. Deze bond heeft al vanaf het begin van haar oprichting in 1979 bij de CR aangedrongen op het streven naar publiciteit (buiten de vakpers) voor de resultaten van het reumaonderzoek. Dit streven moet worden gezien in het kader van het streven naar meer publiciteit ten behoeve van reumatische ziekten in het algemeen en het verwerven van meer belangstelling en van meer financiële middelen, bijvoorbeeld van de kant van de overheid voor de reumaresearch. Ook vele reumapa-

tiënten aan wie regelmatig wordt gevraagd mee te werken aan een wetenschappelijk onderzoek horen zelden de resultaten hiervan; voor hen is publiciteit over het reumaonderzoek eveneens van belang. In 1981 werd hiertoe de Commissie Reuma Publiciteit (CRP) opgericht, waarin vertegenwoordigers van de CR, van de NBRPV, van de NVRB en enkele journalisten zitting namen. De volgende werkwijze werd afgesproken: er zou moeten worden gezorgd voor een reeks voor de leek leesbare artikelen van bepaalde onderzoeksprojecten die via het kanaal van TNO (In- en Externe Communicatie TNO) als informatie aan journalisten van de algemene pers, kranten, tijdschriften, radio en tv-programma's zouden worden rondgezonden, bijvoorbeeld naar aanleiding van een promotie of een symposium. Aan een aantal onderzoekers is gevraagd om hun onderzoek in gewoon Nederlands te beschrijven. Dit leverde enkele geschikte verhalen op, maar ook een aantal die zich nog niet als zodanig leenden voor publicatie in een krant of weekblad. Enkele van de meer geschikte artikelen werden rondgezonden. De reactie hierop is echter tamelijk gering geweest. Mede omdat er binnen de CRP geen echte mogelijkheden zijn om zelf artikelen te schrijven of te redigeren en hierin een grote productie te behalen, zijn er van deze activiteit op korte of middellange termijn geen resultaten te verwachten. De CRP heeft om deze reden haar activiteiten dan ook voorlopig opgeschort.

g. inventarisatie van projecten en publicaties

Ten behoeve van een goede coördinatie is uiteraard een regelmatige inventarisatie van onderzoeksprojecten en de resultaten hiervan (wetenschappelijke publicaties) van groot belang. Na de eerste grote inventarisatie voorafgaand aan de oprichting van de CR, zou dit vijfjaarlijks moeten geschieden. In 1981 heeft wederom een dergelijke inventarisatie plaatsgevonden. Incidenteel is deze inventarisatie toegezonden aan belangstellenden, maar een actief coördinatiebeleid aan de hand hiervan is niet gevoerd. Omdat de CR zich vooral concentreert op die projecten waarvoor een subsidieaanvraag wordt gedaan en binnen deze projecten ook een eventuele coördinatie tot stand tracht te brengen, lijkt de vraag gewettigd of de inspanning ten behoeve van een (vrijwel) volledige inventarisatie van het lopend onderzoek opweegt tegen de voordelen ervan. De voordelen van een dergelijke inventarisatie zijn: inzicht in dit gebied voor buitenstaanders, mogelijkheden tot het geven van gerichte informatie hierover aan onderzoekers die een ander gebied betreden of van richting veranderen, uitbreiding van het inzicht en mogelijkheden tot een verdergaande coördinatie door de CR. Het lijkt zinnig dat de CR vaststelt hoe zij een coördinatiebeleid dat verder gaat dan de bemoeienis met alleen projecten welke via de CR worden gefinancierd, gestalte denkt te geven. Voor het tot stand komen van een beleidsvisie voor het reumaonderzoek is een volledig inzicht in het reumaonderzoek echter een belangrijke voorwaarde.

h. bijdragen aan overig (o.a. internationaal) onderzoek

Waar voor een concreet project de bijdrage van meerdere reumatologische centra nodig is, tracht de CR hierin een coördinerende functie te vervullen. Een aantal malen is in dit kader hulp gevraagd voor onderzoek dat zich uitstrekte over meerdere centra of waarvoor meer patiënten nodig waren dan er in één centrum beschikbaar waren. Voorbeelden hiervan zijn:

- verzoek aan enkele reumatologen om patiënten ten behoeve van een onderzoek naar de relatie tussen seronegatieve artritis en psoriasis: dit leverde enige patiënten op;
- verzoek aan enkele reumatologen om patiënten ten behoeve van een onderzoek naar fenylbutazon en spondylitis ankylopoietica: enkele patiënten;
- poging om de evaluatie van handchirurgie in enkele centra te coördineren: een samenwerking is niet tot stand gekomen;
- verzoek aan enkele reumatologen om patiënten ten behoeve van een onderzoek bij jichtpatiënten: enkele patiënten;
- medewerking bij de coördinatie van een landelijk onderzoek naar het effect van plasmaferese bij SLE;
- verzoek om gegevens van patiënten met amyloidose beschikbaar te stellen ten behoeve van een onderzoek;
- verzoek om gegevens van patiënten met een recidiverende polychondritis beschikbaar te stellen ten behoeve van een onderzoek;
- verzoek om biopsiën van levers of nieren van met goud behandelde RA-patiënten ten behoeve van een onderzoek naar de invloed van zware metalen op deze organen;
- verzoek om medewerking aan een internationaal onderzoek naar de relatie tussen RA, zwangerschap en α -glycoproteïne;
- verzoek om gegevens van patiënten met een M. Still ten behoeve van een onderzoek;
- verzoek om gegevens van patiënten met het syndroom van Felty ten behoeve van een onderzoek.

II.4 De toekomst van de CR

Het voortbestaan van de CR is de afgelopen jaren enige malen bedreigd geweest: door de in II.2 genoemde ontwikkelingen rond de financiering van een coördinator en door de opheffing eind 1982 van de RGR. De toenmalige minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne heeft bij deze opheffing aan TNO verzocht de CR als zelfstandige commissie onder de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek van TNO (HGO-TNO) te laten functioneren in verband met de permanente coördinerende functie van de CR. De Raad van Bestuur van TNO besloot dit verzoek in te willigen, waarbij werd toegezegd dat vanaf 1988 een budget van f 200.000,= aan de commissie ter beschikking zou worden gesteld op voorwaarde dat de NVRB en de Stichting RELARES tot die tijd hun financiële bijdragen zouden handhaven.

Bij de discussies rond het voortbestaan dient uiteraard het bestaansrecht aan de orde te worden gesteld.

Hoewel de CR niet voldoet aan een van haar belangrijkste opdrach-

ten, de ontwikkeling van een onafhankelijke visie op het reumaonderzoek in Nederland, zijn er activiteiten geweest die van groot belang zijn voor dit onderzoek en welke door de CR goed zijn uitgebouwd.

Met de beoordeling van wetenschappelijke onderzoeksprojecten is door de CR een grote ervaring opgebouwd. In de huidige procedure worden projecten eerst op wetenschappelijke criteria getoetst, daarna worden door de commissie de wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie met betrekking tot de reumatische ziekten vastgesteld. Door de NVRB, de belangrijkste financier van het reumaonderzoek, worden de aldus tot stand gekomen adviezen meestal opgevolgd. De positie van de commissie als adviserend orgaan voor de NVRB is hierbij echter officieel nooit duidelijk vastgesteld, ondanks het feit dat zij in de jaarverslagen wel als officiële functionerende adviescommissie wordt beschreven (5). Deze onduidelijkheid maakte het mogelijk dat de NVRB zich kon voorstellen, toen er tussen de NVRB en de CR zich een verschil van opvatting voordeed over de beoordelingsprocedure en de hieruit resulterende prioriteitenlijst, om naast de CR een eigen wetenschappelijke adviescommissie te benoemen. Hierdoor zouden de verantwoordelijkheden van de CR aanzienlijk worden teruggebracht. Na een uitvoerige correspondentie en enkele gesprekken konden de verschillen van inzicht worden verminderd en bleef de taak omtrent de advisering over de subsidiëring van wetenschappelijk onderzoek voor de CR behouden.

Een formele vaststelling van de positie van de CR ten opzichte van de NVRB met een omschrijving van haar taken is een voorwaarde om deze goed te kunnen uitvoeren. Bij problemen kan dan vanuit deze positie naar constructieve oplossingen worden gezocht.

Andere financierende instellingen hebben zich tot nog toe helaas weinig bereid getoond om op advies van de CR tot subsidiëring van een onderzoeksproject over te gaan. Daarvoor moet eerst weer de eigen beoordelingsprocedure worden gevolgd, waarin het advies van de CR geen rol speelt.

Met betrekking tot twee van de overige activiteiten, de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten en de standaardisatie van de reumaserologie, zijn resultaten bereikt welke zonder de CR niet tot stand zouden zijn gekomen. De commissie met leden uit alle geledingen van de reumatologie en het reumaonderzoek, en de onafhankelijkheid van de coördinator zorgden er in beide gevallen voor dat men bereid was gegevens te verstrekken en te laten verwerken waarmee verschillende onderzoekers afkomstig van andere afdelingen of instituten studies konden verrichten (de reumaregistratie) of van waaruit een landelijk standaardisatieprogramma kon worden ontwikkeld (reumaserologie).

Deze onderwerpen rechtvaardigen tenminste een tijdelijk bestaan van een dergelijke commissie. Vanuit vooral niet-wetenschappelijke kringen, de overheid, patiëntenverenigingen en de NVRB wordt steeds meer de verwachting uitgesproken dat de CR zich uitspreekt over het reumaonderzoek in de toekomst. In het verleden is door de commissie geen uitgesproken visie hierover tot stand gebracht. Wanneer het uitbrengen van een dergelijke visie geen enkele consequentie heeft en er geen mogelijkheden zijn om deze concreet gestalte te geven, lijkt het weinig zinvol een dergelijke visie te ontwikkelen. In de praktijk blijkt het omgekeerde:

wanneer de belangstelling voor de reumaresearch ontstaat en men deze zou willen gaan steunen, is het ontbreken van een reeds ontwikkelde visie bij een bestaande en daartoe geëigende commissie reden om zelf een dergelijk plan te gaan ontwikkelen, al dan niet met de hulp van enkele individuele adviseurs. Ook binnen de CR begint deze gedachte veld te winnen. Het is daarvoor noodzakelijk dat de tegenstellingen binnen de commissie worden overbrugd. Deze tegenstellingen worden deels bepaald door het belang van het eigen onderzoek van de leden zelf. Sommige CR-leden zijn meer afhankelijk van hun positie als CR-lid dan anderen: voor met name de klinische hoogleraren geldt dat het voor hen gemakkelijker is om ook buiten de CR om steun en aandacht voor hun onderzoek te verkrijgen dan voor de CR-leden uit een minder direct patiëntgebonden specialisme. De laatsten zullen daarom meer bereid zijn zich in te spannen voor een grotere invloed van de CR op het reuma-onderzoek in Nederland. Voor een ander deel kunnen problemen binnen een dergelijke commissie ook worden bepaald door persoonlijke factoren. Een regelmatige verandering van de samenstelling is daarom noodzakelijk.

Het reumaonderzoek is meer gebaat bij de ontwikkeling van een beleid door een brede commissie en vervolgens een stimulering van dit beleid, dan bij een stimulering van een aantal onderzoeksprojecten waarover door een of meerdere individuele reumaonderzoekers is geadviseerd. Het ziet er echter naar uit dat als reactie op de laatste ontwikkelingen, beschreven in 11.3.a., de CR in staat zal zijn met een gezamenlijke visie naar buiten te kunnen komen. Een dergelijke visie, de aanpassing ervan aan de wetenschappelijk ontwikkelingen in binnen- en buitenland en de toetsing van het onderzoek aan deze visie zal voor de CR een van de belangrijkste bestaansredenen kunnen worden.

Wanneer er dan echter geen mogelijkheden zijn om een beleid te gaan uitvoeren zal deze reden van bestaan wegvallen. Als belangrijkste activiteit rest de CR dan de adviesfunctie betreffende het wetenschappelijk onderzoek voor de NVRB. Het ligt dan voor de hand om de CR dan ook bij deze vereniging onder te brengen.

Het herhaalde dringende verzoek om een beleid te ontwikkelen impliceert echter dat men ook waarde hecht aan de uitvoering ervan. Op deze wijze zou dan tevens bekeken kunnen worden welke resultaten onderzoek, dat door een commissie als de CR gestimuleerd en gecoördineerd wordt, kan opleveren.

DEEL A

STANDAARD DIAGNOSE REGISTRATIE VAN REUMATISCHE ZIEKTEN

HOOFDSTUK III

DIAGNOSEREGISTRATIES

- III.1 Definitie
- III.2 Doelstellingen en vormen van registraties
- III.3 Ziekteregeeraties in Nederland
 - a. Continue Morbiditeitsregistratie Peilstations
 - b. Doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek
 - c. European Registration of Congenital Anomalies and Twins (Nederlands deelproject)
 - d. Landelijke Verloskundige Registratie
 - e. Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
 - f. Stichting Samenwerkings Orgaan Oncologie Ziekenhuizen
 - g. Stichting Medische Registratie en Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg
 - h. Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen
 - i. conclusie
- III.4 Reumaregistratie in het buitenland: ARAMIS

III.1 Definitie

De term registratie staat in de Van Dale als volgt gedefiniëerd (12): de inschrijving van gegevens over zaken of personen in een voortdurend bijgehouden lijst. In een WHO-rapport geeft Brooke (13) de volgende definitie van een registratie: een lijst van documenten met uniforme informatie over individuele personen, verzameld op een systematische en overzichtelijke wijze om een tevoren bepaald doel te dienen. Hieraan wordt toegevoegd dat de term "registratie" meer impliceert dan alleen een notering. Een register vereist een permanente lijst van gegevens welke mogelijkheden biedt tot follow-up van de gevallen en tot basale statistische berekeningen.

Patiënten die in een register zijn opgenomen zijn hierdoor vaak betrokken bij speciale studies. Centraal hierin staat de uniforme wijze waarop de gegevens moeten worden verzameld, zodanig dat diverse bewerkingen van deze gegevens mogelijk worden. De gegevens moeten bovendien per patiënt terug zijn te vinden. De Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten voldoet aan deze definitie: de wijze van verzameling van patiëntgegevens en diagnoses is uniform (niet de wijze waarop de diagnose tot stand is gekomen!). De doelstellingen waren vooraf (globaal) vastgesteld (zie paragraaf III.2). De centrale verwerking op een computer en de gebruikmaking van een registratienummer maakt het terugvinden van de afzonderlijke patiëntgegevens gemakkelijk, evenals een follow-up in de vorm van de mogelijkheid tot latere herziening van de diagnose. Ook statistische berekeningen zijn op deze wijze mogelijk.

De reumaregistratie beantwoordt ook aan de definitie van een persoonsregistratie; het is een registratie van gegevens welke herleidbaar zijn tot individuele natuurlijke personen. Persoonsregistraties in Nederland dienen in de toekomst te voldoen aan de Wet Persoonsregistraties (zie V.1).

III.2 Doelstellingen en vormen van registraties

De vorm van een registratie is uiteraard afhankelijk van het doel dat men tracht te bereiken. In de geneeskunde is men meestal geïnteresseerd in de registratie van ziekten: het vóórkomen in de bevolking, binnen speciale populaties, als sterfteoorzaken, als reden tot medische consumptie (zoals bezoek aan de huisarts, ziekenhuisopname), etc. Het doel hiervan is om op deze wijze inzicht te krijgen in de frequentie waarin bepaalde ziekten voorkomen, aanknopingspunten te krijgen voor het onderzoek naar oorzaken en behandeling van ziekten en gegevens te verzamelen ten behoeve van de planning van gezondheidszorgvoorzieningen. Omdat het vaak te moeilijk of te duur is om ziekten te registreren, wordt in een aantal gevallen een methode gebruikt om gegevens over ziekten te verkrijgen waarbij gebruik wordt gemaakt van een relatie tot de ziekte: in Nederland bestaan al vele jaren de registratie van de sterfte (CBS) en de registratie van ziekenhuisopnames (SMR). Het registreren van ziekten vereist namelijk dat:

1. de ziekte wordt gedefiniëerd;
2. de mensen met de ziekte te vinden zijn.

Om deze redenen zijn ziektereregistraties vaak beperkt tot specifieke ziektereregistraties, dat wil zeggen van één diagnose of van één groep van diagnoses, waarvoor met behulp van criteria ondubbelzinnig is vastgesteld wat er wel en wat er niet onder valt, en tot een specifieke populatie, bijvoorbeeld een ziekenhuispopulatie of een beroepspopulatie welke geheel op het al dan niet voorkomen van de ziekte is te onderzoeken. Alleen in deze gevallen is een valide en volledige ziektereregistratie mogelijk.

Door Brooke (13) worden voor een ziektereregistratie de volgende doelstellingen genoemd:

1. identificatie van individuen met een bijzondere aandoening;
2. onmiddellijke bescherming van een individu tegen te vermijden gevolgen van de ziekte (bijvoorbeeld diabetes mellitus), directe informatie in noodgevallen;
3. bewaking met betrekking tot lange termijnbehandeling: bijvoorbeeld ten behoeve van de jarenlange penicilline-profylaxe bij patiënten die acuut reuma hebben gehad;
4. epidemiologisch onderzoek, onder andere het verkrijgen van inzicht in prevalentie en incidentie (hoewel voor het meten hiervan een registratie volgens Brooke niet de beste methode is);
5. het mogelijk maken van planning en evaluatie van gezondheidszorgvoorzieningen;
6. het verschaffen van een basis voor het verrichten van therapieonderzoek;

7. wetenschappelijk onderzoek: verschaffen van voldoende ziektegevallen voor onderzoek ook op lange termijn;
8. educatieve doeleinden: vergroten van diagnostische vaardigheden (door de keuze voor één van de aangegeven mogelijkheden, waarbij eigen, beschrijvende diagnoses moeten worden vermeden), het vaststellen van criteria, voorlichting van de openbare mening, onderbouwd met getallen;
9. overige: genetic counseling, methodologie-ontwikkeling (bijv. toetsing van criteria, ontwikkeling van geneesmiddelenonderzoek).

De Commissie voor Reumaonderzoek had vooral voor het wetenschappelijke onderzoek, met name het epidemiologisch onderzoek en het geneesmiddelenonderzoek, behoefte aan een landelijke registratie van reumatische ziekten. Alleen op deze wijze konden voldoende goed gedefiniëerde ziektegevallen voor het wetenschappelijk onderzoek worden verkregen. Ook degenen die onderzoek bij zeldzamere ziektebeelden verrichten, zouden op deze wijze aan meerdere patiënten kunnen komen. De aan elkaar verwante doelstellingen 1, 6 en 7 van Brooke zijn dus hier van toepassing.

De deelnemers aan de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten (SDR) hebben hier vaak een eigen doelstelling aan toegevoegd: namelijk het inzicht dat zij in hun eigen praktijk krijgen in vergelijking tot andere reumatologische praktijken. Voor een aantal artsen speelt ook het educatieve aspect een rol: de vergroting van de diagnostische vaardigheden van de arts in opleiding. Brooke stelt dat cases die in een register worden opgenomen vaak beter zijn gediagnostiseerd dan andere cases. Een standaard diagnoseformulier (bijlage 1a, b en c) waarop vrijwel alle reumatologische diagnoses staan vermeld, dwingt in elk geval tot een keuze uit deze diagnoses. Het opgeven van de vele beschrijvende diagnoses die erop dit terrein bestaan, wordt door deelname aan de registratie zoveel mogelijk vermeden.

III.3 Ziekteregeertraties in Nederland

Er bestaan in ons land naast de SDR nog een aantal andere registraties die één specifieke ziekte of groep van ziekten betreffen. Zij worden hieronder in het kort beschreven. Onderling worden zij vergeleken in tabel III.1. Hieruit blijkt dat de SDR een unieke positie inneemt: het is de enige registratie van poliklinische patiënten van één specialisme in Nederland.

a. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations

De Continue Morbiditeits Registratie Peilstations (14) is een registratiemethode waarvan de basis ligt in de huisartspraktijk (Peilstation). De deelnemende huisartsen registreren wekelijks met behulp van een zogenaamde weekstaat een beperkt aantal ziektebeelden. De te registreren ziektebeelden, consulten of verrichtingen worden jaarlijks tevoren vastgesteld. Sommigen komen jarenlang op de weekstaat voor, andere worden gedurende slechts één jaar geregistreerd. De huisartsen van de Peil-

Tabel III.1 Vergelijking van enkele ziekteregeertraties in Nederland (voor de afkortingen van de registraties: zie lijst van afkortingen).

naam regi- stratie	specifiek/ algemeen	registratie- eenheid	deelnemers	herkomst patiënten	lande- lijk	finan- ciering
SDR	specifiek	patiënt	reumatologen	(poli)kliniek	+	deelnemers
Peilstations	algemeen	consult	huisartsen	huisartsprakt.	+	NIVEL
Doodsoor- zaken CBS	algemeen	overledene	artsen	divers	+	overheid
EUROCAT	specifiek	patiënt	diversen	divers	-	overheid
LVR	specifiek	bevalling	arts/verlos- kundigen	divers	+	zieken- fondsraad
PALGA	specifiek	p.a. onder- zoek	path. anatomen	(poli)kliniek	+	patiënt
SOOZ	specifiek	patiënt	artsen	(poli)kliniek	-	deelnemers
SMR/SIG	algemeen	opname	ziekenhuizen	klinisch	+	patiënt
SNWLK	specifiek	patiënt	kinderartsen	klinisch	+	ziektekos- tenverzeke- raars

stations bestrijken tezamen 1% van de Nederlandse bevolking. Er wordt naar gestreefd om met het peilstationproject een goede afspiegeling van de situatie in Nederland te verkrijgen.

De Continue Morbiditeits Registratie Peilstations geschiedt onder de verantwoordelijkheid van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Eerstelijnsgezondheidszorg (NIVEL). In 1981 zijn op deze wijze \pm 21.000 patiënten geregistreerd. Een reumatologische diagnose is nog nimmer op de weekstaten ingevoerd.

b. Doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek

Van allen die in Nederland overlijden, behoort het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) op de hoogte te worden gesteld van de doodsoorzaak. Hiertoe dient de behandelende arts het doodsoorzakenformulier in te vullen. Zonder afgifte hiervan aan de gemeente wordt geen toestemming gegeven voor de begrafenis. Op het formulier wordt gevraagd naar de aandoening die direct tot de dood heeft geleid, naar aandoeningen die hieraan ten grondslag lagen en naar eventuele bijkomende ziekten. Jaarlijks betreft dit ruim 100.000 overledenen.

c. European Registration of Congenital Anomalies and Twins (Nederlands deelproject)

In de provincies Groningen en Drente worden sinds 1981 alle aangeboren afwijkingen en meerlinggeboorten geregistreerd, in het kader van het EEG-project European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT; 15). Doelstellingen van deze registratie zijn het verkrijgen van inzicht in de frequentie, het verspreidingspatroon en het signaleren van veranderingen in de frequentie van voorkomen. Op deze wijze kunnen mogelijke oorzaken worden gevonden en kan het effect van bepaalde maatregelen zoals rubellavaccinatie of erfelijkheidsvoorlichting worden onderzocht. Tevens kunnen de geregistreerde gegevens worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

Op een formulier worden gegevens gevraagd over de aard van de afwijkingen en de diagnostiek; verder worden medische gegevens van de ouders gevraagd, evenals het beroep en blootstelling aan eventuele teratogene of mutagene factoren. De identiteit van het kind of de foetus en die van de ouders worden eveneens geregistreerd doch gescheiden van de overige gegevens bewaard. Jaarlijks worden in dit gebied ongeveer 150 kinderen of foetus met aangeboren afwijkingen en ongeveer 120 kinderen of foetus behorend tot een meerling geregistreerd. Er wordt een actief beleid gevoerd met betrekking tot aanmelding. In tweederde van de gevallen is gebleken dat bij aanmelding hulp vanuit het register nodig was. Het percentage onderrapportage (ten onrechte niet gemelde afwijkingen of meerlingen) wordt geschat op 10%.

Het project wordt gefinancierd door de ministeries van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (WVC) en van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieuhygiëne (VROM) en is ondergebracht bij het Anthropogenetisch Instituut van de Rijksuniversiteit Groningen.

d. Landelijk Verloskundige Registratie

Dit betreft niet zozeer een ziekte registratie alswel een registratie van bevallingen (16). Als doelstellingen van deze registratie worden genoemd: het bieden van mogelijkheden voor klinisch wetenschappelijk onderzoek, verstrekking van cijfers, nodig om te komen tot een beleid voor de verloskundige organisatie in ons land en de intercollegiale toetsing. Deze registratie is in 1972 gestart met tien deelnemende ziekenhuizen. Per bevalling werden aanvankelijk 80 gegevens gevraagd. Na een evaluatieonderzoek (17) is deze registratie op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie uitgebreid naar 140 klinieken (bijna 80% van de Nederlandse ziekenhuizen, met \pm 70.000 bevallingen per jaar (mededeling S.M.R.);18). Het aantal per bevalling te registreren gegevens is hierbij beperkt tot 35. Tevens bestaat de mogelijkheid tot registratie van enkele gegevens naar eigen keuze. Ook de verloskundigen, huisartsen en neonatologen worden bij deze registratie betrokken. De organisatie van deze registratie is in handen van de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG), waarbij een projectfinanciering is verkregen van de Ziekenfondsraad.

e. Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief

De stichting PALGA is opgericht in 1971 met het doel het verstrekken van informatie betreffende pathologisch-anatomisch onderzoek aan patholoog-anatomen, ten behoeve van de behandeling van de patiënten en van het wetenschappelijk onderzoek en onderwijs (19). Hiertoe worden in een centraal archief op gestandaardiseerde wijze excerpten van p.a.-verslagen opgeslagen. Met behulp van een computersysteem zijn de deelnemende laboratoria hier op aangesloten.

Geregistreerd worden patiëntidentificatiegegevens, laboratorium, datum van onderzoek en soort onderzoek, excerpt van het onderzoek en een diagnose, welke volgens een bepaald systeem worden gecodeerd.

In 1984 deden 28 p.a.-laboratoria mee, ongeveer 40% van het aantal in Nederland; het betreft bijna 50% van het totale p.a.-onderzoek in Nederland. De financiering geschiedt door een opslag op de ziekenhuis-tarieven.

Van PALGA wordt een belangrijke bijdrage verwacht aan de landelijke kankerregistratie.

In de toekomst zal deze stichting naar verwachting eveneens worden ondergebracht bij de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG).

f. Stichting Samenwerkings Orgaan Oncologie Ziekenhuizen

Vanaf 1982 is de Stichting Samenwerkings Orgaan Oncologie Ziekenhuizen (SOOZ) opgenomen in het Integrale Kankercentrum Zuid (IKZ), als formalisatie van een vanaf de vijftiger jaren bestaande samenwerking op het gebied van de oncologie tussen een aantal ziekenhuizen in en rond Eindhoven (20). Deze samenwerking heeft onder andere geleid tot een kankerregistratie die al vanaf 1955 loopt, waarbij in 1974 dertien ziekenhuizen in dit gebied zijn aangesloten en waarvan de volledigheid en betrouwbaarheid zijn onderzocht (21). Vanaf het begin is gestreefd naar een gecombineerde kankerregistratie en -documentatie. Er worden gegevens verzameld vanuit verschillende bronnen: pathologie, radiotherapie, patiëntenadministratie en medische secretariaten, hetgeen zowel de volledigheid als de betrouwbaarheid van de gegevens verhoogt. Gestreefd wordt tevens zoveel mogelijk naar een histologische verificatie van de diagnose.

Gegevens worden verzameld betreffende de diagnose, de datum hiervan, de diagnostiek, de tumorclassificatie, gegevens betreffende data en aard van de behandelingen, eventueel dubbeltumoren, het ziektebeloop en eventueel de overlijdensdatum.

De kankerdocumentatiegegevens van de SOOZ worden gebruikt voor klinisch onderzoek, onderwijs en voorlichting. Incidentiegegevens worden gebruikt voor schattingen van behoeften aan faciliteiten, etc. In 1981 zijn ongeveer 2500 patiënten geregistreerd.

De kosten van deze registratie wordt sedert 1974 door de deelnemende ziekenhuizen opgebracht.

g. Stichting Medische Registratie en Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg

De Stichting Medische Registratie (SMR) is in 1963 opgericht met als doel te komen tot een registratie van medische en administratieve gegevens in de Nederlandse ziekenhuizen en deze centraal te verzamelen en te bewerken (22). Dit geschiedt ten behoeve van:

- de directie en medische staf van de deelnemende ziekenhuizen: de SMR verschaft individuele ziekenhuisanalyses te vergelijken met een te verwachten analyse;
- onderzoekers en klinici: de SMR verwerkt patiëntengegevens;
- het wetenschappelijk onderzoek: de SMR heeft de mogelijkheid om van grote groepen patiënten de gegevens te verzamelen.

Bij elke opname worden behalve vele identificatiegegevens, gegevens verzameld betreffende verzekering, opnamedata, afdeling, behandelende specialismen, verrichtingen en diagnoses. Een belangrijke beperking van deze registratie wordt gevormd door het feit dat alleen van klinische opnames gegevens worden verzameld; de opname is de registratie-eenheid. Het aantal opnames kan aanzienlijk meer bedragen dan het aantal opgenomen patiënten. Het verschil tussen opnames en patiënten wisselt sterk per diagnose of reden van opname. Zo zal bijvoorbeeld het aantal opnames per jaar in verband met galblaasproblematiek niet veel groter zijn dan het aantal klinische patiënten hiermee, maar het aantal opnames in verband met bijvoorbeeld reumatoïde artritis kan veel groter zijn dan het aantal patiënten om wie het gaat.

Daarnaast registreert de SMR geen poliklinische patiënten of diagnoses.

In 1982 hebben 198 Nederlandse ziekenhuizen aan de SMR deelgenomen (23). Dit is 87% van het totale aantal ziekenhuizen. Het aantal geregistreerde opnames bedroeg in 1982 ruim 1,5 miljoen (97% van het totale aantal ziekenhuisopnames). De financiering van de deelname geschiedt door een bijdrage van ongeveer f 7,- per opname in het verpleegtariaf.

In 1984 werd de SMR geïntegreerd in de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG).

h. Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen

Deze stichting (de SNWLK) houdt sinds 1972 een register bij van alle kinderen in Nederland met leukemie. Ongeveer 160 kinderartsen werken aan deze registratie mee (24). Meer dan 95% van de kinderen met leukemie komen hierin voor. In al deze gevallen is een beenmergpreparaat histologisch onderzocht door twee onderzoekers. Gedurende de periode 1973-1980 zijn 757 leukemiepatiëntjes geregistreerd.

i. conclusie

Uit bovenstaande blijkt de SDR een unieke positie in te nemen: het is de enige registratie van voornamelijk poliklinische patiënten van één specia-

lisme. De registraties welke niet specifiek zijn, met andere woorden, waarbij niet één ziekte of groep van ziekten wordt geregistreerd, maar alle diagnoses kunnen bevatten, leveren voor een inzicht in het voorkomen van reumatologische ziektebeelden weinig op: de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations bevatte tot heden nog geen vraag naar het voorkomen van reumatische aandoeningen; een reumatische ziekte is vrijwel nooit direct de oorzaak van sterfte en zal derhalve niet veel vermeld worden in de doodsoorzaken statistiek van het CBS; de reumatologische diagnoses van de SMR geven ons slechts inzicht in het aantal opnames in de kliniek. Omdat meerdere opnames van één patiënt (hetgeen in de reumatologie regelmatig voorkomt) apart worden geregistreerd, is niet duidelijk om hoeveel patiënten het gaat.

Voor een inzicht in de aard en frequentie van de reumatische aandoeningen voor zover deze door de reumatoloog worden gezien, staat ons alleen de SDR ten dienst.

III.4. Reumaregistratie in het buitenland: ARAMIS

Door de American Rheumatism Association (ARA) is in 1974 het American Rheumatism Association Medical Information System (ARAMIS) opgezet (25) om een gestandaardiseerd databestand te krijgen van patiënten met reumatische aandoeningen teneinde te komen tot:

- de vergelijkbaarheid van klinisch onderzoek;
- het vergemakkelijken van inter-institutionele studies;
- het ontwikkelen van een hoeveelheid basisgegevens voor het reuma-onderwijs;
- het toetsen van diagnostische criteria en de analyse van de klinische besluitvorming;
- mogelijkheden voor toetsing (medical audit);
- accurate informatie ten behoeve van epidemiologisch onderzoek.

In 1979 namen 12 centra deel aan dit systeem waarbij zij van ruim 12.000 patiënten ongeveer 400 gegevens per patiënt registreerden (26). Dit betreft gegevens over anamnese, lichamelijk en gewrichtsonderzoek, laboratorium en therapie, naast enkele persoonsgegevens. Een aantal gegevens worden bij elk bezoek aan de reumatoloog geregistreerd. Een dergelijke registratie is uiteraard zeer arbeidsintensief, maar kan veel waardevolle informatie opleveren ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van reumatische ziekten. De uitgebreidheid van het systeem maakt echter alleen deelname door geselecteerde centra mogelijk.

HOOFDSTUK IV

STANDAARD DIAGNOSE REGISTRATIE VAN REUMATISCHE ZIEKTEN

IV.1 Totstandkoming

IV.2 Organisatiestructuur

- a. het Standaard Diagnose Formulier
- b. de deelnemers
- c. de doktersassistent of de secretaresse van de reumatologische afdeling
- d. de coördinator
- e. de codering
- f. verwerking via de eigen ziekenhuiscomputer
- g. terugrapportage
- h. financiële aspecten
- i. privacy-aspecten

IV.3 Resultaten van de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten

- a. deelnemers
- b. patiënten
- c. diagnoses
 1. reumatoïde artritis
 2. overige artritiden
 3. bindweefselziekten
 4. artrosen en spondylosen
 5. weke-delen-reuma
 6. overige diagnoses
- d. samenvatting en bespreking

IV.1 Totstandkoming

Al kort nadat de CR door de RGR was ingesteld om de reumaresearch in ons land te coördineren, ontstond het idee om het patiëntenmateriaal centraal te verzamelen en geschikt te maken voor onderzoek. Hiertoe zou een gestandaardiseerde wijze van gegevensverzameling nodig zijn. Men dacht hierbij aanvankelijk aan een standaarddiagnoseprotocol, waarop de criteria zouden worden vermeld die tot een bepaalde diagnose hadden geleid.

In de Verenigde Staten is een dergelijk systeem in gebruik onder de naam ARAMIS (American Rheumatism Association Medical Information System, zie III.4; 27). Hierbij worden voor elke patiënt drie formulieren ingevuld waarbij behalve de personalia, ongeveer 400 medische gegevens als variabelen kunnen worden geregistreerd. Dit zijn dan gegevens

betreffende de anamnese, het lichamelijk onderzoek, laboratoriumbepalingen, diagnostische procedures en de therapie. Dit levert uiteraard zeer vele waardevolle gegevens op. Gezien de hoeveelheid arbeid die deze werkwijze met zich meebrengt is het vrijwel onmogelijk aan een dergelijke registratie een groot aantal centra te laten deelnemen. Ook binnen de CR klonk bij de bespreking van dit onderwerp de vrees door voor een te grote "papierberg". In verband met het te verwachten gebrek aan inzicht in het belang van een goede registratie, de afkeer van het invullen van formulieren bij vele artsen én het feit dat de ziekenhuisorganisaties onvoldoende zijn ingericht op het bijhouden van een goede registratie door de artsen, leek het gewenst om de diagnoseregistratie tot één formulier te beperken, echter met mogelijkheden tot uitbreiding, indien dit zou worden gewenst.

Het formulier moest zodanig worden ontworpen dat het invullen zo gemakkelijk mogelijk was en tot zo min mogelijk fouten aanleiding zou geven. Om deze reden lag een voorbedrukt formulier, waarop de arts alleen hoeft aan te strepen, voor de hand.

In het Academisch Ziekenhuis te Leiden, op de afdeling reumatologie, was een dergelijk registratieformulier al enige tijd in gebruik (28).

Voor de indeling van het registratieformulier is van de classificatie van reumatische ziekten van de ARA (29) gebruik gemaakt. Ten behoeve van de diagnose reumatoïde artritis stonden de afzonderlijke ARA-criteria (bijlage 2; 30) voor deze ziekte vermeld, zodat bij deze aandoening zou worden aangegeven hoe de diagnose tot stand is gekomen. Later is wegens ruimtegebrek dit lijstje van het diagnoseformulier verdwenen en is de diagnose RA opgesplitst in mogelijke, waarschijnlijke en definitieve of klassieke, seropositieve dan wel seronegatieve RA (6 mogelijkheden).

Het syndroom van Felty (leukopenie en splenomegalie bij RA) en de aanwezigheid van viscerale of systemische afwijkingen bij RA kunnen eveneens apart worden geregistreerd. De overige reumatische aandoeningen staan, minder gespecificeerd dan RA, in diverse hoofdstukken volgens de bovengenoemde classificatie vermeld.

Omdat de laatste jaren een andere ziekte-indeling, waarbij is getracht alle medische specialismen te omvatten, steeds meer wordt gebruikt, moest deze ook in het formulier worden verwerkt. De klinische modificatie van deze International Classification of Diseases (ICD-9-CM; 31, 32) wordt internationaal toegepast bij ziekenhuisregistraties. Ook de SMR waarbij vrijwel alle Nederlandse ziekenhuizen zijn aangesloten, maakt gebruik van deze indeling. Om een eventuele dubbele registratie (voor het eigen ziekenhuis en voor de reumaregistratie), mogelijk en gemakkelijk te maken, was het nodig dat het diagnoseformulier ook de nummers van deze internationale classificatie zou bevatten.

Om aan beide classificaties te kunnen voldoen werden met behulp van de afdeling Medische Registratie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden de vier- of vijfcijferige codes van de ICD-9-CM uitgebreid tot achtcijferige codes. Hierdoor is het mogelijk om bepaalde aandoeningen verder te specificeren dan de ICD zelf doet. Dit alles resulteerde in het Standaard Diagnose Formulier (bijlage 1). In 1977 kon daadwerkelijk met de SDR worden gestart: Amsterdam (Jan van Breemen Instituut en de afdeling reumatologie van het Slotervaart Ziekenhuis, hoofd: prof.dr.

J.K. van der Korst) en Leiden (de afdeling reumatologie van het Academisch Ziekenhuis en de Reumakliniek Sole Mio te Noordwijk, hoofd: prof.dr. A. Cats) zouden de spits afbijten. Het was de bedoeling dat zo spoedig mogelijke de andere reumatologische afdelingen van de academische ziekenhuizen (Groningen, Nijmegen en Utrecht) en een tweetal perifere praktijken zouden volgen.

Er moest echter eerst een oplossing voor de kosten worden gevonden die de uitbreiding zou vergen. Bij het Praeventiefonds werd een subsidieaanvraag ingediend om de kosten in het eerste jaar te dekken. Na dit jaar zou de registratie zodanig moeten lopen dat de deelnemende instituten bereid zouden zijn de kosten, die waren berekend op f 1,- per patiënt, te dragen. Nadat het Praeventiefonds de subsidie had toegezegd kon in 1978 de registratie van reumatische ziekten plaatsvinden in vier academische centra en acht perifere ziekenhuizen.

IV.2 Organisatiestructuur

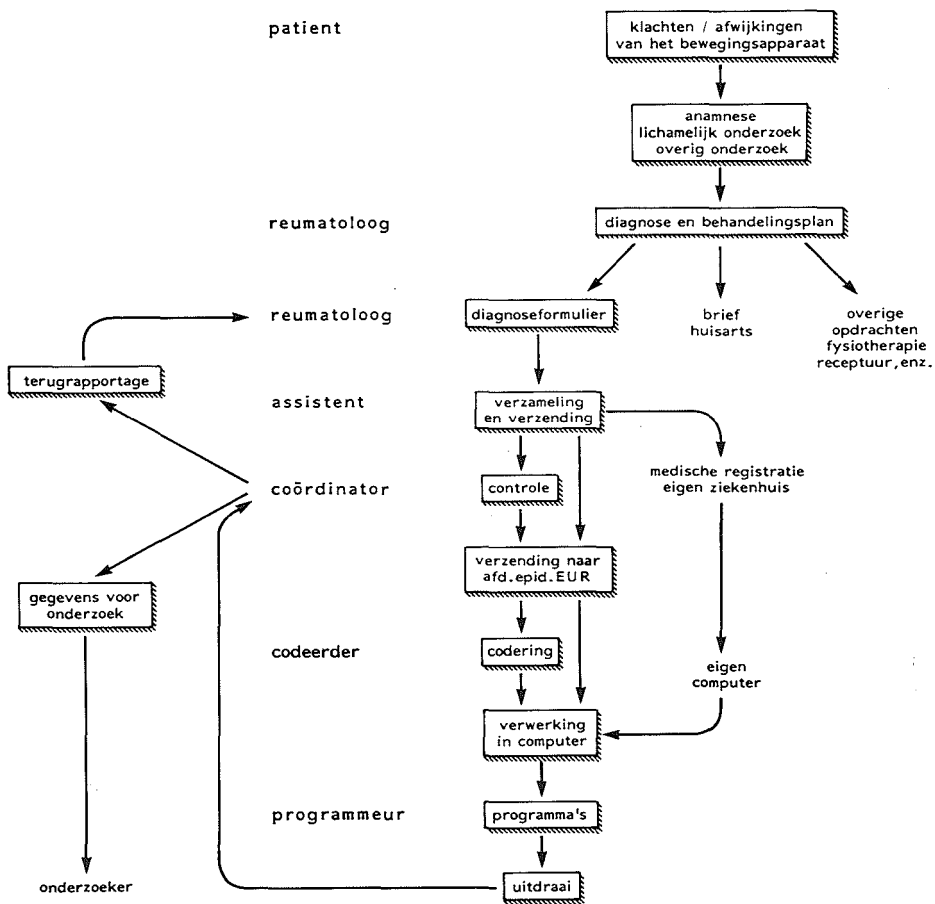
In figuur IV.1 staan de lijnen afgebeeld waarlangs de registratie van reumatische aandoeningen tot stand komt. In de hieronder volgende paragrafen zal elk onderdeel en elke fase worden besproken.

a. het Standaard Diagnose Formulier

Op dit Standaard Diagnose Formulier (SDF), van A-4 formaat, staan 152 diagnoses afgedrukt die kunnen worden aangekruist. Deze zijn voorzien van een ICD-codenummer uitgebreid tot acht cijfers. In enkele gevallen zijn twee uitgebreide ICD-nummers vermeld; in deze gevallen is het volgens deze classificatie nodig twee nummers te vermelden. Daarnaast bevat het formulier een hoofdstukje "ongediagnostiseerd" met enkele symptomen (arthritis e.c.i., hydrops en artralgie), "overige gewrichtsaandoeningen", "geen organische afwijkingen gevonden" en "follow-up", alle voorzien van een ICD-codering, en de mogelijkheden om een niet op het formulier aanwezige reumatologische of andere dan reumatologische diagnose te noteren.

Aan de voorzijde van het SDF worden de identificatiegegevens van de patiënt weergegeven. Van elke patiënt worden, vanwege de privacybescherming, geen naam en adres in de computer opgenomen, maar alleen geboortedatum, geslacht en het registratienummer uit zijn of haar eigen ziekenhuis. Om praktische redenen wordt hier vaak het patiëntenplaatje afgedrukt, waaruit degene die codeert de te registreren gegevens haalt. Op het formulier worden tot slot nog gegevens vermeld betreffende het ziekenhuis, de behandelend arts, de datum van registratie en of het een klinische of een poliklinische patiënt betreft. Er is bovendien nog een mogelijkheid om aan te geven dat het formulier een correctie is van een vorige registratie.

Aanvankelijk luidde de instructie aan de registrerend reumatoloog om bij de brief aan de huisarts of verwijzend specialist een registratieformulier te verzenden; de frequentie van deze brieven en derhalve de registratie stond echter allerm minst vast, zodat onduidelijk is of men de prevalentie of de incidentie wilde registreren. In een later uitgevoerde



Figuur IV.1 Procedure van de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten

instructie werd duidelijker gesteld dat het de bedoeling was jaarlijks alle patiënten te registreren, hoewel er toen al enkele centra uit financiële overwegingen waren overgegaan op een incidentie-registratie. Deze onvoldoende duidelijk instructies maken het moeilijk om eventuele epidemiologische gegevens uit de registratie te halen.

Van het SDF bestaan twee verschillende versies. De letterlijke inhoud is uiteraard gelijk aan elkaar. De versie waarbij voor- en achterzijde van het formulier zijn bedrukt (bijlage 1a en b) is als eerste gebruikt. Later is gezocht naar een vorm waarbij de codeerfase zou kunnen worden overgeslagen, dat wil zeggen, dat het formulier direct door de computer moet kunnen worden gelezen (bijlage 1c). Dit zou de kosten op langere termijn kunnen doen dalen door het overslaan van één fase, terwijl hiermee tevens een mogelijke foutenbron zou kunnen worden uitgeschakeld.

De direct door de computer leesbare formulieren kunnen echter maar aan één zijde worden bedrukt. Dit was alleen mogelijk wanneer de ICD-nummers niet meer zouden worden afgedrukt. Bovendien is dit formulier alleen te gebruiken wanneer er in het ziekenhuisregistratienummer géén letters zijn verwerkt. Per positie bevat dit formulier voor het ziekenhuisregistratienummer slechts tien mogelijkheden (0 t/m 9).

Deze twee eigenschappen, de noodzaak om direct over het ICD-nummer te kunnen beschikken en de vorm van het ziekenhuisregistratienummer, bepalen de keuze van het diagnoseformulier.

b. de deelnemers

Aan de reumaregistratie kunnen in principe alle artsen deelnemen die patiënten met reumatische aandoeningen behandelen. Door de CR wordt gestreefd naar deelname van een zo groot mogelijk aantal reumatologen en andere artsen die werkzaam zijn op reumatologische afdelingen, in de eerste plaats de academische reumatologische centra. De behandelende arts is degene die op het formulier de diagnose(n) bij een bepaalde patiënt aankruist en verantwoordelijk is voor de juistheid ervan. De registratie betekent voor de arts dat de aangegeven diagnose met een zo groot mogelijke zekerheid moet vaststaan; dit betekent in de praktijk dat een patiënt niet meteen na zijn eerste bezoek wordt geregistreerd, maar pas wanneer uit onderzoek en verloop voldoende duidelijk is aan welke aandoening de patiënt lijdt. De behandelende arts is ook degene die verantwoordelijk is voor de volledigheid van zijn aandeel aan de registratie.

c. de doktersassistent of de secretaresse van de reumatologische afdeling

Degenen die met deze taak belast zijn, verzorgen de administratieve handelingen: zij zien erop toe dat er voldoende formulieren zijn, vullen de personalia en ziekenhuisgegevens op het SDF in, verzamelen de formulieren en verzenden ze; dit geschiedt onder de verantwoordelijkheid van de reumatoloog.

d. de coördinator

Een groot aantal deelnemers verzendt de formulieren naar de coördinator. Hier worden deze nagekeken op de mogelijkheid tot verwerking. Zonodig worden onvolledig of onduidelijk ingevulde formulieren teruggezonden ter aanvulling of verbetering.

e. de codering

De diagnoseformulieren worden hetzij door de coördinator, hetzij door de deelnemers direct naar de afdeling Epidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam verstuurd, waar zich de computer voor de verwerking van de gegevens bevindt. Op deze afdeling worden de formulieren gecodeerd. De diagnoses krijgen hierbij een viercijferige code. Deze codes en de overige gegevens (leeftijd, geslacht, ziekenhuis, registratienummer, arts en registratiedatum) worden in de computer ingevoerd.

f. verwerking via de eigen ziekenhuiscomputer

Van twee deelnemende academische ziekenhuizen worden de gegevens op andere wijze naar de computer van de afdeling Epidemiologie in Rotterdam overgebracht. In deze beide ziekenhuizen worden de diagnoseformulieren naar de eigen afdeling Medische Registratie gebracht. Hier worden de formulieren gecodeerd, waarbij voor de diagnoses de op het formulier afgedrukte uitgebreide ICD-codes worden gebruikt.

Na afloop van elk jaar wordt door de computerafdelingen van deze ziekenhuizen een band gemaakt van de patiënten van de afdeling reumatologie met de voor de reumaregistratie benodigde gegevens. Deze band wordt naar Rotterdam verzonden, waarna deze gegevens dan aan het totale reumaregistratiebestand kunnen worden toegevoegd met behulp van een conversieprogramma dat de achtcijferige ICD-codes omzet in de viercijferige code.

g. terugrapportage

Eénmaal per jaar worden alle ingevoerde gegevens geanalyseerd. Een analyse wordt gemaakt van het totale gegevensbestand per jaar en van elk reumatologisch centrum apart. Alle deelnemers ontvangen hiervan een verslag, waarin de gegevens percentagegewijs per centrum onder een codeletter zijn weergegeven. Men kent alleen zijn eigen codeletter. Op deze wijze kan ieder zijn eigen centrum vergelijken met andere centra en met het totale patiëntenbestand.

Wanneer een deelnemer gegevens van zijn eigen centrum uit het bestand nodig heeft ten behoeve van eigen onderzoek of om andere redenen, zijn deze uiteraard steeds te verkrijgen.

Wanneer een ander met behulp van de gegevens uit de registratie een onderzoek wil verrichten, de belangrijkste doelstelling van deze registratie immers, zijn de benodigde gegevens eveneens gemakkelijk te verkrijgen; individuele patiëntengegevens worden echter niet doorge-

geven zonder de uitdrukkelijke toestemming van de arts die de gegevens instuurde of het hoofd van de betreffende reumatologieafdeling.

h. financiële aspecten

Zoals uit figuur IV.1 blijkt zijn er bij de registratie een aantal personen betrokken die een bepaald gedeelte van hun werktijd hieraan besteden en er zijn een aantal materiële kosten. Wat betreft de personele kosten is het duidelijk dat voor diegenen voor wie het een belangrijk onderdeel is van hun dagelijkse werkzaamheden, financiering moet worden gevonden. Dit geldt met name voor degenen die de formulieren coderen en gereed maken voor computerverwerking en voor de programmeurs. Voor de overige personen die in deze figuur staan weergegeven geldt dat hun werkzaamheden ten behoeve van de registratie slechts een gering onderdeel van hun dagelijkse activiteiten vormen, welke bovendien niet in een aaneensluitende periode plaatsvinden. De coördinator is, behalve met een deel van de controle van de diagnoseformulieren belast met de gehele organisatie van de SDR, met de hulp voor aanvragen van onderzoekers betreffende patiëntgegevens en met de terugrapportage.

Naast deze personele kosten (waarbij die voor de coördinator niet zijn betrokken) is financiering nodig van de materiële kosten, met name van de drukkosten van de diagnoseformulieren en van de computerkosten. Wanneer deze kosten worden opgeteld, blijken deze per te registreren patiënt f 1,- te zijn. In de aanlooperperiode van de registratie werden deze door het Praeventiefonds gesubsidiëerd; vanaf 1979 wordt door de deelnemende artsen en instellingen deze bijdrage gedragen.

i. privacy-aspecten

Ten behoeve van de bescherming van de privacy van de patiënt van wie de diagnose is opgenomen in de SDR zijn twee maatregelen genomen:

1. door de voorzitter van CR en door de houder van de SDR is een geheimhoudingsgarantie ondertekend, waarvan de tekst luidt:

Garantie geheimhouding.

Centrale Diagnoseregistratie van Reumatische Ziekten. Door mijn afdeling en de Commissie voor Reumaonderzoek wordt strikt in acht genomen dat bij eventueel te vervaardigen samenvattingen uit de verkregen gegevens nimmer individuele gegevens van een persoon of instelling af te leiden mogen zijn uit tabellen of publicaties, tenzij door de betrokkene(n) uitdrukkelijk toestemming hiervoor is gegeven

Prof. dr. H.A. Valkenburg
Hoofd Epidemiologie
Erasmus Universiteit

Prof. dr. J.J. de Blécourt
Voorzitter Commissie voor
Reumaonderzoek van de
Raad voor Gezondheids-
research TNO.

2. Ter plaatse van de centrale verwerking, de computer van de afdeling Epidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam, worden geen namen en adressen van de patiënten opgenomen. Met behulp van de andere gegevens die wel worden geregistreerd, namelijk geboortedatum, geslacht, ziekenhuisregistratienummer, ziekenhuis en behandelend reumatoloog, zijn de gegevens wel te herleiden tot de individuele patiënt, maar dit kan alleen met behulp van het ziekenhuis of de reumatoloog waar de patiënt in behandeling is.

IV.3.Resultaten van de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten

a. deelnemers

Nadat in de loop van 1977 het diagnoseformulier tot stand was gekomen en twee reumatologische afdelingen (van het Academisch Ziekenhuis te Leiden en het Jan van Breemen Instituut te Amsterdam) in dat jaar met de registratie waren gestart, konden vanaf 1978 andere academische en perifere reumatologische centra mee gaan doen.

Tabel IV.1 laat zien hoeveel reumatologische afdelingen er in de jaren 1978 t/m 1984 hebben meegedaan en welk percentage dit is van het totale aantal reumatologen. De registrerende artsen zijn in hoofdzaak reumatologen, maar in enkele gevallen, met name in de grotere centra, zijn ook internisten, revalidatie-artsen of niet gespecialiseerde artsen werkzaam, evenals arts-assistenten in opleiding.

Tabel IV.1. Aantal deelnemers aan de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten.

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
afdelingen reumatologie	12	5	6	14	16	15	17
reumatologen	31	24	26	33	34	32	28
% van alle werkzame reumatologen	42%	33%	35%	39%	44%	37%	32%

Uit deze tabel blijkt een stijging van het aantal deelnemers vanaf 1979 tot 1983. De daling daaraan voorafgaand werd veroorzaakt door het feit dat vanaf 1979 de deelnemers zelf voor de financiering moesten gaan zorgen en dat de toenmalige coördinator reumaresearch vertrok zonder dat duidelijk was of er een opvolger zou komen.

Ook zegden twee van de vier academische centra die in 1978 meewerkten in 1979 hun medewerking aan de registratie op; financiële argumenten werden hiervoor aangevoerd. Eén van deze sloot zich later weer aan, nadat er een nieuwe reumatoloog als hoofd van de afdeling was gaan functioneren. Drie van de vijf academische reumatologische centra zijn echter helaas niet bij de reumaregistratie aangesloten. Vanaf 1984 is het Jan van Breemeninstituut in Amsterdam met deelname gestopt in verband met de ingebruikname van een eigen computer waarin ook de diagnoseregistratie zou moeten worden opgenomen. Het lag in de bedoeling om deze gegevens door te geven aan het SDR-bestand in Rotterdam, doch deze overdracht is helaas nog niet tot stand gekomen.

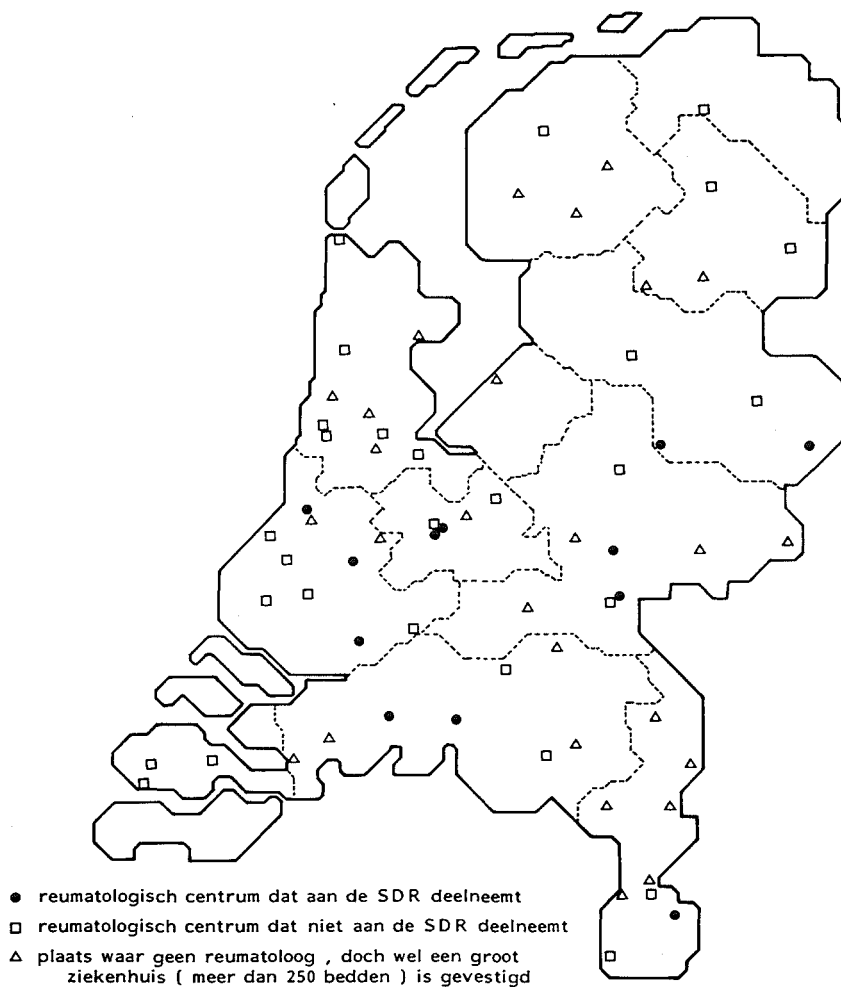
Vrijwel alle deelnemers zijn in groepsverband werkzaam; slechts enkelen (in 1984: vier reumatologen) oefenen een solopraktijk uit.

Omdat juist de laatste jaren de wetenschappelijke belangstelling voor het vak reumatologie is gaan groeien, zou men verwachten dat de gemiddelde leeftijd van de deelnemers lager ligt dan die van de niet-deelnemers: of eerder nog het jaar van afstuderen later is. Dit laatste blijkt slechts één à twee jaar te bedragen (tabel IV.2).

De deelnemers aan de registratie zijn niet gelijkelijk over het land verdeeld; in het noorden, in Noord-Holland en in Zeeland is geen enkele reumatoloog die aan de registratie deelneemt (figuur IV.2).

Tabel IV.2 Mediaan jaar van afstuderen van reumatologen.

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
registrerende reumatologen	1958	1959	1960	1962	1963	1966	1968
niet-registrerende praktiserende reumatologen	1956	1957	1957	1960	1961	1965	1968



Figuur IV.2 Verspreiding van aan de registratie deelnemende en niet-deelnemende reumatologische centra (1984).

b. patiënten

De leeftijds- en geslachtsverdeling van alle geregistreerde patiënten is gedurende de loop van de jaren niet veel veranderd, ondanks de per jaar wisselende deelname van verschillende centra (tabel IV.3). Alleen in 1984 is het aantal patiënten ouder dan 65 jaar minder dan in de overige jaren. Dit wordt veroorzaakt door het wegvallen van de Amsterdamse patiëntengroep van het Jan van Breemeninstituut, een relatief oude patiëntengroep.

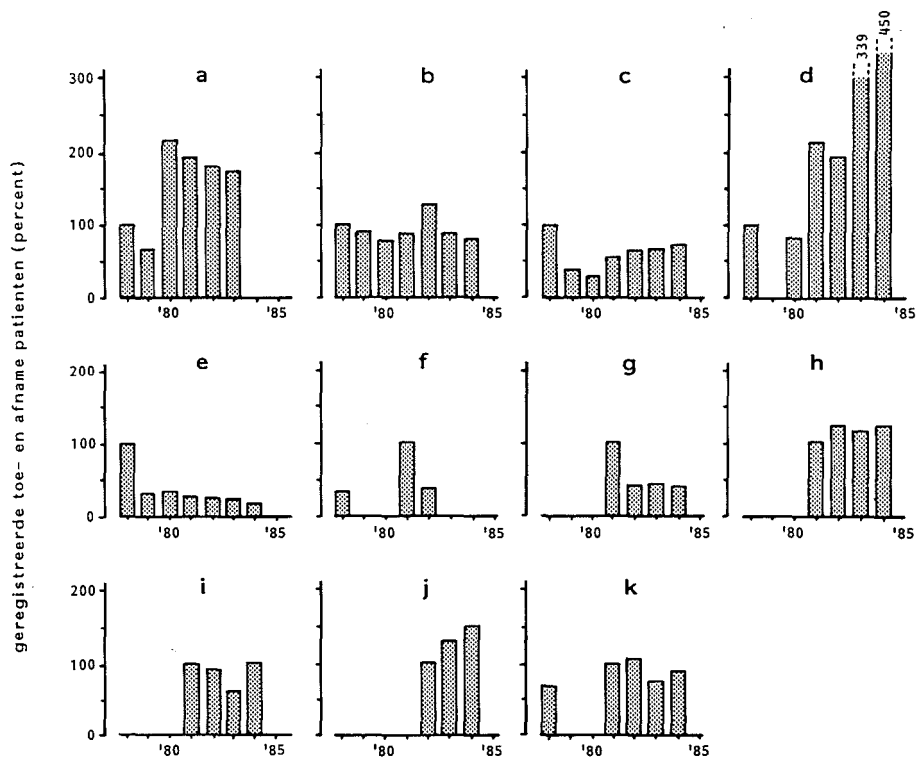
Tabel IV.3. Leeftijd en geslacht van geregistreerde patiënten.

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
aantal patiënten	14500	7061	15117	19582	19217	17584	8738
% vrouwen	63	64	64	64	64	64	63
0 t/m 14 jr (%)	0,5%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
15 t/m 39 jr (%)	19%	22%	19%	22%	22%	23%	26%
40 t/m 64 jr (%)	54%	51%	51%	50%	51%	50%	52%
65 jr en ouder	27%	26%	29%	27%	26%	26%	21%

Waar in deze paragraaf verder de afzonderlijke centra aan de orde komen en onderling worden vergeleken, zijn ten behoeve van de vergelijkbaarheid alleen die centra betrokken die in de periode 1978-1984 tenminste twee jaar aan de registratie hebben deelgenomen. Dit geldt eveneens voor paragraaf IV.3.c. Het betreft elf reumatologische centra. Wanneer de totale cijfers worden weergegeven betreft het alle geregistreerde patiënten en diagnoses van alle in het genoemde jaar registrerende centra.

Per centrum is het aantal geregistreerde patiënten niet elk jaar even groot (figuur IV.3). Soms wordt een sterke stijging of daling te zien. Een stijging van het aantal patiënten kan te maken hebben met een groter streven naar volledigheid, bijvoorbeeld om administratieve redenen. Een daling na het eerste jaar van registratie welke daarna op eenzelfde niveau blijft, wijst erop dat in het eerste jaar de prevalentie en daarna de incidentie is geregistreerd. In enkele gevallen zijn echter de grote verschillen binnen één centrum niet goed te verklaren.

In de verschillende deelnemende centra blijkt de geslachtsverdeling tussen de verschillende jaren niet ver uiteen te lopen. Bij het beschou-



Figuur IV.3 Aantal geregistreeerde patiënten per centrum, in percentages van het aantal patiënten in het eerste jaar van deelname. Het betreft centra die minstens twee jaar aan de registratie hebben deelgenomen.

wen van de leeftijdsverdeling van de patiënten, zien we dat in vier centra (c, e, f en g) deze niet constant blijft. Dit zou te maken kunnen hebben met de registratie van incidentie dan wel prevalentie gevallen (tabel IV.4). Van deze vier centra is in tegenstelling tot de andere bekend dat, nadat gedurende één jaar alle patiënten eenmaal waren geregistreerd, alleen de nieuwe patiënten in de registratie werden opgenomen. Dit werd ons mondeling medegedeeld en blijkt ook uit een daling van het aantal geregistreeerde patiënten in deze centra in de "incidentiejaren" (figuur IV.3). In twee van de overige centra is jaarlijks de prevalentie geregistreerd, van de overige centra is dit gegeven niet bekend. (Het lag oorspronkelijk in de bedoeling om de prevalentie te registreren, maar waar sommige deelnemers afzagen van hun medewerking aan de registratie toen deze zelf moest worden betaald, gingen enkele reumatologen om dezelfde reden over tot alleen een registratie van de incidentie gevallen).

In de centra c, e, f, en g is het percentage patiënten ouder dan 65 jaar groter wanneer de prevalentie gevallen worden geregistreerd dan bij registratie van alleen de incidentie. Veel jongeren met gewrichtsklachten zullen dus vaker worden terug gestuurd naar de huisarts (of naar een andere arts). Het is niet duidelijk waarom dit gebeurt; een duidelijke samenhang met de diagnose is niet gevonden.

Tabel IV.4. Invloed van registratie van incidentie of prevalentie op de leeftijds- en geslachtsverdeling in vier centra.

centrum:	c		e		f		g	
	prev.	inc.*	prev.	inc.*	prev.	inc.*	prev.	inc.*
% vrouwen	69	69	66	61	65	75	62	66
0-14 jr	1%	1%	0,4%	0,1%	0%	0%	1%	2%
15-39 jr	16%	24%	16%	24%	21%	26%	25%	30%
40-64 jr	55%	55%	54%	56%	55%	57%	49%	51%
65 jr en ouder	28%	20%	29%	19%	24%	17%	25%	16%

*: eerste jaar van incidentie-registratie

c. diagnosen

De frequenties waarmee een aantal reumatologische aandoeningen zijn geregistreerd door de deelnemende reumatologische centra tezamen staan in tabel IV.5. Aangegeven staat hierin de spreiding van percentages tussen de jaren 1978 tot en met 1984. Tabel IV.6 laat de spreiding zien in percentages waarin deze diagnosen per centrum zijn geregistreerd. Deze percentages lopen tussen de centra zeer uiteen, ook wanneer alleen het eerste jaar (in het algemeen de prevalentie) van deelname in beschouwing wordt genomen. Hier wordt later in deze paragraaf verder op ingegaan.

Ongeveer 80% van de geregistreerde diagnosen valt in vier van de veertien groepen waarin de reumatologische diagnosegroepen kunnen worden verdeeld (tabel IV.7). In 1984 is de samenstelling van de diagnosegroepen meer dan in de overige jaren veranderd; dit vindt zijn oorzaak in het feit dat het Jan van Breemeninstituut niet meer aan de reumaregistratie is verbonden. Dit instituut is een groot reumatologisch centrum waar jaarlijks ongeveer tienduizend patiënten worden behandeld. Van oudsher worden hier veel patiënten met een artrose of met een aandoening van de weke delen behandeld.

Bij ongeveer 7% van alle geregistreerde patiënten blijkt geen reumatologische diagnose te kunnen worden gesteld (groep 11, 12 en 13 van deze tabel).

Van alle geregistreerde patiënten tezamen blijkt de frequentieverdeling van diagnosen per jaar ongeveer gelijk te blijven (ondanks een wisselende samenstelling van de groep deelnemers), behalve bij reumatoïde artritis. (Alleen in 1984 is de samenstelling van diagnosen iets meer gewijzigd dan in de voorafgaande jaren, door het uitvallen van een groot reumacentrum). Van reumatoïde artritis is de frequentie in het eerste jaar van de SDR aanzienlijk hoger dan in de overige jaren. Of dit ligt aan het feit dat het veelal chronische patiënten betreft, welke jarenlang onder behandeling van de reumatoloog blijven en dus in het eerste jaar waarin veelal prevalentie is geregistreerd, veel zullen voorkomen (in tegenstelling tot een belangrijk deel van de patiënten met een artrose of een andere vorm van weke-delen-reuma), kan uit deze tabel niet worden opgemaakt. Dit zou dan tevens moeten gelden voor de bindweefselziekten en in mindere mate ook voor de "overige artritiden".

In onderstaande paragrafen zullen de vier in frequentie belangrijkste diagnosegroepen afzonderlijk worden beschouwd. Gezien het belang voor de reumatologie zal de groep van de bindweefselziekten eveneens aan de orde komen. Er zal bekeken worden hoe de frequenties per centrum zijn verdeeld en of de verschillen die hier bestaan nader kunnen worden verklaard. Hierbij worden alleen de elf centra betrokken die minimaal twee jaar aan de registratie hebben deelgenomen.

Tabel IV.5. Frequentie van geregistreeerde diagnoses in percentages van het totaal aantal geregistreeerde diagnoses; spreiding tussen de jaren 1978 tot en met 1984.

diagnose	mannen %	vrouwen %
mogelijke RA, seropositief	0,2- 0,9	0,4- 0,8
waarschijnlijke RA, seropositief	0,9- 1,9	0,8- 1,6
definitieve RA, seropositief	5,7-12,7	5,6-14,8
mogelijke RA, seronegatief	0,8- 1,2	0,9- 1,7
waarschijnlijke RA, seronegatief	0,8- 1,7	1,2- 2,2
definitieve RA, seronegatief	1,7- 2,6	2,6- 4,7
juvenile RA	0,3- 0,6	0,4- 0,6
spondylitis ankylopoietica	3,7- 7,5	0,5- 1,3
sacroiliitis	0,4- 1,9	0,2- 0,7
ziekte van Reiter	0,7- 1,1	0,0- 0,1
arthritis psoriatica	0,9- 2,4	0,5- 1,1
polymyalgia rheumatica	0,4- 1,1	0,6- 2,0
SLE	0,1- 0,3	0,6
Heberden noduli	0,4- 0,9	1,9- 2,3
primaire monartrosis	0,3- 0,5	0,4- 0,6
primaire polyartrosis	3,8- 5,0	9,3-11,9
monartrosis heup of knie	1,3- 4,3	2,2- 9,2
cervicale spondylosis	2,3-11,0	3,6-10,4
thoracale/lumbale spondylosis	2,7- 6,1	3,5- 7,5
secundaire artrosis	0,2- 1,2	0,4- 1,2
periarthritis humeroscapularis	2,5- 8,0	2,3- 6,1
frozen shoulder	0,7- 1,1	0,4- 0,7
rotator cuff syndroom	0,9- 1,4	0,6- 1,8
epicondylitis	0,9- 1,4	1,0- 1,2
enthesopathieën	0,2- 1,2	0,2- 1,2
carpaal tunnel syndroom	0,1- 0,5	0,5- 1,5
brachialgie	0,7- 3,1	1,4- 3,3
tendinitis	0,4- 1,0	0,5- 1,2
tendovaginitis	0,4- 0,9	0,6- 1,6
ischialgie	0,2- 1,6	0,2- 1,5
lumbago	1,7- 6,7	0,8- 3,5
myalgie	2,9- 5,8	4,5- 5,1
syndroom van Sjögren	0,1- 0,4	0,3- 1,3
jicht	1,6- 5,9	0,1- 0,5
hyperuricaemie	1,3- 1,7	0,2
osteoporose	0,4- 0,7	0,9- 1,9
(kypho)scoliose	0,6- 1,2	0,7- 1,1
houdingsafwijkingen en statische klachten	1,3- 2,9	1,0- 2,8
artralgie	1,9- 4,2	2,1- 5,4
arthritis e.c.i.	1,0- 2,4	0,7- 1,6
geen organische afwijkingen	1,9- 2,3	1,5- 2,4
overige diagnoses	16,0-22,0	13,0-20,0

Tabel IV.6. Frequentie van geregistreeerde diagnoses, in percentage van het totaal aantal geregistreeerde diagnoses. Spreiding tussen registrerende centra, eerste jaar van deelname.

diagnose	spreiding tussen 11 centra in percentages	
	mannen	vrouwen
mogelijke RA, seropositief	0,4 - 2,9	0,4 - 2,2
waarschijnlijke RA, seropositief	0 - 6,1	0,4 - 5,4
definitieve RA, seropositief	4,3 - 33,0	3,0 - 45,5
mogelijke RA, seronegatief	0 - 2,4	0,5 - 4,4
waarschijnlijke RA, seronegatief	0 - 3,8	0,9 - 5,7
definitieve RA, seronegatief	0 - 5,2	1,6 - 10,3
juvenile RA	0,2 - 1,9	0 - 2,0
spondylitis ankylopoietica	1,4 - 20,4	0,1 - 2,5
sacroiliitis	0 - 7,5	0 - 1,8
ziekte van Reiter	0 - 2,4	0 - 0,1
arthritis psoriatica	0,4 - 5,8	0,4 - 3,4
polymyalgia rheumatica	0 - 1,8	0,4 - 2,7
SLE	0 - 1,0	0 - 1,5
Heberden noduli	0 - 1,2	1,4 - 4,8
primaire monartrosis	0 - 1,7	0 - 1,1
primaire polyartrosis	1,0 - 10,2	6,1 - 22,4
monartrosis heup of knie	0,4 - 6,0	0,5 - 10,1
cervicale spondylosis	0,4 - 17,3	0,8 - 15,8
thoracale/lumbale spondylosis	0,6 - 13,5	0,3 - 9,7
secundaire artrosis	0 - 1,7	0 - 2,6
periarthritis humeroscapularis	0,7 - 8,7	0 - 9,1
frozen shoulder	0 - 0,3	0,1 - 0,8
rotator cuff syndroom	0 - 2,6	0 - 1,7
epicondylitis	0 - 2,5	0 - 1,6
enthesopathieën	0 - 13,4	0 - 13,5
carpaal tunnel syndroom	0 - 0,6	0 - 2,1
brachialgie	0 - 3,2	0 - 3,7
tendinitis	0 - 3,9	0,1 - 2,7
tendovaginitis	0 - 3,9	0,2 - 3,6
ischialgie	0 - 2,6	0 - 2,5
lumbago	0 - 10,2	0 - 5,2
myalgie	0,2 - 8,7	0,4 - 11,3
syndroom van Sjögren	0 - 0,3	0 - 1,3
jicht	0,5 - 5,0	0 - 0,6
hyperuricaemie	0 - 4,3	0 - 0,6
osteoporose	0 - 1,1	0 - 1,6
(kypho)scoliose	0 - 0,3	0 - 0,2
houdingsafwijkingen en statische klachten	0 - 1,9	0,1 - 2,7
artralgie	0 - 5,5	0,3 - 9,8
arthritis e.c.i.	0 - 4,1	0 - 2,4
geen organische afwijkingen	0 - 4,3	0 - 5,6
overige diagnoses	8,8 - 29,3	4,4 - 22,3

Tabel IV.7. Verdeling in diagnosegroepen per geslacht, in percentages van het totaal aantal geregistreerde diagnosen per jaar.

		1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
1. reumatoïde artritis	m	21	11	11	15	14	14	17
	v	26	14	13	17	16	16	19
2. overige artritiden	m	12	10	9	12	13	13	19
	v	5	4	3	4	4	5	7
3. bindweefselziekten	m	1	1	1	2	2	2	3
	v	2	2	2	3	3	3	5
4. artrosen en spondylosen	m	25	26	27	22	20	19	13
	v	35	37	42	34	33	31	24
5. weke-delen-reuma	m	24	34	30	27	28	28	19
	v	19	27	23	23	25	25	23
6. traumatische artropatieën	m	1	1	1	1	1	1	1
	v	1	1	1	1	1	1	0,4
7. kristalartropathieën	m	2	2	2	3	3	4	6
	v	1	1	0,4	1	1	1	1
8. erfelijke en congenitale afwijkingen	m	0,2	1	0,4	0,3	0,4	0,3	1
	v	0,4	1	1	1	1	1	1
9. osteoporose	m	0,4	1	1	0,4	1	1	1
	v	1	1	2	1	1	2	1
10. houdingsafwijkingen en statische klachten	m	1	3	2	1	2	1	1
	v	1	3	2	2	2	2	2
11. artralgie	m	2	3	3	3	3	3	4
	v	2	3	2	3	3	3	5
12. geen reumatologische diagnose	m	1	1	3	4	3	4	3
	v	1	1	3	4	2	3	2
13. geen organische afwijkingen	m	2	2	2	2	2	2	2
	v	2	2	2	2	1	2	2
14. overige reumatologische diagnosen	m	7	4	7	7	8	7	10
	v	5	4	4	4	6	6	7

Tabel IV.8. Spreiding van het percentage RA-patiënten tussen de deelnemende centra, ten opzichte van alle geregistreeerde patiënten.

	aantal centra	alle RA-patiënten*		patiënten met definitieve of klassieke RA	
		mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
1978	7	11-48	12-66	8-37	8-52
1979	4	12-21	18-23	8-16	10-18
1980	5	6-26	16-33	2-20	8-24
1981	10	10-41	14-50	2-35	3-39
1982	11	10-35	10-44	4-27	4-34
1983	10	8-37	10-49	4-27	5-37
1984	9	8-41	10-45	4-31	7-35

* mogelijke, waarschijnlijke, definitieve of klassieke RA, RA met viscerale of systemische afwijkingen en syndroom van Felty.

1. reumatoïde artritis (RA)

De mate waarin deze diagnose door de verschillende deelnemende centra bij hun patiënten is geregistreerd, is zeer uiteenlopend (tabel IV.8). De percentages voor "mogelijke" en "waarschijnlijke RA" lopen enigszins uiteen, maar de grote spreiding tussen de centra wordt vooral gezien bij de definitieve of klassieke RA.

Per centrum is de spreiding van de diagnose RA over de vijf registratiejaren wel minder sterk uiteenlopend, behalve in vier van deze centra die het eerste jaar van registratie de prevalentie en daarna alleen de incidentie gevallen noteerden, namelijk de centra c, e, f en g (tabel IV.9).

Uit deze tabel blijkt dat van de nieuwe patiënten bij de reumatoloog ongeveer éénvijfde deel RA heeft. Van de gehele patiëntenpopulatie in deze centra heeft ruim 45% RA.

De geslachtsverhouding van alle geregistreeerde RA-patiënten blijft jaarlijks gelijk; er zijn ruim tweemaal zoveel vrouwelijke als mannelijke RA-patiënten geregistreerd. Het percentage seropositieve RA-patiënten is onder mannen groter (tabel IV.10). Deze percentages lopen tussen de centra echter ook sterk uiteen, ook wanneer de diagnose "mogelijke RA" en "waarschijnlijke RA" buiten beschouwing is gelaten.

Tabel IV.9 Frequentie van reumatoïde artritis bij registratie van prevalentie (P) en incidentie (I), in percentages van het aantal geregistreerde patiënten.

centrum	mannen		vrouwen		m + v	
	P	I	P	I	P	I
c	35	19	44	18	41	19
e	45	17	53	21	50	19
f	41	27	50	32	47	31
g	35	21	42	24	40	23
gewogen ge- middelde	40	20	48	23	45	22

Tabel IV.10. Percentage seropositieve RA-patiënten (in percentages van alle RA-patiënten).

	totale registratie		spreiding tussen elf centra	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
1978	73	65	66-86	58-85
1979	66	55	61-74	50-71
1980	63	55	50-73	52-69
1981	68	58	56-81	49-76
1982	66	58	44-81	52-75
1983	71	60	37-82	38-70
1984	70	69	51-80	42-75

Tabel IV.11. Percentage seropositieve RA-patiënten (in percentages van alle RA-patiënten).

	academische ziekenhuizen			perifere centra		
	aantal centra	mannen	vrouwen	aantal centra	mannen	vrouwen
1978	2	75	69	5	72	64
1979	1	74	71	3	63	51
1980	1	73	66	4	62	53
1981	2	68	63	8	68	57
1982	2	79	64	9	64	58
1983	2	76	66	8	69	56
1984	2	70	72	7	70	66

Tabel IV.12. Seropositieve RA-patiënten (in percentages van alle RA-patiënten bij registratie van prevalentie (P) en incidentie (I)).

centrum	mannen		vrouwen	
	P	I	P	I
c	76	67	69	58
e	76	61	61	53
f	84	71	77	69
g	65	53	49	58

Bij een vergelijking tussen de registratie in academische ziekenhuizen ten opzichte van perifere ziekenhuizen wordt eveneens in de eerste groep een iets hoger percentage seropositieve RA gezien (tabel IV.11).

In vergelijking met de incidentie-registratie is in de registratie van prevalentie gevallen eveneens het percentage seropositieven groter, hetgeen overeenkomt met het gegeven dat de kans op een ernstig verloop van de ziekte groter is bij seropositiviteit dan bij seronegativiteit (tabel IV.12; de in deze tabel genoemde centra zijn allen perifere centra).

2. overige artritiden

Bij de mannen valt ongeveer 11% van de diagnoses in deze groep, bij vrouwen ongeveer 4%. Alleen in 1984 zijn deze percentages hoger door

het uitvallen van het Jan van Breemeninstituut. De belangrijkste diagnose in deze groep is de spondylitis ankylopoietica (SA; tabel IV.13). De spreiding van de frequentie van deze aandoening tussen de centra is vooral onder de mannen aanzienlijk (tabel IV.6). Bij uitsplitsing naar prevalentie- en incidentieregistratie blijkt dat van alle mannelijke patiënten die door de reumatoloog voor het eerst worden gezien, ongeveer 9% een SA heeft, van de vrouwelijke patiënten ongeveer 2% (tabel IV.14).

Jaarlijks werden er ongeveer 3,5 keer zoveel mannen als vrouwen met een spondylitis ankylopoietica gediagnostiseerd. Van de patiënten met een sacroiliitis (gediagnostiseerd onder deze diagnose of onder spondylitis ankylopoietica) blijkt van de mannen 87% een SA te hebben, van de vrouwen 72%.

Tabel IV.13. Overige artriten. Frequentie van voorkomen per jaar; in percentages van het totaal aantal geregistreeerde diagnoses.

diagnose		1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
spondylitis ankylopoietica	(m)	6,0	3,7	3,8	5,8	5,8	5,6	7,4
	(v)	0,9	0,7	0,5	0,9	0,8	0,9	1,3
sacroiliitis	(m)	0,9	0,4	0,7	0,9	1,0	1,0	1,9
	(v)	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,7
ziekte van Reiter	(m)	0,8	0,9	0,7	0,9	1,1	1,1	1,0
	(v)	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1
arthritis psoriatica	(m)	1,4	0,9	0,9	1,2	1,3	1,5	2,3
	(v)	1,1	0,6	0,5	0,7	0,7	0,8	1,1
chronische aspe- cifieke monar- tritis	(m)	0,2	0,4	0,1	0,3	0,3	0,2	0,8
	(v)	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,4
palindroom RA	(m)	0,8	0,5	0,5	0,8	0,7	0,9	1,3
	(v)	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,7
infectieuze artriden	(m)	0,4	0,6	0,4	0,2	0,6	0,5	1,0
	(v)	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,4	0,6
arthritis e.c.i.	(m)	1,0	1,6	1,2	1,3	1,8	1,5	2,4
	(v)	0,7	1,4	0,8	0,9	1,1	0,8	1,5

Tabel IV.14. Frequentie van spondylitis ankylopoietica bij registratie van prevalentie (P) en incidentie (I) als percentage van het aantal geregistreerde patiënten.

centrum	mannen		vrouwen	
	P	I	P	I
c	11	8	2	2
e	13	11	1	2
f	16	8	1	1
g	15	8	3	2
gewogen gemiddelde*	13	9	2	2

* de invloed van de grootte van het centrum is in de berekening van de gemiddelden betrokken.

3. bindweefselziekten

Bij 2 à 3% van de patiënten van de reumatoloog worden bindweefselziekten gediagnostiseerd. Zowel tussen als binnen de centra is een zekere spreiding van dit percentage waar te nemen, tot maximaal 6% bij mannen en 10% bij vrouwen. De meest voorkomende aandoeningen in deze groep zijn de systemische lupus erythematosus (SLE) en polymyalgia reumatica (PR). Alle diagnoses uit deze groep en hun voorkomen staan vermeld in tabel IV.15. Ook in deze groep aandoeningen is het aantal vrouwen groter dan het aantal mannen, met name, zoals bekend is, bij SLE (tabel IV.16).

4. artrosen en spondylosen

Ongeveer een vijfde tot een kwart van de diagnoses bij mannen en een kwart tot een derde van de diagnoses bij vrouwen betreft een van de degeneratieve reumatologische aandoeningen. Vaak worden deze als nevendiagnosen geregistreerd: bij ongeveer 60% van deze patiënten is alleen één of meerdere vormen van artrose geregistreerd, bij de overige 40% zijn ook andere reumatische ziekten aanwezig. In tabel IV.6 zijn de frequenties te zien waarin de verschillende vormen van artrose zijn geregistreerd. Deze percentages lopen tussen de registrerende centra sterk uiteen, binnen de centra is het verschil tussen de jaren in het algemeen geringer. Bij mannen is het percentage perifere artrosen minder dan bij vrouwen (tabel IV.17).

Tabel IV.15. Bindweefselziekten. Frequentie van voorkomen per jaar; in percentages van het totaal aantal geregistreeerde diagnosen.

diagnose		1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
SLE	m	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
	v	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
sclerodermie	m	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1
	v	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3
(poly)dermatomy- sitis	m	0,1	0,1	0,03	0,04	0,01	0,03	0
	v	0,1	0,1	0,03	0,04	0,04	0,04	0,1
polymyositis	m			0,01	0,03	0,03	0,1	0,1
	v			0,02	0,1	0,03	0,1	0,1
MCTD	m	0,1	0,1	0,01	0,01	0,03	0,03	0,1
	v	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
amyloidose	m	0,03	0,1	0,1	0,1	0,03	0,1	0,1
	v	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
PAN	m	0,04	0,1	0,04	0,1	0,1	0,1	0,1
	v	0,1	0	0,01	0,01	0,04	0,02	0,03
arteriitis temporalis	m	0,03	0	0,01	0,03	0,1	0,1	0,1
	v	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
syndroom van Raynaud	m			0,2	0,3	0,3	0,2	0,3
	v			0,2	0,2	0,3	0,3	0,6
polymyalgia rheumatica	m	0,5	0,4	0,5	0,6	0,8	0,9	1,1
	v	0,9	0,6	0,8	1,1	1,0	1,2	2,0
overige	m	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3
	v	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,4

Tabel IV.16. Geslachtsverhoudingen bij bindweefselziekten (zie tabel IV.15). Ratio vrouwen/mannen.

	SLE	PR	alle bindweefselziekten
1978	4,5	3,6	3,2
1979	8,5	2,5	3,5
1980	7,8	3,0	3,5
1981	5,5	3,1	2,9
1982	7,8	2,4	2,6
1983	6,4	2,6	2,8
1984	4,0	3,2	3,1

Het is opvallend dat Valkenburg in een bevolkingsonderzoek in Zoetermeer (het EPOZ-onderzoek, 33) eveneens een gelijk percentage (cervicale) spondylartrose heeft gevonden voor mannen en vrouwen, terwijl ook het percentage perifere artrosen bij vrouwen veel hoger is dan bij mannen. Het Zoetermeerse cijfer betreft echter een percentage van een steekproef uit de bevolking, terwijl de percentages uit de SDR uit een geselecteerde patiëntenpopulatie komen waar het aantal vrouwen ongeveer tweemaal zo groot is als het aantal mannen. Hieruit zou kunnen worden geconcludeerd dat vrouwen met klachten veroorzaakt door artrose hiervoor ruim tweemaal zo vaak de reumatoloog consulteren als mannen.

Bij opsplitsing naar registratie van prevalentie of incidentie gevallen blijken er hier geen duidelijke verschillen te bestaan, noch voor de perifere, noch voor de spondylartrose. Voor alle vormen van artrose geldt dat het aantal vrouwen hiermee groter is dan het aantal mannen (tabel IV.18).

In het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek is tevens onderscheid gemaakt tussen gegeneraliseerde perifere artrose (meer dan twee gewrichten) en gelocaliseerde artrose (een of twee gewrichten). Beide diagnoses worden hier ongeveer even vaak gesteld. Bij patiënten die de reumatoloog bezoeken wordt daarentegen de polyarticulaire artrose veel vaker gezien dan de monarticulaire artrose of de artrose van de heup of de knie.

Tabel IV.17. Spondylartrosen en perifere artrosen, uitgedrukt in percentages van het totaal aantal diagnosen.

	spondylartrosen		perifere artrosen	
	m	v	m	v
1978	16	17	9	17
1979	16	16	9	20
1980	16	18	10	23
1981	12	13	10	21
1982	10	11	8	21
1983	10	11	8	19
1984	5	7	6	16
EPOZ-onderzoek 1979	25*	28*	26	35

* cervicale spondylartrose, weergegeven in percentages van het aantal onderzochte mensen.

Tabel IV.18 Geslachtsverhouding bij patiënten met artrosen. Ratio vrouwen/mannen.

	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	EPOZ
heberden noduli			8,9	7,3	6,4	7,4	4,9	2,2
polyarticulaire artrose	4,3	4,6	4,5	4,4	5,1	4,9	5,2	1,4
monarticulaire artrose	2,0	2,4	2,5	3,5	3,0	2,1	2,2	} 1,5
artrose heup	} 3,2	} 3,4	4,2	3,4	4,7	3,6	3,3	
artrose knie			4,0	3,8	3,7	4,4	2,9	
spondylartrose cervicale wk	1,7	1,7	2,0	2,0	2,2	2,1	2,8	1,3
spondylose thoracale wk	} 2,1	} 2,1	2,8	2,1	1,8	1,8	2,4	
spondylose lumbale wk			2,2	2,3	2,2	2,4	2,4	

wk = wervelkolom

5. weke-delen-reuma

Ook deze groep van diagnoses vormt een belangrijk deel van het werk van de reumatoloog: bijna een derde van alle diagnoses bij mannen en bijna een kwart van de diagnoses bij vrouwen bevindt zich in deze groep. Ook hier zien we dat dit dan niet steeds de enige diagnose is waarmee de patiënt bij de reumatoloog komt, maar dat bij ongeveer 40% van hen tevens een andere reumatologische aandoening aanwezig is.

Tabel IV.19 laat zien in welke mate de verschillende weke-delen-aandoeningen zijn geregistreerd. De frequentie waarin deze diagnoses voorkomen is in de loop van de jaren niet veel veranderd.

Tussen de centra is er een groot verschil in diagnosefrequentie te zien bij periartritis humeroscapularis (PHS), de enthesopathieën, myalgie en lumbago bij mannen en bij PHS, de enthesopathieën en myalgie bij vrouwen (tabel IV.6). Betreffende de PHS blijkt deze spreiding ook te blijven bestaan als alleen naar hetzij incidentie, hetzij prevalentie registrerende centra wordt gekeken (tabel IV.20).

Het aantal vrouwen met een PHS is ongeveer $1\frac{1}{2}$ keer zo groot als het aantal mannen. Bij het EPOZ-onderzoek, waar onderzocht is hoe vaak PHS in de open bevolking voorkomt, blijkt dit bij 4% van de mannen en 6% van de vrouwen het geval te zijn, waarbij ook de verhouding vrouwen-mannen ongeveer anderhalf is.

Het EPOZ-onderzoek toonde verder aan dat van de mannelijke respondenten met een PHS ongeveer 4% hiervoor analgetica kreeg voorgeschreven van een specialist (niet noodzakelijkerwijs een reumatoloog) en van de vrouwelijke respondenten met een PHS ongeveer 10%. Dit brengt de vrouw-manverhouding, voor wat betreft de voorschriften door de specialist, op bijna 4. Dit zou misschien betekenen dat specialisten (bijv. reumatologen) aan hun vrouwelijke PHS-patiënten vaker analgetica zouden voorschrijven dan aan mannelijke patiënten. Deze vrouwen hebben misschien meer klachten omdat vrouwen vaker (zware) lichamelijke arbeid verrichten (bijv. het huishouden) dan mannen.

De term myalgie wordt in het algemeen bij 0 tot 10% van de patiënten als diagnose geregistreerd; in één centrum wordt deze diagnose bij 15% van de mannelijke en 20% van de vrouwelijke patiënten gesteld.

Bij ongeveer 2% van de geregistreerde patiënten is als diagnose ischialgie geregistreerd (behalve in 1984). Dit percentage loopt in de deelnemende centra niet sterk uiteen. Opvallend is dat bij het Zoetermeerse bevolkingsonderzoek eveneens bij 2% van de respondenten deze diagnose is gesteld. Toch is bij één derde van deze 2% de ischialgie als enige diagnose geregistreerd. In de open bevolking is het percentage respondenten met een ischialgie bij mannen en vrouwen gelijk, door de reumatologen zijn ongeveer anderhalf keer zoveel vrouwen als mannen geregistreerd. Van de respondenten uit Zoetermeer bleek dat echter twee keer zoveel vrouwen met een ischialgie als mannen voor deze aandoening een analgeticum had voorgeschreven gekregen van een specialist. Kennelijk worden vrouwen sneller door de huisarts verwezen naar de reumatoloog of een andere specialist.

Op één reumatologisch centrum na registreerden de reumatologen bij ongeveer 2% van al hun patiënten een lumbago. In dit ene centrum

konden tot 1980 patiënten met klachten van het bewegingsapparaat zonder verwijzing worden behandeld; hier werd dan ook bij een relatief groot aantal patiënten (11% van de mannen en 7% van de vrouwen) als diagnose lumbago geregistreerd. In dit centrum is een uitgebreide fysiotherapie-afdeling waar bovendien specifieke mogelijkheden voor de behandeling van lage rugklachten worden ontwikkeld.

Het aantal mannen met een lumbago in de registratie is ongeveer even groot als het aantal vrouwen. In het EPOZ-onderzoek bleek dat vrouwen iets vaker lumbago-klachten hadden, ongeveer anderhalf maal vaker; zij gingen hiervoor vaker naar de huisarts (voor mannen en

Tabel IV.19. Weke-delen-reuma. Frequentie van voorkomen per jaar; in percentages van het totaal aantal geregistreeerde diagnoses.

		1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
schouder weke-delen(m)		6	8	6	5	5	5	5
reuma*	(v)	4	6	4	4	4	4	5
tendinitis en	(m)	1	1	1	1	1	1	2
tendovaginitis	(v)	1	2	1	1	2	2	3
epicondylitis	(m)	1	1	1	1	1	1	1
	(v)	1	1	1	1	1	1	1
brachialgie	(m)	2	2	3	2	3	3	1
	(v)	2	3	3	3	3	3	1
myalgie	(m)			6	6	5	5	3
	(v)			4	5	5	5	4
ischialgie	(m)	1	1	2	1	1	1	0,2
	(v)	1	1	1	1	1	1	0,2
lumbago	(m)	5	7	7	6	6	6	2
	(v)	2	3	3	3	3	3	1
overige weke-	(m)	8	12	6	6	7	5	6
delen-reuma	(v)	7	10	6	6	7	5	8

* periartritis humeroscapularis, rotatorcuffsyndroom en frozen shoulder.

Tabel IV.20. Frequentie periartritis humeroscapularis (PHS) bij registratie van prevalentie (P) en incidentie (I), in percentages van het aantal geregistreerde patiënten.

centrum	mannen		vrouwen	
	P	I	P	I
c	9	13	9	12
e	4	6	4	6
f	2	2	2	3
g	3	6	3	6
gewogen gemiddelde	5	8	5	7

vrouwen resp. 1 en 3% van de respondenten) en gebruikten vaker analgetica (resp. 0,4 en 1% van de respondenten). Uit dit bevolkingsonderzoek bleek bovendien dat ongeveer twee keer zoveel vrouwen als mannen voor hun lumbago pijnstillers kregen van een specialist.

6. overige diagnoses

De traumatische artropathieën komen relatief bij mannen iets meer voor dan bij vrouwen (resp. 1,1% en 0,6% van de diagnoses). Ruim de helft van deze patiënten heeft een artropathie tengevolge van een meniscuslaesie van de knie of ten gevolge van een traumatische fractuur.

Bij de kristalartropathie bij mannen blijkt het in ongeveer 90% om jicht te gaan. Het percentage jicht varieert tussen de 1 en 10% van alle mannelijke patiënten. Bij de vrouwen bedraagt het percentage jichtpatiënten steeds minder dan 1%, en is ongeveer even groot als het aantal patiënten met een pyrofosfaatartropathie.

De groep van congenitale en erfelijke afwijkingen bij de vrouwen wordt voor de helft bepaald door het hypermobiliteitssyndroom, bij de mannelijke patiënten valt 60% van hen onder de overige niet met name genoemde congenitale en erfelijke afwijkingen.

Osteoporose is in ongeveer 1% van alle diagnoses geregistreerd, nl. bij 0,5 à 1% van de mannen en bij 1 à 2% van de vrouwen. Tussen de centra lopen deze percentages nauwelijks uiteen.

Houdingsafwijkingen of statische klachten worden bij 2 tot 4% van de patiënten geconstateerd; bij mannen relatief evenveel als bij vrouwen.

Bij ongeveer 4% van de patiënten wordt als diagnose artralgie geregistreerd; ook hier worden tussen de geslachten slechts kleine verschillen gevonden. De verschillen in voorkomen tussen de centra zijn hier groter: bij één centrum wordt bij ongeveer 10% van de mannen en bij 20% van de vrouwen een artralgie geregistreerd; tussen de overige centra varieert het percentage van 0 tot 9% zowel bij mannen als bij vrouwen.

Bij 3% van de geregistreerde patiënten worden geen organische afwijkingen geconstateerd. Ook hier bestaat geen verschil tussen de geslachten. Tussen de verschillende centra varieert het percentage patiënten met geen organische afwijkingen tussen de 0 en 10% van alle patiënten, waarboven eveneens één centrum uitschiet dat bij 20% van de vrouwelijke patiënten geen organische afwijkingen registreert.

Zowel bij de houdingsafwijkingen of statische klachten als bij de artralgie en bij "geen organische afwijkingen" zou zijn te verwachten dat het percentage waarin deze zijn geregistreerd in de incidentie registratie hoger is dan in de prevalentie registratie. Dit verschil wordt echter niet aangetroffen bij de registratie van houdingsafwijkingen of statische klachten.

In de groep van overige reumatologische diagnoses zijn bij de mannen van belang: psoriasis (0,6-1,3% van het aantal diagnoses), niet-degeneratieve afwijkingen van de wervelkolom, kyphose, lordose en (kypho-)scoliose (0,7-1,4%), hyperuricaemie (1,3-1,7%) en de categorie "overige reumatologische diagnoses" (0,3-1,6%); bij de vrouwen zijn dit het syndroom van Sjögren (0,3-1,3%), de niet-degeneratieve wervelkolomafwijkingen (0,9-1,4%) en de categorie "overige reumatologische diagnoses" (0,3-1,6%).

d. samenvatting en bespreking

Het meest opvallende dat uit de diagnoseregistratie naar voren komt, is dat van de totale patiëntengroep, de leeftijdsverdeling, de geslachtsverdeling en de frequenties waarin de meeste reumatische ziekten voorkomen, per jaar vrijwel gelijk blijven, ondanks het wisselende aantal deelnemers, de wisselende patiëntengroepen en de registratie van soms incidentie, soms prevalentie. Door het wegvallen van het Jan van Breemeninstituut, een groot centrum met een historisch bepaalde patiëntenpopulatie met een nadruk op de fysiotherapeutische behandeling treedt er in 1984 een lichte verandering in de samenstelling op.

Desondanks kan niet worden gesteld dat de geregistreerde gegevens representatief zijn voor de gehele reumatologie in Nederland; de geregistreerde patiënten zijn immers steeds bijna allen onder behandeling van geselecteerde, in groepsverband werkende reumatologen.

In deze groep patiënten is het aantal vrouwen steeds ongeveer twee keer zo groot als het aantal mannen. De meeste patiënten (60%) zijn ouder dan 50 jaar.

Patiënten in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder worden meer gezien indien de prevalentie wordt geregistreerd; jongeren worden mischien eerder naar de huisarts teruggestuurd. Er wordt hierin geen duidelijke samenhang met de diagnosegroepen RA, artrose of weke-delenreuma gevonden (ongeveer de helft van alle patiënten met een RA, ook de helft van de patiënten met een artrose en ongeveer 20% van de patiënten met reuma van de weke delen is ouder dan 60 jaar).

Ook de verdeling van reumatologische diagnoses blijft in de loop van de jaren ongeveer gelijk, behalve de frequentie waarin RA is geregistreerd; deze is alleen in het eerste jaar van registratie bijna twee keer zo hoog als in de overige jaren. In het eerste jaar werd door bijna

alle centra de prevalentie geregistreerd en dit zou kunnen leiden tot een hogere frequentie van de ernstiger reumatische ziektebeelden, waaronder de RA; voor andere artritiden en ziekten dan de RA wordt deze frequentiedaling na het eerste jaar daarentegen niet waargenomen. Een duidelijke verklaring wordt hier dan ook niet voor gevonden.

Bij de aan de registratie deelnemende reumatologen bleek het percentage RA-patiënten onder de nieuwe patiënten 22% te zijn, in het algemeen anderhalf à twee maal zoveel vrouwen als mannen. In de academische centra is het percentage seropositieve RA-patiënten hoger dan in de overige; waarschijnlijk heeft hier een selectie naar ernst plaatsgevonden. Ook bij mannen is het percentage seropositiviteit hoger.

Tussen de deelnemende centra is overigens het percentage seropositieven onder de RA-patiënten sterk wisselend; voor mannen varieert dit tussen 50 en 90%; voor vrouwen tussen 50 en 85%. Omdat het niet duidelijk is wat men onder het begrip seropositiviteit verstaat, welke bepaling men hiervoor gebruikt, waar men de grens legt tussen positief en negatief en op welk moment van de ziekte of van de klachten één of meerdere reumafactorbepalingen zijn uitgevoerd, kan aan de betekenis van dit begrip nog niet al te veel waarde worden toegekend. Het is immers bekend dat in sommige plaatsen slechts één van deze bepalingen wordt uitgevoerd; in sommige centra wordt alleen de latex-fixatietest uitgevoerd, in andere alleen of ook de Waaler-Rosetest. De bepaling van de IgM-reumafactoren met behulp van de immunofluorescentietechniek of volgens een ELISA-methode (enzyme linked immunosorbent assay), waarvan bekend is dat deze veel gevoeliger is, wordt in ons land op slechts enkele plaatsen uitgevoerd.

Door gebruik van verschillende merken, methodes of uitgangsverdunningen zijn de resultaten van deze bepalingen vooral tussen laboratoria slecht vergelijkbaar. Aangetoond is dat door het gebruik van een referentieserum bij het aflezen de resultaten uit verschillende laboratoria veel beter vergelijkbaar worden. Het Nederlandse Referentieserum-preparaat voor de bepaling van Reumafactoren en de Antiperinucleaire Factor dat in 1984 tot stand is gekomen, kan in belangrijke mate bijdragen tot een betere definiëring van het begrip seropositiviteit. In het tweede deel van dit proefschrift wordt hierop uitvoerig ingegaan.

Van de overige inflammatoire gewrichtsziekten is in aantal de spondylitis ankylopoietica (SA) de belangrijkste. Van alle nieuwe mannelijke patiënten die de reumatoloog consulteren heeft 9% een SA, van alle nieuwe vrouwelijke patiënten 2%. Ongeveer 1 à 2% van de patiënten van de reumatoloog heeft een van de bindweefselziekten; vrouwen worden hier ongeveer drie maal zo vaak mee gezien als mannen. Tussen incidentie en prevalentie registrerende centra worden geen verschillen gezien. Patiënten met artrosen en spondylosen worden zeer veel door de reumatoloog gezien, voor een belangrijk deel met daarbij andere reumatische klachten. Het aantal vrouwen met artrotische problemen is 2,5 maal zo groot als het aantal mannen. Ook in een open bevolking blijken er meer vrouwen dan mannen te zijn met perifere artrosen. Dit vrouwenoverschot is echter veel minder.

Van de patiënten met een diagnose uit de groep weke-delen-reuma blijkt een belangrijk deel schouderproblemen en lage rugklachten te

hebben. Schouderklachten komen vaker bij vrouwen voor dan bij mannen, zowel in de patiëntengroep van de registratie als in de Zoetermeerse bevolking. Lumbago wordt in de bevolking vaker gezien bij vrouwen; in deze patiëntengroep echter even vaak bij beide geslachten. Kennelijk bestaat hier voor mannen een hoger verwijzingspercentage naar de reumatoloog, in tegenstelling tot voor de artrosen.

Bij ongeveer 7% van alle patiënten wordt geen reumatologische diagnose gesteld.

Tussen de elf centra die minimaal twee jaar aan de reumaregistratie hebben deelgenomen, blijken er grote verschillen te bestaan in de frequentie waarin de diagnoses zijn vermeld. Deze heterogeniteit wordt niet opgeheven door opsplitsing in registratie van incidente en prevalentie gevallen. Andere factoren spelen hier een rol. Deze factoren kunnen zijn gelegen in de populatie waaruit het patiëntenbestand afkomstig is, de kennis van de huisarts over reumatische aandoeningen, zijn relaties met specialisten, de bereikbaarheid van een reumatologische afdeling en het verwijzingspatroon van de huisarts. Ook kan de heterogeniteit worden veroorzaakt door factoren welke bij de reumatoloog aanwezig zijn: interesse, specifieke kennis, hanteren van definities en criteria, contacten met andere specialisten. Tot slot kunnen de verschillen ook te maken hebben met de reumaregistratie zelf: er wordt, al dan niet selectief, slechts gedeeltelijk geregistreerd, er kunnen fouten worden gemaakt bij het aankruisen of bij het invoeren van de gegevens in de computer.

In de volgende hoofdstukken wordt op deze heterogeniteit en de mogelijke verklaringen hiervoor nader ingegaan.

HOOFDSTUK V

FACTOREN DIE DE KWALITEIT VAN DE REGISTRATIE AANTASTEN EN METHODES OM DEZE TE METEN

- V.1 Inleiding
- V.2 Inventarisatie van kwaliteitsbeïnvloedende factoren
 - a. diagnostiek
 - b. diagnoseformulier
 - c. administratie
 - d. controle
 - e. invoer in de computer
 - f. correctiemethode
 - g. beschikbaarheid van de gegevens
 - h. financiële aspecten
 - i. aspecten met betrekking tot de bescherming van de privacy
 - j. motivatie
- V.3 Opvattingen en wensen van de deelnemers met betrekking tot het diagnoseformulier
- V.4 Opvattingen en wensen van de deelnemers met betrekking tot de gehele registratie
- V.5 Onderzoeksmethodes voor het toetsen van de volledigheid en de validiteit van de reumaregistratie
 - a. een enquête naar aanleiding van registratieresultaten
 - b. de volledigheid van de registratie
 - c. overregistratie
 - d. toetsing van de externe validiteit
 - e. toetsing van de validiteit met betrekking tot de diagnose reumatoïde artritis
 - f. toetsing van de validiteit met betrekking tot de diagnose spondylitis ankylopoietica

V.1 Inleiding

De kwaliteit van een ziektereregistratie is optimaal wanneer het doel waarvoor de registratie is opgezet zonder veel extra moeite kan worden bereikt. In dit geval gaat het dan om de beschikbaarheid van grote groepen goed gedefiniëerde patiënten voor diverse vormen van wetenschappelijk onderzoek en van cijfermateriaal betreffende de patiëntenpopulatie van de reumatoloog.

De kwaliteit van een registratie kan worden uitgedrukt in termen van volledigheid, validiteit (34, 35) en de keuze van de te registreren gegevens. De vraag of een registratie volledig is heeft drie aspecten:

1. registreert de deelnemende arts alle patiënten die hem of haar consulteren of wordt om een aantal redenen alleen een deel van deze patiëntengroep geregistreerd? In de paragrafen V.4 en V.5.b wordt deze vraag verder uitgewerkt.

2. doen alle reumatologen in Nederland mee aan de SDR? In het voorafgaande (IV.3.a) is reeds geconstateerd dat dit niet het geval is.
3. het is tenslotte bekend dat vele reumapatiënten niet onder behandeling van een reumatoloog komen. Ongeveer 12% van de mensen die in een bevolkingsonderzoek gewrichtsklachten blijken te hebben komt hiermee bij de huisarts (33); deze verwijst afhankelijk van de aandoening 10 tot 40% door en dan niet alleen naar een reumatoloog, maar ook naar orthopeden, internisten en neurologen zien reumapatiënten.

De validiteit kan zowel voor de registratie als voor een diagnose worden vastgesteld. In het eerste geval betekent dit dat een patiënt met een bepaalde diagnose ook als zodanig wordt geregistreerd (bijvoorbeeld dat een patiënt waarbij een peri-arthritis humeroscapularis is vastgesteld in de registratie ook onder deze code staat vermeld); de tweede situatie betekent een interne validering van de diagnostiek zelf. De beschrijving van de toetsing van de validiteit komt later in dit hoofdstuk aan bod (V.5.d, e, en f), evenals de diagnostiek zelf van de reumatische aandoeningen (V.2.a).

De keuze van de te registreren gegevens is bepaald door de Commissie voor Reumaonderzoek. Zowel om praktische als om financiële redenen (zie IV.2) zou per patiënt slechts één formulier worden gebruikt. Ook de wens om de registratie zoveel mogelijk gestandaardiseerd te laten verlopen, hetgeen betekent dat de handelingen van degene die registreert eenduidig moeten zijn, heeft hierbij een rol gespeeld.

Alle fasen in de procedure (figuur IV.1) zijn van invloed op de kwaliteit van de reumaregistratie. In de volgende paragraaf zal een inventarisatie worden gemaakt van de factoren die de kwaliteit van de registratie beïnvloeden. Deze staan uiteraard niet los van elkaar. Daarna komen de afzonderlijke aspecten van de kwaliteit aan bod nl. de keuze van de geregistreerde gegevens, de volledigheid en de validiteit.

V.2 Inventarisatie van kwaliteitsbeïnvloedende factoren

a. diagnostiek

Voor een morbiditeitsregistratie is het van groot belang dat de diagnoses die in het geding zijn goed zijn gedefiniëerd en dat de arts van deze definities bij zijn classificatie gebruik heeft gemaakt. Deze vereisten zijn met name in de reumatologie bijna onbereikbaar. Juist de reumatische ziekten kenmerken zich door een vage, in de tijd sterk wisselende symptomatologie, waarbij deze symptomen (pijn, zwelling, bewegingsbeperking) nogal alledaagse verschijnselen zijn (36). Omdat bovendien bij een aantal reumatische aandoeningen objectieveerbare afwijkingen niet voorkomen of pas in een late fase optreden, drukt de wijze waarop de patiënt zijn klachten naar voren brengt relatief een groot stempel op de gestelde diagnose.

Om deze redenen is er de afgelopen jaren gestreefd naar het vinden van diagnostische criteria. Deze criteria zijn vooral van belang voor de

samenstelling van vergelijkbare patiëntengroepen voor wetenschappelijk onderzoek; voor de diagnostiek bij de individuele patiënt zijn ze van minder belang.

Van een aantal belangrijke reumatologische diagnoses bestaan nu diagnostische criteria: reumatoïde artritis (30, 37), spondylitis ankylopoietica (38, 39), systemische lupus erythematosus (40, 41), juveniele chronische artritis (42, 43), jicht (44), de ziekte van Reiter (45), polymyositis en dermatomyositis (46) en sclerodermie (47).

Voor de diagnostiek van de artrotische afwijkingen is een atlas van röntgenafwijkingen beschikbaar (48), waarmee deze afwijkingen gestandaardiseerd kunnen worden aangegeven. Voor de meest voorkomende reumatische aandoeningen, de ziekten die vaak tezamen onder de noemer "weke-delen-reuma" worden geplaatst, bestaan helaas nog geen diagnostische criteria. Het blijkt in de praktijk zeer moeilijk om deze goed van elkaar af te grenzen, door het gebrek aan goede definities en de overloop van symptomatologie en de veelal tijdelijke aard ervan. Het self-limiting karakter van deze aandoeningen maakt het daarnaast niet noodzakelijk om altijd de zekerheid van de diagnose met behulp van meer ingrijpende verrichtingen te verkrijgen. Dit is een belangrijke reden waarom een morbiditeitsregistratie van reumatische ziekten per definitie minder valide zal zijn dan bijvoorbeeld een registratie van tumoren waarbij vrijwel altijd naar een pathologisch-anatomisch geverifieerde diagnose wordt gestreefd.

Anderzijds dienen pogingen te worden ondernomen om het gebrek aan goede definities en criteria voor deze aandoeningen op te heffen, om ook het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied beter mogelijk te maken.

b. diagnoseformulier

De lay-out van een registratieformulier moet zodanig zijn dat kans op fouten zo klein mogelijk is. Het bestaande formulier maakt het mogelijk om door middel van aankruisen de diagnose aan te geven. Dit dwingt de arts tot een keuze uit de weergegeven diagnoselijst en beperkt het zelf neerschrijven van diagnoses. Door het aankruisen van de mogelijkheid "overige reumatische aandoeningen" kan de arts eventueel een diagnose weergeven die niet op de lijst staat. Dit gebeurt in ongeveer een half procent van de gevallen.

Een aantal van 157 diagnoses op één registratieformulier met ICD-codering betekent echter wel dat een klein lettertype moest worden gebruikt en dat de ruimte tussen de diagnoses gering is. Dit maakt de kans op vergissingen groter. (Soms worden afgedrukte diagnoses over het hoofd gezien en wordt de mogelijkheid "overige reumatische aandoeningen" aangekruist, waarna één van de 157 afgedrukte diagnoses wordt opgeschreven.)

Het gemak en de snelheid waarmee het diagnoseformulier kan worden ingevuld, zal van invloed zijn op de mate waarin de arts geneigd is al zijn patiënten te registreren.

In hoeverre de twee versies van het diagnoseformulier verschillen in hun invloed op de kwaliteit van de registratie, is niet nagegaan.

c. administratie

De wijze waarop de administratie met betrekking tot de registratie wordt gevoerd, is vooral op de volledigheid. Wanneer aan elke nieuwe status vanzelf een diagnoseformulier wordt toegevoegd en er een vorm van controle bestaat op het daadwerkelijke invullen ervan, zal de volledigheid toenemen. Controle hierop kan worden uitgevoerd wanneer bij elke brief naar de huisarts (van nieuwe patiënten of bij een jaarlijkse rapportage) ook een ingevuld diagnoseformulier hoort of wanneer op een aparte plaats in of op de patiëntenstatus wordt aangegeven dat een diagnoseformulier is ingevuld. Ook zou het mogelijk zijn, zoals ook bij de Landelijke Verloskundige Registratie gebeurt (16), dat direct na de computerbewerking de reumatoloog een lijstje krijgt van geregistreerde patiënten, zodat bijvoorbeeld per maand door de arts of zijn assistent kan worden bekeken van wie er geen registratieformulier is ingezonden. Ook ten behoeve van de verzameling en de verzending van de formulieren is een accurate administratie noodzakelijk.

d. controle

Door een aantal deelnemers worden de registratieformulieren naar de coördinator gezonden, waar deze worden nagekeken of ze volledig en duidelijk zijn ingevuld. Wanneer er gegevens ontbreken of wanneer er onduidelijkheden bestaan, worden de formulieren ter verbetering terug gezonden naar de afzender. Van de door de coördinator ontvangen formulieren geschiedt dit bij ongeveer vijf procent.

e. invoer in de computer

Van alle formulieren worden met behulp van een terminal de persoonsgegevens van de patiënt, nl. geboortedatum, geslacht, ziekenhuis en ziekenhuisregistratienummer en vervolgens de diagnose(n) ingevoerd. Dit geschiedt door een medewerker van de computerafdeling van de afdeling Epidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam.

f. correctiemethode

Het formulier geeft een mogelijkheid om een eerdere registratie van de patiënt te corrigeren. Het is hiervoor uiteraard wel noodzakelijk dat de arts nog weet met welke diagnose de patiënt in de registratie staat vermeld; wanneer hij dit niet zelf ergens heeft aangegeven zal dit in een aantal gevallen niet (meer) duidelijk zijn. Bij registratie van de prevalentie zal een eventuele herziening of correctie van de diagnose vanzelf geschieden. Een directe terugrapportage, bij voorkeur per patiënt, waarbij zonodig gecorrigeerd kan worden, zal de kwaliteit van de registratie ten goede komen. Deze correctiemogelijkheid is echter alleen aanwezig wanneer de formulieren op korte termijn worden verstuurd. Een aantal centra echter zendt de formulieren slechts eens of enkele keren per jaar in. Ook de registratie met behulp van de computerband, zoals

in twee academische ziekenhuizen plaatsvindt (zie IV.2.f) maakt een snelle correctie onmogelijk. Het is hier echter gebruikelijk dat de eigen medische registratie een feedback naar de afdeling terugrapporteert, waarna het hoofd de registratie moet goedkeuren.

g. beschikbaarheid van de gegevens

Wanneer de ingevoerde gegevens vlot terug verkregen kunnen worden, zouden de mogelijkheden tot correctie kunnen worden vergroot. Ook het gebruik van de gegevens voor onderzoek wanneer hiermee een extra validering gepaard gaat, zal kunnen leiden tot een verbetering van de kwaliteit. Bovendien zal, wanneer de ingevoerde gegevens vlot en op de gewenste wijze gerangschikt beschikbaar komen, dit kunnen leiden tot een toename van het gebruik van de registratie. Een veelvuldig gebruik zal op zijn beurt leiden tot verbetering van de kwaliteit van de ingevoerde gegevens. Helaas kan niet altijd aan de wens om gegevens sneller beschikbaar te krijgen worden voldaan, door gebrek aan voldoende mankracht aan de kant van de computer. Dit hangt uiteraard samen met de geringe financiële middelen die voor de registratie beschikbaar zijn.

h. financiële aspecten

De kwaliteit van de registratie is erbij gebaat wanneer er duidelijkheid is over de betaling ervan en wanneer een zekere continuïteit is gegarandeerd. Wanneer niet bekend is wie de registratie nu of in de komende jaren zal betalen, het ziekenhuis, de reumatologen zelf of een instelling er buiten, bijvoorbeeld een fonds of de overheid, zal dit kunnen leiden tot een poging om de kosten te doen dalen door bijvoorbeeld niet alle patiënten te registreren, maar alleen de nieuwe patiënten of de patiënten met de belangrijkste aandoeningen. Dit kan vanuit de ziekenhuisdirectie worden afgedwongen of door de artsen zelf worden ondernomen. Ook onduidelijkheid met betrekking tot de voortgang zal de motivatie om goed en volledig te registreren doen verminderen. Financiering door meerdere instanties kan leiden tot afhankelijkheid van alle betalende instellingen die elk dan hun eigen eisen zouden kunnen gaan stellen.

i. aspecten met betrekking tot de bescherming van de privacy

Een landelijke regeling met betrekking tot de privacybescherming van patiënten van wie belangrijke persoonsgegevens zijn geregistreerd, is nog niet tot stand gekomen.

In 1985 is bij de Tweede Kamer een wetsontwerp ingediend (Wet Persoonsregistraties; 49), waarin een regelgeving op dit gebied wordt aangekondigd. Dit ontwerp vereist dat voor persoonsregistraties op het gebied van de overheid, het onderwijs, de gezondheidszorg en de maatschappelijke dienstverlening een reglement wordt opgesteld waarin staat beschreven het doel van de registratie, de categorie van personen over wie gegevens in de registratie worden opgenomen, de soorten te registreren gegevens en de wijze waarop zij worden verkregen en de catego-

riën van personen of instanties, waaraan gegevens uit de registratie kunnen worden verstrekt. Daarnaast zal de houder van de registratie verplicht zijn om een ieder over wie voor de eerste keer persoonsgegevens in de registratie worden opgenomen, binnen een maand hiervan schriftelijk in kennis te stellen. Deze verplichting geldt niet indien de betrokkene weet of redelijkerwijs kan weten dat een dergelijke opname in een registratie heeft plaatsgevonden of indien een gewichtig belang van de betrokkene zich tegen kennisgeving verzet (bijvoorbeeld de ongevraagde confrontatie met het bestaan van een bepaalde ziekte). Registraties ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek of statistiek zijn ontslagen van de plicht tot het beantwoorden van verzoeken om informatie over, wijziging of terugtrekking van gegevens van de kant van de geregistreerden, mits de uitkomsten waarvoor de persoonsgegevens worden gebruikt, niet meer herleidbaar zijn tot individuele natuurlijke personen.

Aan de twee huidige maatregelen ter bescherming van de privacy van de patiënt (zie IV.2.i) zullen dus de door de Wet Persoonsregistraties te eisen maatregelen moeten worden toegevoegd.

Dit betekent voor de SDR dat er een reglement tot stand zal moeten worden gebracht. Daarnaast zal aan de eis moeten worden voldaan om de patiënt schriftelijk op de hoogte te brengen van opname weliswaar niet onder zijn naam, maar onder nummer, in de registratie.

Op welke wijze deze kennisgeving moet gebeuren, staat in het wetsontwerp niet aangegeven. Men kan zich voorstellen dat elke patiënt van de behandelend reumatoloog een brief ontvangt met informatie over zijn opname in de SDR onder een bepaalde diagnose. Ook kan een uniform schrijven (bijvoorbeeld een folder) omtrent de registratie en haar doelstellingen worden opgesteld; een dergelijke brief of folder kan dan tevens een zin bevatten over een eventueel bezwaar en aan de patiënt door de reumatoloog of de assistente na het eerste consult worden uitgereikt.

Een andere mogelijkheid is het ophangen van een brief bijvoorbeeld in de wachtkamer van de reumatoloog. Dit is de minst arbeidsintensieve en tijdrovende procedure, maar tevens de minst zorgvuldige. De meest geschikte methode lijkt te zijn het verschaffen van een uniforme brief aan de patiënt bij het eerste consult, zodat er voldoende waarborg is dat de patiënt daadwerkelijk op de hoogte raakt van het bestaan van de registratie, de doelstellingen hiervan en de opname hierin. De tijd die de reumatoloog aan de registratie moet besteden zal hierdoor nauwelijks toenemen.

j. motivatie

De motivatie van alle betrokkenen is, tot slot, van het grootste belang voor de kwaliteit van de registratie. De motivatie van de reumatoloog kan voortkomen uit het belang dat deze heeft bij de registratie, hetzij door het krijgen van een inzicht in de omvang en samenstelling van zijn praktijk, hetzij door het verkrijgen van gegevens uit eigen praktijk of uit andere praktijken voor het doen van onderzoek. Uiteraard kan de motivatie van de reumatoloog ook voortkomen uit het onderschrijven van de doelstellingen van de reumaregistratie en de wil om hieraan mee te

werken. De motivatie van de assistente zal hiermee nauw samenhangen, maar is uiteraard eveneens afhankelijk van haar eigen opvattingen over praktijkvoering en de relatie hiervan tot het medisch wetenschappelijk onderzoek. De motivatie van de coördinator wordt bepaald door de mate waarin de doelstellingen van de registratie worden onderschreven en de belangstelling van de overige betrokkenen, de CR, de reumatologen en de onderzoekers voor de registratie.

Alle betrokkenen beïnvloeden elkaar uiteraard hierin. Hoe moeilijk het is om vast te stellen hoe gemotiveerd iemand is, blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat iemand wel zijn patiënten gewetensvol registreert, maar voor zijn onderzoek geen gebruik maakt van de registratie. Ook zien we soms gebeuren dat men als lid van de CR de doelstellingen van de registratie geheel onderschrijft, maar daaraan zelf geen praktische uitvoering geeft.

V.3 Opvattingen en wensen van de deelnemers met betrekking tot het diagnoseformulier

Bij het uitkomen van de International Classification of Diseases-9-Clinical Modification (ICD-9-CM; 31) was het noodzakelijk om het tot dan toe gebruikte Standaard Diagnoseformulier (SDF) te herzien. Immers in deze hernieuwde ICD was met betrekking tot de reumatische ziekten een andere classificatie toegepast en was de nummering van de diagnoses gewijzigd. Bovendien schreef de nieuwe ICD voor in enkele gevallen een dubbele codering aan te geven.

Herziening van het SDF was verder nodig omdat in enkele gevallen diagnoses moesten worden uitgesplitst waar het niet meer mogelijk was deze onder één ICD-code onder te brengen; daarnaast was het binnen het hoofdstuk "weke-delen-reuma" noodzakelijk op enkele punten de nomenclatuur aan te passen aan die welke in de Nederlandse vertaling van de ICD (50) was toegepast.

Van deze noodzaak tot revisie werd gebruik gemaakt om te zien of het mogelijk was eventuele wensen van de deelnemers op het SDF over te nemen. In een brief werd aan hen gevraagd hun mening over de nieuwe diagnoseslijst kenbaar te maken. Ook werd gevraagd om te laten weten of er behoefte bestond om ook andere zaken, zoals laboratoriumgegevens, therapiegegevens, etc., te kunnen registreren zonder dat er in deze brief werd ingegaan op de realisatie hiervan, evenmin als op de financiële consequenties.

Deze brief werd verzonden aan vijftien deelnemers van de SDR, tezamen werkzaam in zes reumatologische centra.

V.4 Opvattingen en wensen van de deelnemers met betrekking tot de gehele registratie

In de loop van de jaren dat de SDR werd voortgezet deden zich een aantal problemen voor, waarvoor een oplossing niet voorhanden was.

Deze problemen hadden betrekking op:

- de verwachtingen van de CR, van de deelnemers en van de gebruikers van de reumaregistratie;
- de reden tot het niet deelnemen van een aantal grote en academische centra;
- de bevordering van het gebruik van de registratie;
- de wegen tot verbetering en uitbreiding: dient prioriteit te worden gegeven aan uitbreiding van het aantal deelnemers, aan verbetering van de kwaliteit of aan uitbreiding van te registreren onderwerpen?

Vrijwel al deze problemen hangen samen met de beschikbaarheid van financiële middelen.

De houding van de CR en van enkele individuele CR-leden als hoofden van reuma- of reumaonderzoekafdelingen is vaak niet erg duidelijk geweest: terwijl steeds op vergaderingen en andere officiële gelegenheden werd gesteld dat men veel belang hechtte aan de reuma-registratie, hielden een aantal afzonderlijke CR-leden hun eigen centrum er buiten, waardoor enkele academische en dus toonaangevende reumacentra niet mee registreren; ook voor het eigen wetenschappelijke onderzoek van de individuele CR-leden is de belangstelling voor het gebruik van de registratie gering geweest. Voor deze individuele afzijdigheid zijn argumenten aangevoerd als: gebrek aan financiën bij het ziekenhuis, registratie van alleen diagnoses is niet voldoende, gebrek aan organisatorische of administratieve hulp.

Ook door anderen, deelnemers of potentiële deelnemers werden een aantal problemen naar voren gebracht. Deze golden dan steeds de financiële, de inhoudelijke of de organisatorische kant.

Om een definitieve beleidslijn te kunnen bepalen was het nodig om te weten wat de bezwaren nu precies waren en in hoeverre er hierom van deelname aan de registratie werd afgezien. De consequentie hiervan zou kunnen zijn dat de huidige financiële regeling onvoldoende is en er dus actief naar een oplossing hiervoor moet worden gezocht.

Er werd besloten om een inventarisatie te maken van de bestaande problemen, bij allen die hetzij als gebruiker, hetzij als deelnemer of als potentiële deelnemer bij de SDR zijn betrokken.

Hiertoe werd een enquête opgesteld (bijlage 4) die aan 146 personen werd verzonden. Deze konden worden ingedeeld in vier groepen:

1. reumatologen en andere artsen, die zijn aangesloten bij de SDR (n = 38);
2. reumatologen die niet zijn aangesloten (n = 62);
3. overige artsen die min of meer met (bepaalde groepen) reumapatiënten te maken hebben en niet zijn aangesloten (bepaalde klinisch-immunologen, kinderartsen, revalidatie-artsen) (n = 19).
4. reuma-onderzoekers die zelf geen patiëntenzorg hebben (n = 27).

Groep 1 was eenvoudig samen te stellen uit de deelnemers aan de SDR. Voor groep 2 werd gebruik gemaakt van de ledenlijst van de Nederlandse Vereniging van Reumatologen van januari 1983. Groep 3 bestond uit artsen waarvan bekend was dat zij speciaal waren geïnteresseerd in of betrokken bij reumapatiënten of een bepaalde (groep van) reumatische aandoening(en), bovendien de hoogleraren interne geneeskunde van de academische ziekenhuizen waar géén afdeling reumatologie is gevestigd en

de hoogleraren kindergeneeskunde. Groep 4 was samengesteld uit wetenschappelijke onderzoekers zonder patiëntenzorg, vooral geselecteerd via de projectaanvragen die jaarlijks door de CR worden beoordeeld.

V.5. Onderzoeksmethodes voor het toetsen van de volledigheid en de validiteit van de reumaregistratie

Zoals in hoofdstuk IV is gezien zijn er grote verschillen in de frequentie waarin vele reumatische aandoeningen door de diverse centra zijn geregistreerd. Een aantal factoren zouden deze verschillen kunnen verklaren:

- regionaal verschil in voorkomen van een aantal reumatische ziekten;
- verwijzingspatroon van de huisartsen;
- verwijzing van een speciale populatie door anderen;
- belangstelling van de reumatoloog;
- specifieke deskundigheid;
- verschil in registratievorm: prevalentie of incidentie;
- verschillen in het hanteren van classificaties of criteria;
- over- dan wel onderregistratie.

Om een inzicht te verkrijgen in de mate waarin deze factoren een rol spelen, werd besloten tot een onderzoek naar de kwaliteit van de registratie. Dit bestond uit de volgende onderdelen:

a. een enquête naar aanleiding van registratieresultaten

In aansluiting aan een voordracht van prof. dr. H.A. Valkenburg op een wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging van Reumatologen in oktober 1980 over de resultaten uit de registratie en de opvallende frequentieverdelingen hierin, werd aan 45 deelnemers een enquête uitgereikt om hun opinie met betrekking tot deze factoren te vernemen. Deze enquête bestond uit een algemeen deel (bijlage 5) waarin vragen voorkwamen over de wijze van registreren, samenstelling van de patiëntenpopulatie, specifieke belangstelling of deskundigheid, en een specifiek deel bestaande uit een aantal vragen met betrekking tot de specifieke verschillen van hun registratieresultaten ten opzichte van die van de overige deelnemers.

Eveneens werd voorgesteld om de validiteit van de reumaregistratie te toetsen door één onderzoeker met behulp van de bestaande diagnostische criteria een steekproef uit de registratie te laten onderzoeken. Ook zou dan de volledigheid aan bod moeten komen. Nadat een dergelijk onderzoek was uitgewerkt, bleek het niet mogelijk om dit binnen alle deelnemende centra uit te voeren. Ten eerste was het beter het onderzoek over meerdere registratiejaren te laten plaatsvinden, omdat anders financiële of organisatorische verschuivingen een vertekend beeld zouden kunnen geven. Ten tweede zou een onderzoek over vele centra te veel tijd kosten. Ten derde waren niet alle deelnemers bereid om aan een dergelijk onderzoek mee te werken.

De volgende delen van het onderzoek (b t/m f) werden uitgevoerd in de registratiejaren 1978, 1979 en 1980, in de volgende reumatologische centra: de afdeling reumatologie van het Slotervaart Ziekenhuis te Amsterdam (hoofd: prof. dr. J.K. van der Korst); de afdeling reumatologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (hoofd: prof. dr. A. Cats) en de afdeling reumatologie van het ziekenhuis Ziekenzorg te Enschede (hoofd: dr. J.J. Rasker).

b. de volledigheid van de registratie

Er zijn drie niveaus van volledigheid te onderscheiden (zie V.1): de volledigheid per registrerende deelnemer, de volledigheid met betrekking tot de onder medische behandeling zijnde patiënten met reumatische ziekten, en de volledigheid met betrekking tot alle mensen met gewrichtsklachten en -afwijkingen in een populatie. Alleen het eerste aspect is onderzocht; de SDR betreft immers alleen patiënten met reumatische ziekten welke onder behandeling zijn van een reumatoloog (slechts 32% van de reumatologen participeren in de registratie). Goldberg et al (35) geven vier methodes aan om de volledigheid van een registratie vast te stellen. De methode met behulp van de doodsoorzakencertificatie is uiteraard alleen geschikt indien de te registreren ziekten steeds tot de dood leiden; deze methode is hier dus niet te gebruiken. De methode waarbij onafhankelijk van de registratie het aantal gevallen van de ziekten wordt vastgesteld in een populatie of in een ziekenhuis is de meest nauwkeurige meting. In een grote registratie zoals de SDR waarbij vele ziekenhuizen zijn betrokken, is deze zeer arbeidsintensief en duur. Een derde methode is die waarbij het verwachte aantal patiënten wordt vergeleken met het geregistreerde aantal patiënten. Hiervoor moeten incidentie- en prevalentiegetallen bekend zijn. De diversiteit echter in welke mate en waar patiënten met reumatische klachten worden gezien, maakt ook deze methode onmogelijk voor het meten van de volledigheid van de SDR. Tot slot wordt een vierde methode aangegeven waarbij vanuit de registratiegegevens wordt bekeken welke gevolgen bepaalde onvolledigheidspatronen zouden hebben op afhankelijke variabelen. Deze methode geeft echter meer aan wat de invloed is van een bepaalde selectie van patiënten, dan de reële volledigheid.

Voor het onderzoek naar de volledigheid van de SDR is een vorm gekozen welke vergelijkbaar is met de tweede methode.

Van elk te onderzoeken centrum en van elk te onderzoeken jaar is een steekproef van 10% (p) getrokken uit de gegevens die het bezoek aan de polikliniek of de opnames in het ziekenhuis van patiënten weergeven. Dit kan een eigen ziekenhuisregistratie zijn of de patiëntenadministratie. Van deze patiënten is nagegaan of zij in de SDR waren opgenomen (q). De volledigheid kan dan worden uitgedrukt als: $q/p \times 100\%$.

c. overregistratie

Vanuit deze bronnen kan ook een eventuele overregistratie worden gemeten. Van elk te onderzoeken centrum en van elk te onderzoeken jaar is

een steekproef van 10% (r) getrokken uit de SDR. Onderzocht werd of deze patiënten inderdaad ook voor registratie in aanmerking kwamen (s). Een overregistratie kan dan worden aangeduid als: $(r/s-1) \times 100\%$.

Voor het meten van de validiteit van een registratie geven Goldberg et al. (35) drie methoden aan. Als de meest correcte wordt die methode genoemd waarbij wordt teruggegaan naar het medische dossier. Van hieruit worden de diagnose en andere gegevens vastgesteld, waarna deze worden vergeleken met de gegevens in de registratie. Het feit dat een deel van de informatie verkregen gedurende het diagnostisch proces niet in de status wordt vermeld (51) en de arbeidsintensiviteit van deze methode vormen de beperkende factor.

De validiteit van de diagnose zelf kan worden gemeten met behulp van diagnostische criteria. Een probleem hierbij is echter de interpretatie van de uitslag van een test of meting, die aan inter- en intraobserver variatie onderhevig kan zijn; bovendien bestaat er voor sommige criteria geen objectieve meetmethode (bijvoorbeeld: pijn, ochtendstijfheid). Een ander probleem is dat de aan- of afwezigheid van diagnostische criteria niet steeds in de medische status is terug te vinden.

Een derde methode om de validiteit van een registratie vast te stellen is met behulp van het meten van de interne consistentie: hierbij wordt nagegaan of de registratie geen onlogische gegevens bevat. Zo kan er voor het geslacht alleen maar mannelijk of vrouwelijk zijn ingevoerd. Dit is een eenvoudige methode welke met behulp van een computerprogramma snel kan worden uitgevoerd. Het nut van deze methode voor de gehele validiteit is echter zeer beperkt: alleen onlogische combinaties worden er uit gehaald; onjuiste maar niet onlogische gegevens blijven staan. Deze zogenaamde formele fouten blijken in het algemeen zeer gering in aantal te zijn (17, 52).

Bij het onderzoek naar de validiteit van de SDR zijn twee aspecten betrokken: de interne validiteit en de externe validiteit. Voor de interne validiteit, waarbij de diagnose zelf is gevalideerd, is een combinatie van de eerste twee methoden van Goldberg gebruikt. In de medische dossiers van een steekproef uit de geregistreeerde patiënten met reumatoïde artritis of spondylitis ankylopoietica werd nagegaan in hoeverre de aanwezigheid van de diagnostische criteria voor deze aandoeningen kon worden vastgesteld. Deze criteria staan niet op het SDF vermeld, bij de RA staat echter wel een onderverdeling in mogelijke, waarschijnlijke en definitieve of klassieke RA, afhankelijk van het aantal diagnostische criteria.

Van een steekproef uit de geregistreeerde patiënten werd eveneens bekeken in hoeverre de geregistreeerde diagnose juist was; hierbij werd aangenomen dat de plaatselijke registratie of de brief aan de huisarts de juiste diagnose bevatte (externe validiteit). Bij dit deel van het onderzoek konden ook die diagnoses worden betrokken waarvoor geen criteria bestaan.

d. toetsing van de externe validiteit

Van de patiënten q en s werd bekeken in hoeverre de diagnoses waaronder zij waren geregistreerd in beide registraties voorkwamen. De patiënten uit het Slotervaart Ziekenhuis waren allen opgenomen patiënten en om deze reden dus geregistreerd in de Stichting Medische Registratie. In het Academisch Ziekenhuis Leiden worden alle patiënten in een eigen ziekenhuisinformatiesysteem (BAZIS; 53) met diagnose en vele andere gegevens geregistreerd. In Ziekenzorg te Enschede bestaat, zoals in vrijwel alle Nederlandse ziekenhuizen, geen morbiditeitsregistratie van poliklinische patiënten. De externe validiteit werd in dit geval getoetst aan de hand van de brieven aan de huisarts welke ten tijde van de registratie in de SDR waren verzonden.

e. toetsing van de validiteit met betrekking tot de diagnose reumatoïde artritis

Van elk te onderzoeken centrum en uit elk te onderzoeken jaar werd een steekproef van 10% genomen uit de patiënten die onder de diagnose reumatoïde artritis waren geregistreerd. Van deze patiënten werden de medische dossiers opgezocht. Vervolgens werd met behulp hiervan bekeken in hoeverre de diagnose kon worden gevalideerd met behulp van de criteria die voor deze aandoening bestaan (zie bijlage 2).

f. toetsing van de validiteit met betrekking tot de diagnose spondylitis ankylopoietica

Dezelfde procedure als onder e. werd gevolgd, met behulp van de criteria voor spondylitis ankylopoietica (zie bijlage 3).

HOOFDSTUK VI

DE WAARDE VAN DE REGISTRATIE

- VI.1. Opvattingen en wensen van de deelnemers met betrekking tot het diagnoseformulier
- VI.2 Opvattingen met betrekking tot de gehele reumaregistratie
 - a. respons
 - b. non-responders
 - c. bekendheid met en deelname aan de registratie
 - d. gebruikmaking van de gegevens uit de registratie
 - e. terugreportage
 - f. inhoud van het diagnoseformulier en registratie van additionele gegevens
 - g. financiële consequenties
 - h. bescherming van de privacy
 - i. samenvatting
- VI.3 Resultaten van de enquête naar aanleiding van registratieresultaten
 - a. inleiding
 - b. adressanten en respons
 - c. algemeen gedeelte
 - 1. interesse
 - 2. verwijzingspatroon
 - 3. patiëntenpopulatie
 - 4. deelname aan de registratie
 - d. specifiek gedeelte
 - e. samenvatting
- VI.4 Volledigheid
 - a. Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam
 - b. Academisch Ziekenhuis Leiden
 - c. Ziekenzorg Enschede
- VI.5 Overregistratie
 - a. Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam
 - b. Academisch Ziekenhuis Leiden
- VI.6 Externe validiteit van de Standaard Diagnose Registratie
- VI.7 Interne validiteit van de Standaard Diagnose Registratie
 - a. problemen bij het statusonderzoek
 - b. reumatoïde artritis
 - c. spondylitis ankylopoietica

VI.1 Opvattingen en wensen van de deelnemers met betrekking tot het diagnoseformulier

In een brief aan de artsen die in 1980 aan de SDR deelnamen werd medegedeeld dat het tot dan toe gebruikte diagnoseformulier moest worden aangepast aan de ICD-9-CM. Hiertoe was door de coördinator tezamen met prof. dr. A. Cats en prof. dr. J.K. van der Korst een voorstel gedaan. Voor het grootste deel zou de diagnoseslijst niet worden gewijzigd;

wel zouden er enkele toevoegingen plaatsvinden.

Gezien de suggesties tot veranderingen die in de loop van het eerste registratiejaar van verschillende kanten waren ontvangen, eindigt deze brief met een open vraag aan de deelnemers om hun mening over de voorgestelde diagnoselijst en over het registreren van andere gegevens zoals laboratoriumgegevens en therapiegegevens kenbaar te maken. Er was geen antwoordformulier of gefrankeerde antwoordenvolpette bijgesloten. De brief is verzonden aan vijftien deelnemers van zes verschillende reumatologische centra. Vijf van hen reageerden. Degenen die niet reageerden zijn niet nogmaals aangeschreven. Aangenomen werd dat zij akkoord gingen met de voorgestelde hernieuwde diagnoselijst en geen belangstelling hadden voor de registratie van laboratorium- en therapiegegevens. Uit een aantal gesprekken met deelnemers was al eerder een zekere schroom naar voren gekomen om de registratie uit te breiden, hetgeen voor de arts meer werk met zich zou brengen.

De reacties van de vijf reumatologen betroffen suggesties voor toevoegingen van enkele diagnoses (urethritis, reactieve artritis na campylobacterinfectie, hemartrose bij stollingsstoornissen), of uitbreiding met diagnostische gegevens (jicht naar oorzaak, de symptomatologie voor het syndroom van Reiter, de diagnostiek van arteriitis temporalis), met laboratoriumgegevens of met gegevens over de therapie. Daarnaast werden enkele fouten in de codering aangegeven. De fouten werden verbeterd, de suggesties voor de uitbreiding werden niet overgenomen.

VI.2 Opvattingen met betrekking tot de gehele reumaregistratie

a. respons

In juli 1983 werd een enquête opgesteld om de problemen met betrekking tot de reumaregistratie te inventariseren (bijlage 4). Deze werd verzonden aan 146 personen. Nadat er in september 1983 nog een herinneringsbrief was verzonden, ontvingen wij in totaal 97 ingevulde enquêtes terug (66%). Tabel VI.1 laat de respons zien voor elk van de vier groepen (zie voor een beschrijving van de groepen I, II, III en IV, paragraaf V.4).

Tabel VI.1 Respons op de enquête over de reumaregistratie.

	adressanten	respons
I. reumatologen, deelnemers	38	30 (79%)
II. reumatologen, niet-deelnemers	62	39 (63%)
III. overige artsen	19	10 (53%)
IV. onderzoekers	27	18 (67%)
totaal	146	97 (66%)

b. nonresponders

Er is niet gevraagd naar de reden om de enquête niet terug te sturen. Diegenen uit groep I die niet respondeerden zijn allen in groepsverband werkzaam; van deze centra zijn dan wel anderen geweest die de enquête terug stuurden. Behalve tevredenheid met de huidige situatie of gebrek aan belangstelling kan de reden van nonrespons de kennis zijn geweest dat hun directe collega's de enquête hebben beantwoord.

Van de 23 reumatologen uit groep II die niet respondeerden zijn er vijf die geen praktijk uitoefenen. Van de overige 18 hebben er acht zich in het verleden al uitgelaten over het feit dat zij zich nog niet, of niet meer, wilden of konden aansluiten bij de SDR.

Van de negen personen uit groep III die geen enquête terugzonden, is er minimaal één, nl. een klinische immunoloog, die patiënten behandelt die van belang zouden kunnen zijn voor een reumadiagnoseregistratie. Van de overigen, kinderartsen en algemeen internisten, is dit niet bekend.

Van de negen personen uit groep IV die niet respondeerden zou er van minstens twee personen kunnen worden verwacht dat er belangstelling is voor een ziekteregistratie; van de overige zeven zijn er zes uitsluitend in laboratoria werkzaam.

Tot slot is ook de respons van de kant van de CR-leden die eveneens de enquête ontvingen (en ook zijn ingedeeld in een van de vier categorieën) vrij gering. Op het moment van de enquête waren er zeven CR-leden; slechts vier van hen beantwoordden de enquête (57%).

c. bekendheid met en deelname aan de registratie

De reumatologen in Nederland (groep I en II) zijn vrijwel allen met de reumaregistratie bekend (tabel VI.2). Ook bij de groep van de onderzoekers, de groep waarop de registratie eigenlijk is gericht, is de bekendheid groot.

De vraag: "Waarom (nog) niet wordt deelgenomen" is vooral van belang voor groep II. Van de 39 reumatologen zijn er acht die uitsluitend om praktische redenen (te duur, onvoldoende assistentie, net begonnen in een praktijk of nog niet om medewerking verzocht), geen deelnemer aan de registratie zijn. Daarnaast zijn er nog tien reumatologen die deze zelfde redenen opgeven en hierbij tevens vermelden dat hun ziekenhuis een eigen registratiesysteem heeft (tabel VI.3). Vrijwel alle ziekenhuizen zijn aangesloten bij de SMR hetgeen echter betekent dat alleen de klinische opnames van patiënten worden geregistreerd en niet de poliklinische patiënten. In deze groep waren zeven reumatologen die geen praktijk uitoefenen.

Wanneer het al of niet in groepsverband werkzaam zijn wordt gerelateerd aan de redenen om niet deel te nemen, dan valt op dat juist bij de alleenwerkende reumatologen de praktische bezwaren de reden zijn om (nog) niet aan de SDR deel te nemen (10 van de 15 reumatologen met een solopraktijk versus 8 van de 17 reumatologen uit een groepspraktijk). Van deze 10 als solist werkende reumatologen hebben drie zich een jaar later aangesloten bij de registratie.

Tabel VI.2 Mate waarin de respondenten bekend zijn met de reumaregistratie.

I.	reumatologen, deelnemers	30 (100%)
II.	reumatologen, niet-deelnemers	38 (97%)
III.	overige artsen	6 (60%)
IV.	onderzoekers	15 (83%)

Tabel VI.3 Redenen om niet aan de SDR deel te nemen (II, n=39).

	%	
a.	praktische redenen	21
b.	idem + "eigen registratiesysteem in ziekenhuis"	26
c.	rustend, niet actief	18
d.	deze registratie in het algemeen niet zinvol	23
e.	in mijn situatie deelname niet zinvol	10
f.	geen antwoord	3

De respondenten uit groep III, overige specialisten die een zekere betrokkenheid hebben bij de behandeling en het wetenschappelijke onderzoek van (bepaalde) reumatische ziekten (n = 10), zijn er vier door wie deelname aan de registratie wordt overwogen; er is echter een groot voorbehoud: de registratie zou veel beter moeten worden aangepast ten behoeve van de juveniele reumatische ziekten, zou moeten worden ingepast in het SMR-systeem en aangepast aan de International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH).

d. gebruikmaking van de gegevens uit de registratie

Gevraagd werd welk gebruik men maakt of zou willen maken van de registratiegegevens. Verschillende mogelijkheden waren hierbij aangegeven. De meeste deelnemers aan de registratie (I, n=30) gaven aan meerdere gebruiksmogelijkheden te willen benutten. Het gebruik van de registratie als ingang met betrekking tot het selecteren van patiënten uit de eigen praktijk ten behoeve van onderzoek werd door 22 (73%) van hen aangegeven. Ook andere mogelijkheden, zoals het verkrijgen van een jaarlijks overzicht in vergelijking met de overige deelnemers, het vinden van voldoende patiënten uit meerdere centra ten behoeve van onderzoek of het beantwoorden van administratieve vragen worden van belang geacht. Slechts vier deelnemers (13%) maken geen gebruik van de registratie.

Van de achttien potentiële deelnemers verwachten de meesten de registratie te kunnen gebruiken voor het verkrijgen van een jaarlijks overzicht van hun praktijk in vergelijking met de overige deelnemers (13 = 72%) en/of voor de selectie van eigen patiënten ten behoeve van het onderzoek (11 = 61%).

Van de zes artsen uit groep III die de reumaregistratie kennen geeft slechts één de mogelijkheid aan de registratie te kunnen gebruiken voor het beantwoorden van administratieve vragen.

Hoewel de meeste respondenten uit de groep onderzoekers (IV) de registratie wel kennen, ziet toch de helft van hen, gezien het feit dat deze vraag niet is beantwoord, kennelijk geen mogelijkheden om er gebruik van te maken. Dit kan zijn omdat men toch op andere wijze aan voldoende patiëntenmateriaal komt of omdat er geen behoefte aan is. Eén-derde van hen hoopt de registratie te kunnen gebruiken voor het verkrijgen van een voldoende aantal patiënten voor onderzoek. Van belang is of de deelnemers (groep I) problemen ondervinden bij het gebruik van het diagnoseformulier. De helft van hen beantwoordt deze vraag bevestigend.

Enkele van deze problemen betreffen het diagnoseformulier, met name worden onvoldoende mogelijkheden voor andere dan de vermelde diagnoses genoemd; daarnaast wordt opgemerkt dat op het formulier geen onderscheid wordt gemaakt voor de verschillende vormen van jeugd-reuma. Ook wordt door één reumatoloog als bezwaar genoemd het ontbreken van de mogelijkheid om het statusnummer op het registratieformulier te vermelden. Deze opmerking houdt verband met eerdere ervaringen in dit centrum waar ziekenhuisregistratienummers en statusnummers naast elkaar bestonden. Later bleek dat de patiëntengegevens alleen aan de hand van een statusnummer konden worden teruggevonden.

Twee problemen betreffen de feedback (het lange wachten op een uitdraai en de wens om behalve het overzicht jaarlijks ook een uitdraai van alle diagnoses te ontvangen).

Tot slot worden enkele problemen aangegeven die gelokaliseerd zijn in het registrerende centrum: het is soms moeilijk een "etiket" te hebben; de incompleetheid van de registratie; administratieve problemen, zoals de wens tot koppeling aan de inschrijving van nieuwe patiënten of het terugzoeken van de patiëntengegevens.

Door de groep onderzoekers (groep IV), worden problemen aangegeven met betrekking tot de gegevens (men mist registratie van laboratoriumgegevens) en met betrekking tot de anonimiteit (het terugvinden van namen en adressen van patiënten kost op deze wijze veel tijd).

e. terugrapportage

Alle deelnemers ontvangen één keer per jaar een uitdraai van hun geregistreerde gegevens. Deze worden in frequentietabellen weergegeven met een verdeling naar leeftijd en geslacht. Ook de totale hoeveelheid geregistreerde gegevens wordt jaarlijks op deze wijze bewerkt en in een

verslag weergegeven. Men ontvangt dan een verslag waarin de gegevens van allen tezamen en voor elk reumatologisch centrum apart worden vermeld. De centra worden hierin met een lettercode aangegeven. De deelnemers zelf kennen alleen hun eigen lettercode. In de enquête is de vraag gesteld of men deze weergave voldoende acht. Zestien van de dertig deelnemers beantwoordden deze vraag bevestigend, de overige veertien gaven géén antwoord. Wel wordt door enkelen opgemerkt dat ze deze (nog) nooit hebben ontvangen: van grotere centra blijft de jaarlijkse analyse dan waarschijnlijk bij het hoofd van de afdeling. In het algemeen komt een analyse pas beschikbaar nadat van alle deelnemers de gegevens over het betreffende jaar zijn ingezonden. Vaak duurt dit erg lang, zodat men pas ruim een jaar later deze analyses ontvangt.

f. inhoud van het diagnoseformulier en registratie van additionele gegevens

Gevraagd werd om een voorkeur uit te spreken voor hetzij handhaving van de huidige registratie hetzij een uitgebreidere vorm van registratie. Een eensluidend antwoord leverde deze vraag niet op. Het meest wordt de voorkeur gegeven aan handhaven van de huidige registratie (door 20 respondenten, 22%) en aan uitbreiding met een apart formulier voor additionele gegevens (door 18 respondenten, 20%).

Door de groep deelnemers (I) wordt echter even vaak de voorkeur gegeven aan uitbreiding met een aantal diagnosemogelijkheden als aan een inperking van het aantal diagnoses met de mogelijkheid om andere gegevens te kunnen registreren, bij handhaving van één formulier. De potentiële deelnemers uit groep II tonen een overwegende voorkeur om de diagnoseregistratie te laten bestaan in zijn huidige vorm (eventueel iets aangepast) met al dan niet daaraan een formulier vast te koppelen voor additionele gegevens. Op de vraag welke additionele gegevens er dan geregistreerd zouden moeten worden, worden door 45 respondenten vooral de therapie- en laboratoriumgegevens genoemd (64%, respectievelijk 53%), maar ook registratie van symptomatologie en lokalisatie staan in de belangstelling, beiden worden door ongeveer een kwart genoemd.

De te registreren laboratoriumgegevens worden door sommigen nader aangeduid: HLA-bepalingen, reumafactor-bepalingen, ANA-bepaling, bepaling van immuuncomplexen, anti-RNP en anti-Sm-antistoffen en biopsiegegevens.

Bij een eventuele therapieregistratie wordt door één reumatoloog met name het effect van de therapie genoemd, anderen noemen de bijwerkingen van de therapie. Op de vraag welke andere additionele gegevens zouden moeten worden geregistreerd, geven elf respondenten (24%) een antwoord. Sommige antwoorden geven hier een aantal concrete mogelijkheden: uitgebreidere diagnoseregistratie met reumatologische of juist niet-reumatologische diagnoses, gegevens omtrent gradatie van zekerheid van de diagnostiek, omtrent de ziekteduur, omtrent functiebeperkingen en omtrent genetische predispositie. Meer algemene suggesties worden eveneens gegeven. De uitbreiding zou gegevens kunnen betreffen ter voorbereiding van geprotocolleerde diagnostiek en

therapie, of per project zouden verschillende gegevens kunnen worden geregistreerd.

g. financiële consequenties

Indien de SDR zou worden uitgebreid op welke wijze dan ook, dan zal dit tot hogere kosten leiden. Gevraagd is in hoeverre de bereidheid bestaat om hieraan bij te dragen en wat de maximale bijdrage per te registreren patiënt zou zijn per jaar. De antwoorden welke hierop zijn gegeven, staan in percentages vermeld in tabel VI.4.

Het is niet zo dat de zelfstandig gevestigde artsen uit groep I en II vaker aangeven dat hogere kosten niet zouden zijn op te brengen dan hun collega's die in dienstverband werkzaam zijn.

Van de vijf respondenten die deze vraag bevestigend hebben beantwoord, geven twee een maximum aan van f 2,50 per patiënt, de overige drie geven geen maximumbedrag aan. Van deze vijf zijn er twee zelfstandig gevestigd, drie zijn in dienst van een academisch ziekenhuis.

De conclusie hieruit moet luiden dat voor een uitbreiding van de SDR de financiële consequenties òf niet door de deelnemers kunnen worden gedragen, òf door hen niet wordt overzien hoe deze opgebracht moeten worden.

Tabel VI.4. Antwoord op de vraag of eventuele hogere kosten voor de registratie op te brengen zijn.

	ja	neen	weet niet/ geen mening/ geen antwoord
I. reumatologen, deelnemers	7%	50%	43%
II. reumatologen, niet-deelnemers	5%	23%	72%
III. overige artsen	10%	20%	70%
totaal	6%	33%	62%

h. bescherming van de privacy

Om redenen van bescherming van de privacy worden namen en adressen van patiënten niet in de registratie vermeld, alleen zijn of haar registratienummer. Voor bepaalde vormen van onderzoek (bijvoorbeeld patiënt-controle studies), waarbij veel patiënten uit diverse centra zijn betrokken, kan het opzoeken van namen en adressen tot grote vertraging leiden. Een oplossing hiervoor zou kunnen worden gevonden in het maken van een computerband met namen, adressen en registratienummers van de patiënten, die gescheiden van de registratie wordt bewaard. Op de vraag of men het hiermee eens zou kunnen zijn, wordt even vaak bevestigend als ontkennend geantwoord (tabel VI.5).

De respondenten uit groep II die op deze vraag geen antwoord

Tabel VI.5 Toelaatbaarheid van een aparte computerband met namen, adressen en registratienummers.

	ja	neen	weet niet/ geen mening/ geen antwoord
	%	%	%
I. reumatologen, deelnemers	43	40	17
II. reumatologen, niet-deelnemers	23	15	62
III. overige artsen			100
IV. onderzoekers	17	6	78
totaal	26	20	55

Tabel VI.6 Toelaatbaarheid van een aparte computerband met namen, adressen en registratienummers.

	deelnemers %	potentiële deelnemers %	totaal %
1. ja	43	39	42
2. neen	40	22	33
3. geen mening/geen antwoord	17	39	25

gaven bestaan voor het merendeel uit artsen die òf niet praktiserend zijn, òf om andere redenen geen potentiële deelnemer aan de registratie zijn. Wanneer wordt gekeken naar de mening over dit onderwerp onder deelnemers en potentiële deelnemers, kan worden gezien dat minder dan de helft van hen een duidelijke voorstander van deze procedure is (tabel VI.6).

i. samenvatting

Uit deze enquête komt naar voren dat de deelnemers aan de registratie zelf het meeste gebruik ervan maken: men verkrijgt alleen door deelname een inzicht in de samenstelling van zijn praktijk in vergelijking tot andere en men gebruikt de registratie om patiënten te selecteren ten behoeve van onderzoek; dit betreft vrijwel steeds patiënten uit de eigen praktijk, niet uit meerdere reumatologische centra.

Voor een groot aantal van de reumatologen die niet deelnemen aan de registratie vormen vooral de kosten de beperkende factor.

Anderen, niet-registrerende reumatologen en onderzoekers hebben vooral bezwaar tegen het feit dat de geregistreerde gegevens niet aan hun wensen voldoen: men ziet vooral graag een uitbreiding met laboratorium- en therapiegegevens.

Ook deelnemers en potentiële deelnemers spreken een voorkeur uit voor toevoeging van een extra formulier aan de registratie ten behoeve van dergelijke gegevens, naast handhaving van de huidige vorm. De kosten voor uitbreiding kunnen echter niet door de deelnemers worden opgebracht.

VI.3 Resultaten van de enquête naar aanleiding van registratieresultaten

a. inleiding

Bij de analyse van de resultaten van het eerste volledige jaar van de registratie (1978) bleken er grote verschillen te bestaan in de frequenties waarmee bepaalde diagnoses stonden geregistreerd. Hiervoor werden een aantal verklaringen gezocht (zie IV.3.e). Eén van de mogelijkheden om te bezien of deze factoren een rol spelen was een enquête waarin dit aan de reumatologen zelf zou worden gevraagd.

In aansluiting op een voordracht van prof. dr. H.A. Valkenburg over deze resultaten ontvingen de deelnemers een enquête bestaande uit een algemeen deel (bijlage 5) en een specifiek deel. Dit laatste deel bestond uit een aantal vragen die betrekking hadden op mogelijke verklaringen voor de meest opvallende frequentieverschillen van diagnoses uit ieders eigen centrum.

b. adressanten en respons

Er kwamen 43 artsen in aanmerking voor beantwoording van de enquête (deelnemers 1978). Vier van hen ontvingen geen enquête omdat zij in 1980, het jaar dat de registratieresultaten bekend werden en de enquête werd uitgevoerd, niet meer werkzaam waren. Zes andere artsen ontvingen de enquête wel; dit waren enkele artsen die in 1978 nog in opleiding waren (4) of op andere wijze erbij waren betrokken en zich geïnteresseerd toonden (2).

Van deze 45 artsen zonden 29 de enquête, al of niet volledig ingevuld, terug (64%). Er waren vier respondenten die hun naam niet vermeldden, van drie van hen was uit het specifieke deel af te leiden waar zij vandaan kwamen, één zond alleen het algemene deel terug.

Zoals in V.5.a werd vermeld, ontvingen degenen die aanwezig waren bij de voordracht over de registratieresultaten direct na afloop hiervan de enquête (26 reumatologen); de overigen kregen hem via de post (19 reumatologen). Uit de eerste groep is de respons aanzienlijk hoger (tabel VI.7).

Degenen die de enquête ontvingen waren allen afkomstig uit de negen centra die in 1978 aan de registratie deelnamen. Van elk deelnemend centrum werd tenminste één enquête teruggekregen.

Tabel VI.7 Respons op de enquête naar aanleiding van registratiere-sultaten.

	persoonlijke overhandiging	verzending per post	onbekend	totaal
aantal	26	19		45
respons	18 = 69%	7 = 37%	4	29 = 64%

c. algemeen gedeelte

Deze vragen dienen, evenals de vragen uit het specifieke deel, te worden gerelateerd aan de registratieresultaten per centrum. De term algemeen heeft betrekking op het feit dat deze eerste tien vragen voor alle deelnemende reumatologen dezelfde waren. In dit deel worden een aantal vragen gesteld over interesse, verwijzingen, patiëntenpopulatie en deelname aan de registratie. Eerst zullen deze gegevens voor de gehele groep respondenten worden weergegeven, in de volgende paragraaf zal worden getracht verbanden te leggen naar specifieke registratieresultaten per centrum, mede met behulp van de antwoorden uit het specifieke deel.

1. interesse

De belangstelling van de reumatoloog voor een bepaalde aandoening zou invloed kunnen hebben op de registratieresultaten, hetzij door specifieke verwijzing van deze aandoening door huisarts of specialist, hetzij door een selectieve registratie. Op de vraag of er voor (een) bepaald(e) ziektebeeld(en) een speciale belangstelling bestaat, antwoordden 16 van de 29 artsen (55%) bevestigend, 13 ontkennend. Door hen werden 17 verschillende aandoeningen, groepen van ziekten of symptomen genoemd, waarvan de spondylitis ankylopoietica het meest (door drie respondenten) is genoemd.

Vijf van deze zestien artsen denken dat deze patiënten speciaal naar hen werden doorverwezen, de overige elf antwoordden negatief of gaven geen antwoord.

Er is er geen verschil in het hebben van een speciale belangstelling voor een onderdeel van hun vak, tussen de deelnemende artsen die in een academisch centrum werkzaam zijn of in een perifeer centrum. Uiteraard betreft deze groep een selectie van reumatologen, namelijk zij die deelnemen aan een registratie en zij die een enquête hierover terug stuurden. Van vijf artsen die antwoordden dat zij in verband met deze speciale belangstelling patiënten krijgen doorverwezen, zijn er vier in een academisch centrum werkzaam.

2. verwijzingspatroon

Met behulp van een aantal vragen is getracht de respondenten te laten aangeven of de verwijzingen van patiënten met bepaalde factoren samenhangen. Negentien artsen (66%) gaven aan dat hun patiënten grotendeels

door de huisarts zijn verwezen, bij vier artsen (14%) kwamen ze vooral via andere specialisten.

Gevraagd werd ook of huisartsen patiënten selectief verwijzen en zo ja, waarom. Dertien respondenten beantwoordden de vraag positief en gaven vijftien redenen voor een selectief verwijzingspatroon aan: een lange wachtlijst, een grote afstand naar een reumatologische polikliniek, alleen patiënten met (verdenking op) RA of SA, bij diagnostisch of anderszins "moeilijke gevallen", of in verband met een speciale belangstelling van de reumatoloog.

3. patiëntenpopulatie

Gevraagd werd of men van mening was dat de patiëntenpopulatie verschilde van de gemiddelde patiëntenpopulatie van de Nederlandse reumatoloog. Er zijn redenen om aan te nemen dat de respondenten in een aantal opzichten verschillen van de gemiddelde Nederlandse reumatoloog (deelname aan een registratie, aan enquête, werkzaam in groepsverband). Het ligt voor de hand te veronderstellen dat de patiëntenpopulatie van deze groep artsen dan ook zal verschillen van de patiëntenpopulatie van de gemiddelde Nederlandse reumatoloog. Deze verschillen zouden een invloed kunnen hebben op de registratieuitkomsten. Op een vraag hiernaar gaven 23 artsen (79%) een positief antwoord: 9 hadden een relatief oude patiëntenpopulatie, één had een relatief jonge populatie; 17 gaven andere verschillen aan, namelijk een concentratie naar moeilijke gevallen, veel fysiotherapie-patiënten, veel buitenlanders, veel zieke patiënten, veel gepensioneerden of een concentratie naar bepaalde aandoeningen (bijv. RA, weke-delen-reuma).

4. deelname aan de registratie

Er werd gevraagd of men alleen de nieuwe patiënten registreerde (incidentie) of alle patiënten éénmaal per jaar (prevalentie). Het registreren van alleen nieuwe patiënten, in tegenstelling tot registratie van alle patiënten zou namelijk een verschuiving kunnen veroorzaken: meer patiënten zouden worden geregistreerd die slechts één of enkele keren zouden zijn gezien (bijv. geen ernstige aandoening, patiënten die naar anderen worden doorverwezen), in plaats van patiënten die lange tijd, soms jarenlang, onder behandeling van de reumatoloog blijven (bijv. patiënten met reumatoïde artritis).

Twaalf van hen zouden de incidentie registreren, 12 de prevalentie, de overige 5 gaven géén of een onduidelijk antwoord. De invloed hiervan op de registratie is in paragraaf IV.3.c aan de orde geweest.

In de grotere centra met meer dan vijf reumatologen, werd door de reumatologen aldaar geen éénstemmig antwoord gegeven.

Tevens werd gevraagd in hoeverre er naar hun mening onvoldoende werd geregistreerd; 8 respondenten (28%) meenden dat dit het geval was, het percentage patiënten dat in hun centrum niet geregistreerd zou zijn, zou liggen tussen minder dan 5 procent en ongeveer 50 procent.

Op de vraag of de computeruitdraai en analyse de indruk van de arts over zijn registratiedeelname bevestigt, antwoordden 19 (66%) bevestigend, 4 (14%) antwoordden (gedeeltelijk) ontkennend.

Tabel VI.8 Verdeling van diagnoses in 1978.

diagnose	aantal	% van alle diagnoses	spreiding tussen de centra (%)
reumatoïde artritis	4.585	25,0	8,9 - 68,2
viscerale of systemische afwijkingen bij RA	48	0,3	0 - 0,8
juvenile arthritis	108	0,6	0,1 - 1,5
spondylitis ankylopoietica	524	2,8	0,7 - 8,6
sacroiliitis	98	0,5	0 - 2,6
ziekte van Reiter	62	0,3	0 - 1,0
arthritis psoriatica	229	1,2	0,4 - 4,1
aspecifieke monarthritis	52	0,3	0 - 1,1
systemische lupus erythematosus	86	0,5	0 - 1,4
polymyalgia reumatica	129	0,7	0,2 - 2,4
bindweefselziekten	349	1,9	1,0 - 4,1
acuut reuma	32	0,2	0 - 0,8
artrosi	5.995	32,6	11,6 - 42,6
secundaire artrosi	146	0,8	0 - 2,4
weke-delen-reuma	3.960	21,6	0,8 - 37,9
periarthritis humeroscapularis	885	4,8	0,3 - 10,8
carpaal tunnelsyndroom	64	0,3	0 - 1,1
tendinitis	98	0,5	0,4 - 3,0
tendovaginitis	45	0,5	0 - 1,5
contractuur van Dupuytren	57	0,3	0 - 0,6
hernia nuclei pulposi	168	0,9	0 - 2,5
ischialgie en lumbago	949	5,2	0 - 9,7
syndroom van Sjögren	48	0,3	0 - 1,1
met infecties geassocieerde artritis	63	0,3	0 - 0,9
traumatische artropatieën	118	0,6	0 - 1,4
neuropatische artropatieën	51	0,3	0 - 1,0
schouderhand-syndroom	46	0,3	0 - 0,6
jicht	136	0,7	0,2 - 2,1
chondrocalcinose	64	0,3	0 - 0,7
artropatie bij hyperlipoproteïnaemie	122	0,7	0 - 2,6
congenitale en erfelijke afwijkingen	63	0,3	0 - 0,8
arthritis e.c.i.	154	0,8	0 - 3,0
artralgie	414	2,3	0,2 - 4,1

d. specifiek gedeelte

Waar van een bepaalde diagnose een frequentie werd gevonden die sterk afweek van de gemiddelde frequentie waarmee deze diagnose was geregistreerd, werd aan de arts gevraagd een mogelijke verklaring hiervoor te noemen. Bij 33 diagnoses of diagnosegroepen kwam het voor dat één of meer centra hierin percentages registreerden, die meer dan het dubbele of minder dan de helft waren van het percentage dat voor de totale registratie was berekend (tabel VI.8). Elk centrum registreerde bij 7 à 13 diagnoses of diagnosegroepen een afwijkend percentage.

In tabel VI.9 wordt voor elk van deze 33 diagnoses of diagnosegroepen aangegeven wat de reden is voor een relatief hoge of lage frequentie in een bepaald centrum. Uit deze tabel blijkt vooral dat een selectie naar de ernst van de aandoeningen en de belangstelling voor een bepaalde ziekte de frequentie waarin diagnoses zijn geregistreerd, beïnvloedt; voor een groot aantal afwijkingen in de frequentie kan echter geen verklaring door de reumatoloog worden aangegeven.

Een selectie van patiënten naar de ernst van de ziekte wordt veroorzaakt doordat in een bepaald gebied weinig reumatologen zijn waardoor patiënten ver moeten reizen, en er soms een wachtlijst bestaat. Anderzijds leidt de omgekeerde situatie, namelijk een gemakkelijk toegankelijk reumatologisch centrum tot een relatief groot patiëntenaanbod met weke-delen-reuma of artrose. Daarnaast worden enkele ziektebeelden in een hogere frequentie gezien in de academische ziekenhuizen, waar eveneens een selectie naar ernst of naar moeilijkheid is te verwachten. In de negen gevallen waarin een patiëntselectie als oorzaak voor een van het gemiddelde afwijkende frequentie van voorkomen wordt genoemd, is in vrijwel al deze gevallen ook in deze zin positief geantwoord op de eerder gestelde algemene vraag naar een bepaalde patiëntselectie.

In de 10 gevallen waar een speciale belangstelling als oorzaak voor een hogere frequentie wordt genoemd, is deze belangstelling slechts drie keer in het algemene deel ook aan de orde gesteld.

e. samenvatting

Bij het zoeken naar mogelijke verklaringen voor een grote spreiding in de frequentie waarin een aantal diagnoses in 1978 waren geregistreerd werd getracht met behulp van een enquête de reumatologen zelf hierop een antwoord te laten geven.

Hieruit kwam naar voren dat vele reumatologen die de enquête terug stuurden, een speciale belangstelling hadden voor een bepaalde aandoening of groep van aandoeningen uit de reumatologie; alleen in de academische centra wordt naar de mening van de respondenten, deze belangstelling gehonoreerd. Er wordt echter geen verband gevonden tussen deze belangstelling en een hoge registratiefrequentie van de betreffende aandoening.

Daarnaast geeft ongeveer 80% van de respondenten aan een patiëntensamenstelling te hebben die verschilt van het gemiddelde. Er wordt behalve een selectie naar leeftijd, vooral gewezen op de selectie naar ernst, beïnvloed door de bereikbaarheid of de universitaire situatie.

Tabel VI.9. Factoren die een rol spelen bij een van het gemiddelde afwijkende frequentieverdeling.

diagnose	selectie	interesse	alertheid	defini- ering	geen reden	overige factoren
reumatoïde artritis	x			x		
viscerale of systemische afwijkingen bij RA	x					x ¹
juvenile artritis	x	x				
spondylitis ankylopetica	x	x				x ¹
sacroiliitis			x			
ziekte van Reiter		x	x			
artritis psoriatica					x	
aspecifieke monartritis					x	
SLE					x	
polymyalgia rheumatica		x				
bindweefsel- ziekten	x				x	
acuut reuma						x ²
artrosi- secundaire artrosi- s	x				x x	
weke-delen- reuma	x			x		x ³
PHS					x	
carpaal tunnel- syndroom			x			
tendinitis						x ⁴
tendovaginitis		x				
contractuur van Dupuytren						x ⁴
hernia nucle- pulposi		x				
ischialgie en lumbago	x					
syndroom van Sjögren		x				
infectieuze artritiden		x	x			

diagnose	selectie	interesse	alertheid	defini- ering	geen reden	overige factoren
traumatische artropathieën	x					
neuropathische artropathieën		x	x			x ¹
schouderhand- syndroom					x	
jicht				x		x ^{1,5}
chondrocal- cinose					x	
artropathie bij hyperlipoprotei- naemie		x	x			x ⁵
congenitale en erfelijke af- wijkingen						x ⁶
arthritis e.c.i.					x	
artralgie				x	x	
totaal	9	10	7	4	11	10

1. samenwerking/verwijzing overige specialisten
2. foutieve registratie
3. specifieke behandelingsmogelijkheden aan- of afwezig
4. als tweede of derde diagnose geregistreerd
5. regionaal bepaald
6. eenvoudig te diagnostiseren

Deze factor blijft ook van invloed wanneer men per diagnose de oorzaak van de hoge of lage frequentie van voorkomen tracht aan te geven.

In vele gevallen echter kunnen geen verklaringen voor de grote verschillen worden gevonden.

VI.4 Volledigheid

Zoals in V.5.b staat beschreven werd bij drie ziekenhuizen de volledigheid van de registratie onderzocht. Het betrof de afdelingen reumatologie van het Slotervaartziekenhuis te Amsterdam, van het ziekenhuis Ziekenzorg te Enschede en van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Bekeken werd welk percentage van alle patiënten die waren opgenomen op de afdeling reumatologie of die de reumatologische polikliniek hadden bezocht, ook in de SDR waren geregistreerd. In elk van deze drie ziekenhuizen moest hiertoe een methode worden gevonden om het werkelijke aantal patiënten te kunnen achterhalen.

a. Slotervaartziekenhuis Amsterdam

Het onderzoek in het Slotervaart Ziekenhuis betrof alleen opgenomen patiënten. Er is geen reumatologische polikliniek aan dit ziekenhuis verbonden (deze patiënten worden op het Jan van Breemen Instituut gezien). Er werd gebruik gemaakt van de gegevens zoals die door de afdeling Medische Registratie van dit ziekenhuis waren doorgegeven aan de Stichting Medische Registratie (SMR).

Met behulp van de SMR-uitdraaien werden enkele overzichten verkregen van de aantallen opnames en diagnoses zoals deze in de jaren 1978 t/m 1980 waren geregistreerd.

De tabellen VI.10 en VI.11 laten enkele algemene en diagnosegegevens zien zoals geregistreerd in de SMR respectievelijk SDR. Hierbij moet worden aangetekend dat:

- in 1978 de afdeling reumatologie van het Slotervaart ziekenhuis alleen gedurende het laatste kwartaal heeft geregistreerd t.b.v. de SDR;
- de SMR steeds het aantal opnames registreert, de SDR het aantal patiënten.

De tabellen laten grote verschillen zien tussen de gegevens van de SMR en die van de SDR. Het aantal opnames (SMR) is steeds aanzienlijk groter dan het aantal patiënten welke in de SDR zijn geregistreerd. Dit is begrijpelijk omdat waarschijnlijk een aantal patiënten meerdere malen is opgenomen. Het hoge percentage mannelijke patiënten in de leeftijd van 45 tot en met 64 jaar in de SMR zou er op kunnen wijzen dat dit de groep patiënten is welke meerdere keren per jaar wordt opgenomen. Daarnaast toont echter ook tabel VI.11 grote verschillen: juist de relatief ernstiger diagnoses (RA en andere artritiden en bindweefselziekten) worden meer in de SDR geregistreerd. Indien de verschillen uit tabel VI.11 zouden worden verklaard door het hogere aantal opnames in vergelijking tot de SDR, dan zouden de ernstiger diagnoses ook vaker in de

Tabel VI.10 Vergelijking gegevens afdeling reumatologie Slo-
tervaartziekenhuis volgens de SMR en de SDR.

	1978		1979		1980	
	SMR	SDR	SMR	SDR	SMR	SDR
aantal opnames resp. patiënten	446	166	532	321	361	257
% vrouwen	72%	68%	67%	73%	70%	74%
<hr/>						
leeftijd						
0 - 14 jr	1%	0%	1%	1%	2%	1%
15 - 44 jr	22%	19%	22%	26%	16%	18%
45 - 64 jr	42%	37%	39%	33%	37%	32%
> 65 jr	35%	44%	37%	41%	45%	48%
<hr/>						
aantal diagnoses	937*	199	1132**	376	1022***	362
aantal diagnoses per patiënt	2,0*	1,2	2,0**	1,2	2,5***	1,4
* aantal diagnoses bij 475 patiënten waarvan 446 op de afdeling reumatologie opgenomen zijn geweest en 29 zijn medebehandeld.						
** aantal diagnoses bij 577 patiënten waarvan 532 op de afdeling reumatologie opgenomen zijn geweest en 45 zijn medebehandeld.						
*** aantal diagnoses bij 410 patiënten waarvan 361 op de afdeling reumatologie opgenomen zijn geweest en 49 zijn medebehandeld.						

Tabel VI.11 Vergelijking diagnosegegevens afdeling reumatologie Slotervaart Ziekenhuis volgens de SMR* en de SDR.

diagnosen	1978		1979		1980	
	SMR	SDR	SMR	SDR	SMR	SDR
reumatoïde artritis e.d. (incl. juveniele artritis en spondy- lytis ankylopoietica).	43,5%	52,7%	40,5%	49,4%	35,9%	46,1%
overige artritiden (incl. sacroiliitis, chronische aspecifieke monartritis, artritis e.c.i)	3,7%	3,9%	4,0%	4,4%	3,4%	4,1%
infectieuze artritiden (incl. M. Reiter en M. Behçet).	0,6%	4,4%	0,5%	2,6%	0,6%	3,3%
bindweefselziekten (incl. M. Sjögren)	4,6%	5,9%	5,2%	6,4%	8,4%	11,9%
weke-delen-reuma (incl. polymyalgia rheumatica).	9,3%	4,4%	7,3%	5,7%	9,0%	5,8%
meniscuslaesies	2,3%	1,5%	2,8%	2,6%	1,0%	1,4%
congenitale en erfe- lijke afwijkingen	-	2,0%	0,5%	0,8%	-	0,3%
osteoporose en overige gegeneraliseerde botziekten	3,2%	4,4%	7,6%	5,4%	6,9%	7,2%
artrosen	11,0%	9,3%	6,9%	10,9%	8,8%	9,4%
overige diagnosen	21,6%	11,8%	24,7%	11,9%	25,9%	10,5%

* alle niet-reumatologische nevendiaagnosen zijn hier buiten beschouwing gelaten.

Tabel VI.12 Volledigheid van de SDR, Slotervaartziekenhuis.

jaar	10% uit SMR	terug te vinden in SDR	volledigheid
1978	45	18	45%
1979	53	35	66%
1980	36	29	81%

SMR vermeld moeten zijn, ervan uitgaande dat een ernstige reumatische aandoening eerder leidt tot frequente opnames dan minder ernstige aandoeningen.

De categorie overige diagnoses in de SMR bestaat voor tweederde uit niet-reumatologische aandoeningen. Van de reumatologische aandoeningen in deze groep is tweederde niet gediagnostiseerd. De categorie overige diagnoses in de SDR bestaat voor de helft uit niet-gediagnostiseerde aandoeningen van het bewegingsapparaat.

Uit de opnames die door de SMR waren geregistreerd werd een steekproef getrokken van 10%, d.w.z. voor de jaren 1978, 1979 en 1980 respectievelijk 45, 53 en 36. Van deze patiënten werd nagegaan of zij eveneens in de SDR stonden vermeld. De volledigheid van de SDR laat zich dan uitdrukken in het percentage patiënten uit de SMR dat in de SDR voorkomt (tabel VI.12).

In de loop van drie jaar is dan een duidelijke toename van de volledigheid te zien. Het eerste jaar is de SDR echter later in het jaar gestart. Het is daarom waarschijnlijk dat geen stijging van de volledigheid in de tijd bestaat.

b. Academisch Ziekenhuis Leiden

Ook hier werd gebruik gemaakt van de gegevens welke ten behoeve van de SMR van de afdeling reumatologie zijn verzameld. De tabellen VI.13 en VI.14 laten de gegevens zien waarmee de registratie via de SMR en via de SDR met elkaar zijn te vergelijken.

De gegevens uit de registratie van de SMR laten ten opzichte van de gegevens uit de registratie van de SDR slechts geringe verschillen zien. Het aantal diagnoses is in de SMR hoger; deze komen voor het grootste deel terug in de categorie "overige diagnoses" van tabel VI.14. Iets meer dan de helft hiervan betreft niet-reumatologische diagnoses. Van de reumatologische aandoeningen in deze categorie is ongeveer de helft niet gediagnostiseerd ("artralgie", "symptomen ledematen of gewrichten") van de categorie "overige diagnoses" volgens de SDR is eveneens de helft niet gediagnostiseerd.

Uit de uitdraai die de afdeling medische registratie van het AZL voor dit onderzoek ter beschikking stelde, werd een steekproef getrokken om de volledigheid van de SDR vast te stellen. Omdat de uitdraai ten behoeve van de SMR was gerangschikt op diagnoses, leverde een steekproef van tien procent hieruit een aantal patiënten op dat voor de

Tabel VI.13 Vergelijking gegevens afdeling reumatologie, Academisch Ziekenhuis Leiden volgens de SMR en de SDR.

	1978		1979		1980	
	SMR	SDR	SMR	SDR	SMR	SDR
aantal patiënten	1146	1028	1111	1084	1074	1056
% vrouwen	61%	58%	63%	66%	61%	61%
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>						
<u>leeftijd</u>						
0 - 14 jr	1%	1%	1%	1%	1%	1%
15 - 39 jr	24%	24%	28%	27%	26%	26%
40 - 64 jr	53%	54%	49%	50%	50%	50%
≥ 65 jr	22%	22%	22%	22%	23%	22%
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>						
aantal diagnoses	1545	1374	1509	1256	1740	1375
aantal diagnoses per patiënt	1,3	1,3	1,4	1,2	1,6	1,3

jaren 1978, 1979 en 1980 respectievelijk 14%, 14% en 16% vormde van het totale patiëntenbestand uit deze jaren. Van 155, 151, respectievelijk 174 patiënten uit de registratie ten behoeve van de SMR werd nagegaan of zij ook in de SDR stonden geregistreerd. Tabel VI.15 laat zien dat de volledigheid goed is.

c. Ziekenzorg Enschede

In dit ziekenhuis vindt geen aparte registratie met diagnoses van poliklinische patiënten of consulten plaats. Om de volledigheid van de SDR te bepalen is gebruik gemaakt van het afsprakenboek van de polikliniek. Het nadeel van het gebruik hiervan is dat de vaak haastig en met de hand geschreven afspraken niet steeds duidelijk aangeven om welke patiënt het precies gaat, zeker als aan de betrokken reumatoloog en zijn assistente wel duidelijk is om wie het gaat. In een afsprakenboek wordt evenmin systematisch aangegeven of een patiënt wel of niet is verschenen; ook een patiënt die op de dag zelf een afspraak maakt of in een spoedconsult wordt gezien, wordt niet of niet volledig in dit boek genoteerd. Het is duidelijk dat een afsprakenboek niet voor registratiedoeleinden wordt gebruikt. Deze nadelen gelden minder voor nieuwe patiënten. Omdat in het algemeen voor hen meer tijd wordt gereserveerd dan voor controlebezoeken worden deze patiënten duidelijker in het afsprakenboek genoteerd (tenzij het een spoedgeval betreft).

Vanaf 1979 worden in dit ziekenhuis alleen de nieuwe patiënten in de SDR geregistreerd.

Tabel VI.14 Vergelijking diagnosegegevens afdeling reumatologie, Academisch Ziekenhuis Leiden volgens de SMR en de SDR (in percentages).

diagnosen	1978		1979		1980	
	SMR	SDR	SMR	SDR	SMR	SDF
reumatoïde artritis (incl. JRA)	22,8	26,6	21,4	24,0	18,7	24,2
spondylitis ankylopoietica	3,2	3,4	2,9	3,0	3,4	4,2
overige artritiden	5,8	6,6	6,6	7,4	1,6	4,4
bindweefselziekten	2,7	4,2	3,7	4,9	5,0	7,7
weke-delen-reuma	15,0	15,6	18,0	19,9	14,4	16,4
artrose + spondylose	22,8	23,2	18,2	20,0	17,7	20,5
infectieuze artritiden (incl. M. Reiter)	1,4	2,0	2,4	2,7	1,9	2,3
gegeneraliseerde botziekten	0,9	0,8	0,8	0,9	0,7	1,0
congenitale/erfelijke afwijkingen	0,4	0,2	0,6	0,3	0,2	0,1
overige diagnosen	25,1	17,3	26,9	17,0	36,3	19,1

Tabel VI.15 Volledigheid van de SDR, Academisch Ziekenhuis Leiden.

jaar	10% uit SMR	terug te vinden in SDR	volledigheid
1978	155	151	97%
1979	151	143	95%
1980	174	172	99%

Tabel VI.16 Volledigheid van de SDR, Ziekenhuis Ziekenzorg.

jaar	10% van de NP uit poliboek	terug te vinden in SDR (na melding in '82)	volledigheid (na melding in '82)
1978	49	35(41)	71%(84%)
1979	40	11(29)	28%(73%)
1980	41	8(35)	20%(85%)

NP = nieuwe patiënten

Uit de afsprakenboeken voor de polikliniek is een steekproef getrokken van 10% uit de als nieuwe patiënten genoteerde namen. Aanvankelijk was de volledigheid van de SDR in 1979 en 1980 erg gering (resp. 28 en 20%); nadat in 1982 was gebleken dat enkele stapels diagnoseformulieren nooit waren verzonden en dit alsnog geschiedde, werd de volledigheid nogmaals onderzocht. Het resultaat was nu beter (tabel VI.16).

VI.5 Overregistratie

De mate van overregistratie werd alleen in het Leidse en in het Amsterdamse ziekenhuis vastgesteld. Van een steekproef van 10% uit de patiënten die door de reumatologie-afdelingen van deze ziekenhuizen in de SDR waren geregistreerd werd nagegaan of deze zich ook bevonden in de registratie van het eigen ziekenhuis.

In Enschede was dit niet goed mogelijk omdat de "controleregistratie" werd gevormd door het afsprakenboek van de polikliniek, waarin namen en andere gegevens voor een buitenstaander, indien ze al terug te vinden zijn, niet steeds even duidelijk staan aangegeven of leesbaar zijn.

a. Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam

Uit de patiënten die in de SDR waren vermeld werden steekproeven getrokken en van deze patiënten werd nagegaan of zij ook in de eigen ziekenhuisregistratie ten behoeve van de SMR voorkwamen. Hiervoor werd ter plaatse van de SMR-patiëntenindex gebruik gemaakt. Tabel VI.17 laat zien dat er nauwelijks sprake is van overregistratie.

b. Academisch Ziekenhuis Leiden

Dezelfde procedure werd ook in dit ziekenhuis toegepast. Ook hier heeft bijna geen overregistratie plaatsgevonden (tabel VI.18). Wel komt het voor dat klinische patiënten niet in het klinische deel van de SMR waren geregistreerd, maar wel voorkwamen in het poliklinische deel van de SMR.

Tabel VI.17 Overregistratie in de SDR, Slotervaart Ziekenhuis

jaar	10% uit de SDR	terug te vinden	overregistratie
1978	17	17	0%
1979	32	29	10%
1980	26	26	0%

Tabel VI.18 Overregistratie in de SDR, Academisch Ziekenhuis Leiden.

jaar	10% uit de SDR	terug te vinden in SMR	overregistratie
1978	134*	133	1%
1979	124**	124	0%
1980	106	106	0%

* 13% van de patiënten uit de SDR.

** 11% van de patiënten uit de SDR.

VI.6 Externe validiteit van de Standaard Diagnose Registratie

De wijze waarop de externe validiteit van de registratie wordt onderzocht, is besproken in V.5.d. In deze paragraaf zullen de resultaten van de drie betrokken ziekenhuizen tezamen worden weergegeven. Van ruim 1000 patiënten werden de diagnoses langs twee wegen opgezocht en met elkaar vergeleken. De resultaten van deze vergelijking kunnen in drie categorieën worden ingedeeld.

- I. Er is een volledige overeenstemming tussen de diagnoses zoals weergegeven in de SDR en in de SMR of de brieven aan de huisarts.
- II. Er is een gedeeltelijke overeenstemming tussen deze diagnoses, maar één van beide geeft nog één of meer andere reumatologische diagnoses aan.
- III. Er is geen overeenstemming tussen deze diagnoses.

Niet-reumatologische diagnoses die vaak wel in de SMR worden geregistreerd zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

De registratiegegevens van alle patiënten die in het volledigheidsonderzoek waren betrokken en in zowel de SDR als de plaatselijke registratie voorkwamen werden hierbij betrokken. Hieraan werden de steekproeven van 10% uit de SDR-gegevens van het Enschedese ziekenhuis toegevoegd. In totaal waren dit 1203 patiënten. Van 1092 patiënten werden de diagnosegegevens uit de SDR met die uit

de SMR of de brieven aan de huisarts vergeleken. De "uitval" van 111 (9%) patiënten werd voor ruim de helft (65 patiënten) gevormd door patiënten die in meerdere steekproeven voorkwamen; van de overigen (46 patiënten) waren op het moment van onderzoek niet voldoende gegevens beschikbaar.

Zoals tabel VI.19 laat zien bestaat er voor twee van de drie ziekenhuizen slechts een volledige overeenkomst bij ongeveer de helft van de patiënten. Het is opvallend dat voor het derde ziekenhuis het percentage overeenkomsten zeer hoog is.

In tabel VI.20 is te zien dat per ziekenhuis de spreiding van deze percentages over de drie onderzoeksjaren niet zo groot is; het lijkt erop dat deze verschillen meer te maken hebben met de registratiemethodiek van de reumatoloog of met de wijze van vergelijking van twee registraties dan dat er een "slecht" registratiejaar tussen zit. In de discussie zal hier nader op worden ingegaan.

Tabel VI.19 Validiteit van de Standaard Diagnose Registratie (vergeleken met lokale registratie (SMR) of brieven aan de huisarts)(n=1092).

	Ziekenhuis A	Ziekenhuis B	Ziekenhuis C
I. volledige overeenstemming	50%	57%	93%
II. gedeeltelijke "	29%	36%	2%
III. geen "	21%	8%	5%

Tabel VI.20 Spreiding van de validiteit van de SDR tussen de jaren 1978(n=423), 1979(n=344) en 1980(n=325) in percentages.

jaar:	Ziekenhuis A			Ziekenhuis B			Ziekenhuis C		
	'78	'79	'80	'78	'79	'80	'78	'79	'80
I. volledige overeenstemming	44	59	43	64	44	44	98	84	97
II. gedeeltelijke overeenstemming	44	20	29	31	49	39	2	1	3
III. geen overeen- stemming	13	20	27	5	8	17	0	15	0

Er zijn 129 patiënten waarvoor slechts een gedeeltelijke overeenkomst in diagnoses bestond tussen de SDR en de SMR of de brieven aan de huisarts.

Bij deze patiënten zijn 190 diagnoses gesteld die in beide registraties (SDR en SMR of brief) voorkomen. Daarnaast zijn er 59 diagnoses alléén in de SDR geregistreerd en 165 komen alléén in de SMR of in de brief voor. Het blijkt dat voor de inflammatoire gewrichtsziekten vaker een overeenkomst bestaat tussen SDR en SMR of brief, dan voor de overige diagnoses (tabel VI.21).

Tabel VI.21 Diagnoseverdeling bij 129 patiënten met gedeeltelijke overeenkomst in diagnoses tussen de SDR en de SMR of brief aan de huisarts.

diagnose	overeenkomstige diagnoses	verschillende diagnoses
artritiden	57 (70%)	25 (30%)
bindweefselziekten	15 (48%)	16 (52%)
artrosen en spondylosen	54 (42%)	76 (58%)
weke-delen-reuma	30 (34%)	57 (66%)
overige diagnoses	34 (40%)	50 (60%)
	<hr/> 190 (46%)	<hr/> 224 (54%)

Voor het zoeken naar verklaringen voor het feit dat bij een groep van patiënten, naast een overeenkomende diagnose, hetzij in de SDR, hetzij in de SMR of in de brief aan de huisarts nog één of meerdere andere diagnoses staan aangegeven, zijn deze extra diagnoses in groepen in te delen:

1. een diagnose welke een onderdeel is van de gemeenschappelijke diagnose (bijv. het syndroom van Felty bij RA) of naar alle waarschijnlijkheid een minder belangrijke, in de betreffende patiëntengroep vaak voorkomende diagnose (bijv. een artrose of een diagnose uit de groep weke-delen-reuma);
2. een verschillende registratie van diagnoses waarbij het aannemelijk is dat een administratieve of een codeerfout is gemaakt (bijv. een DLE waarbij duidelijk sprake is van een SLE);
3. de groep waarin het niet duidelijk is waarom in hetzij de SDR hetzij de SMR of brief nog andere diagnoses zijn aangegeven.

Tabel VI.22 laat zien hoe deze groepen percentueel in de drie ziekenhuizen zijn verdeeld. Deze ziekenhuizen zijn hierin zeer verschillend, hetgeen duidelijk toe te rekenen is aan de wijze waarop per ziekenhuis de registraties plaatsvinden en de validiteit is onderzocht. In ziekenhuis

Tabel VI.22 Oorzaken van niet overeenkomstige registratie van diagnosen bij patiënten waarbij een gedeeltelijke overeenkomst bestond in diagnosen, geregistreerd in de SDR en in de SMR of brief aan de huisarts (n=129); in percentages

	Ziekenhuis A	Ziekenhuis B	Ziekenhuis C
1. bijkomende diagnose	56	92	23
2. codeer- of interpretatie fout	27	3	--
3. onbekend	17	5	77

A wordt door de artsen afzonderlijk het SDR- en het SMR-formulier ingevuld; het SDR-formulier door middel van aankruisen van een voorbedrukte diagnose en het SMR-formulier door het opschrijven van de diagnose, waarna door de afdeling medische registratie deze in een code-nummer wordt omgezet. Dat hierbij fouten optreden, door hetzij moeilijke leesbare, hetzij onvolledig weergegeven diagnosen, ligt zeer voor de hand. In ziekenhuis B is de diagnose uit de SDR vergeleken met de diagnose(n) uit de brief aan de huisarts. Deze laatste dient uiteraard een ander doel dan een ziekteregistratie. De betreffende reumatoloog beschouwt het als zijn taak om de huisartsen een volledig reumatologisch verslag te doen van al zijn bevindingen, waarbij dan ook de kleinere afwijkingen, waar de patiënt geen of weinig last van hoeft te onderkennen, worden betrokken. In ziekenhuis C blijft onduidelijk hoe de registratie van de extra diagnosen tot stand is gekomen. Het betreft hier echter een zeer klein deel van alle geregistreerde patiënten.

Voor 83 patiënten geldt dat zij in de SDR onder één of meer andere diagnose(n) staan geregistreerd dan in de SMR of in de brieven aan de huisarts (III). Bij deze patiënten zijn in de SDR 93 diagnosen vermeld, waarvan de verdeling in diagnosegroepen in tabel VI.23 staan weergegeven. In de SMR of in de brieven aan de huisarts hebben deze 83 patiënten 125 diagnosen gekregen.

De verdeling van diagnosegroepen lijkt sterk op elkaar; om deze reden zou men verwachten dat hoewel de diagnosen niet met elkaar overeenkomen, deze toch wel "in de buurt liggen". Dit blijkt echter slechts bij 22% van deze patiënten het geval te zijn. Ook voor deze groep is per patiënt nagegaan wat een mogelijke oorzaak van de verschillende registratie kan zijn (tabel VI.24). Ook hierbij blijken de drie ziekenhuizen door de verschillende wijze waarop het validiteitsonderzoek heeft plaatsgevonden (bepaald door de wijze van registreren en mogelijkheden tot vergelijking) sterk van elkaar te verschillen.

In ziekenhuizen waar de verschillende registraties (SDR en SMR) en de brief aan de huisarts min of meer onafhankelijk van elkaar tot stand komen ligt het voor de hand dat er diagnosen in het ene geval anders worden weergegeven dan in het andere geval (bijv. een polyartrose

Tabel VI.23 Diagnoseverdeling bij 83 patiënten (III) met verschillende diagnoses in de SDR, resp. SMR of brief in percentages.

	diagnose volgens SDR	diagnose volgens SMR/brief
artritiden	28 (30%)	41 (33%)
bindweefselziekten	11 (12%)	11 (9%)
artrosen en spondylosen	14 (15%)	18 (14%)
weke-delen-reuma	15 (16%)	22 (18%)
overige diagnoses	25 (27%)	33 (26%)
	93	125

Tabel VI.24 Oorzaken van niet overeenkomstige registratie van diagnoses bij patiënten waar geen overeenkomst bestond in diagnoses, geregistreerd in de SDR en in de SMR of brief aan de huisarts (n=83); in percentages.

	Ziekenhuis A	Ziekenhuis B	Ziekenhuis C
1. diagnoses dicht bij elkaar	30	50	3
2. codeer- of interpretatiefout	27	6	--
3. onbekend	43	44	97

versus een artrose van de heup). In één ziekenhuis is bij ruim een kwart van deze groep een duidelijke interpretatie- of codeerfout aanwezig (bijv. een polymyalgia rheumatica versus een myalgie of een DLE versus een SLE). In een belangrijk deel blijft de reden van een verschillende registratie echter onduidelijk.

VI.7 Interne validiteit van de Standaard Diagnose Registratie

Het doel van dit gedeelte van het onderzoek was om na te gaan in hoeverre de diagnose welke bij de patiënt was gesteld en onder welke deze was geregistreerd, kon worden gevalideerd. Hiervoor was het noodzakelijk om over diagnostische criteria te beschikken. Om deze reden werd gekozen voor een validiteitsonderzoek onder patiënten met reumatoïde artritis en met spondylitis ankylopoietica. Van alle patiënten uit de drie betrokken ziekenhuizen die onder deze diagnoses in de SDR waren opgenomen werd een steekproef van 10% getrokken. Van deze patiënten werden in het ziekenhuis de medische dossiers opgezocht; hierin werd onderzocht of was te achterhalen op welke gronden of criteria de diagnose RA respectievelijk SA was gesteld. Hierbij werden zowel de gegevens die in de dossiers stonden geschreven (resultaten anamnese

en lichamelijk onderzoek) als alle uitslagen van laboratorium- en röntgenonderzoek en de verzonden brieven betrokken, tot op het moment van registratie in de SDR.

a. problemen bij het statusonderzoek

Retrospectief onderzoek aan de hand van het medisch dossier of de status levert altijd een aantal problemen op. Er bestaat nog steeds geen uniforme wijze waarop deze wordt ingevuld; hiervoor zijn wel talrijke modellen voorgesteld en in gebruik genomen, maar deze worden in de praktijk vrijwel nooit doelmatig ingevuld. Men volstaat bijvoorbeeld voor anamnese en lichamelijk onderzoek vaak met de bevindingen die op dat moment voor de behandelende arts van belang zijn.

Deze onsystematische wijze van gegevensvermelding leiden ertoe dat negatieve bevindingen (bijvoorbeeld de afwezigheid van zwelling van een pijnlijke gewricht, van ochtendstijfheid of van de beperking van de beweeglijkheid van de wervelkolom in bepaalde richtingen) in een aantal gevallen niet worden aangetroffen, en dat ook feiten die bijna vanzelfsprekend lijken (bijvoorbeeld pijn in een warm, rood, gezwollen gewricht, de aanwezigheid van afwijkingen op de röntgenfoto's bij een uitgebluste RA) niet worden vermeld. Omdat noch de negatieve bevindingen, noch de vanzelfsprekendheden systematisch worden weggelaten is de aan- of afwezigheid van bepaalde symptomen bij een patiënt niet altijd duidelijk. Ook de tijdsduur van de klachten wordt meestal in de status niet ter sprake gebracht. In de ARA-criteria (30) voor waarschijnlijke, definitieve en klassieke RA staat vermeld dat de ochtendstijfheid, de pijn en de gewrichtszwellingen minstens zes weken aanwezig moeten zijn. Of dit bij de patiënten waarvan statusonderzoek is verricht het geval is, viel meestal niet na te gaan. Ook de resultaten van röntgenfoto's van de gewrichten worden niet steeds op vergelijkbare wijze weergegeven. Het blijkt soms niet goed mogelijk om uit de schriftelijke weergave na te gaan in hoeverre is beantwoord aan de diagnostische criteria. In een aantal gevallen geeft de radioloog slechts de diagnose weer (bijvoorbeeld sacroiliitis beiderzijds) zonder de verschijnselen die worden gezien (bijvoorbeeld onregelmatige begrenzing, sclerose). Daarnaast wordt soms het onderscheid tussen het linker en het rechter gewricht weggelaten en worden beide tezamen besproken, zodat niet duidelijk is of de afwijkingen links, rechts of beide kanten betreffen. Ook ontbreken er nogal eens verslagen van röntgenfoto's, behalve bij RA-patiënten ook bij patiënten met spondylitis ankylopoietica, waar bij gebruikmaking van de New York criteria (39) een foto van de sacro-iliacaalgewrichten toch een voorwaarde is om de diagnose te stellen.

De seropositiviteit of -negativiteit van de RA-patiënten kan niet altijd worden teruggevonden in een laboratoriumuitslag. In de status kon dan ook niet altijd worden nagegaan of één van de reumafactorbepalingen was aangevraagd en uitgevoerd. Pathologisch-anatomisch onderzoek van synovium of van een nodulus wordt niet vaak verricht; ook hier is (in mindere mate dan bij beschrijvingen van foto's) een enkele maal sprake van weergave van de diagnose zonder een duidelijke vermelding van wat

er te zien is. In enkele gevallen ontbrak het resultaat van het p.a.-onderzoek terwijl uit de overige gegevens duidelijk was dat er bijvoorbeeld in aansluiting aan een operatie synovium was verwijderd en bewaard voor p.a.-onderzoek.

Een ander probleem, dat zich alleen in het Slotervaart Ziekenhuis voordeed, werd gevormd door het feit dat gegevens uit de tijd voordat de huidige afdeling reumatologie of het ziekenhuis bestond, niet ter plaatse aanwezig zijn, of in een gunstig geval, summier zijn samengevat. Het Slotervaart Ziekenhuis opende zijn poorten in 1976, dat wil zeggen dat er van een aantal, met name RA-patiënten, weinig gegevens aanwezig waren uit de beginjaren van hun ziekte.

Tot slot heeft uiteraard het handschrift van de behandelend arts in een aantal gevallen dit statusonderzoek nog bemoeilijkt.

b. reumatoïde artritis

De steekproef van 10% uit de RA-patiënten die in de jaren 1978, 1979 en 1980 door de drie deelnemende ziekenhuizen waren geregistreerd, leverde 200 patiënten op. Van deze patiënten zou de medische status worden onderzocht; van 38 patiënten (19%) was op het moment van onderzoek en bij latere gelegenheden de status niet aanwezig in het archief. Meestal betekende dit dat het patiënten betrof die in de periode van onderzoek net bij een arts waren geweest en waarvan de status hetzij bij de arts, hetzij bij de administratie, hetzij elders was.

Van 162 patiënten werden de statusgegevens onderzocht. Tabel VI.25 laat zien onder welke RA-diagnose zij waren geregistreerd.

Het merendeel van de gevallen betreft een definitieve of klassieke, seropositieve RA. Dit was in alle drie deelnemende ziekenhuizen het

Tabel VI.25 RA-patiënten waarvan statusonderzoek is verricht.

diagnose	aantal patiënten (%)
mogelijke seropositieve RA	6 (4%)
waarschijnlijke seropositieve RA	1 (1%)
definitieve/klassieke seropositieve RA	105 (65%)*
mogelijke seronegatieve RA	8 (5%)
waarschijnlijke seronegatieve RA	11 (7%)
definitieve/klassieke seronegatieve RA	27 (17%)
syndroom van Felty	3 (2%)*
RA met viscerale of systemische afwijkingen	9 (6%)*
aantal diagnosen	170

* vijf patiënten zijn met een definitieve seropositieve RA en met een RA met viscerale of systemische afwijkingen geregistreerd, twee patiënten met een definitieve seropositieve RA en met het syndroom van Felty, en één patiënt met het syndroom van Felty en met een RA met viscerale of systemische afwijkingen.

geval. Ook de verdeling van de overige RA-diagnosen verschilde per ziekenhuis niet veel.

Het achtste ARA-criterium, het aantonen van de reumafactor in het serum van de patiënt, is het enige criterium dat afzonderlijk op zijn validiteit met betrekking tot de registratie kan worden getoetst. In elke status is nagegaan of er, tot het tijdstip van registratie, minstens éénmaal een reumafactorbepaling was verricht. Het bleek dat bij 80% van de patiënten waarvan de gegevens werden onderzocht, de registratie van seropositiviteit dan wel seronegativiteit overeenkwam met de gegevens uit de status (tabel VI.26). Bij twintig patiënten (12%) werden in de status geen laboratoriumuitslagen over een reumafactorbepaling aangetroffen. Bij zeven patiënten (4%) die als seropositief waren geregistreerd werden alleen negatieve resultaten van reumafactorbepalingen in de status gevonden. Bij vijf patiënten (3%) die als seronegatief waren geregistreerd, bleken reumafactoren wel aantoonbaar te zijn geweest.

Van de patiënten met waarschijnlijke RA wordt verwacht dat zij aan drie of vier van de ARA-criteria hebben voldaan op het tijdstip van registratie. De diagnose definitieve of klassieke RA vereist de aanwezig-

Tabel VI.26 Validiteit van het ARA-criterium reumafactor.

statusonderzoek	registratie als:		
	seropositief	seronegatief	totaal
positieve testuitslag	92(58%)	5(3%)	97(61%)
negatieve testuitslag	7(4%)	34(22%)	41(26%)
geen gegevens over reumafactorbepaling	13(8%)	7(4%)	20(13%)
	<u>112(71%)</u>	<u>46(29%)</u>	<u>158(100%)</u>

Tabel VI.27 Aantal ARA-criteria in relatie tot registratie als waarschijnlijke, respectievelijk definitieve of klassieke RA.

volgens statusonderzoek		registratie als:		totaal
		waarschijnlijke RA	definitieve of klassieke RA	
2	ARA-criteria	1(1%)	11(8%)	12(8%)
3 of 4	"	8(6%)	16(11%)	24(7%)
≥ 5	"	3(2%)	105(73%)	108(75%)
		<u>12(8%)</u>	<u>132(92%)</u>	<u>144(100%)</u>

heid van vijf of meer ARA-criteria. Uit tabel VI.27 blijkt dat ook voor de indeling in de verschillende RA-groepen een redelijke validiteit wordt aangetroffen: 113 (78%) van de betreffende patiënten voldoet aan het aantal criteria voor waarschijnlijke, respectievelijk definitieve of klassieke RA; 28 (19%) van de patiënten hebben minder criteria dan voor de SDR-diagnose noodzakelijk is en 3 (2%) zijn in de SDR ondergewaardeerd. (De patiënten waarbij alleen het syndroom van Felty en/of RA met viscerale of systemische afwijkingen was geregistreerd, zijn hier niet bij betrokken).

Voor de diagnose mogelijke RA zijn afzonderlijke criteria opgesteld (26) die in geringe mate afwijken van de diagnostische criteria voor RA. Van de veertien patiënten die met een mogelijke RA in de SDR staan vermeld, voldoen er vijf aan deze criteria (36%), de overige negen zouden onder een waarschijnlijke (5 patiënten) of onder een definitieve RA (4 patiënten) geregistreerd hebben moeten zijn.

c. spondylitis ankylopoietica

De totale steekproef van SA-patiënten bestond uit 37 patiënten. Van vier van hen was gedurende de tijd van het onderzoek geen status beschikbaar, zodat van 33 patiënten kon worden bekeken in hoeverre de patiënten voldeden aan hetzij de Rome-criteria (38), hetzij de New York-criteria (39; zie bijlage 3). Hierbij moet worden aangetekend dat bij zes van deze 33 patiënten de diagnose spondylitis ankylopoietica was gesteld voordat deze criteria waren gepubliceerd.

Volgens de Rome-criteria kan de diagnose SA niet zonder het aantonen van een bilaterale sacroiliitis worden gesteld, tenzij vier van de vijf klinische criteria aanwezig zijn. Bij drie patiënten bevond zich in de status geen melding of een verslag van een röntgenfoto van de sacroilia-caalgewrichten; bij drie andere patiënten bleek uit het verslag van de röntgenfoto geenszins dat er beiderzijds een sacroiliitis aanwezig was. Bij deze zes patiënten waren niet minimaal vier klinische criteria aanwezig en kon derhalve op deze wijze niet worden aangetoond dat een SA aanwezig was. Van de overige 27 patiënten was het bij 21 van hen duidelijk dat aan het röntgenologisch criterium was voldaan (bijv. doordat het verslag meldt: een duidelijke M. Bechterew, sacroiliitis graad 3, sclerose beiderzijds; hierbij is verondersteld dat wanneer niet expliciet wordt vermeld dat het om één gewricht gaat, de beschreven afwijkingen zowel links als rechts aanwezig zijn). In deze groep bleek bij 19 patiënten uit de status dat minimaal één klinisch criterium aanwezig was: van deze patiënten (58% van de patiënten waarvan de gegevens zijn bestudeerd) kan worden gesteld dat zij voldoen aan de Rome-criteria voor SA. Bij zes patiënten was het röntgen criterium niet duidelijk (bijvoorbeeld: onregelmatige grenzen met iets van sclerose, graad 2 of 3). Bij vier van hen werd in de status minstens één klinisch criterium vastgesteld, bij geen van hen vier of vijf. Wanneer deze patiënten toch ook worden meegerekend als gevalideerde SA-patiënten, dan bedraagt de validiteit 70%.

Volgens de New York-criteria is een röntgenfoto van de sacroilia-caalgewrichten onmisbaar voor het stellen van de diagnose. Van de 21

patiënten waarbij duidelijk een röntgenologische sacroiliitis is aangegeven, voldeden 18 patiënten aan minstens één klinisch criterium en zijn dus "gevalideerde" SA-patiënten, de overige drie zijn volgens de definitie "probable SA"-patiënten. Van de zes patiënten waarbij niet helemaal duidelijk een sacroiliitis graad 3 beiderzijds aanwezig is, kan minimaal een sacroiliitis graad 2 worden aangenomen. Van hen voldoen drie aan de klinische criteria welke zijn vereist wanneer slechts een sacroiliitis graad 2 of een unilaterale sacroiliitis graad 3 aanwezig is. Ook deze drie voldoen dan aan de criteria voor SA. Het totale aantal "gevalideerde" SA-patiënten volgens de New York-criteria bedraagt derhalve 21 (64%).

De percentages gevalideerde SA-patiënten (58%, respectievelijk 64%) moeten echter met enige terughoudendheid worden beschouwd, omdat deze wijze van onderzoek zeer wordt bemoeilijkt door het feit dat weinig wordt gewerkt met kwantitatieve of duidelijk omschreven gegevens. Dit geldt zowel voor de gestelde criteria als voor de beschrijving van de gegevens van de patiënt. Er wordt voor sommige criteria een beschrijving gegeven van klinische kenmerken die niet specifiek zijn aangegeven en waaraan een wisselende interpretatie kan worden gegeven; met name geldt dit voor de lokalisatie van de klachten of afwijkingen en dan vooral bij de Rome-criteria. Van der Linden et al. hebben dit eveneens geconstateerd en hebben enkele wijzigingen voorgesteld waarbij de criteria duidelijker zijn geformuleerd (54).

Een gebrek aan duidelijkheid en kwantificering kan eveneens in de medische dossiers worden geconstateerd. De omschrijving van de bevindingen bij het röntgenologisch onderzoek van de sacroiliacaalgewrichten is zeer uiteenlopend: door sommigen worden deze gewrichten nauwkeurig beschreven met eventueel de aanduiding van gewrichts-spleetversmallingen, aanwijzingen voor sclerotische veranderingen, enzovoorts, terwijl door anderen min of meer een diagnose wordt gesteld (bijvoorbeeld: "een duidelijke sacroiliitis" of "M. Bechterew in het eindstadium"). In de meeste gevallen worden bevindingen van het linker en het rechter sacroiliacaalgewricht niet los van elkaar beschreven.

De klinische bevindingen worden in een aantal gevallen evenmin expliciet aangegeven: ook hier wordt soms niet aangegeven of een afwijking links, rechts of beiderzijds is gelokaliseerd, de bewegingsbeperking van de wervelkolom wordt in zijn algemeenheid nogal eens aangegeven zonder aanduiding of dit inderdaad in twee vlakken het geval is. Ook het aangeven van de afwezigheid van bepaalde afwijkingen gebeurt niet consequent, zodat niet duidelijk is of er specifiek naar is gekeken (bijvoorbeeld de ademexcursie).

HOOFDSTUK VII

CONCLUSIES EN DISCUSSIE

De Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten is een van de weinige landelijke morbiditeitsregistraties in Nederland. Zij verschilt op een aantal punten van andere ziekteregistraties: het betreft een registratie van patiënten met een reumatische aandoening welke hiermee bij de specialist komen; alle patiënten, zowel klinische als poliklinische patiënten worden geregistreerd. In tegenstelling tot de Amerikaanse reumaregistratie, ARAMIS, wordt van de patiënten met een dergelijke ziekte in de SDR alleen de diagnose geregistreerd, niet de criteria, de argumenten of het laboratoriumonderzoek waarop deze diagnose is gebaseerd. Een essentiële verschil met de meeste overige ziekte-registraties in ons land wordt daarnaast gevormd door het feit dat de deelnemende artsen of het ziekenhuis waar zij werkzaam zijn, de kosten van de registratie zelf dragen. Dit houdt in dat de kosten zo laag mogelijk moeten zijn: voor deze artsen en ziekenhuizen is het een vrijwillige bijdrage aan het wetenschappelijk reumaonderzoek. Dit gegeven (de kosten mogen niet te hoog worden) en het feit dat de deelnemende artsen alle patiënten registreren (en niet een selectie hieruit) maakt het noodzakelijk de registratie eenvoudig te houden.

De SDR voldoet aan de definitie van een registratie: zij is een permanent bijgehouden lijst van patiënten met reumatische ziekten, de wijze van gegevensverzameling is uniform, namelijk door gebruikmaking van het Standaard Diagnose Formulier en de geregistreerde patiënten zijn steeds via een registratienummer terug te vinden. Zij dient bij het in werking treden van de Wet op de Persoonsregistraties te voldoen aan de in deze wet opgestelde eisen voor registraties ten behoeve van wetenschappelijke onderzoek, namelijk de opstelling van een reglement en een mededeling aan de patiënt betreffende opname in de registratie.

Aan een ziekteregistratie worden verschillende eisen gesteld: de te registreren ziekten moeten gedefiniëerd zijn en patiënten met deze ziekten moeten opgespoord kunnen worden. Een zeer strakke hantering van deze eisen zou tot de conclusie kunnen leiden dat de SDR hieraan niet voldoet: veel van de reumatische aandoeningen zijn nauwelijks gedefiniëerd. Slechts voor enkele, in het algemeen de meer ernstige ziekten, bestaan internationaal aanvaarde criteria. Het ontbreken van deze criteria wordt beschouwd als een van de belangrijkste problemen bij het wetenschappelijk onderzoek. Anderzijds kan een registratie waaraan een groot deel van de reumatologen deelneemt dienen als basis voor het tot stand komen van diagnostische criteria; retrospectief zou men kunnen nagaan welke symptomen en andere gegevens aan- of afwezig zijn bij groepen patiënten die onder een bepaalde diagnose door een aantal verschillende reumatologen zijn geregistreerd.

Aan de tweede vereiste, namelijk dat patiënten voor een dergelijke

registratie op te sporen zijn, wordt in zoverre voldaan dat alleen de patiënten die met een reumatische ziekte bij een reumatoloog terecht komen, zullen worden geregistreerd. Uit het EPOZ-onderzoek blijkt dat dit slechts een zeer klein deel is van de mensen met gewrichtsklachten of -ziekten. Van de volwassen bevolking heeft 45% volgens dit onderzoek reumatologische afwijkingen. Ongeveer 0,3% van de bevolking daarentegen is onder behandeling van een reumatoloog, wanneer men uitgaat van het feit dat het aantal patiënten per jaar bij alle reumatologen (bij een volledigheidsgraad van 75% van de registratie) ongeveer 45.000 is (tabellen IV.1 en IV.3 met als peiljaar 1978, omdat in dit jaar door vrijwel alle deelnemers al hun patiënten zijn geregistreerd).

De belangrijkste doelstelling bij de instelling van de SDR door de CR was het verzamelen van een groot aantal, min of meer gedefinieerde patiënten ten behoeve van verschillende vormen van wetenschappelijk onderzoek. Andere, door de deelnemers zelf uitgesproken doelstellingen, zijn het inzicht in de eigen praktijk in verhouding tot het werk van andere reumatologen en het educatieve aspect.

Betreffende het verzamelen van een groot patiënten aanbod voor wetenschappelijk onderzoek kan worden geconstateerd dat ruim 80% van de reumaonderzoekers die op de enquête over de reumaregistratie reageerden, bekend is met deze registratie. De helft van hen geeft echter niet aan of en op welke wijze men ervan gebruik wil maken. Dit kan komen doordat een aantal van hen onderzoek doet waarbij geen patiëntenmateriaal is betrokken, of doordat men in de directe omgeving (bijvoorbeeld een eigen afdeling) voldoende materiaal beschikbaar heeft. Daarbij komt het bezwaar dat door sommige deelnemers of onderzoekers tegen de registratie wordt aangevoerd, namelijk dat de hoeveelheid informatie per patiënt of per diagnose onvoldoende is. Per jaar bereikt de coördinator ongeveer één- à tweemaal het verzoek om met behulp van de SDR aan een aantal patiënten uit verschillende centra geholpen te worden. Meestal betreft dit patiënten met een weinig voorkomende aandoening. Men kan zich afvragen, gezien de onderzoeksprojecten welke in het kader van een subsidieaanvraag de coördinator en de CR onder ogen komen, of niet vaker van de registratie gebruik zou moeten worden gemaakt om met meer patiëntenmateriaal dan uit het eigen centrum afkomstig is, een onderzoek waardevoller te maken. Een grotere groep patiënten kan betekenen dat meer onderverdelingen mogelijk zijn zodat meer en betere resultaten (o.a. met behulp van statistische bewerkingen) kunnen worden behaald; bovendien zal in een aantal gevallen de tijdsduur per project kunnen worden bekort. Er bestaat echter nog een zekere terughoudendheid ten aanzien van de betrokkenheid van meerdere centra bij een onderzoek. Ervaring hiermee leert dat wanneer men een concrete vraag of een aantal concrete vragen betreffende de patiënten aan de reumatologen van andere centra stelt, men alle medewerking krijgt bij de beantwoording hiervan. Dit vereist echter openheid met betrekking tot onderzoeksplannen en een vroegtijdige opstelling van een protocol.

Om deze eerste doelstelling, het verzamelen van groepen (min of meer) gedefinieerde patiënten ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek beter te realiseren zou dus enerzijds moeten worden tegemoet

gekomen aan de behoefte om meer informatie per patiënt te registreren. Anderzijds zouden onderzoekers zich ervan bewust moeten worden dat patiëntenmateriaal in ruimere mate aanwezig is dan wanneer men uitsluitend binnen het eigen centrum of de eigen afdeling zoekt.

Ongeveer de helft van de deelnemende reumatologen vindt het inzicht dat men krijgt in de samenstelling van zijn eigen praktijk in relatie tot andere reumatologische centra een belangrijke reden om aan de registratie deel te nemen. Hiertoe krijgen alle deelnemers één keer per jaar een verslag waarin alle geregistreerde gegevens zijn verwerkt en de centra afzonderlijk met een lettercode zijn aangegeven. Met deze vorm van terugrapportage wordt voldoende aan deze behoefte voldaan, hoewel in enkele grote centra niet elke reumatoloog dit verslag te zien krijgt. De centra zijn echter niet helemaal met elkaar vergelijkbaar, omdat sommige centra alleen de incidentie registreren, terwijl andere centra jaarlijks alle patiënten (de prevalentie) registreren. Het registreren van de prevalentie verdient de voorkeur omdat hiermee een beter inzicht kan worden verkregen in de patiëntenpopulatie van de reumatoloog; ook de validiteit zal beter zijn in deze situatie omdat de patiënt jaarlijks opnieuw wordt geregistreerd.

Als we de verdeling van diagnoses bestuderen, dan valt in het bijzonder op dat deze bij alle geregistreerde patiënten tezamen van jaar tot jaar ongeveer gelijk is, ondanks wisselende aantallen reumatologen en patiëntengroepen. Omdat in de jaren 1978 tot en met 1984 het percentage deelnemende reumatologen 30 à 40% bedroeg van het totaal aantal in Nederland praktizerende reumatologen, zou men hierin toch wel een aanwijzing kunnen zien met betrekking tot de werklust van de reumatoloog in Nederland. Een correctie zou dan gemaakt moeten worden voor het feit dat het vooral de in groepsverband werkzame reumatologen zijn die aan de registratie deelnemen en slechts enkelen met een solo-praktijk. Daarnaast veroorzaakt het uitvallen van het grote Jan van Breemeninstituut in 1984 waar van oudsher relatief veel patiënten met artrosen en weke-delen-reuma behandeld worden in dat jaar een geringe stijging van de overige groepen van reumatische ziekten.

Tweederde van de patiëntenpopulatie is van het vrouwelijk geslacht; ruim de helft van de patiënten is ouder dan 50 jaar. Ongeveer een vijfde van hen komt wegens een artrosen bij de reumatoloog, een even groot deel vanwege een van de aandoeningen uit de diagnosegroep weke-delen-reuma. Van de nieuwe patiënten heeft 22% reumatoïde artritis. Uitgaande van de veronderstelling dat in het eerste jaar van de registratie, 1978, door bijna alle deelnemers de prevalentie is geregistreerd, kan uit de tabellen IV.1, IV.3 en IV.7 worden geschat dat bij een volledigheidsgraad van 75% het aantal RA-patiënten onder behandeling van een reumatoloog ongeveer 11.000 is. Het aantal personen met RA in de bevolking kan met behulp van de percentages uit het EPOZ-onderzoek (0,7% van de mannen en 1,5% van de vrouwen van 20 jaar en ouder) worden geschat op 110.000. Dit betekent dat slechts 10% van de patiënten met RA onder reumatologische behandeling is.

Uitgaande van de aantallen RA-patiënten die door de centra zijn vermeld die de incidentie registreren (welke niet zijn vermeld) kan worden geschat dat ongeveer 4500 nieuwe RA-patiënten per jaar bij de reumatoloog komen.

Spondylitis ankylopoietica komt voor bij 9% van de mannelijke en 1 à 2% van de vrouwelijke patiënten. Eén à twee procent van de patiënten heeft een bindweefselziekte (meestal een SLE of een polymyalgia rheumatica). Een kristalartropathie (meestal jicht) komt voor bij ongeveer 3% van de mannelijke en bijna 1% van de vrouwelijke patiëntenpopulatie van de registrerende reumatologen. Bij ongeveer 10% van de patiënten kan geen reumatologische diagnose worden gesteld.

Hoewel deze gegevens iets zeggen over de patiëntenpopulatie van een deel der reumatologen in Nederland, kunnen hieruit geen incidentie of prevalentie cijfers worden berekend voor de bevolking. Het is immers onbekend hoe groot het aantal patiënten is dat bij andere specialisten terecht komt. Ook is het verzorgingsgebied van een reumatologisch centrum nauwelijks omschreven en zal gezien de wisselende spreiding van reumatologen over Nederland (figuur IV.2) zeer uiteenlopend zijn. Er zullen centra zijn met een groot verzorgingsgebied (bijvoorbeeld Groningen of Zeeland), terwijl in het westen van het land de verzorgingsgebieden kleiner zullen zijn en elkaar kunnen overlappen.

Tussen de verschillende jaren wordt slechts een geringe spreiding gezien in de frequentie, waarin reumatologische aandoeningen worden geregistreerd onder de patiënten van alle deelnemende artsen tezamen. De spreiding tussen de deelnemende reumatologische centra blijkt echter tamelijk groot te zijn. Voor RA is de spreiding het grootst. Zo blijkt het percentage RA-patiënten te variëren tussen 6% en 48% bij mannen en tussen 10% en 66% bij vrouwen (tabel IV.9)! Deze grote spreiding deed de vraag ontstaan naar de wijze waarop de patiëntenpopulaties zijn samengesteld en naar de validiteit van de SDR.

Om een inzicht te krijgen in de samenstelling van de verschillende patiëntenpopulaties werd na afloop van een voordracht over de eerste resultaten van de SDR aan de betrokken reumatologen een enquête-formulier overhandigd. Hier werd aan ieder, naast een aantal gemeenschappelijke vragen, gevraagd oorzaken aan te geven voor de afwijkende percentages waarin sommige diagnosen in hun centrum waren geregistreerd. Er zijn uiteraard ook andere mogelijkheden om dit te onderzoeken. Voor deze methode is gekozen omdat werd verondersteld dat een belangrijk deel van deze verschillen zouden kunnen worden verklaard door de reumatoloog zelf, bijvoorbeeld omdat door een speciale belangstelling een bepaalde selectie van patiënten werd verwezen, of doordat de arts zelf alleen een deel van de patiënten registreerde. Een onderzoek naar het verwijzingspatroon van patiënten met gewrichtsklachten bij de huisarts of andere specialisten zou het inzicht in de totstandkoming van de patiëntenpopulatie van de reumatoloog kunnen vergroten en hierop moeten volgen. Uit de enquête bleek dat een speciale belangstelling voor een der reumatische aandoeningen een reden kon zijn voor een hoge registratiefrequentie hiervan, hetzij door honorering van deze belangstelling door verwijzende artsen (met name in de academische centra), hetzij doordat hierbij vaak een grotere alertheid bestond en gericht onderzoek werd uitgevoerd. Daarnaast wordt een grote rol in de wijze waarop de patiëntenpopulaties tot stand komen gespeeld door het gebied dat een reumatologisch centrum bestrijkt. In die streken waar patiënten een grote afstand moeten afleggen naar een

reumatologische polikliniek vindt een duidelijke selectie plaats naar de meer ernstige gewrichtsziekten. Daarentegen worden in een gemakkelijk te bereiken centrum met een goed geoutilleerde fysiotherapieafdeling relatief meer patiënten gezien met weke-delen-reuma en artrosen. In een aantal gevallen echter is er geen verklaring aangegeven voor een afwijkende frequentie.

De volledigheid en de validiteit van SDR werd in drie van de registrerende centra onderzocht. Zowel de wijze van registreren als het onderzoek naar volledigheid en validiteit zijn in deze drie centra verschillend, zodat een onderlinge vergelijking en een waardeoordeel hierover niet is gewettigd. Hierbij dient te worden vermeld dat deze drie reumatologische centra zeker geen aselechte groep uit de registratiedeelnemers vormen, doch bereid zijn geweest medewerking te verlenen aan een dergelijk onderzoek en inzage te geven in hun praktijkorganisatie.

In één van de drie centra was de registratie bijna volledig. Vrijwel alle patiënten die in de centrale ziekenhuisregistratie voorkwamen en die voor de SDR in aanmerking kwamen, waren inderdaad ook geregistreerd. Omdat registratie in de SDR via deze centrale ziekenhuisregistratie plaatsvond (de Standaard Diagnose Formulieren gingen eerst naar de ziekenhuisregistratie), en het onderzoek deze ziekenhuisregistratie als referentie nam, was een zeer grote overeenkomst te verwachten. In de beide andere ziekenhuizen was de volledigheid aanzienlijk minder; in één ziekenhuis nam de volledigheid in drie jaar toe van 45 tot 80%. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat in het eerste jaar slechts gedurende een kwartaal aan de registratie is deelgenomen en men dus niet van een jaarlijks toenemende volledigheid kan spreken. In een ander ziekenhuis was deze in twee jaar slechts ongeveer 25%, door administratieve fouten (deze werden later hersteld). In beide gevallen verliep de registratie buiten de ziekenhuisregistratie om; beide ziekenhuizen deden wel mee aan de SMR, doch deze werd uitgevoerd naast de SDR; daarnaast gold in het laatste ziekenhuis dat alleen het klinische deel van de patiënten in de SMR terecht kwam, een zeer klein deel van het patiëntenbestand.

De externe validiteit werd vervolgens onderzocht; het betrof hier de diagnoses van patiënten waarmee het onderzoek naar de volledigheid was uitgevoerd; in twee van de drie ziekenhuizen ging het om een vergelijking met SMR-gegevens, in het andere de vergelijking met de diagnoses uit de brief aan huisartsen. In één van de eerste twee ziekenhuizen waren de SDR-gegevens verzameld via de centrale ziekenhuisregistratie waar ook de SMR-gegevens werden verzameld (in feite werd een computerband van de afdeling reumatologie door de registratiemedewerkers naar Rotterdam verzonden), in het andere ziekenhuis werkte de afdeling aan de beide registraties mee. Dit betekent dat ook in dit opzicht de resultaten van deze drie ziekenhuizen niet zo maar met elkaar vergeleken kunnen worden.

Zoals viel te verwachten, was in het ziekenhuis waar de medewerking aan de SDR verliep via de algemene medische registratieafdeling de overeenstemming tussen de diagnoses uit de beide registraties bijna

volledig. Dat er in één jaar bij 15% van de patiënten een verschillende diagnose werd gevonden, was gedeeltelijk te wijten aan computerfouten: achter een aantal patiënten stond een diagnose vermeld die ook bij de vorige patiënt op de lijst stond (bij 20% van deze groep). In de overige gevallen kon geen oorzaak worden aangetoond. In het tweede ziekenhuis bleek bij ongeveer éénvijfde van de patiënten geen overeenkomst te bestaan tussen de reumatologische diagnose in de SDR en in de SMR. Bij ontslag van de patiënt van de afdeling wordt door de behandelend arts zowel het SMR-formulier ingevuld als het formulier voor de SDR. Op het eerste dienen met de hand de ontslagdiagnosen te worden opgeschreven, daarna worden deze door anderen, SMR-medewerkers, gecodeerd volgens het ICD-systeem. In de reumatologie wordt echter een uitgebreide terminologie gebruikt, waarbij voor diverse symptomen of groepen van symptomen meerdere termen worden gebezigd. Voor een aantal van deze diagnostische termen bestaat onderling geen duidelijke overeenstemming over wat men hieronder verstaat. Het valt dus te verwachten dat hier moeilijkheden ontstaan voor de registratiemedewerkers om er de meest toepasselijke ICD-code voor te vinden. Het gebrek aan eenheid in de diagnostische terminologie kan tot verschillende keuzes leiden door de reumatoloog, respectievelijk de registratiemedewerker.

De registratie met behulp van het Standaard Diagnose Formulier omzeilt dit probleem doordat de artsen niet zelf de diagnose opschrijven doch één of meer van de 157 mogelijkheden aankruisen. Daarnaast kunnen er door een onvolledige of onduidelijke weergave van de diagnosegegevens op het SMR-formulier uiteraard ook fouten worden gemaakt bij het coderen (bijv. een lupus erythematodes wordt als DLE gecodeerd); een verkeerde interpretatie van het geschrevene leidt eveneens tot een foutieve codering (bijv. een ankyloserende operatie wordt gecodeerd als spondylitis ankylopoietica).

In het ziekenhuis waar de SDR-diagnose werd vergeleken met de diagnose in de brief aan de huisarts (bij 8% van de patiënten geen overeenkomstige diagnose) bleek dat de termen mogelijke, waarschijnlijke en definitieve RA op twee verschillende manieren werd gebruikt. Bij vermelding in de SDR werd de hand gehouden aan het aantal ARA-criteria, in de brief aan de huisarts hanteerde de reumatoloog de gebruikelijke betekenis van de termen mogelijk, waarschijnlijk of definitief. Soms bleek een diagnose pas duidelijker te worden (bijvoorbeeld na de uitslag van een laboratoriumbepaling of een röntgenfoto), terwijl het diagnoseformulier al was verzonden. Ook was vaak de in de brief gebruikte diagnostische terminologie niet dezelfde als die op de diagnoseformulieren.

Tenslotte bleek er ook na overleg met de betrokken reumatoloog niet altijd een verklaring voor de discrepantie te kunnen worden gegeven.

Bij twee van de drie ziekenhuizen bleek eveneens dat bij een aanzienlijk deel van de geregistreerde patiënten slechts een gedeeltelijke overeenkomst van diagnosen tussen de SDR en de SMR of de brief aan de huisarts bestond.

Het is duidelijk dat de waarde van een registratie van reumatische ziekten aanzienlijk zou verbeteren indien er meer eenheid komt in de terminologie waarmee symptomen of klinische beelden worden omschreven. Een nauwere aansluiting zou moeten worden gezocht bij de ICD, omdat

deze door vrijwel alle ziekenhuizen, door hun medewerking aan de SMR, de gebruikte classificatie is. Door de uitgebreide terminologie in de diagnostiek van de reumatische aandoeningen zou de validiteit van de ziekenhuisregistratie kunnen worden vergroot indien de SDR-formulieren waarop immers naast de diagnose een ICD-code staat bijgedrukt via de afdeling medische registratie naar Rotterdam zou worden verzonden. De SMR-medewerkers hoeven dan niet zelf de diagnostische termen die niet in de ICD-boeken voorkomen in een code om te zetten en de controle op de volledigheid zal beter worden.

De interne validiteit van de registratie kon slechts bij die aandoeningen worden onderzocht waarvoor diagnostische criteria bestaan: twee van de meest voorkomende hiervan zijn reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoietica. Van een aantal patiënten is met behulp van de medische status onderzocht in hoeverre aan de criteria voor deze ziekten is beantwoord. Statusonderzoek levert echter vele problemen op: de status wordt meestal niet ingevuld vanuit de gedachte om deze ook later voor wetenschappelijk onderzoek te gebruiken. Met deze beperkingen (welke beschreven staan in paragraaf VI.7.a.) moet bij de beoordeling van de resultaten rekening worden gehouden.

De validiteit van de diagnose RA bij 158 patiënten uit de SDR is goed: bij 75% van de patiënten konden de criteria voor mogelijke, waarschijnlijke, respectievelijk definitieve of klassieke RA uit de medische status worden herkend. Bij 18% van hen konden niet voldoende criteria worden vastgesteld om een diagnose waarschijnlijke of definitieve en klassieke RA te stellen. Voor 8% geldt dat de diagnose is ondergewaardeerd. Deze percentages zijn minder gunstig dan die uit een Zweeds onderzoek naar de validiteit van de diagnose RA in een medisch informatiesysteem (52). Dit onderzoek betrof patiënten van zowel afdelingen interne ziekten, orthopedie, plastische chirurgie, als de afdeling reumatologie. In dit onderzoek bleek de validiteit van de diagnose bij totaal 276 patiënten 65% te zijn; bij 18% was het door gebrek aan gegevens over de criteria in het medisch dossier onmogelijk om de diagnose te valideren en bij de overige 17% leek de patiënt niet aan de criteria te voldoen om de diagnose te kunnen stellen. Wanneer alleen de afdeling reumatologie in beschouwing werd genomen, waren deze percentages 92%, respectievelijk 7% en 2%. Het onderzoek betrof echter uitsluitend klinische patiënten. Omdat deze vaak ernstiger ziek zijn, valt te verwachten dat de diagnostische criteria prominenter aanwezig zijn dan in het onderhavige onderzoek dat veel poliklinische patiënten bevat.

Het validiteitsonderzoek bij 33 patiënten met een spondylitis ankylopoietica gaf een minder gunstig beeld: van 19 patiënten (58%) kon met behulp van statusonderzoek worden vastgesteld dat aan de Rome-criteria voor SA was voldaan; voor de New-York-criteria gold dit voor 21 patiënten (64%). Deze cijfers moeten echter met enige terughoudendheid worden gehanteerd, gezien zowel de niet eenduidige aanduiding van de diagnostische criteria (met name de Rome-criteria) als de veelal weinig expliciet omschreven klachten en afwijkingen bij de patiënt en de zeer uiteenlopende beschrijvingen van de röntgenfoto's van de sacroiliacaal-gewrichten.

Op grond van het voorafgaande kan niettemin toch worden geconcludeerd dat de volledigheid en de validiteit van de registratie nog verre van ideaal is. Daarnaast zijn zowel voor deelnemers als voor gebruikers een aantal wensen met betrekking tot de registratie nog onvervuld. Deze feiten beperken de gebruiksmogelijkheden. Omdat niet overal alle patiënten op een zelfde wijze eenmaal per jaar worden geregistreerd, doch vanwege de financiële consequenties soms alleen de incidentie, en omdat de verzorgingsgebieden van de reumatologische centra niet bekend zijn en waarschijnlijk nogal uiteenlopen, is ook de epidemiologische waarde van de registratie zeer beperkt.

Opheffen van de Standaard Diagnose Registratie om deze redenen zou echter ongewenst zijn. In het gezondheidsonderzoek wordt het belang van een goede ziekteregistratie steeds meer ingezien, en met name ten behoeve van epidemiologisch onderzoek is een dergelijke registratie van zeer groot belang. Het is daarom beter een bestaande registratie te handhaven en te verbeteren dan over een aantal jaren opnieuw te moeten beginnen: de reumatologen, voor wie de registratie de meeste impact heeft op het dagelijks werk, zijn nu aan deze registratie gewend en een groot aantal problemen bij de invoering, de organisatie en de verwerking zijn nu bekend of overwonnen. Wil men de mogelijkheden die de registratie in principe zou kunnen bieden verbeteren, dan zouden een aantal veranderingen moeten plaatsvinden:

1. met betrekking tot het huidige registratieformulier zou de diagnostische terminologie die op dit formulier wordt gebezigd, waar mogelijk moeten worden aangepast aan de terminologie uit de Nederlandse vertaling van de ICD-9-CM. Deze wordt door alle ziekenhuisregistraties als codeboek gehanteerd. Een dergelijke aanpassing vergemakkelijkt een eventuele medewerking van de registratieafdeling van het ziekenhuis aan de SDR.
2. het verdient aanbeveling om per ziekenhuis de afdeling medische registratie te vragen om medewerking: voor zover het om klinische gegevens gaat (en in de toekomst misschien ook de poliklinische gegevens) kan men met behulp van het Standaard Diagnose Formulier tot een meer juiste ICD-codering komen; anderzijds kan medewerking door deze afdeling tot een verbetering van de volledigheid leiden.
3. door een feedback van de geregistreerde gegevens na invoering in de computer (bijv. maandelijks) ontstaat een extra mogelijkheid tot correctie en aanvulling door de deelnemende arts zelf. Validiteit en volledigheid zullen hierdoor verbeteren.
4. er moeten duidelijker afspraken worden gemaakt omtrent registratie van prevalentie en incidentie. Zolang de reumatoloog zelf de registratie moet blijven bekostigen lijkt het het meest haalbare om het eerste jaar van deelname de prevalentie te laten registreren en vanaf het tweede jaar de incidentie. Dit heeft uiteraard de beperking dat bij een herziening na enige tijd van een diagnose bij een patiënt waarschijnlijk niet in de registratie tot uiting zal komen.
5. er moet naar worden gestreefd om zoveel mogelijk reumatologen bij de SDR te betrekken, zowel van de universitaire als van de perifere centra. De universitaire reumatologische afdelingen zouden

hierbij het voortouw moeten nemen, zij zouden immers het belang voor het wetenschappelijk reumaonderzoek moeten onderstrepen, aangezien zij hier zelf bij betrokken zijn en veelal, als leden van de Commissie voor Reumaonderzoek mede hebben gestimuleerd dat een dergelijke registratie tot stand kwam.

Omdat niet kan worden verwacht dat alle reumatologen vrijwillig zullen deelnemen, is het van belang te streven dat tenminste in één regio van ons land, alle reumatologische centra deelnemen. Deze regio zou dan vrijwel geheel moeten zijn aangewezen op een aantal reumatologische centra, die allen aan de registratie deelnemen; er zou dus geen of een zeer geringe overlap moeten zijn met de verzorgingsgebieden van andere centra. Een voorbeeld van een dergelijke regio zou kunnen worden gevormd door bijvoorbeeld de drie noordelijke provincies. Tezamen met registratie van de prevalentie zou dan een inzicht kunnen worden verkregen in de aantallen patiënten met reumatologische aandoeningen welke per eenheid van de bevolking onder reumatologische behandeling zijn.

In de huidige situatie waarin de reumatoloog zelf de registratie betaalt (een bedrag per geregistreerde patiënt) wordt het streven naar een grotere volledigheid en naar een uitgebreidere registratie met meer mogelijkheden ten behoeve van het wetenschappelijk onderzoek, gestraft door de hogere kosten die hiermee gepaard gaan. Deze vorm van financiering zou daarom snel moeten worden verlaten. Het zou aanbeveling verdienen dat er voor deze registratie fondsen beschikbaar komen. Omdat een ziekteregistratie ten behoeve van het wetenschappelijk reumaonderzoek een algemeen belang is, zou een overheidsinstantie bereid moeten zijn om hieraan bij te dragen. Hierbij moet dan wel worden aangetekend dat de continuïteit van een financiële bijdrage bijna van groter belang is dan de grootte ervan.

Van het grootste belang is daarnaast dat een regelmatige controle van de kwaliteit tot stand komt. Door de registratiearts dient steekproefgewijs de volledigheid en de validiteit te worden vastgesteld bij alle deelnemende centra. Dit is een tijdrovende en derhalve kostbare methode, omdat hiervoor ter plaatse de medische dossiers zullen moeten worden nagekeken. De toetsing van de validiteit aan de hand van diagnostische criteria achteraf, als een diagnose al is gesteld, zal echter door een buitenstaander meer onbevooroordeeld geschieden dan wanneer het gebeurt door de registrerende arts zelf. Een voordeel van deze methode is eveneens dat de registratiearts de kwaliteit in verschillende centra op dezelfde wijze kan onderzoeken. De volledigheid is het beste te toetsen aan de administratieve gegevens van het ziekenhuis zelf. Daarnaast kan een computerprogramma worden ontwikkeld dat onlogische combinaties van gegevens selecteert, waarna deze zouden kunnen worden verbeterd (bijvoorbeeld registratie van zowel waarschijnlijke als van definitieve RA, van zowel een leeftijd van 14 jaar als van juveniele RA adult onset). Een dergelijk programma zal echter maar een klein deel van de mogelijke fouten opheffen.

Samenvattend kan worden gesteld dat de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten een registratie is van belangrijke groepen van reumapatiënten, welke verschillende gebruiksmogelijkheden biedt (wetenschappelijk, administratief, educatief).

De gebruiksmogelijkheden zouden aanzienlijk kunnen worden vergroot wanneer een aantal additionele gegevens zouden kunnen worden geregistreerd. Door vele onderzoekers wordt aangegeven dat behalve de diagnose ook gegevens zoals criteria, laboratorium- of röntgenbevindingen en therapiegegevens bij vrijwel elk onderzoek van belang zijn. Daarnaast zou de mogelijkheid moeten kunnen bestaan om per onderzoeksproject op beperkte schaal een hoeveelheid op de vraagstelling van het onderzoek afgestemde gegevens te registreren.

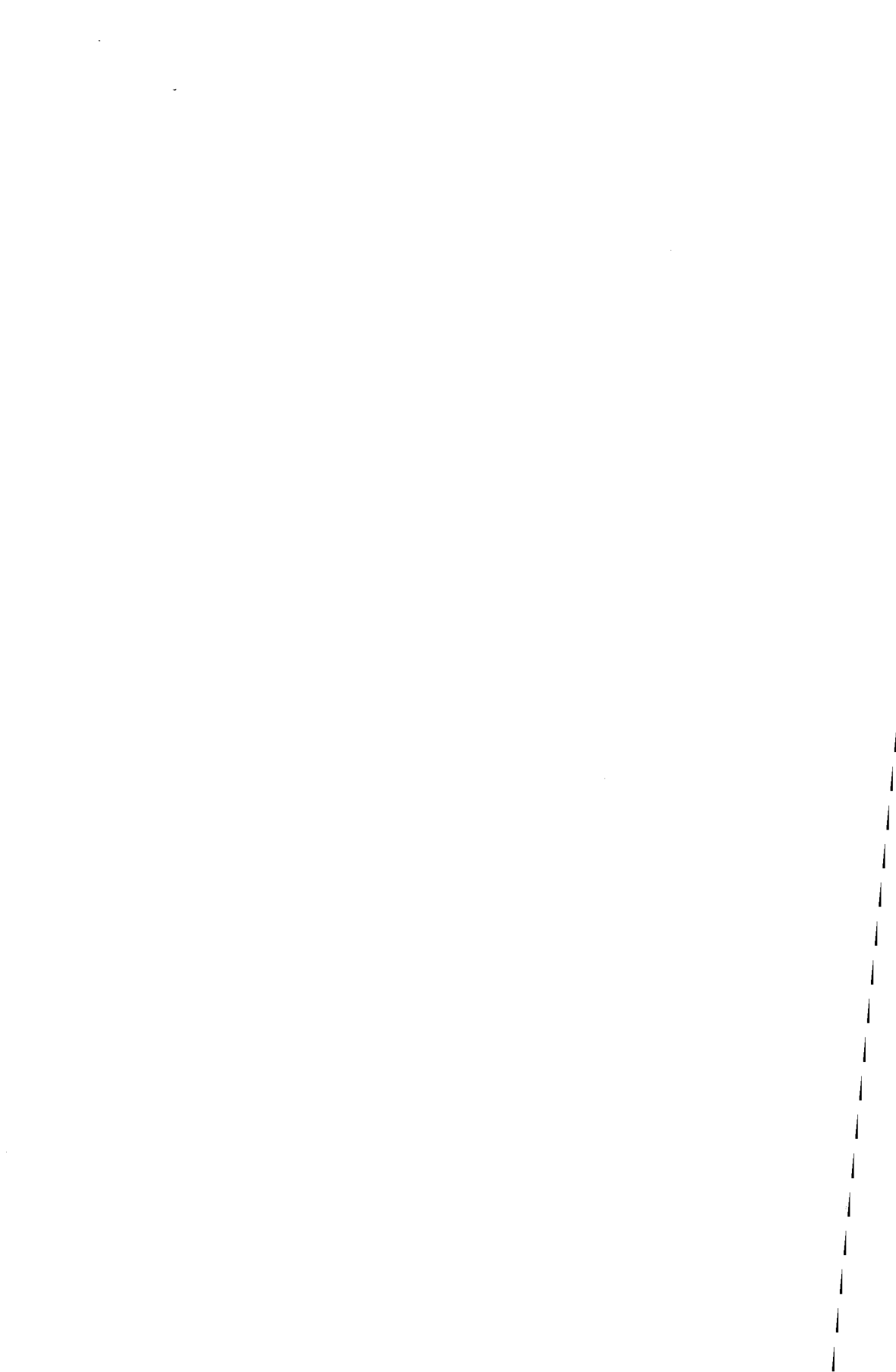
De registratie kent echter grote problemen met betrekking tot de kwaliteit en tot de financiële aspecten. Verbetering van de huidige situatie, dat wil zeggen de invoering van maatregelen ten behoeve van de kwaliteitscontrole en de beschikbaarheid van voldoende middelen om de registratie en de kwaliteitscontrole te kunnen bekostigen, is een voorwaarde om de SDR te laten voortbestaan.

Ten behoeve van deze ondersteuning van de reumaregistratie zou aansluiting kunnen worden gezocht bij een grotere instelling in ons land welke zich met medische registratie bezighoudt, de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg. De Standaard Diagnose Registratie zou hierin als een van de eerste landelijke poliklinische registraties kunnen worden opgenomen. Het is zinvol om landelijke registraties zoveel mogelijk bij elkaar te brengen, zowel om van de opgedane kennis en ervaring hiermee zoveel mogelijk profijt te hebben als om de verschillende registraties op elkaar af te stemmen, waardoor deelname voor de artsen gemakkelijker en vanzelfsprekender wordt.

Voor een ziektereregistratie waarvan is aangetoond dat deze, hoe beperkt dan ook, werkzaam is moeten mogelijkheden voor het voortbestaan kunnen worden gevonden.

DEEL B

STANDAARDISATIE VAN DE REUMASEROLOGIE



HOOFDSTUK VIII

REUMASEROLOGIE EN STANDAARDISATIE

- VIII. 1 Inleiding
- VIII. 2 Definitie en plaatsbepaling
- VIII. 3 Bepaling van reumafactoren
- VIII. 4 Bepaling van de antiperinucleaire factor
- VIII. 5 Standaardisatie van de RF- en de APF-bepaling

VIII.1 Inleiding

Bij de diagnostiek van reumatische aandoeningen speelt de reumaserologie een grote rol. De reumaserologie omvat de bepalingen van reumafactoren (RF), antiperinucleaire factoren (APF), antinucleaire antistoffen (ANA), de LE-celtest, en een aantal bepalingen welke antistoffen tegen specifieke kernantigenen kunnen aantonen.

RF en APF zijn van belang voor de differentiaal diagnostiek van reumatoïde artritis (RA), terwijl de bepalingen van antistoffen tegen kernantigenen van belang zijn voor de diagnostiek van systemische lupus erythematosus (SLE), mixed connective tissue disease (MCTD), de ziekte van Sjögren, de ziekte van Raynaud, progressieve systemische sclerose (PSS) en het CREST-syndroom (calcinosis, fenomeen van Raynaud, oesofagitis, sclerodactilie en teleangiectasiën).

In dit deel van het proefschrift, dat handelt over de standaardisatie van reumaserologische bepalingen beperken we ons tot de bepalingen van RF en APF. In dit hoofdstuk worden na de definitie en plaatsbepaling, deze bepalingen nader toegelicht en komt de noodzaak tot standaardisatie aan de orde.

VIII.2 Definitie en plaatsbepaling

Onder serologie wordt verstaan de kennis van en het onderzoek naar antigeen-antistofreacties in vitro. De reumaserologie houdt zich met deze reacties bezig voorzover zij van belang zijn bij de diagnostiek van reumatologische ziektebeelden. Dit is vooral van belang met betrekking tot de inflammatoire artritiden en de gegeneraliseerde auto-immuunziekten, welke veelal door de reumatoloog of internist worden gediagnostiseerd en behandeld.

In het medische laboratoriumonderzoek neemt de serologie een aparte plaats in. De resultaten van dit onderzoek naar antigeen-antistofreacties laten zich veel moeilijker in maat en getal uitdrukken dan tal van andere in het laboratorium te bepalen chemische lichaamsbestanddelen, zoals

hemoglobine, glucose, natrium. Daarnaast leidt de complexiteit van deze bepalingen ertoe dat andere factoren dan alleen de te meten stof van invloed kunnen zijn op de uitslag (55).

De waarde voor de diagnostiek die moet worden gehecht aan de uitkomsten van laboratoriumonderzoek is van situatie tot situatie en van test tot test verschillend. Van groot belang is in eerste instantie de betrouwbaarheid (dezelfde resultaten bij herhaalde metingen) en de validiteit (is hetgeen wordt gemeten hetzelfde als datgene wat wordt bedoeld) van de test. Daarna is het van belang de sensitiviteit, de specificiteit en de predictieve waarde te kennen. De situatie (selectie van patiënten en controles) waarin een test hierop wordt onderzocht, is bepalend voor de uitkomsten.

Men kan zich afvragen in hoeverre de klinicus op de hoogte is van deze eigenschappen van een test. De Vries stelt in een rapport over de effectiviteit van laboratoriumonderzoek in ziekenhuizen dat artsen veelal een te absolute waarde toekennen aan uitslagen van laboratoriumonderzoek (56). Door een gebrek aan voldoende affiniteit tot kwantitatieve data met de bijbehorende statistische begrippen wordt van kwantitatieve uitslagen vaak een kwalitatief gebruik gemaakt, door met behulp van zogenaamde normaalwaarden een uitslag als te hoog, te laag, positief, negatief of normaal te waarderen. Toch spelen de uitslagen van laboratoriumonderzoek een grote rol in de handelingen van de arts met betrekking tot de patiënt: de beslissing omtrent de aanwezigheid van ziekte kan leiden tot het instellen van verder onderzoek of tot het overgaan tot therapeutische maatregelen.

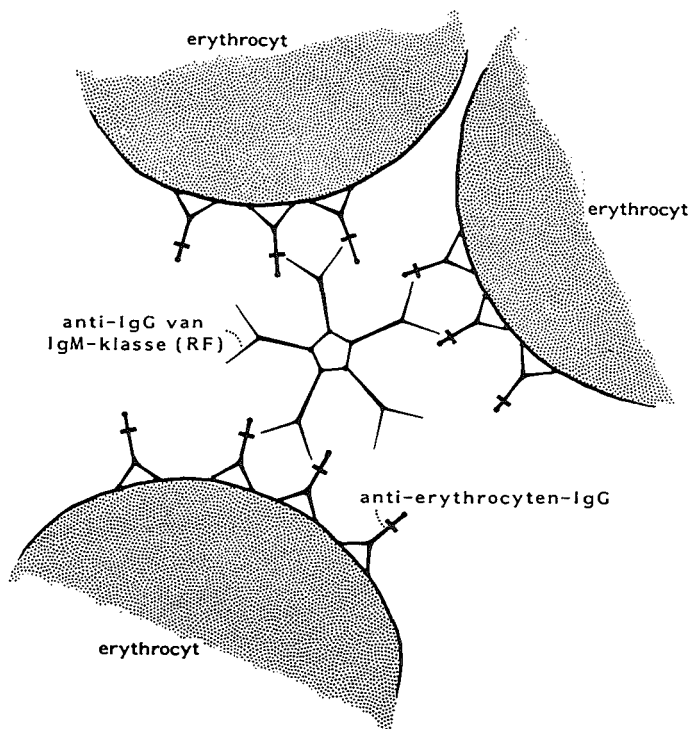
Een goede vergelijkbaarheid van uitslagen van een bepaalde test is een eerste voorwaarde om nauwkeurig te kunnen vaststellen wat de diagnostische waarde van de bepalingen van RF en APF in verschillende klinische situaties is. Standaardisatie beoogt de vergelijkbaarheid van uitslagen van deze gecompliceerde bepalingen te vergroten; dit kan mede geschieden door de invoering van een algemeen geldende eenheid waarin de resultaten worden uitgedrukt (vergelijkbaar met de internationaal aanvaarde eenheden van het *Système Internationale d'Unités*). Voor de klinicus betekent dit dat de kwantitatieve verschillen in de uitslagen van een reumaserologische bepaling reële verschillen zijn. De betekenis van een uitslag is daarmee echter nog niet vastgelegd.

VIII.3 Bepaling van reumafactoren

Reumafactoren (RF) zijn antistoffen welke zijn gericht tegen IgG-antistoffen, met name tegen het Fc-fragment hiervan. Ze worden gevonden bij patiënten met reumatoïde artritis (RA), maar ook bij subacute bacteriële endocarditis, sarcoïdose, lepra, lues en tuberculose (57), malaria (58) en bij gezonde personen.

Nadat Waaler in 1940 (59) en Rose et al. 1948 (60) een test hadden beschreven waarmee werd aangetoond dat een factor in het serum van RA-patiënten in staat was om schape-erythrocyten welke waren gesensibiliseerd met konijn-antilichamen, te agglutineren (de Waaler-Rosetest), volgden een aantal verbeteringen en veranderingen van deze test. De

belangrijkste wijziging werd gevormd door de vervanging van de schapecellen door menselijke O-erythrocyten. Op deze wijze was voorafgaande absorptie met ongesensibiliseerde schape-erythrocyten, teneinde agglutinerende heterofiele antistoffen te verwijderen, niet nodig (61). Singer en Plotz beschreven in 1958 (62) een test waarmee eveneens een antiglobuline kon worden aangetoond; zij werkten echter met polystyreen latexpartikels als drager van humane gammaglobulinen. In deze test, de latexfixatietest (LFT), zijn de als antigeen functionerende gammaglobulinen aspecifiek aan de drager gebonden. De agglutinatie in beide tests komt tot stand wanneer de antigeen-bindende delen van een IgM-RF een brug slaan tussen de vrije Fc-delen van de immuunglobulinen, welke zijn gebonden aan erythrocyten of latexpartikels (figuur VIII.1).



Figuur VIII.1 Agglutinatie van met IgG-antistoffen beladen erythrocyten door een RF van de IgM-klasse.

Beide tests zijn agglutinatietests en tonen alleen de RF van de IgM-klasse aan. Het is duidelijk dat door het gebruik van antigenen van verschillende herkomst de Waaler-Rosetest (WR) en de LFT niet dezelfde antistoffen aantonen en derhalve onderling niet vergelijkbaar zijn. Hoewel bij het merendeel van de seropositieve patiënten met beide tests reumafactoren aantoonbaar zijn, reageert een aantal patiënten slechts in één van de twee tests positief.

Behalve als seropositief of seronegatief is het mogelijk een zekere kwantificering van de uitslag aan te brengen door te onderzoeken in welke verdunning een positief serum nog een agglutinatie teweeg kan brengen. De hoogste verdunning waarin nog agglutinatie wordt waargenomen, (dit wordt de titer genoemd) wordt dan als uitslag aan de clinicus doorgegeven. De hoogte van de titer is echter sterk afhankelijk van de gevolgde testprocedure en van de gebruikte antigenen in de test. Vaak wordt een grenstiter vastgelegd waaronder men een serum seronegatief noemt en waarboven positief. Dit is een arbitraire keuze. In onverdund serum of in lage verdunningen zijn bij zeer velen, ook gezonde personen, RF aantoonbaar (63), terwijl in heel hoge verdunningen vrijwel alleen RF aan te tonen zijn bij RA-patiënten, echter lang niet bij alle RA-patiënten. Om deze reden vormt de aanwezigheid van de RF een belangrijk diagnostisch hulpmiddel in de reumatologie en is één van de ARA-criteria (30).

De hoogte van de titer blijkt een samenhang te vertonen met het aantal andere ARA-criteria dat aanwezig is (64). Men hanteert nogal eens als grens die titer waarboven bij minder dan 5% van de normale bevolking nog RF zijn aan te tonen. Gezien het bovenstaande is het echter zinnvoller om de concentratie van RF te beschouwen in relatie tot de klinische verschijnselen bij de patiënt.

De frequentie waarin RF voorkomen bij RA-patiënten hangt af van de testmethode en van de selectie van de patiënten: bij RA-patiënten afkomstig uit bevolkingsonderzoek worden bij 20-40% RF aangetroffen (65, 66), bij ongeveer 60% van de poliklinische en bij ongeveer 80% van de klinische RA-patiënten (66, 67).

De aantoonbaarheid van RF in het serum van RA-patiënten is gecorreleerd met de ernst van de ziekte, met de aanwezigheid van noduli, erosieve afwijkingen op de röntgenfoto en extra-articulaire manifestaties (64, 68, 69, 70, 71).

De afgelopen tientallen jaren heeft de immunologie zich sterk ontwikkeld; dit heeft onder andere een uitbreiding en verbetering van diagnostische methoden met zich meegebracht. Voor de reumaserologie betekent dit dat het aantal methoden voor de bepaling van reumafactoren is toegenomen. Voorbeelden hiervan zijn de immunofluorescentietechniek (IFT; 72), de enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; 73) en de nefelometrie (74).

De IFT voor de bepaling van RF maakt voor het aantonen van IgG-RF-complexen gebruik van fluorescerende antihumaanimmunoglobulinen. Als substraat voor de RF worden humane erythrocyten beladen met antistoffen gebruikt. Door gebruik te maken van fluorescerend anti-IgM, IgG of IgA kunnen RF van verschillende subklassen worden aangetoond.

Voor de ELISA worden de patiëntensera geïncubeerd met humane IgG-moleculen waarmee de wanden van de plastic bakjes zijn gecoat.

Hierna wordt conjugaat, een anti-humaan-IgM-antistof waaraan een enzym is gekoppeld dat een kleurreactie teweeg kan brengen, toegevoegd. Na remming van deze enzymreactie wordt met behulp van een spectrofotometer de absorptie bij een golflengte van 405 nm gemeten. Ook met deze bepaling kunnen, met behulp van anti-IgM, anti-IgG, anti-IgA-conjugaat, RF van verschillende subklassen worden aangetoond.

Voor de nefelometrische methode wordt geaggregeerd humaan IgG als substraat gebruikt. Met behulp van laserlicht wordt gemeten hoeveel lichtverstrooiing er extra optreedt in de patiëntensera waarin complexen van dit antigeen met RF voorkomen, ten opzichte van de lichtverstrooiing in de buffer alleen, het substraat alleen en het patiëntenserum alleen.

VIII.4 De antiperinucleaire factor

In 1964 werd door Nienhuis en Mandema (75) de ontdekking gedaan bij een onderzoek naar antinucleaire antistoffen, dat, bij gebruik van wang-slijmvliescellen als substraat, het serum van vele RA-patiënten een factor bevatte, welke een gespikkelde cytoplasmatische fluorescentie gaf, vooral rondom de kern. Deze factor, de antiperinucleaire factor (APF) is een immunoglobuline van de IgM-, de IgG- of de IgA-klasse (76).

Het antigeen voor de APF bevindt zich in keratohyaliene granula van de menselijke slijmvliescel. Ook in konijn-slijmvliescellen zijn deze granula aanwezig: de bepaling met humane cellen geven echter betere resultaten (77). Het belang van de APF-bepaling is gelegen in het feit dat zij een hoge specificiteit bezit (78): van de gezonde controles vertoont 0 à 4% de APF. Van de overige gewrichtsziekten en auto-immuunziekten toont alleen het syndroom van Sjögren een hoge frequentie van deze antistoffen, namelijk 30%. De gevoeligheid van de APF-test voor RA ligt tussen de 60 en 70%. Een bezwaar van deze test is het verkrijgen van het substraat: slechts ongeveer 10% van de potentiële donoren heeft wang-slijmvliescellen die geschikt zijn voor de bepaling.

VIII.5 Standaardisatie van de RF- en de APF-bepaling.

De complexiteit en de subjectieve beoordeling van de RF- en de APF-bepaling leiden ertoe dat de resultaten van verschillende onderzoekers onderling slecht met elkaar vergelijkbaar zijn. Wanneer bijvoorbeeld het serum van één patiënt wordt onderzocht in verschillende laboratoria kan het verschil tussen de laagste en de hoogste uitslag tot tien stappen in een tweevoudige verdunningsreeks bedragen (79). Het is duidelijk dat dit de communicatie tussen onderzoekers en tussen laboratoria ernstig bemoeilijkt, zowel met betrekking tot de follow-up van patiënten als met betrekking tot wetenschappelijke doelen.

Standaardisatie is noodzakelijk, zowel binnen het laboratorium als op nationale en internationale schaal. Standaardisatie moet leiden tot een grotere uniformiteit in de diagnostiek van reumatoïde artritis door een uniformering van het weergeven van het resultaat van de bepaling van reumafactoren en antiperinucleaire factoren (79).

De mogelijkheden om RF- en APF-bepalingen te standaardiseren zijn (80, 81):

1. Het gebruik van standaardsera:
 - a. één internationaal standaardserum waarmee landelijke referentiesera kunnen worden vergeleken;
 - b. nationale referentiesera waarmee resultaten tussen laboratoria kunnen worden vergeleken;
 - c. lokale referentiesera, geschikt voor vergelijkingen binnen één laboratorium.
2. Het gebruik van een uniforme testmethode:
 - a. één gestandaardiseerde Waaler-Rosetest of LFT welke in alle laboratoria wordt gebruikt, met één gemeenschappelijk substraat en één gammaglobulinepreparaat;
 - b. periodieke controle van de lokale methode waarbij deze met een standaardmethode wordt vergeleken;
3. De benoeming van een laboratorium tot referentielaboratorium.

De WHO heeft de term "internationale standaard" gedefiniëerd als een bepaalde hoeveelheid van een te bepalen stof waaraan een aantal Internationale Eenheden (I.E.) is toegekend en waarmee de activiteit van een monster in een biologisch testsysteem wordt vergeleken, zodat de activiteit van dit monster eveneens in I.E. kan worden uitgedrukt (82). Hiervan is afgeleid de term "internationaal referentieserumpreparaat". Een dergelijk preparaat voldoet aan dezelfde eisen welke door de WHO worden gesteld aan een internationale standaard, maar heeft een minder officiële status. De standaard of het referentieserum bevindt zich in drooggevroren vorm in ampullen, om de stabiliteit van de stof bij wisselende temperaturen en gedurende langere tijd te kunnen behouden. Omdat de hoeveelheid van een standaard beperkt is, is het nodig om landelijke referentiesera te ontwikkelen en teijken op de internationale WHO-standaard.

Het gebruik van uniforme testmethoden door alle laboratoria is in de praktijk zeer moeilijk te verwezenlijken, evenals het verkrijgen van stabiele en reproduceerbare reagentia (83). Daarom zou regelmatig een vergelijkend onderzoek van de gangbare tests moeten plaatsvinden (79, 81). Het aanwijzen van referentielaboratoria zou een belangrijke bijdrage aan de standaardisatie van reumaserologische bepalingen kunnen zijn (84). Hoewel het duidelijk is dat deze laboratoria een grote ervaring op dit gebied moeten hebben, worden de eisen waaraan een referentielaboratorium zou moeten voldoen niet genoemd. Een dergelijk laboratorium zou kunnen functioneren als een centrum waar de kwaliteitscontrole op de reagentia en de kits voor de LFT en op de bepalingen zelf zou kunnen worden uitgevoerd.

Geconcludeerd kan worden dat de ontwikkeling van standaardsera of referentiesera de eerste en de best realiseerbare stap is op weg naar standaardisatie van de reumaserologie.

Onder auspiciën van de WHO is in 1970 een International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum tot stand gebracht (85). Aan dit preparaat zijn 100 I.E. toegekend. De Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie (WSRS) heeft zich onder andere ten doel gesteld nationale

referentiesera ten behoeve van de reumaserologie te ontwikkelen. De bereiding en de toetsing van het Nederlandse Referentieserumpreparaat voor de bepaling van Reumafactoren en de Antiperinucleaire Factor en de relatie tot het WHO-referentieserum wordt in hoofdstuk XI van dit proefschrift besproken.

HOOFDSTUK IX

WERKGROEP STANDAARDISATIE REUMASEROLOGIE EN STICHTING RELARES

IX.1 Oprichting.

IX.2 Plaats van de Stichting en de Werkgroep in nationale en internationale standaardisatie- en kwaliteitsbewakingsprogramma's.

- a. Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van Laboratoriumonderzoek in de Gezondheidszorg (CCKL);
- b. European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS), International Union of Immunological Societies (IUIS) en World Health Organization (WHO).

IX.3 Activiteiten en plannen.

- a. RF-bepalingen.
- b. LE-serologie.

IX.1 Oprichting

In 1976 is, door de Commissie voor Reumaonderzoek TNO (CR), op initiatief van de toenmalige coördinator, de Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie opgericht (WSRS). Er was namelijk gebleken dat de uitslagen van in principe dezelfde serologische bepalingen welke in twee van de grootste reumacentra werden verricht, niet met elkaar vergelijkbaar waren. Verschillen in testprocedures, in herkomst van de reagentia en vaardigheid van de onderzoekers zouden hieraan ten grondslag kunnen liggen. Het lag voor de hand te veronderstellen dat dit niet twee uitzonderingen betrof, maar dat in het algemeen de variabiliteit in uitkomsten tussen laboratoria groot zou zijn.

Met een bespreking over de wenselijkheid van en de technische mogelijkheden tot standaardisatie van reumaserologische tests begon de WSRS haar activiteiten. Aanvankelijk waren twee klinische laboratoria en één epidemiologisch laboratorium in de werkgroep vertegenwoordigd, later werd deze uitgebreid met nog drie andere grote reumalaboratoria. Daarnaast zijn een vertegenwoordiger van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, een epidemioloog en de coördinator reumaresearch lid van de werkgroep. Er is steeds gestreefd naar een samenstelling waarvan ervaren mensen uit de praktijk van de reumaserologie een belangrijk deel uitmaken.

In de loop van de jaren bleek het noodzakelijk om voor het werk van de WSRS een financiële basis te creëren. Met name zou dit gelden voor de arbeidsuren van de coördinator, van de analisten en voor de

materiële kosten. Hiertoe werd in 1980 op initiatief van de toenmalige directeur-generaal van het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), dr. J. Spaander, de Stichting Referentie Laboratorium Reumaserologie (Relares) opgericht. De stichting is door de Commissie voor Reumaonderzoek TNO (CR) en het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) aangegaan. Het RIVM stelde zich bij monde van de Directeur-Generaal bereid contractueel alle kosten voor zijn rekening te nemen (86).

In de oprichtingsakte van de Stichting Relares staan de volgende doelstellingen vermeld (87): de bevordering van de kwaliteit, de vergelijkbaarheid en de eenvoud van reumaserologische bepalingen. Dit doel zal kunnen worden verwezenlijkt door:

- a. het bevorderen van een goed gebruik van internationale standaarden, bijvoorbeeld van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) en van de International Union of Immunological Societies (IUIS) voor de serologische bepalingen bij bindweefselziekten;
- b. het doen bereiden en zorgdragen voor de verspreiding van nationale standaarden op dit gebied;
- c. het geven van adviezen voor het juiste gebruik van deze standaarden;
- d. het doen controleren van, voor het uitvoeren van reumaserologische bepalingen verkrijgbare, reagentia;
- e. het geven van opdrachten voor projectgerichte studies op dit terrein.

In het Stichtingsbestuur zijn het CLB en de CR-TNO vertegenwoordigd. Tevens zijn leden benoemd uit de kring van de Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding (NVRB), de Nederlandse Bond van Reumapatiënten Verenigingen (NBRPV) en de Nederlandse Vereniging van Laboratorium Artsen.

De Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie (WSRS) werkt onder auspiciën van deze Stichting. De Stichting is lid van de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van Laboratoriumonderzoek in de Gezondheidszorg (CCKL) en een vertegenwoordiger van de WSRS heeft zitting in de CCKL-werkgroep Diagnostische Reagentia (zie IX.2). Daarnaast maakt de Stichting deel uit van de European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS).

IX.2 Plaats van de Stichting en de Werkgroep in nationale en internationale standaardisatie- en kwaliteitsbewakingsprogramma's.

a. Coördinatiecommissie ter Bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van Laboratoriumonderzoek in de Gezondheidszorg (CCKL)

Op initiatief van de toenmalige Directeur-Generaal van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne is in 1975 de CCKL opgericht, als overköpeling van allen die zich met de klinische laboratoriumdiagnostiek in Nederland bezighouden. Het lag in de bedoeling om regelmatig van gedachten te wisselen over gemeenschappelijke aspecten van kwaliteitsbe-

waking. Mede omdat er vele participanten waren met uiteenlopende belangen duurde het tot 1984 voordat de statuten en de organisatie tot stand waren gekomen. De doelstelling van de Stichting CCKL is aldus geformuleerd (88): de bevordering van de kwaliteit van het laboratoriumonderzoek in de gezondheidszorg in Nederland, met inachtneming van de eigen verantwoordelijkheid van de beroepsbeoefenaren, de industrie en de overheid, die elk binnen zijn eigen ressort normen hiervoor zal kunnen opstellen en hanteren. Dit doel dient te worden verwezenlijkt door coördinerend en hulpverlenend werkzaam te zijn op dit gebied en door het stimuleren van onderbouwend en vergelijkend onderzoek.

De organisatie van de CCKL berust op de gelijkwaardige positie van drie secties die op dit gebied een rol vervullen:

Sectie I: beroepsbeoefenaren

Sectie II: industrie

Sectie III: overheidsorganen en vergelijkbare instellingen.

De Stichting Relares is vertegenwoordigd in sectie III van de deelnemersraad van de CCKL. Voor de uitvoering van de taken van de CCKL zijn een aantal werkgroepen opgericht die bestaan uit terzake deskundigen; in de werkgroepen zijn steeds de drie secties vertegenwoordigd.

De Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie is vertegenwoordigd in de CCKL-werkgroep Diagnostische Reagentia. De werkzaamheden van deze werkgroep zijn gericht op de bevordering van de kwaliteit van diagnostische reagentia door middel van vergelijkend onderzoek aan de hand van een groot aantal monsters door onafhankelijk onderzoekers.

b. European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS), International Union of Immunological Societies (IUIS) en World Health Organization (WHO)

De Stichting Relares is eveneens vertegenwoordigd in de European Committee on Clinical Laboratory Standards (ECCLS), welke in 1979 werd opgericht ten behoeve van de ontwikkeling, toetsing en verspreiding van laboratoriumstandaarden.

In zeer nauwe samenwerking met de Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) van de WHO werkt de International Union of Immunological Societies (IUIS) Standardization Committee aan de ontwikkeling van internationale standaarden en internationale referentiepreparaten ten behoeve van het immunologisch diagnostisch onderzoek. Door deze commissie is veel aandacht besteed aan de totstandkoming van een internationaal referentieserum voor de bepaling van anti-ds-DNA. Eerder was, in de zestiger jaren, door het National Institute for Medical Research, op verzoek van de ECBS een internationaal RA-referentieserumpreparaat getoetst in een internationale onderzoeksrunde. Na deze toetsing is dit preparaat officieel door de WHO erkend.

IX.3 Activiteiten en plannen

a. RF-bepalingen

De eerste activiteiten die door de WSRS zijn ondernomen, betroffen het bevestigen van de onvergelykbaarheid van de uitslagen van reumaserologische bepalingen, tussen twee, en later vijf laboratoria. Er werden grote groepen sera uitgewisseld en de uitslagen van de agglutinatie-tests (de Waaler-Rosetest en de latexfixatietest) werden vergeleken evenals de gevolgde testprocedure. In de eerste twee jaren waren dit groepen van 15 tot 60 sera waarvan de resultaten van de Waaler Rosetest en de LFT onderling met elkaar werden vergeleken. Later werd het aantal sera verminderd, maar de proeven werden op enkele dagen herhaald, zodat de variantie tussen de laboratoria kon worden gerelateerd aan de variantie binnen een laboratorium.

Het bleek in al deze gevallen dat er onderling verschillen waren in de gevolgde testprocedures, zoals het wel of niet inactiveren van serum of de herkomst van de latexpartikels. Hoewel er binnen de WSRS soms uitspraken werden gedaan over een voorkeur voor een bepaalde testprocedure, werden deze niet overgenomen. De bekendheid met de eigen procedure speelde hierbij een grote rol. Het lijkt aannemelijk dat dit des te sterker zal gelden voor de grote groep laboratoria welke niet in de WSRS zijn vertegenwoordigd.

Het aflezen van de uitslagen van de RF-agglutinatie-test aan de hand van een referentieserum bleek zonder dat men identieke testprocedures volgde, de spreiding in uitslagen te verminderen. De proeven hiertoe en de resultaten zullen in hoofdstuk XI uitvoerig aan de orde komen, evenals de ontwikkeling, de toetsing, de ijking en de verspreiding van het Nederlandse Referentiepreparaat voor de bepaling van Reumafactoren en de Antiperinucleaire Factor.

b. LE-serologie

Daarnaast houdt de WSRS zich actief bezig met het onderzoek naar de mogelijkheden voor standaardisatie van de bepaling van antinucleaire antistoffen (ANA). Een van de belangrijkste factoren die hierbij een rol speelt is het substraat. De keuze van het substraat welke wordt gebruikt bij de bepaling van ANA wordt bepaald door de specificiteit van het substraat voor een bepaalde diagnose (bijvoorbeeld het gebruik van menselijke granulocyten zou een ANA-bepaling specifiek maken voor de diagnose SLE), de herkenbaarheid van patronen welke eveneens een belangrijke aanwijzing kunnen zijn voor andere auto-immuun bindweefselziekten, het gemak voor het gebruik ervan in de laboratoria en de beschikbaarheid. Deze factoren zullen niet steeds bij ieder laboratorium tot een keuze voor hetzelfde substraat leiden en het voorschrijven van een bepaald substraat uit oogpunt van standaardisatie zal evenmin als het voorschrijven van een totale testprocedure voor een bepaling leiden tot opvolging gedurende langere tijd door alle laboratoria.

Het aflezen van de bepaling aan de hand van een referentieserum

lijkt niet bij alle substraten tot een vermindering van de spreiding in de resultaten te leiden. Een drooggevroren referentieserumpreparaat voor de bepaling van ANA, welke een homogeen fluorescentiepatroon geven, is inmiddels ontwikkeld. De toepassingswaarde hiervan is in onderzoek.

De Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie heeft de activiteiten welke moeten worden verricht en welke globaal staan aangegeven in de doelstellingen van de Stichting Relares (87) in een prioriteitsvolgorde geplaatst. De meest recente prioriteitsvolgorde dateert uit 1983 en luidt:

1. ontwikkeling referentieserum voor de RF- en APF- bepaling;
2. ontwikkeling referentieserum voor de ANA-bepaling;
3. ontwikkeling referentieserum voor de bepaling van anti-ds-DNA;
4. ontwikkeling referentiesera voor de bepaling van anti-ENA;
5. onderzoek van testkits en-reagentia;
6. standaardisatie van de IgG-RF-bepaling;
7. standaardisatie van de LE-celtest.

Het eerste onderdeel is inmiddels vrijwel volledig afgerond (hoofdstuk XI), het tweede onderdeel bevindt zich in een vergevorderd stadium. Het vijfde onderdeel, het onderzoek van testkits en -reagentia op het gebied van de reumaserologie, is in een stroomversnelling gekomen, vooral dankzij de belangstelling hiervoor van de kant van de CCKL en het RIVM, waardoor specifieke financiële mogelijkheden beschikbaar zijn gekomen om een dergelijk onderzoek uit te voeren.

De standaardisatie van de bepaling van RF van de IgG-klasse heeft in de loop van de tijd een lagere prioriteit gekregen, nadat ten eerste is gebleken dat deze bepaling een groot aantal vals-positieve uitslagen te zien geeft, waarschijnlijk ten gevolge van de binding van de aan het substraat gebonden IgM-RF aan IgG-moleculen uit het serum of aan het Fc-deel van het conjugaat, en ten tweede dat de bepaling nauwelijks iets extra's aan de diagnostiek toevoegt, gezien het feit dat bij een RA-patiënt met een positieve IgG-RF test ook de IgM-RF steeds positief is (89).

De standaardisatie van de LE-celtest wordt voorlopig door de WSRS niet van groot belang geacht. De plaats van deze test in de diagnostiek van SLE is de laatste jaren verminderd. De bepaling van ANA is veel gevoeliger dan de LE-celtest, de anti-ds-DNA-bepaling wordt vanwege zijn grotere specificiteit een grotere rol toebedacht (90). Bovendien is de LE-celtest erg tijds- en arbeidsintensief is en hebben subjectiviteit en ervaring een grote invloed op het aflezen van de test.

HOOFDSTUK X

DE REUMASEROLOGIE IN NEDERLAND

- X.1 Inleiding
- X.2 Enquête
- X.3 Resultaten
 - a. respons en nonrespons
 - b. reumaserologische laboratoria
 - c. aantal reumaserologische bepalingen per jaar
 - d. Waaler-Rosetest
 - e. latexfixatietest
 - f. bepaling van klasespecifieke reumafactoren
 - g. bepaling van antiperinucleaire factoren
- X.4 Samenvatting en bespreking

X.1 Inleiding

Gedurende de activiteiten van de WSRS met betrekking tot de ontwikkeling van het Nederlands referentieserumpreparaat voor RF en APF, bleek dat er nauwelijks enig inzicht was in de omvang en de praktijk van de reumaserologie in Nederland. Onbekend was het aantal laboratoria dat zich hiermee bezig hield, de aantallen tests die werden uitgevoerd, of de wijze van uitvoeren. Hoewel bekend was dat niet iedereen RF en APF kwantitatief bepaalde, was onbekend hoeveel van deze bepalingen werden uitgetitreerd. De mate waarin gebruik werd gemaakt van nieuwe bepalingsmethoden voor RF was evenmin bekend. Besloten werd om deze vragen te trachten te beantwoorden met behulp van een enquête aan alle medische laboratoria in Nederland. In deze enquête zou dan tevens de behoefte aan een landelijk referentieserum worden geïnventariseerd.

X.2 Enquête

De enquête die werd opgesteld (zie bijlage 6), bevatte naast een vraag betreffende de verantwoordelijkheid voor de reumaserologische bepalingen, een aantal vragen specifiek gericht op de Waaler-Rosetest, de latexfixatietest, de bepaling van IgM-, IgG- en IgA-RF en de bepaling van de APF. Voor elk van deze tests betroffen dit vragen over aantallen verrichte tests, het percentage herhalingen en positieven, vragen over de testmethode en de testprocedure en vragen over de kwaliteitsbewaking.

De enquête werd eerst door de werkgroepleden die tevens hoofd waren van een laboratorium, ingevuld. Nadat hieruit was gebleken dat de

gehele enquête binnen één uur goed kon worden beantwoord, werd deze in december 1981 aan 488 laboratoria verzonden. Hieronder waren alle ziekenhuis-, streek- en huisartsenlaboratoria. De namen en adressen van laboratoria waren afkomstig uit het Geneeskundig Adresboek voor Nederland 1981, de organisatie Samenwerkende Artsenlaboratoria in Nederland verstrekke gegevens betreffende de huisartsenlaboratoria en van het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne werd een opgave ontvangen van alle streeklaboratoria.

In maart 1982 werd aan diegenen die de enquête nog niet hadden teruggestuurd, een herinneringsbrief verzonden. In de zomer van dat jaar werden daarop allen die nog niet hadden geantwoord telefonisch benaderd, met de vraag of men reumaserologische bepalingen verrichtte, en zo ja, of men alsnog genegen was om de enquête in te vullen. Tevens vond er op verzoek van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Microbiologie (SKMM) van de Nederlandse Vereniging van Laboratorium Artsen (NVLA) in juni 1982 een overleg plaats tussen enkele bestuursleden van de SKMM en enkele werkgroepleden. Hierin werd aan de SKMM duidelijk gemaakt wat precies de taken van de werkgroep waren en hoe de verhouding van dit werk tot dat van de SKMM lag. Het overleg resulteerde in een verzoek van de SKMM aan haar leden die de enquête nog niet hadden ingevuld om dat alsnog te doen en om toestemming om de gegevens uit de enquête aan de SKMM ter beschikking te mogen stellen. Dit betrof de gegevens per laboratorium. De totale gegevens zouden uiteraard voor iedere belangstellende beschikbaar zijn.

X.3 Resultaten

a. respons en nonrespons

Doordat de laboratoriumhoofden meerdere malen schriftelijk of telefonisch aan de enquête werden herinnerd, is een hoog percentage antwoorden verkregen (84%, tabel X.1). Van de 102 laboratoria die meedeelden reumaserologische bepalingen te verrichten, waren er 10 die de enquête niet wilden beantwoorden. Redenen om niet mee te werken zijn geweest:

- de enquête is niet goedgekeurd door de Nederlandse Vereniging van Klinisch Chemicci (NVKC) of de Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria Nederland (SKZL);
- geen behoefte aan referentieserumpreparaat of enquête;
- geen tijd;
- het sturen van een dergelijke enquête is onfatsoenlijk;
- angst voor misbruik van de gegevens.

Van de 80 laboratoria die geen antwoord stuurden, doen 76 waarschijnlijk geen reumaserologie. Voor het merendeel zijn dit zeer kleine of categorale instellingen. Het aantal laboratoria dat reumaserologische bepalingen doet bedraagt derhalve 106. Van 92 laboratoria (87%) zijn de gegevens bewerkt. In drie gevallen betreft het ziekenhuizen of laboratoria waar de reumaserologie verdeeld is over twee afdelingen.

Tabel X.1 Respons enquête reumaserologie, verzonden aan 488 laboratoria.

respons 408 (84%)	geen reumaserologie: 294 (60%)	
	reumaserologie, enquête ingevuld: 104* (21%)	92 "reumalaboratoria"
	reumaserologie, enquête niet ingevuld: 10 (2%)	10 "reumalaboratoria"
nonrespons 80 (16%)	géén reumaserologie: 76 (16%)	
	reumaserologie: 4 (1%)	4 "reumalaboratoria"
totaal		106 "reumalaboratoria"

* tengevolge van dubbeladressering of één laboratoriumhoofd op verschillende laboratoria, is het aantal reumalaboratoria geringer dan het aantal positieve antwoorden.

b. reumaserologische laboratoria

De latexfixatietest (LFT) en de Waaler Rosetest (WR) zijn de meest gebruikte bepalingmethoden in de reumaserologie (tabel X.2); in 92% van de reumalaboratoria wordt de LFT uitgevoerd en in 61% de WR-test. Driekwart van de laboratoria doet een van deze twee tests of beide. De klassespecifieke RF-bepalingen worden op het moment van de enquête slechts in 12% van de laboratoria uitgevoerd. Antiperinucleaire factoren worden in 21% van de laboratoria uitgevoerd.

De bepalingen van RF en APF vinden vooral plaats in de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid en in ziekenhuislaboratoria (tabel X.3). Alle streeklaboratoria in Nederland blijken actief te zijn op het gebied van de reumaserologie. In de streeklaboratoria draagt vooral de bacterioloog de verantwoordelijkheid voor de bepalingen, in ziekenhuislaboratoria is deze taak verdeeld tussen de bacteriologie en de klinische chemie. Daarnaast worden dergelijke bepalingen ook verricht onder leiding van immunologen, algemeen artsen, biochemici of analisten. De streeklaboratoria, waar de serologie al vanouds een belangrijke plaats inneemt, doen vrijwel allen meer dan één RF-test (tabel X.4). Iets minder dan de helft van de ziekenhuislaboratoria doet slechts één RF-bepaling; dit is vrijwel steeds de latexfixatietest. De WR-test en de klassespecifieke RF-bepaling worden evenals de bepaling van APF relatief veel meer in de streeklaboratoria verricht (tabel X.5).

Tabel X.2 Aantal laboratoria in Nederland dat RF en/of APF bepaalt.

tests	aantal lab.(%)	WR	LFT	IgM-RF*	APF
alléén WR	2 (2)	2			
alléén LFT	29 (32)		29		
alléén IgM-RF*	1 (1)			1	
alléén APF	3 (3)				3
WR + LFT	37 (40)	37	37		
LFT + APF	1 (1)		1		1
APF + IgM-RF*	1 (1)			1	1
WR + LFT + APF	9 (10)	9	9		9
WR + LFT + IgM-RF*	4 (4)	4	4	4	
LFT + APF + IgM-RF*	1 (1)		1	1	1
alle 4 tests	4 (4)	4	4	4	4
	92(100%)	56(61%)	85(92%)	11(12%)	19(21%)

* klasespecifieke RF-bepaling

Tabel X.3 Verantwoordelijkheid voor de reumaserologie.

	streeklab.	ziekenhuislab.	overige lab.	totaal
bacterioloog	18	18	2	38
klinisch chemicus	-	21	5	26
immunoloog	4	4	1	9
arts	-	8	1	9
overige	1	7	2	10
	23	58	11	92

Tabel X.4 Aantal RF-bepalingsmethoden.

	streeklab.	ziekenhuislab.	overige lab.	totaal
één RF-test	2	26	5	33
meer dan één RF-test	21	29	6	56
	—	—	—	—
	23	55*	11	89*

* drie laboratoria bepalen alléén APF.

Tabel X.5 Bepaling van RF en APF.

	streeklab. (n=23)	ziekenhuislab. (n=58)	overige lab. (n=11)	totaal (n=92)
LFT	22 (96%)	52 (90%)	11 (100%)	85 (92%)
WR	22 (96%)	28 (48%)	6 (55%)	56 (61%)
IgM-RF	5 (22%)	5 (9%)	1 (9%)	11 (12%)
APF	9 (39%)	9 (16%)	1 (9%)	19 (21%)

De vraag of andere bepalingen ter detectie van de RF door de laboratoria worden uitgevoerd is door 24 van de 92 bevestigend beantwoord. Door hen worden de volgende tests genoemd:

- RAHA-test (Fujizoki)	7 x
- ICL Scientific Rheuma-Fac Latex Test (ICL Scientific)	3 x
- Rheuma Wellcotest (Wellcome)	1 x
- AST	10 x
- CRP	3 x
- ANA en anti-DNA	2 x
- L-agglutinatie-test	1 x

De drie eerstgenoemde tests bepalen inderdaad RF (behalve de RAHA-test zijn het echter latextests), de overige tests kunnen een rol spelen bij de diagnostiek van reumatische aandoeningen, maar tonen géén RF aan. De bepaling van de antistreptolysine titer (AST) toont een door-gemaakte infectie met streptokokken aan en is van belang voor de (differentiaal) diagnostiek van acuut reuma. Het C-reactieve proteïn (CRP) is een acute-fase-eiwit waarvan de bloedspiegel snel stijgt bij verschillende actieve ontstekingsprocessen; het is een hulpmiddel bij de beoordeling van de activiteit van een ontsteking. De antinucleaire antistoffen (ANA) en de antistoffen tegen DNA, vooral van belang voor de diagnostiek van SLE en verwante auto-immuunziekten, zijn evenmin tegen immuunglobulinen gericht. De L-agglutinatie-test is een in onbruik geraakte test welke eveneens een streptokokkeninfectie aantoont.

c. aantal reumaserologische bepalingen per jaar

In de enquête zijn voor elke bepaling vragen gesteld over het aantal bepalingen, de grootte van het verzorgingsgebied en het percentage herhalingen en positieven. Uit deze getallen zou het aantal positieve tests bij gerichte aanvragen per 100.000 inwoners kunnen worden berekend. Slechts een kwart van de laboratoriumhoofden heeft al deze vragen beantwoord.

Berekeningen van het aantal aangevraagde tests minus de herhalingen per 100.000 inwoners per laboratorium per jaar leveren zeer uiteenlopende getallen op. Voor de Waaler-Rose test variëren deze van 8 tot 7000, voor de LFT van 8 tot bijna 6000 en voor de APF-bepaling van 50 tot 1500 bepalingen per 100.000 inwoners. Ook het aantal positieve resultaten dat wordt opgegeven loopt dermate uiteen, dat conclusies hierover nauwelijks mogelijk zijn. Verklaringen hiervan zouden de volgende kunnen zijn:

1. er zijn tussen de laboratoria grote verschillen tussen het soort artsen door wie en de redenen waarom deze bepalingen worden aangevraagd: huisartsen zullen bij gewrichtsklachten verschillen in de vraag naar serologische hulp bij de diagnostiek, afhankelijk van opleiding, ervaring, nascholing en contacten met de tweede lijn; in

sommige delen van het land worden patiënten met gewrichtsklachten niet door reumatologen maar door internisten, neurologen of orthopedisch chirurgen behandeld; ook zal onder reumatologen onderling het moment waarop en de frequentie waarmee reumaserologische tests worden aangevraagd verschillen.

2. getallen over een verzorgingsgebied voor een bepaling zijn niet altijd te beantwoorden. De streeklaboratoria kennen ieder een volledig omschreven regio, alle streeklaboratoria tezamen dekken het hele land, los van de activiteiten van de ziekenhuislaboratoria. Ziekenhuizen hebben daarentegen meestal een nauwelijks omschreven verzorgingsgebied. Alle Nederlanders wonen in een regio van een streeklaboratorium, maar kunnen ook tot een regio van een ziekenhuislaboratorium met reumaserologie behoren. Academische ziekenhuizen hebben naast een lokale ook nog een regionale functie, hetgeen het vrijwel onmogelijk maakt om de grootte van het verzorgingsgebied voor een bepaalde test aan te geven.
3. de definitie van seropositiviteit zal niet in alle laboratoria gelijklopend zijn. In de enquête is hier ook niet expliciet naar gevraagd. Wel blijkt (zie ook de paragrafen X.d, X.e, en X.f) dat de eerste serumverdunding uiteenloopt. Van het resultaat van de test bij de eerste serumverdunding hangt soms af of er verder wordt doorgetitreerd.

De conclusie lijkt derhalve gewettigd dat met deze gegevens eigenlijk nauwelijks antwoord kan worden gegeven op de vraag naar het aantal positieve RF-tests bij gerichte aanvragen hiervan. Door 90% van de respondenten wordt wel het aantal per jaar verrichte tests opgegeven. Hiermee kan een schatting van het aantal tests per jaar worden gemaakt, waarbij eveneens de aantallen van de 14 niet-responderende laboratoria kunnen worden geschat (tabel X.6). Alle non-responders zijn ziekenhuislaboratoria. De schattingen zijn gemaakt door voor alle laboratoria die geen jaarlijks aantal bepalingen hadden opgegeven en voor alle niet-responderende ziekenhuizen de mediaan te nemen van de laboratoria uit dezelfde groep. Alleen voor de groep "overige laboratoria" is dit niet gedaan. Deze groep bestaat uit een groot laboratorium en een laboratorium dat uitsluitend bepalingen verricht ten behoeve van wetenschappelijke onderzoeksprojecten. Dit laboratorium doet geen routine onderzoek en is daarom niet in de schattingen opgenomen.

Laboratoriumbepalingen worden bij de ziektekostenverzekeraars gedeclareerd met behulp van een puntensysteem. Hierbij staat elke bepaling voor een vast aantal punten; in overleg met het Centraal Orgaan voor de Tarieven in de Gezondheidszorg (COTG) wordt er per laboratorium een prijs per punt vastgesteld. Voor vrijwel alle streek- en ziekenhuislaboratoria bedraagt deze f 1,70 (1985), voor enkele andere laboratoria is deze f 2,99 (1985). Voor de WR-test en de LFT worden 4 punten berekend, voor de IgM-RF-bepaling 10 punten en voor de APF-bepaling 15 punten. Dit betekent dat de 427.000 RF- en APF-bepalingen in Nederland ons jaarlijks ruim 5 miljoen gulden kosten; dit is ongeveer 0,5% van de één miljard gulden dat het laboratoriumonderzoek in de Nederlandse ziekenhuizen kost (56).

Tabel X.6 Schatting van het aantal reumaserologische bepalingen per jaar.

test	aantal lab.*	aantal bep. vlgs enq. (aantal lab).	mediaan	geschat aantal bep./jaar**	id. per 100.000 inw.
WR-test	28 zh.lab.	31.900 (27)	1.000	39.900	
	22 str.lab.	81.300 (20)	2.400	86.100	
	4 ha.lab.	13.700 (4)	3.500	13.700	
	2 ov.lab.	7.300 (1)	7.300	7.300	
	56 lab.	134.200		147.000	1.028
LFT	52 zh.lab.	50.300 (47)	1.000	68.300	
	22 str.lab.	86.800 (20)	3.400	93.600	
	9 ha.lab.	17.200 (8)	1.000	18.200	
	2 ov.lab.	2.900 (1)	2.900	2.900	
	85 lab.	157.200		183.000	1.280
IgM-RF	5 zh.lab.	7.000 (4)	850	8.700	
	5 str.lab.	7.750 (5)	1.000	7.750	
	1 ov.lab.	6.500 (1)	6.500	6.500	
	11 lab.	21.250		22.950	160
APF	9 zh.lab.	12.450 (8)	650	14.400	
	9 str.lab.	40.800 (7)	4.000	48.800	
	1 ov.lab.	10.800 (1)	10.800	10.800	
	19 lab.	64.050		74.000	530

* zh. lab.: ziekenhuislaboratoria
 str.lab.: Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid
 ha. lab.: huisartsenlaboratoria
 ov. lab.: overige laboratoria

** incl. nonrespondenten.

d. Waaler Rosetest

De Waaler Rosetest (WR) wordt door 56 (61%) van de reumaserologische laboratoria verricht. Door hen is een aantal vragen over de uitvoering van deze test beantwoord.

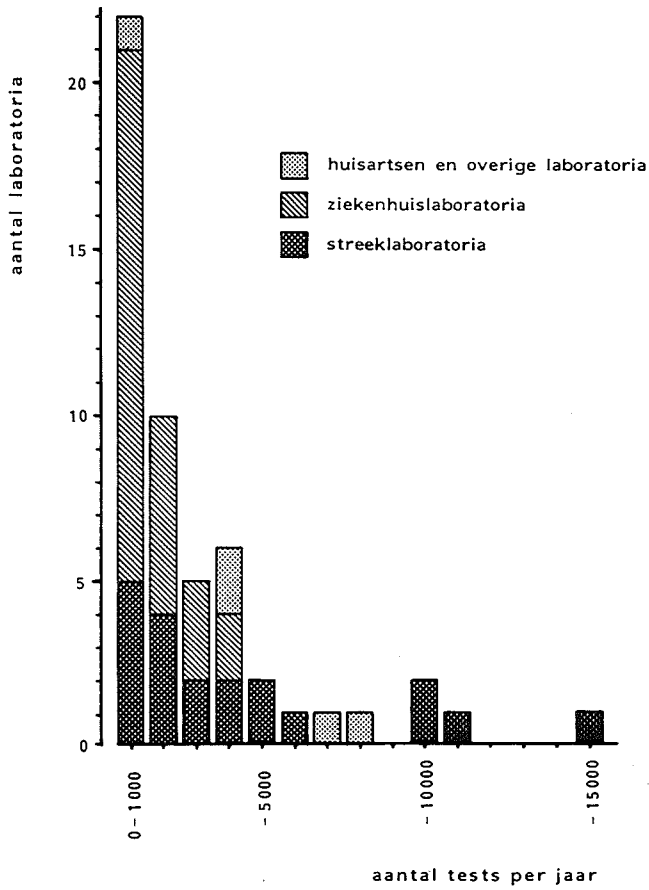
De aantallen verrichte WR-tests lopen per laboratorium per jaar zeer uiteen (fig. X.1). Bijna de helft van hen doet 1000 WR-tests of minder per jaar, dat wil zeggen ongeveer hooguit 20 per week. Veertien laboratoria (25%) doen minder dan 500 tests per jaar; dit is minder dan 10 per week.

Door 52 respondenten worden ongeveer 135.000 WR-tests uitgevoerd; het totale aantal WR-tests dat jaarlijks in Nederland wordt verricht zal dan ongeveer 150.000 zijn (tabel X.6). Wanneer het percentage herhalingen hiervan wordt afgetrokken (dit percentage varieert tussen 0,5 en 60% en is gewogen 7,5%) komt men op een schatting van ongeveer 140.000 WR-tests, dat wil zeggen ongeveer één nieuwe bepaling per 100 inwoners per jaar. Het percentage positieven varieert tussen 0,5 en 25% en is gewogen 11,7%. Dit zou betekenen een aantal van ongeveer 16.000 nieuwe positieve WR-tests, per jaar, ofwel gemiddeld één nieuwe positieve WR-test per 900 inwoners. Dit getal is echter gebaseerd op opgaven omtrent percentages herhalingen en positieven welke door slechts een minderheid van de respondenten zijn opgegeven en moet dus zeer voorzichtig worden gehanteerd.

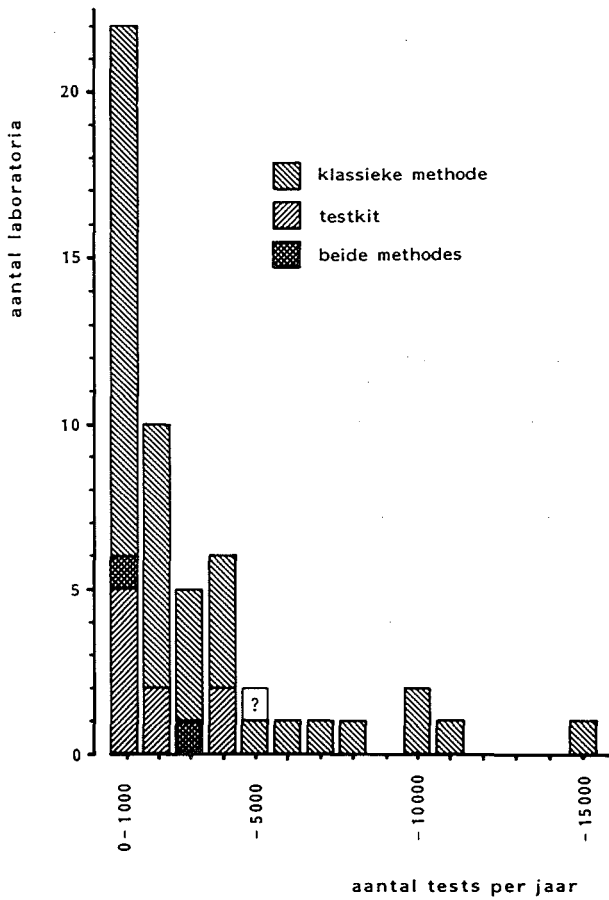
In verreweg de meeste gevallen wordt de klassieke methode uitgevoerd (85% van de WR-tests), enkele laboratoria gebruiken een testkit en van één laboratorium is de methode onbekend; twee laboratoria gebruiken zowel de klassieke methode als een testkit (figuur X.2) Het zijn vooral de laboratoria die minder dan 1000 WR-tests per jaar doen, waar gebruik gemaakt wordt van een testkit. De kits welke men hiervoor gebruikt zijn:

RAHA-test (Fujizoki)	7 laboratoria
Cellognost RF (Behring)	3 "
RAF Rythrotex (ICL-Scientific)	1 laboratorium
RF Waaler-Rosetest (Roche)	1 "

De enquête bevatte een aantal vragen met betrekking tot de procedure die in de laboratoria voor de uitvoering van de klassieke methode voor de WR-test werd gevolgd. Voor de uitvoering van deze test zijn drie factoren van essentieel belang: de erythrocyt, het anti-erythrocyten-antiserum en het patiëntenserum. Over deze factoren zijn in de enquête 5, resp. 3 en 4 vragen gesteld. Voor elk van deze drie blijken dan zowel de herkomst als de verschillende stappen in de behandeling voor de uitvoering van de WR-test per laboratorium te verschillen. Dit levert voor de erythrocyt elf methodes op, voor het anti-erythrocytenantiserum acht en het patiëntenserum wordt op minstens vijftien verschillende manieren behandeld (tabellen X.7, X.8 en X.9). Er zijn slechts drie keer twee laboratoria die de Waaler Rosetest in zijn geheel op dezelfde wijze uitvoeren.



Figuur X.1 Aantal jaarlijks verrichte Waaler-Rosetests per laboratorium (52 laboratoria), naar soort laboratorium.



Figuur X.2 Aantal jaarlijks verrichte Waaler-Rosetests per laboratorium (52 laboratoria), naar bepalingmethode.

Tabel X.7. De erythrocyt in de Waaler-Rosetest, in 44 laboratoria.

herkomst	bewaarmedium	bewaar temp.	maximum bewaartijd	% van het aantal WR-tests
	Alsever: 20	+ 4°C: 20	1 week: 14 1 maand: 6	22% 22%
schaap: 30	fysiol.			
	zout: 7	+ 4°C: 7	1 week: 7	15%
	gedefibri- neerd	+ 4°C: 3	1 week: 2	3%
	schapebloed: 3		1 maand: 1	3%
	Alsever: 5	+ 4°C: 5	1 week: 5	11%
humaan: 14	fysiol.	- - * : 3	--* : 3	2%
	zout: 5	+ 4°C: 2	1 week: 2	1%
	citraat: 4	+ 4°C: 2	1 week: 2	3%
		-20°C: 2	3 mnd.: 1	5%
			½ jaar: 1	13%

* erythrocyten worden alleen vers gebruikt.

Tabel X.8 De amboceptor in de Waaler Rose test, in 35 laboratoria

herkomst	gebruiksverdunding	% van het aantal WR-tests	
konijn: 29	l.a.v.* :	4	17%
	één buis verder dan l.a.v.*:	16	56%
	twee buizen verder dan l.a.v.*:	6	18%
	volgens voorschrift :	2	4%
	1/5555 :	1	0,1%
schaap: 6	één buis verder dan l.a.v.* :	4	5%
	twee buizen verder dan l.a.v.* :	1	1%
	1/6000	: 1	?

* l.a.v. = laatste agglutinerende verdunding.

Tabel X.9 Het patiëntenserum in de Waaler-Rosetest in 42 laboratoria

geïnactiveerd	geabsorbeerd	(1e) verdunning	% van het aantal WR-tests	
		onverdund	: 3	7 %
		1/2	: 3	9 %
		1/4	: 9	15 %
	ja : 27	1/8	: 8	19 %
		1/16	: 3	9 %
		1/100	: 1	0,2 %
ja : 35				
		1/3	: 1	3 %
	nee : 6	1/4	: 3	4 %
		1/8	: 2	6 %
	soms: 2	1/2	: 1	0,1%
		1/9	: 1	1 %
	ja : 1	1/2	: 1	?
nee: 7		1/2	: 2	3 %
	nee : 6	1/4	: 3	16 %
		1/8	: 1	6 %

In 44 van de 45 laboratoria wordt een semikwantitatieve bepaling van de RF met behulp van de Waaler Rosetest uitgevoerd. Hiertoe wordt vanaf een beginverdunding in tweevoudige stappen verder uitgetitreerd. Zoals uit tabel X.9 blijkt zijn de beginverdundingen niet steeds gelijk. Op één laboratorium na geven deze laboratoria de uitslag in titers op in ruim de helft gevolgd door een normaalwaarde of een waardeoordeel (positief, negatief, dubieus, etc.). Als normaalwaarde wordt een titer gehanteerd variërend van minder dan 1:8 tot minder dan 1:64.

Door 55 van 56 laboratoria die de enquête over de Waaler-Rosetest hebben beantwoord, wordt een zekere vorm van kwaliteitsbewaking toegepast. In driekwart van de gevallen bestaat deze uit het meenemen van een bekend positief en negatief controleserum ieder keer dat de test wordt uitgevoerd. Daarnaast vergelijkt een minderheid (24 laboratoria) af en toe uitslagen van sera met andere laboratoria.

De meeste laboratoria (90%) hebben aangegeven voor de Waaler-Rosetest gebruik te zullen gaan maken van het Nederlands referentie-serumpreparaat voor de bepaling van RF en APF.

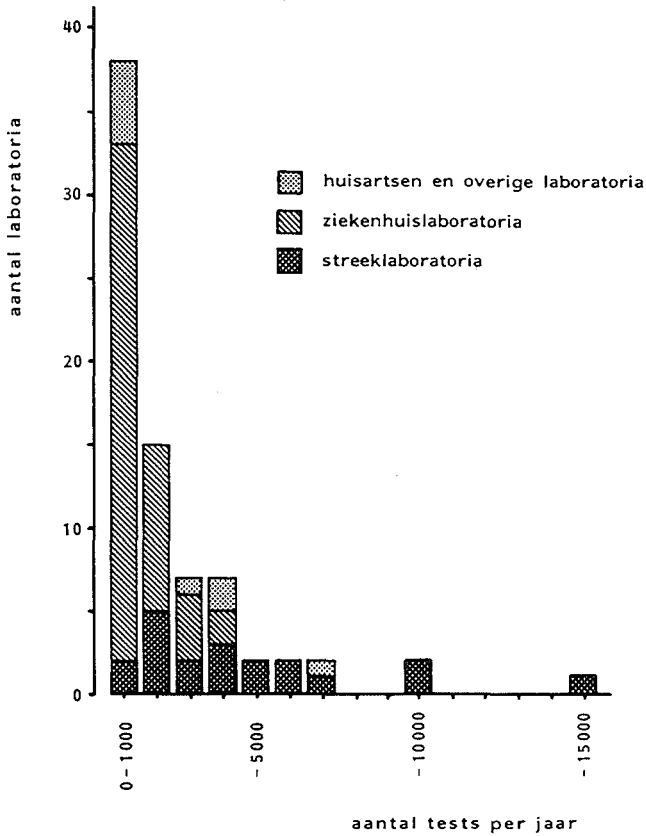
e. latexfixatietest

In 85 laboratoria worden RF met behulp van de latexfixatietest (LFT) bepaald. Ook hier geldt dat de hoeveelheid bepalingen per laboratorium erg verschillend is (figuur X.3). De ziekenhuislaboratoria doen gemiddeld veel minder bepalingen dan de streeklaboratoria. In totaal worden door 76 laboratoria tezamen 157.200 bepalingen gedaan. Van hieruit kan worden geschat dat het aantal in Nederland jaarlijks ongeveer 183.000 bedraagt (tabel X.6). Bij aftrek van het percentage herhalingen (bij de respondenten die dit opgaven, variëerde dit tussen 0 en 60% en was (gewogen) gemiddeld 7,8%), bedraagt dit aantal 169.000, d.w.z. één nieuwe bepaling per 85 inwoners per jaar. Het percentage positieven variëert voor de LFT tussen 0,5 en 33% en is gewogen 12,3%. Dit betekent jaarlijks een aantal van ongeveer 21.000 of gemiddeld één nieuwe positieve LFT per 700 inwoners. Ook hier dienen deze getallen zeer voorzichtig te worden gehanteerd daar het aantal respondenten dat de percentages herhalingen en positieven opgaf, zeer gering was.

Bijna de helft van de latextest wordt met de Rapitex RF (Behring) gedaan. Door de respondenten worden hiernaast nog 11 andere merken voor deze bepaling genoemd (tabel X.10). Bij de meeste hiervan is het gebruikelijk om de test op slides uit te voeren, bij de Bacto Rheumatoid Test (Difco) en de LFT volgens Klein en Norde (91) worden veelal buisjes gebruikt. Degenen die de test met behulp van buizen uitvoeren, doen zelf de coating van de latexpartikels met humaan gammaglobulinen. Door ruim driekwart van de laboratoria wordt het patiëntenserum niet geïnactiveerd.

De meest gebruikelijke serumverdunding voor de LFT is 1:20; degenen die Ortho-RA-test (Ortho Diagnostic Systems) doen, gaan steeds van een serumverdunding van 1:40 uit.

Wanneer merk, buis- of slidegebruik, het al dan niet inactiveren en de verdunding van het patiëntenserum tezamen worden bekeken, kan



Figuur X.3 Aantal jaarlijks verrichte latexfixatietests per laboratorium (76 laboratoria), naar soort laboratorium.

Tabel X.10 Merken latexfixatietest

merk	aantal laboratoria	gezamenlijk aantal bepalingen (%)
Rapitex RF (Behring)	35	71.100 (45%)
ICL-Scientific Rheuma-fac Latex Test (ICL-Scientific)	14	14.250 (9%)
Rheuma Wellcotest (Wellcome)	7	9.100 (6%)
Ortho-RA-Test (Ortho Diagnos- tic Systems)	7	11.300 (7%)
Latex volgens Klein en Norde	6	14.000 (9%)
Rheumafaktor-Rörchentest (Roche)	5	12.750 (8%)
RA-Test (Hyland)	5	3.500 (2%)
RA Latex (Mercia Diagnostics)	4	4.300 (3%)
RA latex (HD Supplies)	3	1.900 (1%)
Bacto Rheumatoid Test (Difco)	2	10.000 (6%)
Styrofan (BASF)	1	5.000 (3%)
"R.A.-test latex"	1	?
	90*	157.200 (100%)

* vijf laboratoria gebruiken twee verschillende merken.

Tabel X.11 Procedures in de latexfixatietest in 65 laboratoria (5 laboratoria gebruiken 2 verschillende methodes).

merk	methode	inactiveren	serumverdunding	% van het aantal LFT
Behring: 28	slide 26 buis 2	ja: 9	onverdund : 1 1/20 : 8	3% 8%
		nee: 17	onverdund : 1	?
			1/10 : 1	?
			1/20 : 14	24%
			1/40 : 1	5%
		ja: 1	1/40 : 1	1%
nee: 1	onverdund : 1	1%		
ICL: 4	slide: 4	nee: 4	onverdund : 1	0,2%
			1/10 : 1	2%
			1/20 : 2	3%
Wellcome: 6	slide: 6	ja: 3	1/10 : 1	1%
			1/20 : 1	1%
			1/40 : 1	3%
			nee: 3	1/20 : 2
			1/34 : 1	1%
Ortho : 7	slide : 5 buis : 2	nee: 5	1/40 : 5	3%
		nee: 2	1/20 : 2	6%
Klein en Norde: 6	slide : 1 buis : 4 microtiter:1	nee: 1	1/20 : 1	1%
		nee: 4	1/20 : 4	10%
		nee: 1	1/5 : 1	?
Roche: 4	slide : 2 buis : 2	ja: 1	1/20 : 1	1%
		nee: 1	1/20 : 1	0,2%
		nee: 2	1/20 : 2	4%
Hyland:5	slide : 5	ja: 2	1/20 : 2	1%
		nee: 3	1/20 : 3	2%
Mercia: 4	slide : 4	ja: 2	1/20 : 2	1%
		nee: 2	1/20 : 2	2%
Difco: 2	buis: 2	ja: 2	1/20 : 2	8%
H.D. Supplies: 3	slide : 3	ja: 2	1/10 : 1	0,3%
			1/20 : 1	1%
		nee: 1	1/20 : 1	0,4%
Basf: 1	buis: 1	ja: 1	1/20 : 1	4%

Tabel X.12 Kwantitatieve en kwalitatieve LFT-tests, naar soort laboratorium; in percentage van het totaal aantal LFT-tests.

	streeklab.	ziekenhuislab.	overige lab.	totaal
kwantitatief	34	6	4	44
kwalitatief	18	21	8	47
onbekend	3	5	0,3	8
	55	32	12	99

worden geconstateerd dat minstens 33 verschillende procedures in de LFT worden gevolgd (tabel X.11).

Voor bijna de helft van de LFT-tests wordt de uitslag kwantitatief, dan wil zeggen in titers aangegeven, al dan niet met een waardeoordeel (19 laboratoria, 44% van de LFT tests). In de streeklaboratoria wordt de test vaker uitgetitreerd dan in ziekenhuislaboratoria (tabel X.12).

Door 11 laboratoria worden titers vermeld welke als "normaal" worden opgegeven; deze variëren van "negatief" tot "kleiner of gelijk aan 1:200". Ook voor de LFT wordt door de meeste laboratoria een vorm van kwaliteitscontrole uitgevoerd. In 65 van de 85 laboratoria wordt telkens een bekend positief en negatief controleserum meegenomen; 25 laboratoria vergelijken regelmatig of incidenteel hun uitslagen met die van andere. Slechts drie laboratoria voeren geen enkele kwaliteitscontrole uit.

Zevenenvijftig laboratoria, welke tezamen 80% van LFT uitvoeren, geven aan in de toekomst gebruik te willen gaan maken van het Nederlandse Referentieserumpreparaat.

f. bepaling van klassespecifieke reumafactoren

Door 11 van de 92 laboratoria worden met behulp van een of meerdere methodes de IgM-, IgG- of IgA-reumafactoren bepaald. Deze methodes zijn: de immunofluorescentietechniek (8 laboratoria; \pm 8500 bepalingen), de enzym-linked immunosorbent assay (ELISA, 4 laboratoria; \pm 7500 bepalingen) en de nefelometrische bepaling (één laboratorium; \pm 1000 bepalingen). Twee laboratoria maken zowel gebruik van de IFT als de ELISA. Bij de 8 laboratoria die met behulp van de IFT deze RF bepalen zijn de methodes om de erythrocyten te bewaren bij ieder anders; daarnaast zijn er verschillen in de herkomst van het conjugaat. Bij de 4 laboratoria welke een ELISA toepasten, verschilde alleen de gebruikte serumverduunning. Drie van hen waren leden van de WSRS; regelmatig vond tussen hen overleg plaats over deze bepaling.

In de periode waarin de enquête werd uitgevoerd, waren de mogelijkheden voor de ELISA en de nefelometrie nog maar net tot stand gekomen; 3 jaar later bleek de belangstelling voor deze methodes aanzienlijk te zijn toegenomen (ongeveer 20.000 ELISA-RF bepalingen en 10.000 nefelometrische RF-bepalingen per jaar in Nederland).

g. bepaling van de antiperinucleaire factor

In 19 van de 92 laboratoria, waarvan 9 streeklaboratoria wordt de APF bepaald. Door 16 van hen worden tezamen 64.000 APF-tests jaarlijks gedaan, door de streeklaboratoria gemiddeld 6000 per jaar, door de ziekenhuislaboratoria ongeveer 1500 per jaar. Geschat kan worden een aantal van ongeveer 74.000 APF-bepalingen per jaar (tabel X.6). In alle gevallen worden als substraat humane wangslimvliescellen gebruikt, door 7 laboratoria alleen van een donor welke als bloedgroep O-rhesusnegatief heeft.

Tabel X.13 Procedures in de bepaling van antiperinucleaire factoren, in 15 laboratoria.

substraat	conjugaat	herkomst conjugaat	serumverdunding	% van het aantal APF-tests
		CLB : 5	onverdund : 4	50%
H.W.C* van	antitotaal		1/5 : 1	0,1%
O-neg.donor :7	Ig:7	Nordic:1	1/5 : 1	?
		Kallestadt:1	1/10 : 1	9%
H.W.C.* van	antitotaal	CLB : 1	onverdund : 1	8%
O-pos.donor:2	Ig:2	Nordic:1	onverdund : 1	10%
H.W.C.*van	antitotaal			
O-donor: 1	Ig:1	CLB : 1	onverdund : 1	1%
		Wellcome:1	1/2 : 1	?
		CLB : 1	1/5 : 1	19%
H.W.C.*:5	antitotaal			
	Ig:4	Nordic:1	1/5 : 1	1%
		Kallestadt:1	1/10 : 1	2%
	anti-IgG : 1	Nordic:1	onverdund : 1	1%

* H.W.C. = humane wangslimvliescellen.

Door op één na alle laboratoria wordt als conjugaat fluorescerend anti-immunoglobuline gebruikt; door één laboratorium fluorescerend anti-IgG. Voor 80% van de bepalingen is het conjugaat afkomstig van het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB). In het algemeen wordt de bepaling niet kwantitatief uitgevoerd; de gebruikte serumverduunning is echter niet overal hetzelfde, deze varieert tussen onverdund en 1:10.

Wanneer de verschillende achtereenvolgende stappen in de bepaling van de APF worden bekeken, dan blijken er door de 19 laboratoria toch nog minstens 13 verschillende methodieken of materialen te worden gebruikt (tabel X.13). Hierbij kan worden geconstateerd dat er binnen deze procedures alleen een verband bestaat tussen het gebruik van wangslijmvliescellen afkomstig van een donor met bloedgroep O als substraat en het gebruik van CLB-conjugaat enerzijds en het gebruik van wangslijmvliescellen zonder op de bloedgroep te letten en het conjugaat van andere herkomst.

In vrijwel alle laboratoria vindt de kwaliteitscontrole plaats door middel van het telkens meenemen van een bekend positief en negatief serum. Op één na geven de laboratoria ook aan van het referentieserum gebruik te gaan maken als dit beschikbaar zou zijn.

X.4 samenvatting en bespreking

De belangrijkste vragen, naar aanleiding waarvan door de WSRS de enquête is gehouden, zijn beantwoord. Ruim 100 medische laboratoria in Nederland houden zich bezig met RF en APF. Hiervan is 87% bereid geweest mee te werken aan een op naam gestelde en tijdrovende enquête waarin naar aantallen tests en testprocedures is gevraagd. Dit hoge percentage zou er op kunnen wijzen dat men geïnteresseerd is in de standaardisatie van reumaserologische bepalingen.

Door de 92 laboratoria die meededen zijn echter in vele gevallen niet alle vragen beantwoord. Vooral de vragen betreffende het percentage positieven en herhalingen en de vragen naar het verzorgingsgebied bleven vaak onbeantwoord.

Een kwart van deze 92 laboratoria zijn Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid. Hun aandeel in de reumaserologie is echter veel groter: meer dan de helft van de WR-tests, de LFT-tests en de bepaling van APF wordt in deze laboratoria uitgevoerd.

De meest uitgevoerde tests voor de RF zijn de Waaler-Rose en de latexfixatietest. Jaarlijks worden er in Nederland ongeveer 150.000 Waaler-Rosetests en bijna 200.000 LFT uitgevoerd. Er zijn tussen de verschillende laboratoria aanzienlijke spreidingen in het aantal bepalingen per jaar. De getallen liggen tussen de 30 en 15.000 bepalingen per jaar.

Op het moment van de enquête was het aantal klassespecifieke RF-bepalingen slechts ongeveer 23.000 jaarlijks, maar het aantal zal zich de komende tijd uitbreiden, gezien de toenemende belangstelling voor de nieuwe technieken, welke het mogelijk maken RF van afzonderlijke subklassen te bepalen.

Per jaar worden in Nederland ongeveer 74.000 APF-bepalingen gedaan.

De testprocedures voor elke van deze tests zijn zeer uiteenlopend. Voor de Waaler-Rosetest kan worden geconstateerd dat de herkomst der erythrocyten en de wijze waarop men met deze cellen omgaat, de herkomst en gebruiksverdunding van het antiserum, de wijze waarop men het patiëntenserum behandelt en de eerste serumverdunding steeds varieert. Tussen vrijwel alle laboratoria bestaan ergens in deze procedure verschillen.

Ook de uitvoering van de LFT is niet overal gelijk: door 85 laboratoria worden 34 verschillende procedures gevolgd. Bij de klassespecifieke RF-bepalingen (ELISA, IFT) lopen de gevolgde testprocedures minder uiteen; het aantal laboratoria dat deze bepaalt is echter gering en de eigen ervaring ermee niet groot. Door 19 laboratoria worden 13 verschillende testprocedures voor de APF-bepaling gevolgd.

Op grond van de antwoorden op de vragen naar de percentages herhalingen en positieven is berekend dat per jaar met de Waaler-Rosetest ongeveer 16.000 van de nieuwe bepalingen positief uitvallen en met de LFT ongeveer 21.000.

Ten behoeve van de kwaliteitsbewaking worden door vrijwel alle laboratoria steeds bekende positieve en negatieve sera meegenomen. Deze vorm is gericht op bewaking van de kwaliteit binnen één laboratorium. Verschillen tussen de laboratoria zouden aan het licht kunnen komen bij vergelijkingen van resultaten tussen de laboratoria. Deze worden slechts in eenderde van de laboratoria gedaan, één à twee keer per jaar.

Het hoeft dan ook geen verbazing te wekken dat de uitslagen van een bepaalde reumaserologische test tussen de laboratoria onvergelykbaar zijn, zoals is gebleken uit de standaardisatie-proefrondes (zie hoofdstuk XI).

De meeste laboratoriumhoofden lijken zich deze onvergelykbaarheid bewust te zijn en geven in de enquête aan in de toekomst gebruik te gaan maken van het Nederlands referentieserum voor de bepaling van RF en APF.

HOOFDSTUK XI

HET NEDERLANDS REFERENTIESERUMPREPARAAT VOOR DE BEPALING VAN REUMAFACTOREN EN DE ANTIPERINUCLEAIRE FACTOR

XI.1 Inleiding.

- a. het gebruik van een referentieserumpreparaat;
- b. vergelijkend onderzoek met behulp van het International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum van de WHO.

XI.2 Methoden en technieken.

- a. verzameling serum en bereiding serumpreparaat;
- b. statistische hulpmiddelen: variantie-analyse en spreidingsbreedte;
- c. ijking op het RA-referentieserum van de WHO;
- d. de variabiliteit van het voorgestelde referentieserumpreparaat;
- e. het effect van het voorgestelde referentieserumpreparaat.

XI.3 Resultaten.

- a. ijking op het RA-referentieserum van de WHO;
- b. variabiliteit en stabiliteit;
- c. resultaten van de kleine en van de grote proefronde.

XI.1. Inleiding

a. het gebruik van een referentieserumpreparaat

De uitkomst van een serologische test wordt bepaald door een aantal factoren: de methode en testmaterialen waarmee wordt gewerkt, de ervaring van de analist en uiteraard het patiëntenmonster zelf. Wanneer eenzelfde analist met dezelfde methode en hetzelfde reagens één bepaald monster herhaalde malen onderzoekt, zal niet steeds precies dezelfde uitkomst worden verkregen. De uitslagen zullen meestal normaal verdeeld zijn rondom één waarde met een variantie die in het algemeen kleiner is dan één verdunningsstap.

Het gebruik van een referentieserumpreparaat dient om de invloed van bovengenoemde variabelen te verminderen, waardoor bepalingen verkregen met verschillende methodieken en reagentia, uitgevoerd door verschillende analisten of laboratoria vergelijkbaar worden. (Hierbij wordt aangenomen dat het referentieserumpreparaat en de patiëntensera ongeveer vergelijkbare schommelingen zullen vertonen in hun uitkomsten).

Hiertoe wordt steeds wanneer dergelijke bepalingen worden verricht het referentieserumpreparaat of een hiervan afgeleide huisstandaard mee-

bepaald als ware het een patiëntenmonster. Van het referentieserum-preparaat is de hoeveelheid van de te bepalen factor per definitie bekend (bijv. na oplossen 100 eenheden (E) per ml). De uitslag van het patiëntenmonster wordt dan als volgt berekend:

$$\frac{\text{reciproke titer patiëntenmonster}}{\text{reciproke titer referentieserum}} \times 100 \text{ E/ml} = \text{aantal E/ml in het patiëntenmonster}$$

Voor de bepaling van reumafactoren bestaat sinds 1970 het International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum van de WHO. Door de WHO is bepaald dat dit serum na oplossing 100 Internationale Eenheden per ml bevat (85). Het WHO-serum is bedoeld om aan de hand hiervan landelijke referentiesera te bereiden, waarvan de inhoud dan ook kan worden uitgedrukt in I.E. per ml.

Deze landelijke referentieserumpreparaten kunnen dan weer in plaatselijke laboratoria worden gebruikt om een eigen referentieserum (de huisstandaard) te iken. Dit eigen referentieserum dient dan elke dag dat reumaserologische bepalingen worden verricht, te worden meebepaald.

Dit bevordert het vergelijken van resultaten met eerdere bepalingen in hetzelfde laboratorium en met bepalingen in andere laboratoria in binnen- en buitenland. Dit laatste is van belang is bij publicaties in wetenschappelijke tijdschriften.

Het effect van het aflezen op een referentieserumpreparaat op de vergelijkbaarheid van reumaserologische bepalingen dient echter getoetst te worden, alvorens het in gebruik te nemen.

b. vergelijkend onderzoek met behulp van het International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum van de WHO

Het eerste vergelijkend onderzoek waarbij werd gestandaardiseerd met het RA-referentieserum van de WHO vond plaats in 1978. Er werden 20 patiëntensera onderzocht met de Waaler-Rosetest door de vijf laboratoria die in de WSRS waren vertegenwoordigd. Tussen deze laboratoria was regelmatig onderling overleg gepleegd over de definities en methodieken; in het onderzoek hielden de leden zich aan de methode zoals die op het eigen laboratorium gebruikelijk was. De uitslagen uitgedrukt in titers werden nu vergeleken met de uitslagen in I.E. per ml. Eenzelfde uitkomst door alle vijf laboratoria werd bij uitdrukking in titers verkregen voor vijf van deze twintig sera; wanneer de uitslag werd uitgedrukt in I.E. per ml werd door deze vijf laboratoria voor negen sera eenzelfde waarde bereikt (tabel XI.1). Een verbetering van de vergelijkbaarheid lijkt op te treden bij aflezen aan de hand van het WHO-referentieserum. Om deze indruk te bevestigen werd een tweede vergelijkend onderzoek met het WHO-referentieserum opgezet. Dezelfde vijf laboratoria deden hieraan mee; er werden 44 patiëntensera getest. Voor alle sera werd de RF met behulp van de Waaler-Rosetest (zoals op het eigen laboratorium gebruikelijk) en de LFT volgens Klein en Norde (91) bepaald; hierbij werd afgesproken het serum niet te inactiveren. De resultaten van dit tweede onderzoek waren niet bemoedigend (tabel XI.2).

Tabel XI.1. Vergelijkend onderzoek van de Waaler Rosetest met het WHO-RA-referentieserum van 20 sera door 5 laboratoria.

	uitslag uitgedrukt in	
	titers	I.E./ml
unaniem resultaat	5 sera	9 sera
spreidingsbreedte van één verdunningsstap	10 "	7 "
spreidingsbreedte van twee of meer verdunningsstappen	5 "	4 "
	—	—
	20 "	20 "

Tabel XI.2 Vergelijkend onderzoek van de Waaler Rosetest (door 5 laboratoria) en van de LFT volgens Klein en Norde (door 4 laboratoria) met het WHO-RA-referentieserum van 44 sera.

	WR		LFT	
	uitslag uitgedrukt in:			
	titers	I.E./ml	titers	I.E./ml.
unaniem resultaat	2	1	2	4
spreidingsbreedte van één verdunningsstap	7	2	14	21
verschil van twee of meer verdunningsstappen	35	41	28	19
	—	—	—	—
	44	44	44	44

Bij de Waaler-Rosetest bleek uitdrukken van de resultaten in I.E. per ml ofwel het aflezen op het WHO-referentieserum eerder tot een grotere spreiding van uitslagen te leiden dan tot een betere vergelijkbaarheid, terwijl bij de LFT, waarbij nu een zekere standaardisatie was aangebracht in de methode, slechts een gering effect van het aflezen op het WHO-referentieserum merkbaar was.

Deze resultaten maakten verder onderzoek naar het effect van een standaardpreparaat noodzakelijk. Hierbij was het noodzakelijk het effect van een dergelijke standaardisatie statistisch verantwoord te kunnen toetsen.

XI.2. Methoden en technieken

a. verzameling serum en bereiding serumpreparaat

Met de medewerking van wijlen dr. J. van Veen, reumatoloog te Haarlem, kreeg de Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie de beschikking over vele liters plasma van geplasmafereerde patiënten met reumatoïde artritis. Met behulp van trombine werd op de afdeling reumaserologie van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst het plasma omgezet in serum, waarna in alle sera de reumafactoren met de Waaler-Rosetest, de latexfixatietest, de immuunfluorescentietechniek voor IgM-RF en de anti-perinucleaire factor kwantitatief werden bepaald. Het doel was het verkrijgen van een grote hoeveelheid serum dat kwalitatief en kwantitatief het WHO-referentieserumpreparaat zo dicht mogelijk benaderde.

Deze serumpool werd vervolgens met Freon TF (trichlorofluoroethaan, Du Pont) behandeld ter ontvetting. Daarna werd de pool geampulleerd en drooggevroren. Vanwege de grote hoeveelheid is het vriesdrogen niet voor alle ampullen tegelijk, maar in drie batches geschied. Onderzoek op Hbs-Ag met behulp van een radioimmunoassay was negatief en anti-HIV-antistoffen konden niet worden aangetoond. Als conserveringsmiddel werd natriumazide toegevoegd (eindconcentratie: 0,033%). Het resultaat was een hoeveelheid van 21.000 ampullen met drooggevroren serum, welke na reconstitutie met 1 ml gedestilleerd water het referentieserumpreparaat bevatten. Elke ampul bevat ongeveer 56 mg. droge stof.

b. statistische hulpmiddelen: variantie-analyse en spreidingsbreedte

Het doel van standaardisatie van de reumaserologie is dat de resultaten van dergelijke bepalingen vergelijkbaar worden, ofwel dat de bepaling van serum a in laboratorium x na standaardisatie ongeveer hetzelfde resultaat zal opleveren als in laboratorium y. Het aflezen aan de hand van een referentieserumpreparaat moet de resultaten in eenzelfde bereik brengen.

Met behulp van de variantie-analyse kan worden onderzocht of de gemiddelden van de uitkomsten van een aantal laboratoria significant van elkaar verschillen of niet. Men vergelijkt hiertoe de variantie in de gemiddelde uitkomsten tussen de laboratoria, met de restvariantie (92). De restvariantie is die variantie die overblijft na verwijdering van de variantie tussen de sera en die tussen de laboratoria en bestaat uit de variantie tussen de dagen en de echte restvariantie. Bij de grote proefronde is de dagvariantie niet bepaald. De restvariantie kan worden gezien als de variantie welke binnen de laboratoria optreedt wanneer meerdere aantallen van een bepaling worden uitgevoerd.

De verhouding tussen beide varianties wordt bepaald door de toetsingseenheid $F = s^2_t / s^2_r$, waarbij s^2_t staat voor de variantie tussen de laboratoria en s^2_r voor de restvariantie.

De nulhypothese, namelijk dat de variantie tussen de laboratoria niet groter is dan de restvariantie kan worden getoetst met de variantie-analyse waarbij naast de F-waarde ook een p-waarde berekend wordt,

welke aangeeft hoe groot de kans is dat de nulhypothese juist is. Hoe dichter de F-waarde het cijfer 1 nadert, hoe groter de kans is dat de nulhypothese zal worden aanvaard.

Vóór aflezen aan de hand van een referentieserumpreparaat zullen de uitkomsten van de bepalingen van een aantal sera per serum tussen verschillende laboratoria door het gebruik van verschillende reagentia en methodieken sterk kunnen uiteenlopen. De F-waarde zal groot zijn, omdat de gemiddelden tussen de laboratoria sterk uit elkaar liggen. Wanneer op een standaard wordt afgelezen zullen de gemiddelden waarschijnlijk dichter bij elkaar komen of in het ideale geval samenvallen.

Een aanzienlijke vermindering van de F-waarde, in het ideale geval tot een waarde waarbij de nulhypothese niet kan worden verworpen, geeft aan dat het aflezen aan de hand van een standaardserum een effectieve methode voor standaardisatie is. De daling van de F-waarde kan op zijn significantie worden getoetst met behulp van een benadering van de test van Pitman en Morgan (93), waarbij de ratio van de F-waarden voor en na standaardisatie wordt berekend, na aftrek van de interactievarianantie. Deze formule luidt aldus:

$$\frac{F_{\text{voor}} (s_t^2 - s_{\text{lab,sera}}^2) \text{ voor standaardisatie}}{F_{\text{na}} (s_t^2 - s_{\text{lab,sera}}^2) \text{ na standaardisatie}}$$

De variantie-analyse gaat uit van twee vooronderstellingen, namelijk dat de te vergelijken populaties alle normaal zijn verdeeld en ongeveer dezelfde variantie hebben.

Alle berekeningen ten behoeve van deze analyse zijn gemaakt met behulp van het BMD, P2V programma (94) op de computer PDP 11/44 van de afdeling Epidemiologie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Ten behoeve van de statistische analyses zijn de uitkomsten uitgedrukt in buisnummers en niet in titers (verduunningen). Het verband tussen deze twee is als volgt:

$$\text{buisnummer} = {}^2\log \text{reciproke verdunning.}$$

Wanneer verschillende verdunningsreeksen zijn gebruikt, zoals bij de "grote proefronde" worden alle resultaten herleid naar één basisreeks, bijvoorbeeld als volgt:

basisreeks	1:2	1:4	1:8	1:16
buisnummer	1	2	3	4

Een verdunning van 1:10 heeft dan buisnummer ${}^2\log_{10} = \log_{10}/\log_2 = 3,3$ enz. Er ontstaan dan dus gebroken buisnummers. Bij de statistische analyse van de "grote proefronde" is per bepaling een basisreeks vastgesteld, welke wordt gevormd door de meest gebruikte verdunningsreeks. Voor de Waaler-Rosetest is dit de reeks vanaf 1:2; het buisnummer wordt berekend uit $\log_{10} \text{reciproke verdunning} / \log_2$. Voor de overige tests wordt

de basisreeks gevormd door een tweevoudige verdunningsreeks vanaf 1:10; het buisnummer wordt dan berekend uit $^2\log$ reciproke titer - $^2\log 5$. Na aflezen op het referentieserum wordt een relatief buisnummer als volgt vastgesteld:

relatieve buisnr. = buisnr. patiëntenserum - buisnr. referentieserum

Om het effect van standaardisatie ook nog eens op eenvoudige wijze zichtbaar te maken, worden de totale spreidingsbreedten ("ranges") van de uitkomsten voor en na standaardisatie gegeven. Met behulp van histogrammen hiervan kunnen de resultaten van standaardisatie goed zichtbaar worden gemaakt; het is echter geen statistische toets.

c. ijking op het RA-referentieserum van de WHO

Het uitdrukken van de resultaten van de reumaserologische tests in I.E. per ml is noodzakelijk om de vergelijkbaarheid van deze tests in publicaties in internationale tijdschriften mogelijk te maken. Hiertoe was het noodzakelijk om van het voorgestelde referentieserumpreparaat de verhouding tot het Internationale Reference Preparation of Reumatoid Arthritis Serum van de WHO (85) te bepalen. Dit WHO-RA-referentieserumpreparaat bevat na oplossen 100 Internationale Eenheden per ml.

Door de 6 laboratoria van de Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie werden op drie verschillende dagen zowel het WHO-referentieserumpreparaat als het voorgestelde Nederlandse referentieserumpreparaat onderzocht met de latexfixatietest, de Waaler-Rosetest, de IgM-RF-test met behulp van immunofluorescentie en de test op antiperinucleaire factoren.

Hiervoor werd op elk van de drie dagen één ampul van het WHO-referentieserum bepaald in duplo. Drie ampullen (één van elke batch) van het voorgestelde referentieserumpreparaat werden eveneens elk in duplo onderzocht.

Toen later duidelijk werd dat de IgM-RF-bepaling met behulp van de IFT steeds meer werd verlaten ten gunste van de ELISA, werd het voorgestelde referentieserumpreparaat ook in deze test geijkt op het WHO-referentieserum. Dit geschiedde door zowel het WHO-referentieserum in viervoud te bepalen, als het voorgestelde referentieserum. De resultaten van de vier referentieserumbepalingen werden vastgesteld met behulp van de mediaan van de uitslagen van het WHO-referentieserum. De twee in deze test gebruikelijke substraten, namelijk menselijk- en konijnegammaglobulinen werden beide apart onderzocht.

De bepalingen van het voorgestelde referentieserumpreparaat en van het WHO-preparaat zijn niet blind gedaan.

Voor het vergelijken van de uitkomsten voor en na standaardisatie worden stappen in een tweevoudige verdunningsreeks gebruikt (buisnummers). Bij de ELISA-bepaling is het echter gebruikelijk om fotometrisch de resultaten te bepalen, hetgeen niet mogelijk is zonder een referentieserum. Omdat het meten van het effect van standaardisatie alleen mogelijk is met buisnummers, zijn bij dit onderzoek met de ELISA eveneens buisnummers vastgesteld.

d. de variabiliteit van het voorgestelde referentieserumpreparaat

Met behulp van de variantie-analyse welke werd toegepast op de uitkomsten verkregen in de ijkingsronde kon tevens de variabiliteit tussen de drie verschillende batches worden onderzocht. Daarna werd op dezelfde wijze getoetst of de resultaten van het voorgestelde Nederlandse referentieserum over meerdere dagen vergelijkbaar waren.

Daarnaast was het ook noodzakelijk de stabiliteit in de tijd en de invloed van de temperatuur te bestuderen. Hiertoe werden van het voorgestelde referentieserum steeds 15 ampullen bij temperaturen van -196°C , -20°C , 4°C , kamertemperatuur en 37°C bewaard en na 2 weken respectievelijk 1 maand, 3, 6, 9 en 12 maanden de activiteit bepaald. Vijf ampullen met het opgeloste referentieserum werden bij -20°C bewaard en op dezelfde tijdstippen onderzocht.

e. het effect van het voorgestelde referentieserumpreparaat

Met de laboratoria van de WSRS werd een proefronde gehouden, welke zou moeten aantonen of het aflezen van uitslagen van reumaserologische bepalingen aan de hand van het voorgestelde referentieserumpreparaat het gewenste effect zou opleveren, namelijk dat de uitslagen per serum tussen de verschillende laboratoria dichter bij elkaar zouden komen.

Hiertoe werden door de 6 laboratoria op drie verschillende dagen alle drie batches van het voorgestelde referentieserumpreparaat in duplo en vijf testsera onderzocht met de latexfixatietest, de Waaler-Rosetest, de IgM-RF-bepaling met behulp van de immunofluorescentiemethode en de bepaling van de antiperinucleaire factor. (Dit gebeurde tegelijkertijd met de ijkings op het WHO-referentieserum). De resultaten van de vijf testsera werden uitgedrukt in titers en in I.E. per ml, uitgaande van de mediaanwaarde van de zes bepalingen van het voorgestelde referentieserum (de drie batches in duplo). Voor de latexfixatietest werd in deze onderzoeksronde eveneens het effect bekeken van aflezen aan de hand van een referentieserum, wanneer er reeds van een gestandaardiseerde methode gebruik werd gemaakt, in dit geval de latexfixatietest met het latex-Norde preparaat (91). Vijf laboratoria voerden deze latexfixatietest uit waarvan twee ook de eigen methode gebruikte. Waar in de tabellen sprake is van een niet gespecificeerde latexfixatietest zijn voor deze twee laboratoria de resultaten van de eigen methode in de berekeningen betrokken.

Het onderzoek van de IgM-RF met behulp van de ELISA, dat later werd uitgevoerd (tegelijkertijd met de ijkings voor deze test op het WHO-serum), betrof vier testsera. Van de vier waarden van het referentieserum werd de mediaan vastgesteld en hiermee werden de resultaten van de testsera berekend. De bepalingen werden op één dag verricht.

De vergelijkbaarheid tussen de laboratoria vóór en na standaardisatie op het referentieserum kon worden berekend met behulp van de variantie-analyse.

Na deze kleine proefronde werd een grote proefronde georganiseerd om te kunnen nagaan of het aflezen van reumaserologische tests op een

referentieserumpreparaat tot een verbetering van de vergelijkbaarheid zou kunnen leiden tussen alle laboratoria, en niet alleen, zoals in de kleine proefronde was aangetoond, tussen laboratoria die onderling reeds vaak hadden overlegd over de testmethodieken.

Met behulp van de reumaserologie-enquête (hoofdstuk X) kon een lijst worden opgesteld van laboratoria in Nederland die actief waren op het gebied van de reumaserologie. Hieruit werd een selectie gemaakt van laboratoria die minstens twee van de betreffende tests en minstens 1500 reumaserologische bepalingen per jaar uitvoerden. Het aantal laboratoria dat aan deze criteria beantwoordde, bedroeg 34. De hoofden van deze laboratoria werden telefonisch benaderd met het verzoek om aan een landelijke proefronde mee te doen; globaal werd in dit gesprek de opzet van de proefronde uiteengezet. Van de benaderde laboratoria deelde één mee van medewerking af te zien in verband met de grote werklast. De 33 deelnemende laboratoria ontvingen daarna een brief waarin het onderzoeksschema stond vermeld (zie bijlage 7) en tegelijkertijd de benodigde ampullen voor het onderzoek: 2 ampullen van het voorgestelde referentieserumpreparaat en 10 testsera. Deze 10 testsera waren twee aan twee aan elkaar gelijk; twee waren het referentieserum in opgeloste vorm, zonder dat dit werd medegegeeld aan de deelnemers.

De laboratoria voerden de bepalingen uit zoals het lokaal gebruikelijk was; wel werden zij verzocht om alle sera uit te titreren, totdat een duidelijk negatief eindpunt was bereikt.

Het aantal laboratoria dat aan deze grote proefronde deelnam voor de latexfixatietest en de Waaler-Rosetest was groter dan het computerprogramma in één bewerking kon bevatten. Daarom werden deze in drie groepen verdeeld, waarbij erop is gelet dat deze ongeveer even heteroog werden samengesteld.

XI.3 Resultaten

a. ijking op het WHO-referentieserum

De resultaten van de bepalingen van RF en van de APF van het voorgestelde Nederlandse referentieserumpreparaat, uitgedrukt in I.E. per ml, staan vermeld in de tabellen X.3 tot en met X.8. De tabellen X.7 en X.8 geven de aantallen I.E. per ml van het referentieserum wanneer RF van de IgM-klasse met behulp van de ELISA worden bepaald, zowel berekend vanuit de tweevoudige verdunningsreeks als fotometrisch waarbij ook hier de mediaan van de waarden van het WHO-serum als referentie is genomen.

Op grond van deze gegevens is geconcludeerd dat één ampul van het voorgestelde Nederlands referentieserumpreparaat 400 I.E./ml bevat, wanneer reumafactoren met behulp van de Waaler-Rosetest worden bepaald, 200 I.E./ml wanneer reumafactoren met behulp van de latexfixatietest worden bepaald, 200 I.E./ml wanneer IgM-RF met behulp van de immunofluorescentietechniek en met behulp van de ELISA worden bepaald. Ook voor de bepaling van antiperinucleaire factoren werd vastgesteld dat het Nederlands Referentieserumpreparaat 200 I.E./ml bevat.

Deze conclusie zijn aan de WHO voorgelegd en door deze goedgekeurd.

Tabel XI.3. Duplo resultaten (uitgedrukt in I.E./ml) van het testen van drie batches van het voorgestelde Nederlandse referentieserumpreparaat voor RF en APF, met de Waaler Rosetest.

		batch I	batch II	batch III
lab.1	1e dag	200-200	200-200	200-200
	2e dag	400-400	400-400	200-200
	3e dag	200-400	400-400	400-400
lab.2	1e dag	400-400	400-400	400-400
	2e dag	400-400	400-400	400-400
	3e dag	400-400	400-400	400-400
lab.4	1e dag	800-800	400-400	400-400
	2e dag	400-400	400-400	400-400
	3e dag	400-400	400-400	400-400
lab.5	1e dag	400-200	400-400	400-400
	2e dag	200-400	400-400	400-400
	3e dag	100-100	200-100	100-100
lab.6	1e dag	400-400	400-400	400-200
	2e dag	400-200	200-200	200-200
	3e dag	400-400	400-400	400-400

Tabel XI.4 Duplo resultaten (uitgedrukt in I.E./ml) van het testen van drie batches van het voorgestelde Nederlandse referentieserumpreparaat voor RF en APF, met de latexfixatietest.

		batch I	batch II	batch III
lab.1	1e dag	200-200	200-200	200-100
	2e dag	200-200	100-200	200-200
	3e dag	200-200	200-100	200-200
lab.1*	1e dag	100-200	200-200	100-100
	2e dag	50- 50	100-100	50- 50
	3e dag	50-100	100-100	100-100
lab.2	1e dag	200-200	200-200	400-400
	2e dag	200-400	200-200	200-200
	3e dag	200-200	200-200	200-200
lab.3	1e dag	200-200	200-200	200-200
	2e dag	200-200	200-200	400-200
	3e dag	200-200	200-200	200-200
lab.4	1e dag	100-100	200-200	100-200
	2e dag	200-200	200-200	200-200
	3e dag	50- 50	100-200	200-100
lab.5	1e dag	400-400	200-200	200-200
	2e dag	400-400	200-200	200-200
	3e dag	200-200	200-200	200-200
lab.6	1e dag	200-200	100-100	200-100
	2e dag	200-200	100-100	200-100
	3e dag	400-200	100-100	200-200
lab.6*	1e dag	200-200	400-400	200-200
	2e dag	200-400	200-400	200-200
	3e dag	400-400	400-400	400-400

* in laboratoria 1 en 6 werden 2 verschillende LFT-methoden gehanteerd.

Tabel XI.5 Duplo resultaten (uitgedrukt in I.E./ml) van het testen van drie batches van het voorgestelde Nederlandse referentieserumpreparaat voor RF en APF, met de test op IgM-reumafactoren met behulp van de immunofluorescentietechniek.

		batch I	batch II	batch III
lab.1	1e dag	100-100	200-200	100-100
	2e dag	100- 50	100-100	100- 50
	3e dag	100-200	200-100	100-200
lab.2	1e dag	400-200	200-400	400-400
	2e dag	200-200	200-200	200-200
	3e dag	200-200	200-100	100-200
lab.3	1e dag	200-200	200-100	100-200
	2e dag	200-200	200-200	200-200
	3e dag	100-100	100-100	100-100
lab.5	1e dag	100-200	400-200	200-100
	2e dag	100-100	200-200	100-100
	3e dag	200-200	200-200	200-200

Tabel XI.6 Duplo resultaten (uitgedrukt in I.E./ml) van het testen van drie batches van het voorgestelde Nederlands referentie-serumpreparaat voor RF en APF met de bepaling van anti-perinucleaire factoren.

		batch I	batch II	batch III
lab.1	1e dag	200-200	200-100	200-200
	2e dag	200-200	100-100	200-200
	3e dag	100-200	200-200	200-200
lab.2	1e dag	400-400	400-800	400-400
	2e dag	200-200	100-100	200-200
	3e dag	100-100	100-100	100-100
lab.3	1e dag	400-400	400-400	400-200
	2e dag	200-200	200-400	400-200
	3e dag	200-400	400-400	400-400
lab.4	1e dag	400-400	800-800	400-400
	2e dag	400-200	400-400	400-400
	3e dag	400-400	400-400	400-400

Tabel XI.7 Quadruplo resultaten (uitgedrukt in I.E./ml) van het voorgestelde Nederlands Referentieserumpreparaat voor RF en APF, met de bepaling van IgM-RF met behulp van de ELISA op een substraat van humane IgG-moleculen.

	berekening op basis van	
	eindtiter:	fotometrie:
lab. 1	200-200-200-200	195-206-234-237
lab. 2	100-100-400-100	220-204-262-184
lab. 3	200-200-200-n.d.	228-272-264-n.d.
lab. 4	200-200-200-200	140-160-160-150
lab. 5	100-200-200-100	204-169-210-188
lab. 6	200-200-200-400	210-240-220-240

Tabel XI.8 Quadruplo resultaten (uitgedrukt in I.E./ml) van het voorgestelde Nederlands Referentieserumpreparaat voor RF en APF met de bepaling van IgM-RF met behulp van de ELISA, op een substraat van konijne-IgG-moleculen.

	berekening op basis van	
	eindtiter:	fotometrie:
lab. 1	400-200-200-400	218-215-250-272
lab. 2	200-200-200-200	148-200-200-196
lab. 3	200-200-200-200	232-232-216-216
lab. 4	200-100-200-200	160-100-150-100
lab. 5	200-n.d.-50- 25	194-164-198-229
lab. 7	400-400-400-400	210-220-200-220

b. variabiliteit en stabiliteit

De variantie tussen de batches evenals de variantie tussen de dagen is in vrijwel alle tests niet significant groter dan die binnen de batches respectievelijk dagen (tabel XI.9). De spreiding binnen de laboratoria tussen de batches respectievelijk de dagen is dan ook steeds maximaal één verdunningsstap. Deze gegevens maken een goed reproduceerbaar resultaat van het referentieserum zeer waarschijnlijk.

Uit het onderzoek naar de invloed van tijd en temperatuur bleek dat het referentieserum dat in opgeloste vorm was bewaard bij -20°C in de APF-bepaling en de IgM-RF (IFT) na 3 maanden een daling in de activiteit liet zien van 2 verdunningsstappen. Het drooggevroren referentieserum bleef gedurende een jaar stabiel, alleen de bij 37°C bewaarde ampullen toonden na 9 maanden in deze beide tests een achteruitgang van ongeveer één verdunningsstap.

Hieruit kan de conclusie worden getrokken dat het drooggevroren referentieserumpreparaat voldoende stabiliteit bezit voor een lange periode, mits bewaard bij een temperatuur van -20°C of 4°C .

Tabel XI.9 Variantie tussen batches en tussen dagen van het Nederlandse Referenserumpreparaat voor RF en APF.

	variantie tussen batches t.o.v. binnen batches		variantie tussen dagen t.o.v. binnen dagen	
	F	p	F	p
WR	0,50	0,62	2,00	0,17
LFT	0,45	0,64	1,82	0,19
IgM-RF (IFT)	2,38	0,14	5,43	0,02
APF	2,21	0,15	1,26	0,32

c. resultaten van de kleine en van de grote proefronde

In het onderzoek uitgevoerd door alleen werkgroepleden, de zogenaamde kleine proefronde, was een van de vijf testsera in alle bepalingen steeds door allen negatief bevonden. Dit serum is niet bij de berekeningen betrokken.

De F-waarden vóór en na standaardisatie uit deze kleine proefronde staan vermeld in tabel XI.10; de ratio's van deze F-waarden zijn te zien in tabel XI.11.

Tabel X1.10 De variantie tussen laboratoria in verhouding tot de variantie binnen laboratoria, vóór en na aflezing op het referentieserum (kleine proefronde)*.

	aantal lab.	voor standaarddisatie		na standaardisatie	
		F	p	F	p
Waler-Rosetest	5	11,8	< 0,01	4,7	< 0,01
Latexfixatie-test	6	733,7	< 0,01	13,5	< 0,01
Latexfixatietest vgl. Klein en Norde	5	66,7	< 0,01	5,3	0,01 < p < 0,05
IgM-RF bepaling (IFT)	4	7,7	< 0,01	5,2	< 0,01
IgM-RF ELISA (1)	6	68,1	< 0,01	13,0	< 0,01
IgM-RF ELISA (2)	6	63,2	< 0,01	1,3	0,31
APF-test	4	89,8	< 0,01	9,5	< 0,01

* de in de ELISA gebruikte testsera zijn niet dezelfde als in de andere tests

(1). humaan-IgG als substraat

(2). konijn-IgG als substraat

Tabel X1.11 Verandering van de F-waarden na standaardisatie t.o.v. de F-waarde voor standaardisatie (kleine proefronde)*

	F	p
Waler-Rosetest	3,72	0,10 < p < 0,25
Latexfixatietest	80,32	< 0,01
Latexfixatietest vgl. Klein en Norde	13,96	0,01 < p < 0,05
IgM-bepaling (IFT)	1,86	< 0,25
IgM-RF (1)	5,59	0,01 < p < 0,05
IgM-RF (2)	199,00	< 0,01
APF-test	17,44	0,01 < p < 0,05

* de in de ELISA gebruikte testsera zijn niet dezelfde als in de andere tests

(1). humaan-IgG als substraat

(2). konijn-IgG als substraat

Uit deze resultaten blijkt dat aflezing op het voorgestelde referentieserumpreparaat een gunstig effect heeft op de vergelijkbaarheid tussen laboratoria. Voor de latexfixatietest, de bepaling van IgM-RF met behulp van de ELISA en de APF-bepaling is de daling van de F-waarde significant; ook voor de Waaler-Rosetest wordt een daling gezien, hoewel niet significant. Alleen voor de IgM-RF bepaling (IFT), lopen de F-waarden voor en na standaardisatie niet veel uiteen. Vóór standaardisatie is deze F echter al gering. Het is tevens duidelijk dat gebruik van een gestandaardiseerd latexpreparaat (Norde) door alle deelnemers alléén niet leidt tot voldoende vergelijkbaarheid. De F-waarde (zonder aflezen op een standaardserum) is hier 66,7. Ondanks een aanzienlijke, significante daling blijven de resultaten tussen de laboratoria een significante spreiding behouden.

Bij het onderzoek van de spreidingsbreedte per serum (tabel XI.12) zien we eveneens een daling van de gemiddelde spreidingsbreedte voor

Tabel XI.12 Spreidingsbreedte per serum vóór en na aflezing op het referentieserum (uitgedrukt in verdunningsstappen van een tweevoudige verdunningsreeks; kleine proefronde)*.

			aantal laboratoria		testserum				gemiddeld
			2	3	4	5			
WR	5	voor	3	3	3	2	2,75		
		na	3	1	1	2	1,75		
LFT	6	voor	11	8	10	8	9,25		
		na	4	2	3	2	2,75		
LFT (Klein en Norde)	6	voor	6	4	5	2	4,25		
		na	3	2	3	2	2,50		
IgM-RF (IFT)	4	voor	2	2	3	2	2,25		
		na	3	2	2	2	2,25		
IgM-RF (1)	6	voor	6	5	6	5	5,5		
		na	3	2	1	2	2		
IgM-RF (2)	6	voor	8	6	7	7	7		
		na	1	2	1	0	1		
APF	4	voor	4	4	6	6	5		
		na	3	2	4	2	2,75		

* de in de ELISA gebruikte testsera zijn niet dezelfde als in de andere tests

- (1). humaan-IgG als substraat
- (2). konijn-IgG als substraat

alle tests, met uitzondering van de bepaling van IgM-RF (IFT). De spreidingsbreedte was hier echter al laag vóór aflezing op het referentieserum en werd waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat binnen de werkgroep deze techniek uitvoerig besproken is en de methodiek derhalve op elkaar was afgestemd.

De ervaringen van een verbeterde vergelijkbaarheid met het referentieserum binnen de werkgroep dienden nu in een grote groep van laboratoria te worden bevestigd.

De resultaten van de variantie-analyse van de bepalingen in de grote proefronde voor en na standaardisatie staan vermeld in tabel XI.13. De ratio's van deze F-waarden (tabel XI.14) laat zien dat de daling van de F-waarden, behalve voor de IgM-RF-bepaling (IFT), significant is. De variantie tussen de laboratoria blijft echter ook hier significant groter dan de variantie binnen de laboratoria.

Een voorbeeld van het effect van standaardisatie met dit referentieserum wordt gegeven in figuur XI.1. Hierin zijn voor één serum de verkregen resultaten, uitgedrukt in titers (ongestandaardiseerd), vergeleken met de resultaten uitgedrukt in I.E. per ml (gestandaardiseerd). Het verschil in spreiding van deze resultaten is aanzienlijk.

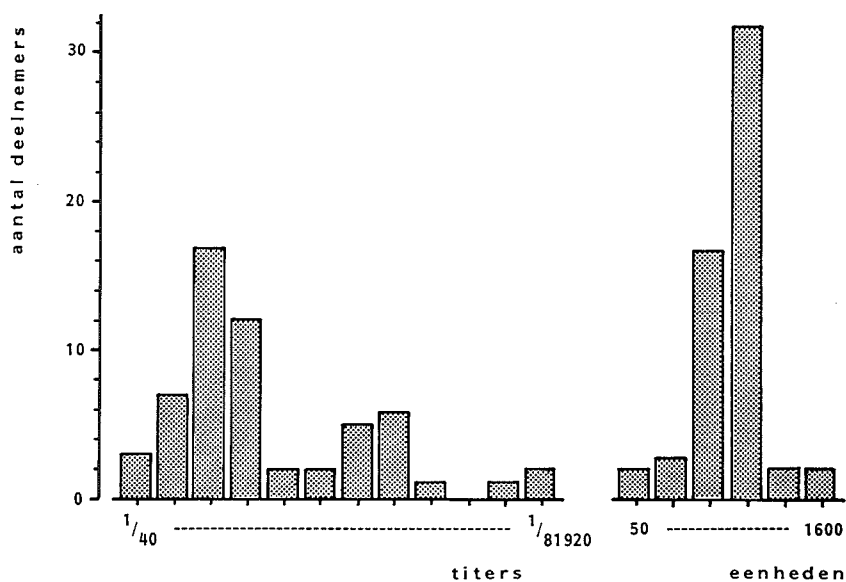
De resultaten van deze proefronde overtuigden de werkgroep Standaardisatie Reumaserologie van het belang van de invoering van een referentieserumpreparaat als een eerste stap naar een verbetering van de vergelijkbaarheid van serologische bepalingen. Derhalve werd door het bestuur van Stichting Relares overgegaan tot het ter beschikking stellen van het Nederlands Referentieserumpreparaat voor de bepaling van Reumafactoren en Antiperinucleaire Factoren.

Tabel XI.13 De variantie tussen laboratoria in verhouding tot de variantie binnen laboratoria vóór en na aflezen op het referentieserum (grote proefronde).

test	aantal laboratoria	vóór standaarddisatie		na standaarddisatie	
		F	p	F	p
Waalser-Rosetest	30	31,3	< 0,01	6,4	< 0,01
		53,1	< 0,01	5,5	< 0,01
		30,2	< 0,01	5,1	< 0,01
Latexfixatietest	30	154,5	< 0,01	4,6	< 0,01
		137,7	< 0,01	6,4	< 0,01
		159,2	< 0,01	2,5	0,01 < p < 0,05
IgM-RF bepaling (IFT)	7	9,8	< 0,01	10,2	< 0,01
APF-bepaling	11	55,0	< 0,01	8,3	< 0,01

Tabel XI.14 Verandering van de F-waarde na standaardisatie ten opzichte van de F-waarde voor standaardisatie (grote proefronde).

	F	p
Waalser-Rosetest	5,48	< 0,01
	12,67	< 0,01
	7,21	< 0,01
Latexfixatietest	41,75	< 0,01
	25,27	< 0,01
	9,27	< 0,01
IgM-RF (IFT)	1,04	> 0,25
APF	7,39	< 0,01



Figuur XI.1 Resultaten van de bepaling van RF met behulp van de latextest van één serum door 29 laboratoria in duplo, voor en na standaardisatie met een referentieserumpreparaat.

HOOFDSTUK XII

CONCLUSIES EN DISCUSSIE

Resultaten van klinisch laboratoriumonderzoek kunnen belangrijke consequenties hebben: ze spelen veelal een rol in de differentiaal diagnostiek en bepalen daardoor mede de gevolgen van een diagnose voor de patiënt. Bij de diagnostiek van reumatische aandoeningen vervullen vooral de reumaserologische tests deze rol, zoals de bepaling van reumafactoren (RF), de antiperinucleaire factor (APF), en antinucleaire antistoffen (ANA).

RF en APF zijn antistoffen die in een hoog percentage voorkomen bij patiënten met reumatoïde artritis (RA).

Zowel RF als APF zijn auto-antistoffen: RF zijn immuunglobulinen welke zijn gericht tegen het Fc-gedeelte van IgG-immuunglobulinen. APF zijn antistoffen die zijn gericht tegen keratohyaliene granula van wangslimvliescellen. Deze auto-antistoffen kunnen van zowel de IgM-, als de IgG- en de IgA-klasse zijn.

De precieze rol van de bepaling van RF en APF in de diagnostiek van RA is echter niet bekend. De sensitiviteit, specificiteit en predictieve waarde in verschillende epidemiologische en klinische situaties is onbekend. Wel is bekend dat het percentage patiënten dat in één of meer van deze tests positief reageert, verschillend is al naar gelang de selectie van patiënten. Daarnaast is gebleken dat een verhoogde specificiteit wordt verkregen bij gebruik van meerdere RF-tests (71, 95). Ook is bekend dat niet alleen een reactie boven of onder een grenstiter van belang is, maar ook de hoogte van de uitslag.

Ofschoon de bepaling van RF in het geheel van de behandeling en begeleiding een kleine rol speelt, zou het waardevol kunnen zijn om bovenstaande eigenschappen van de verschillende RF-tests en de APF-test te onderzoeken ten behoeve van de protocollaire geneeskunde. Het is van belang om de arts uitsluitend te voorzien van informatie welke een wezenlijke bijdrage vormt aan de diagnostiek en de behandeling van de patiënt en alle overbodige informatie te vermijden.

Er zijn verschillende methodes om RF en APF aan te tonen. In de jaren veertig en vijftig zijn er twee bepalingen ontwikkeld die heden ten dage nog de meest gebruikelijke zijn om RF aan te tonen, de Waaler-Rosetest en de latexfixatietest. Beide tonen vooral IgM-RF aan welke door hun pentamere opbouw met gammaglobuline bedekte cellen of deeltjes doen samenklonteren. Beide tests berusten op het zichtbaar maken van deze samenklontering. Een essentieel verschil tussen deze tests is het antigeen voor de reumafactor: in de WR-test is dit een konijnegammaglobuline waarmee een schape- of menselijke erythrocyt specifiek is gesensibiliseerd, in de LFT is dit een humaan gammaglobuline dat specifiek op een latexpartikeltje is gebonden. Naast deze tests zijn later

nieuwe technieken ontwikkeld: met behulp van fluorescerende anti-humane-antilichamen kunnen klassespecifieke antilichamen worden aangetoond. Ook de APF wordt met behulp van de immunofluorescentie-techniek aangetoond. Daarnaast is vooral de enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) voor RF in opmars gekomen.

De resultaten van serologische tests waartoe ook bovenstaande tests behoren, zijn veelal slecht vergelijkbaar. De oorzaken hiervan moeten vooral worden gezocht in de complexiteit van de bepalingen, de subjectiviteit bij de beoordeling van de meeste van deze tests en de diversiteit van de herkomst van de reagentia.

Een verbetering van de vergelijkbaarheid is noodzakelijk voor de patiëntenzorg en voor het wetenschappelijk reumaonderzoek. De Stichting Referentie Laboratorium Reumaserologie en de onder haar auspiciën werk Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie hebben zich ondermeer de standaardisatie van deze reumaserologische bepalingen ten doel gesteld.

Om een inzicht te krijgen in de omvang en de praktijk van de reumaserologie in Nederland is door deze werkgroep een enquête gehouden onder alle medische laboratoria in ons land. Hieruit is gebleken dat ongeveer honderd laboratoria in Nederland zich met de reumaserologie bezig houden. De mate waarin is binnen deze groep zeer uiteenlopend: er zijn laboratoria die jaarlijks nog geen 500 tests en slechts één bepaling uitvoeren, anderen houden zich intensiever met de reumaserologie bezig en kennen diverse bepalingsmethoden. Het zijn met name de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid en het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam waar de meeste ervaring met de reumaserologie bestaat.

De Waaler-Rosetest en de latexfixatietest zijn de meest gebruikte technieken, in Nederland worden hiervan respectievelijk 160.000 en 200.000 per jaar uitgevoerd. Wanneer het percentage herhalingen hiervan wordt afgetrokken komt men op een schatting van 140.000 WR-tests, dat wil zeggen één bepaling per 100 inwoners per jaar en 169.000 latexfixatietests, één bepaling per 85 inwoners per jaar. Het aantal nieuw gevonden positieve WR-tests, respectievelijk LF-tests zou globaal 16.000 en 21.000 per jaar bedragen.

Uit onderzoek dat in de zestiger jaren in een aantal wijken in Rotterdam is uitgevoerd, is naar voren gekomen dat de gemiddelde ziekteduur van RA 10 jaar is, ofwel de incidentie bedraagt 10% van de prevalentie (96). Dit betekent dat in Nederland er jaarlijks 11.000 nieuwe RA-patiënten bijkomen. Hiervan is 20-40% (2200-4400 patiënten) seropositief. Wanneer een aantal van 140.000 WR-tests per jaar wordt uitgevoerd zal maximaal 2 tot 3% hiervan nieuwe, seropositieve RA-patiënten betreffen. Bij een aantal van 16.000 positieve bepalingen zullen de overige 12.000-14.000 positieve uitslagen een deel van de overige seropositieve RA-patiënten betreffen of vals-positief zijn (patiënten met gewrichtsklachten die geen RA hebben). Wanneer van alle RA-patiënten in Nederland (110.000) eens per drie jaar een RF-bepaling wordt verricht, zal dit bij een percentage van 20 à 40% seropositiviteit 7.000-15.000 positieve uitslagen geven.

Van de 124.000 negatieve uitslagen zullen in deze situatie ten

hoogste 30.000 seronegatieve RA-patiënten betreffen; de overige (bijna 100.000) WR-bepalingen zullen dan waarschijnlijk patiënten met gewrichtskachten betreffen zonder RA.

Voor de LFT gelden bij benadering dezelfde getallen; het aantal negatieve testuitslagen wordt voor veruit het belangrijkste deel gevormd door aanvragen voor patiënten zonder RA.)

Al deze getallen moeten wel met enige omzichtigheid worden gehanteerd, gezien de grote onzekerheid over de juistheid van de opgegeven cijfers en de waarschijnlijkheid van selectie.

De bepaling van APF (ongeveer 80.000 per jaar) en van klasse-specifieke RF (ongeveer 20.000 per jaar) worden in Nederland slechts in een klein aantal laboratoria bepaald, respectievelijk 19 en 11.

Het feit dat slechts 2 à 3% van de RF-bepalingen met de WR-test en de LFT nieuwe seropositieve RA-patiënten betreft en dat van de negatieve testuitslagen het overgrote deel niet van RA-patiënten afkomstig is, zou tot de conclusie kunnen leiden dat een belangrijk deel van deze bepalingen overbodig is.

Een nauwkeuriger beeld van de plaats welke de bepalingen van RF en APF innemen in de besluitvorming in de geneeskunde, zou mede kunnen worden verkregen indien meer bekend zou zijn hoe de aantallen bepalingen tot stand komen: gegevens omtrent de aanvragers en hun patiënten, omtrent het aantal positieven onder de nieuwe aanvragen en onder de herhalingen. Hieruit zou naar voren kunnen komen dat het in bepaalde situaties zeer onwaarschijnlijk is dat deze tests een wezenlijke bijdrage leveren aan de diagnostiek van gewrichtsziekten.

Met de RF-en APF-serologie in Nederland is nu jaarlijks vijf miljoen gulden gemoeid.

De methodieken die bij elke test door ieder laboratorium in gebruik zijn, bleken bijna overal verschillend te zijn, behalve voor de bepaling van IgM-RF met de IFT.

Wat betreft de Waaler-Rosetest waren er verschillen zowel in de herkomst en de voorbehandeling van de erythrocyten als in de herkomst en het gebruik van de amboceptor en de behandeling en de eerste verdunning van het patiëntenserum. In vrijwel geen enkel laboratorium dat de Waaler-Rosetest doet, is de totale procedure dezelfde.

Wat betreft de latexfixatietest bleek dat door \pm 90 laboratoria 35 verschillende testprocedures werden gevolgd; er werden 12 verschillende merken genoemd en er waren ook hier verschillen in de behandeling en de eerste verdunning van het patiëntenserum.

Bij de IFT en de ELISA voor het bepalen van de IgM-RF werden nauwelijks verschillen in de testprocedure geconstateerd: het aantal laboratoria was veel kleiner; het betrof tamelijk nieuwe technieken.

Voor het bepalen van APF werden door 19 laboratoria 13 verschillende testprocedures gevolgd: per definitie bestaat hierin altijd een grote diversiteit in de herkomst van het substraat; echter ook de eisen die men stelt aan de bloedgroep van de donor zijn verschillend. Daarnaast is de herkomst van het conjugaat verschillend en de gebruikte verdunning van het patiëntenserum.

De mogelijkheden om de resultaten van deze tests beter vergelijkbaar te maken ofwel te standaardiseren, zijn het opstellen van standaardwerkvoorschriften, het aanbevelen van standaardreagentie of het invoeren van referentiesera. De laatste mogelijkheid is de best realiseerbare, omdat dit de laboratoria de meeste vrijheid laat ten aanzien van de dagelijkse uitvoeringspraktijk en van de op de markt verkrijgbare kits en reagentia. In eerdere studies was reeds aangetoond dat het aflezen aan de hand van een referentieserum de spreiding in resultaten aanzienlijk deed verminderen (85, 97). Rippey en Biesecker (98) ontkennen dit, maar vergelijken een logaritmische reeks van titers met een lineaire reeks van Internationale Eenheden. Wanneer deze reeks eveneens als logaritmische reeks in beschouwing wordt genomen, is er wel een verbetering te zien bij aflezen op een referentieserum.

Door de werkgroep Standaardisatie Reumaserologie is vervolgens een Nederlands Referentieserumpreparaat voor de bepaling van RF en APF ontwikkeld. Omdat met het oog op wetenschappelijk onderzoek ook de vergelijkbaarheid op internationale schaal dient te worden vergroot, is bij de totstandkoming van dit referentieserumpreparaat gestreefd naar de uitdrukking van de activiteit in Internationale Eenheden. Hiertoe is het geijkt op het door de WHO uitgegeven International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum (85). De werkzaamheid van het referentieserumpreparaat is uitvoerig getoetst.

Zowel in "de kleine proefronde", een onderzoeksrunde waaraan de laboratoria van de werkgroep deelnamen als in "de grote proefronde" waaraan 33 laboratoria deelnamen bleek het aflezen aan de hand van een referentieserum en het uitdrukken in I.E. per ml tot een aanzienlijke, veelal significante, vermindering te leiden van de spreiding van de resultaten. De toetsing van het referentieserumpreparaat voor de ELISA van IgM-RF is alleen binnen de WSRS verricht, doch ook hier was de verbetering significant.

Voor alle onderzochte bepalingen blijven de laboratoria onderling echter nog significant van elkaar te verschillen. Dit betekent dat slechts een eerste stap naar standaardisatie van deze tests is gezet. Een verdere verbetering van de vergelijkbaarheid zal moeten worden nagestreefd. Gezien de zeer grote diversiteit in procedures met name in de Waaler-Rosetest en in de latexfixatietest lijkt het de moeite waard om hierin naar een grotere afstemming op elkaar te streven. Een groot aantal van deze procedures wordt slechts door één of twee laboratoria gevolgd. Men kan zich afvragen of de laboratoria die slechts één van de bepalingen doen en op kleine schaal, zich in dit opzicht niet zouden moeten richten op de grotere, meer in de serologie ervaren laboratoria (veelal de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid en de laboratoria van enkele grote ziekenhuizen), of zelfs dit deel van het laboratoriumwerk zouden moeten afschaffen; voor het bereiken van een zo groot mogelijke sensitiviteit en specificiteit is het verrichten van meer dan één soort bepaling van RF of APF noodzakelijk. Een dergelijke centralisatie van laboratoriumonderzoek wordt ook elders bepleit (56), zowel om technische en economische motieven als om kwalitatieve motieven. (Er is namelijk voor deze gecompliceerde bepalingen een grote ervaring vereist). Doordat de Werkgroep een selectie heeft toegepast met

betrekking tot de laboratoria die in de grote proefronde meededen, kon in ons eigen onderzoek niet worden bekeken of de tests in grote en ervaren laboratoria beter te standaardiseren waren dan in de kleinere laboratoria. Met de uitkomsten van deze proefronde kon in deze, geselecteerde groep geen relatie worden aangetoond tussen het aantal jaarlijks verrichte bepalingen en de mate waarin de testuitslagen in deze ronde afweken van de mediaan van alle uitslagen.

Wel blijkt uit de enquête een relatie tussen de grootte van het laboratorium en het wel of niet uittitreren van de LFT: de mediaan van het aantal tests in laboratoria die wel uittitreren is 2600 tests per jaar, in laboratoria die niet uittitreren is deze 1000 bepalingen per jaar. De laatste groep bevat veel laboratoria die van de besproken tests uitsluitend RF met de LFT bepalen.

Voor de medische laboratoria in Nederland bestaat nu de mogelijkheid om de resultaten van de semikwantitatieve bepalingen van RF met behulp van de Waaler-Rosetest, de latexfixatietest, de IFT en de ELISA, en van APF in I.E. per ml weer te geven.

De beschikbaarheid van het referentieserumpreparaat voor RF en APF verbetert ook de mogelijkheden voor kwaliteitsbewaking van deze bepalingen. Wanneer in een onderzoeksronde door meerdere laboratoria enkele serummonsters worden bepaald, kunnen de verschillen in uitslagen van dezelfde serummonsters welke in I.E. per ml zijn uitgedrukt een aanwijzing zijn voor kwaliteitsverschillen tussen deze laboratoria. Door het aflezen op een referentieserumpreparaat zijn immers de verschillen welke worden veroorzaakt door de bepalingsmethodiek, zeer sterk verminderd. Anderzijds is het mogelijk om de verschillende fabrikaten van kits en reagentia op dit gebied aan een vergelijkend onderzoek te onderwerpen, waarbij het referentieserumpreparaat de variabele factor van de subjectieve beoordeling vermindert.

De invoering van de weergave in I.E. per ml in plaats van in titers blijkt in de praktijk geen problemen te geven. Daar waar men gewend is bepaalde titers als grenstiter te hanteren dient het aantal I.E. per ml dat de grens tussen positief en negatief aangeeft, voor de eigen patiëntenpopulatie te worden vastgesteld. Zowel de laboratoriumhoofden als de reumatologen zijn door de WSRS uitvoerig op de hoogte gebracht van deze wijziging en van de noodzaak hiertoe. Daarnaast zijn ook de overige betrokkenen middels een brief ingelicht. Niettemin is er een krachtige stimulans nodig om het gebruik van het referentieserumpreparaat en de weergave in I.E. per ml als eerste stap naar standaardisatie voortdurend en in alle laboratoria vanzelfsprekend te maken.

In publicaties van wetenschappelijk onderzoek waarbij de reumaserologie is betrokken, zou het weergeven van uitslagen die optimaal vergelijkbaar zijn, vanzelfsprekend moeten zijn. Echter ook in internationale medische tijdschriften worden reumaserologische bepalingen meestal in titers opgegeven. Men realiseert zich kennelijk nog onvoldoende hoe uiteenlopend de uitslagen van één serum zijn wanneer titers met reagentia van verschillende herkomst en met verschillende methodieken in verschillende laboratoria worden bepaald. Nu de mogelijkheid tot standaardisatie bestaat, zou het gebruik hiervan zowel op het gebied van de patiëntenzorg als op het gebied van het wetenschappelijk

onderzoek sterk gestimuleerd dienen te worden. Ook hierin ligt een taak voor de Stichting Relares. Tesamen met de betrokken wetenschappelijke beroepsverenigingen zou zij herhaalde malen hierop moeten terugkomen in tijdschriften, met brochures en op de wetenschappelijke vergaderingen. De Commissie voor Reumaresearch zou hierin een rol kunnen spelen, omdat zij veelal projectvoorstellen voor wetenschappelijk onderzoek vóór de aanvang onder ogen krijgt. Deze acties van de Stichting Relares en de Commissie voor Reumaonderzoek zouden ertoe moeten leiden dat in Nederlandse publicaties van wetenschappelijk onderzoek waarbij reumaserologische bepalingen zijn betrokken, deze in I.E. per ml zijn uitgedrukt. De Stichting Relares zou in samenwerking met de ECCLS en de IUIS druk moeten uitoefenen op de redacties van medisch wetenschappelijke tijdschriften om aan dergelijke publicaties de eis te stellen dat resultaten van reumaserologische bepalingen vergelijkbaar dienen te zijn en derhalve in I.E. per ml moeten worden aangegeven.

Ten aanzien van de patiëntenzorg behoort de standaardisatie te worden opgenomen in de protocollaire geneeskunde. Dit zou in de toekomst zelfs kunnen leiden tot een verplichting voor het gebruik van een referentieserum, wanneer ziekenfondsen en ziektekostenverzekeraars hun vergoedingen mochten afstemmen op de protocollen voor de verschillende ziektebeelden. Het is de taak van de Stichting Relares om de betrokkenen nu reeds het belang van standaardisatie van reumaserologie te doen inzien.

Na het ontwikkelen van het Nederlands Referentieserumpreparaat voor de bepaling van RF en APF behoren de Stichting en de Werkgroep Standaardisatie Reumaserologie een verdere verbetering van de vergelijkbaarheid van deze bepalingen na te streven. Dit zal meer moeite kosten omdat een ingreep in de laboratoria zelf, in de vorm van aanbevelingen voor testprocedures of in de vorm van adviezen over handhaven of opheffen van dit onderdeel van het laboratoriumonderzoek, noodzakelijk zal zijn. Daarnaast is onderzoek naar de kwaliteit van de reagentia noodzakelijk.

Wanneer op deze wijze standaardisatie van de RF- en APF-bepalingen bereikt is, kunnen de activiteiten van de werkgroep op dit gebied worden beperkt tot een regelmatige controle van de kwaliteit en de stabiliteit van het Nederlandse Referentieserumpreparaat voor RF en APF en van de kwaliteit van de kits en reagentia op dit gebied. Daarnaast dienen in samenwerking met de betrokken beroepsverenigingen, kwaliteitsrondes te worden georganiseerd, bijvoorbeeld jaarlijks, waarbij alle laboratoria die zich met de reumaserologie bezighouden, een aantal geselecteerde patiëntensera met deze bepalingen onderzoeken. Op deze wijze kunnen blijvend goed gestandaardiseerde testuitslagen verkregen worden.

SAMENVATTING

Dit proefschrift gaat over de Commissie voor Reumaonderzoek TNO (CR) en haar functioneren; twee van de belangrijkste activiteiten van deze commissie, de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten (SDR) en de Standaardisatie van de Reumaserologie worden in de delen A (hoofdstuk III tot en met VII) en B (hoofdstuk VIII tot en met XII) besproken.

De CR is in 1971 door de Raad voor Gezondheidsresearch TNO (RGR) in het leven geroepen en heeft tot taak het wetenschappelijk reumaonderzoek in Nederland te coördineren en te stimuleren. De activiteiten, welke in de loop der jaren door de CR zijn ondernomen (hoofdstuk II) hebben een wisselend succes gehad. Een visie van de commissie op het reumaonderzoek in Nederland, waarom verschillende instanties, die macht hebben om onderzoek te stimuleren (ministerie, NVRB, politici), gevraagd hebben, komt slechts moeizaam tot stand. Een dergelijke visie welke steeds wordt aangepast aan de ontwikkelingen in binnen- en buitenland en van waaruit door de commissie zelf concrete activiteiten worden ondernomen, zoals het coördineren van onderzoekingen, het zelf formuleren van onderzoeksvragen en het initiëren van onderzoek zal in de toekomst een van de belangrijkste bestaansgronden van de CR kunnen worden, indien tenminste ook de mogelijkheden voor de uitvoering van deze activiteiten worden verschaft.

De beoordeling van onderzoeksprojecten heeft zich in de loop der jaren sterk verbeterd en de NVRB, de belangrijkste financier van het reumaonderzoek, volgt in het algemeen de adviezen van de commissie hierover. De relatie tussen de NVRB en de CR dient echter formeel te worden vastgelegd.

De coördinatie van het geneesmiddelenonderzoek is daarentegen niet van de grond gekomen: de belangen van fabrikanten en van reumatologen verzetten zich teveel hiertegen.

Een vergrote bijdrage aan de landelijke registratie van bijwerkingen van geneesmiddelenonderzoek is evenmin tot stand gekomen; wel is door enkele grote reumatologische centra op initiatief van de CR bijgedragen aan de bijwerkingenregistratie van Levamisole en van cytostatica.

De Commissie Reuma Publiciteit (CRP) heeft gedurende enkele jaren een weinig vruchtbaar leven geleid: er waren onvoldoende mogelijkheden op journalistiek gebied om haar taak te vervullen.

Een inventarisatie van het reumaonderzoek in Nederland is tweemaal verricht. Voor de ontwikkeling van een visie is een regelmatige herhaling hiervan noodzakelijk.

Aan enkele projecten, die zich over meerdere centra uitstrekken, is door de CR een bijdrage geleverd, meestal in de vorm van het verstrekken van gegevens uit de SDR.

De Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten is door de CR tot stand gebracht om over een groot patiëntenbestand voor diverse vormen van wetenschappelijk onderzoek te kunnen beschikken. Een dergelijk bestand kan daarnaast een inzicht geven in de patiëntenpopulatie van de reumatoloog.

De registratieresultaten (hoofdstuk IV) uit de jaren 1978 tot en met 1984 geven aan dat van de totale geregistreerde patiëntenpopulatie de samenstelling met betrekking tot leeftijd, geslacht en diagnose slechts weinig verandert, ondanks het feit dat de deelnemende reumatologische centra niet steeds dezelfde waren. Alleen in 1978 is een relatief hoog percentage patiënten met reumatoïde artritis geregistreerd, (waarschijnlijk ten gevolge van het feit dat in dit eerste registratiejaar vrijwel alle deelnemers de prevalentie registreerden) en is in 1984 het percentage patiënten met artrositis of met een diagnose uit de groep weke delen-reuma gedaald (vanwege het wegvallen van de deelname van het Amsterdamse Jan van Breemeninstituut, een zeer groot reumatologisch centrum met van oudsher een relatief groot aantal patiënten met deze diagnoses).

Van de nieuwe patiënten, die bij de aan de registratie deelnemende reumatologen komen, heeft ongeveer 22% reumatoïde artritis; 9% van de mannen en 2% van de vrouwen spondylitis ankylopoietica en 1 à 2% één van de bindweefselziekten. Artrositis wordt bij een groot aantal patiënten gezien (ongeveer 20% van de diagnoses bij mannen en 33% van de diagnoses bij vrouwen) evenals aandoeningen van de weke delen (ongeveer 25% van de diagnoses bij mannen en vrouwen). De klachten van de weke delen zijn voornamelijk in de schouder en in de lage rug gelokaliseerd. Bij ongeveer 7% van de patiënten wordt geen reumatologische diagnose gesteld.

Tussen de deelnemende centra bestaan echter zeer grote verschillen in de samenstelling van de patiëntengroepen. Niet alle centra registreren op dezelfde wijze: soms worden jaarlijks alle patiënten geregistreerd, soms alleen de nieuwe. Uiteraard is ook de selectie van de patiënten bij de diverse reumatologische centra verschillend. Tot slot kunnen aan deze verschillen in patiëntenpopulaties fouten in de registratie bijgedragen hebben: de volledigheid en de validiteit van de diagnostiek en van de registratie kunnen onvoldoende zijn. De gebruiksmogelijkheden van de SDR worden door alle bovenstaande aspecten bepaald. Getracht is om deze te inventariseren en te onderzoeken (hoofdstuk V en VI).

Hiertoe is eenmaal aan de registrerende reumatologen een euquete voorgelegd waarin aan henzelf werd gevraagd om verklaringen voor deze verschillen te vinden. Deze bleken deels samen te hangen met een speciale belangstelling voor een bepaalde ziekte of een zekere selectie van de patiënten, voor een deel konden geen verklaringen worden gegeven.

Een onderzoek naar de volledigheid en de validiteit kon in drie centra worden uitgevoerd. De volledigheid was in één van deze drie bijna 100%, hetgeen verklaard kan worden uit het feit dat de eigen

medische registratie als referentieregistratie gold; de gegevens ten behoeve van de SDR werden hiervan direct gecopiëerd. In de andere centra was de volledigheid ongeveer 65% en 40% (in dit centrum door een namelding verhoogd tot 80%).

De validiteit van de registratie bleek verre van ideaal: in twee centra kwam bij slechts iets meer dan de helft van de geregistreeerde patiënten de diagnoses overeen met de diagnoses van de referentieregistratie. In veel gevallen kon de oorzaak van deze discrepantie niet worden aangegeven. In het centrum waarvan de SDR een copie was van de referentieregistratie was de validiteit uiteraard veel beter.

De validiteit van de diagnostiek is onderzocht voor een groep patiënten met reumatoïde artritis en met spondylitis ankylopoietica. Voor 75% van de patiënten met reumatoïde artritis blijkt dat het aantal criteria overeenkomt met de benaming. Het onderzoek naar de validiteit van spondylitis ankylopoietica leverde problemen op met betrekking tot de onvoldoende duidelijk omschreven criteria zowel als tot de onvoldoende beschrijving van de klachten en röntgenfoto's. Van ongeveer 60% van de patiënten kon worden vastgesteld dat zij aan de voor de diagnose vereiste criteria voldeden.

Uit een enquête aan zowel registrerende als niet-registrerende reumatologen, aan reumaonderzoekers en aan andere mogelijke belanghebbenden betreffende de reumaregistratie komt naar voren dat voor het gebruik voor wetenschappelijk onderzoek de registratie van alleen een diagnose te summier is. Onderzoekers zien graag een uitbreiding met laboratorium- en therapiegegevens. De reumatologen die registreren blijken vooral het inzicht dat zij door het jaarlijks overzicht krijgen in hun eigen praktijk in vergelijking tot andere praktijken, te waarderen.

Op grond van bovenstaande resultaten wordt gesteld dat de kwaliteit van de SDR nog lang niet voldoende is (hoofdstuk VII). Er worden een aantal voorstellen tot verbetering en uitbreiding gedaan. Er wordt bovendien vastgesteld dat een regelmatige toetsing van de registratie dient plaats te vinden, waaraan alle deelnemende centra zich dienen te onderwerpen. De invoering van deze verbetering in een omschreven regio in ons land, waar een volledige deelname van alle in dit gebied werkzame reumatologen gerealiseerd zou kunnen worden, zou de registratie eveneens een grotere epidemiologische waarde kunnen geven.

Tot slot is het duidelijk dat er een financiële basis voor een dergelijke activiteit dient te komen. Aansluiting bij een grotere instelling op dit gebied, de Stichting Informatie Centrum voor de Gezondheidszorg, zou de registratie een betere infrastructurele onderbouwing kunnen geven.

De standaardisatie van de reumaserologie vormt het tweede deel van het proefschrift.

Het blijkt dat de tests voor de bepaling van reumafactoren (RF) en antiperinucleaire factoren (APF) vanwege de complexiteit van de bepalingen, de diversiteit van de herkomst van de reagentia en de subjectiviteit van de beoordeling veelal slecht vergelijkbaar zijn (hoofdstuk VIII). Standaardisatie van deze tests is daarom noodzakelijk. De methode welke hiertoe het beste te realiseren is is de ontwikkeling van nationale

referentiesera, geijkt op het RA-referentieserum van de WHO.

Om een inzicht te krijgen waar en op welke wijze de reumaserologie wordt uitgevoerd zijn de laboratoriumhoofden van alle ziekenhuizen, de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid, huisartsenlaboratoria en andere laboratoria in de gezondheidszorg geënquêteerd. Op deze wijze kon de reumaserologie in Nederland in kaart worden gebracht (hoofdstuk X).

In ons land verrichten 106 laboratoria reumaserologische bepalingen. Het zijn vooral de streeklaboratoria waar de meeste van de betreffende tests worden uitgevoerd. Uit de enquête blijkt dat deze tests op zeer veel verschillende manieren worden uitgevoerd. Vrijwel alle stappen in de procedures van de tests kennen verschillende variaties. De Waaler-Rosetest wordt in vrijwel alle laboratoria op een andere manier uitgevoerd. Voor de latexfixatietest worden 12 verschillende fabrikanten van latex of van testkits genoemd, waarna ook tussen laboratoria die dezelfde latex gebruiken nog verschillen in de testprocedure blijken te bestaan. Ten tijde van de enquête werden klassenspecifieke RF slecht in een klein aantal laboratoria onderzocht.

De procedure voor bepaling van APF bleek slechts in vier laboratoria gelijk, daarnaast werden er in elf andere laboratoria steeds in diverse stappen verschillen ontdekt.

Jaarlijks worden ongeveer 160.000 WR-tests, 200.000 LFT, 23.000 bepalingen van klassepecifieke RF verricht en 74.000 APF-tests. Voor de WR en de LFT betreffen het grootste deel van deze aanvragen waarschijnlijk patiënten met gewrichtsklachten zonder RA. Slechts ongeveer 2% van deze tests betreffen nieuwe, seropositieve RA-patiënten.

Nadat enkele vergelijkende onderzoeken binnen de WSRS waren gedaan waarbij werd bekeken of een referentiepreparaat kan leiden tot een verbetering van de vergelijkbaarheid van reumaserologische bepalingen, werd een serumpool van RA-patiënten vervaardigd. Na ijking op het RA-referentiepreparaat van de WHO werd vastgesteld dat dit voorgestelde Nederlandse referentieserumpreparaat na oplossen in de bepaling van RF met behulp van de LFT, van IgM-RF met behulp van de IFT en de ELISA (zowel op een substraat van konijne als van humane gammaglobulinen) 200 I.E. per ml. bevat en in de bepaling van RF met behulp van de Waaler-Rosetest 400 I.E. per ml.

In de bepaling van APF bevat het referentieserumpreparaat eveneens 200 I.E. per ml. Het preparaat bleek in drooggevroren vorm voldoende stabiliteit te bevatten om enige tientallen jaren bij -20°C of 4°C te kunnen worden bewaard.

In een onderzoek, eerst met de leden van de werkgroep, later met 33 laboratoria die met behulp van de enquête waren geselecteerd, is bekeken of dit Nederlandse Referentieserumpreparaat leidt tot een verbetering van de vergelijkbaarheid. De resultaten geven aan dat voor alle bepalingen deze verbetert: de verbetering is voor de Waaler-Rosetest, de latexfixatietest, de IgM-RF-bepaling met behulp van de ELISA en de APF-test significant. Na standaardisatie blijven de uitslagen, hoewel aanzienlijk meer vergelijkbaar, tussen de laboratoria echter significant van elkaar verschillen, behalve in de IgM-RF-bepaling met behulp van de ELISA op een substraat van konijne-IgG (hoofdstuk XI).

Op grond van deze resultaten wordt geconcludeerd dat alleen met het aflezen op een referentieserumpreparaat onvoldoende wordt gestandaardiseerd (hoofdstuk XII). Om tot een goede vergelijkbaarheid te komen, dienen meer maatregelen genomen te worden. Gezien de diversiteit in procedures in de verschillende tests lijkt het noodzakelijk om deze meer op elkaar af te stemmen. Men kan zich afvragen of een aantal laboratoria dat nu slechts één van de RF-bepalingen doet en voor wie de reumaserologie slechts een zeer gering onderdeel is van de laboratoriumactiviteiten, deze taak niet zou kunnen afstoten naar bijvoorbeeld de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid of een van de ziekenhuislaboratoria met een grote en brede ervaring op dit gebied.

Daarnaast is onderzoek naar de kwaliteit van de diverse kits en reagentia op dit gebied noodzakelijk.

Desalniettemin is met de ontwikkeling van het Nederlands Referentieserumpreparaat voor de bepaling van Reumafactoren een belangrijke eerste stap gezet. Het is daarom noodzakelijk dat het gebruik hiervan sterk wordt gestimuleerd en waar dit mogelijk is, een dringend verzoek wordt gedaan om uitslagen van reumaserologische bepalingen: zowel ten behoeve van de patiëntenzorg als in wetenschappelijke publikaties, uit te drukken in Internationale Eenheden.

SUMMARY

This thesis deals with the Rheumatic Diseases Research Committee (CR) of the Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO) with special emphasis on the functioning of this committee as well as two of its most important activities: the Standard Diagnosis Register of Rheumatic Diseases (SDR) and the Standardization of Rheumatoid Serology. These two projects are described in parts A (chapters III to VII) and B (chapters VIII to XII), respectively.

The CR was established by the TNO Council for Medical Research in 1971 to coordinate and stimulate research into rheumatic diseases in the Netherlands.

The activities of the CR in the past have not been equally successful (chapter II). Although several organizations with some influence (financial, political) in this field have asked the Committee to develop its own policy on research in rheumatic diseases, the formulation of such views has proven to be exceedingly difficult. Once developed, this policy will have to be adapted regularly to scientific developments at the national and international level; it can also serve as the basis for concrete projects to be undertaken by the CR itself such as the coordination of multi-centre studies, formulation of research problems and the initiation of studies. In the future therefore such a policy could become one of the most important reasons for the continued existence of the CR, provided of course that the means required to carry out these activities are available.

An essential task of the CR is the evaluation of research projects submitted by investigators who have requested a grant. As a rule the Dutch League against Rheumatism (NVRB), the most important source of financial support for this research, follows the recommendations of the Committee.

However, a more formal relationship between the NVRB and the CR has to be established.

The coordination of drug research was not a success, in spite of the efforts of the Committee; both the pharmaceutical industries and the individual rheumatologists believed it to be against their better interests. A greater contribution to the National Register of the Side Effects of Drugs has also not been achieved. On the international scale, the support of the CR for a study of the side effects of levamisole and cytostatic drugs was more successful.

The Public Relations Committee for Rheumatism (CRP) led a short and fruitless life: journalistic opportunities were nearly absent.

Surveys of all the research projects in the field of rheumatic

diseases in the Netherlands were completed in 1971 and 1981. If the Committee's views on rheumatic research are to remain actual regular surveys are necessary.

Finally the CR has contributed to several research projects involving a number of centres, mostly by providing data from the SDR. The Standard Diagnosis Register of Rheumatic Diseases was set up by the CR in order to have large patient series available for different fields of research. Furthermore, such a register can offer insight into the patient population of the rheumatologists in the Netherlands.

An evaluation of the SDR data (chapter IV) collected between 1978 and 1984 shows that the composition of the patient population did not change much in the course of this period, although the participating rheumatological centres were not always the same. However in 1978 the percentage patients with rheumatoid arthritis was much higher than in later years. This is probably attributable to the fact that in this first year nearly all centres registered prevalent cases. In subsequent years some centres registered prevalent and others incident cases.

In 1984 the percentage patients with arthrosis or one of the soft tissue rheumatisms diminished, because a very large rheumatological centre in Amsterdam withdrew from the SDR; many patients with these conditions attended this clinic because until recently, most patients were not required to show a letter from a referring physician.

Of the new patients that visited a participating rheumatologist for the first time 22% had rheumatoid arthritis; 9% of the men and 2% of the women had ankylosing spondylitis and 1 à 2% had one of the connective tissue diseases.

A large proportion of the patients had arthrosis (about 20% of all diagnoses established for men and 33% of all diagnoses established for women) or soft tissue rheumatism (about 25% of the diagnoses established for men and women). Soft tissue rheumatism, as it is encountered in the outpatient clinic, is localized especially in the shoulder and the lower back.

In about 7% of the registered cases no rheumatological disease could be diagnosed.

Very large differences in the composition of the patient population exist between the registration centres. Some of the centres registered every patient once a year (prevalence), other centres only the new patients (incidence). Understandably, the selection of patients who visit the rheumatologist is not the same for every rheumatological centre.

Finally also errors in the register itself may have contributed to the large differences in the distribution of rheumatological diagnoses between the centres: the completeness and validity of both the register and the diagnostic process can be inadequate. The possibilities for use of the SDR are determined by all of these aspects. We attempted to inventory and investigate them (chapters V and VI).

The participating rheumatologists were asked to complete a questionnaire on these differences. It seemed that partly they could be attributed to the fact that some physicians have a special interest in one of the rheumatic diseases or attract a certain type of patient; but a complete explanation for the differences could not be found.

A study of the completeness and validity was carried out in three centres. For one of these centres the completeness was nearly 100%, which can be explained by the fact that the medical register of the hospital in which this centre is located was the reference register; every year the data for the SDR are copied and sent to the SDR. The completeness for the other two centres was 65% and 40% (for the last centre this figure increased later to 80% after a number of forgotten forms were sent in).

The validity of the register was far from ideal. We compared the diagnoses in the SDR with the reference diagnoses (the diagnoses in the medical register of the hospital or, in the absence of such a register, the diagnosis in the letter from the rheumatologist to the general practitioner at the time of registration). For two centres the diagnoses in the SDR and in the reference register were the same in only 54 per cent of the cases. In many cases the cause of this discrepancy could not be found. For the centre whose SDR data was a direct copy of the hospital medical register, the validity was much better, of course, although it was not 100%.

The validity of the diagnostic process was studied using a group of patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis. The designation of possible, probable or definite and classic rheumatoid arthritis was correct in 75% of the cases. The study of the validity of the diagnosis ankylosing spondylitis was more difficult because of the indistinctness of both the diagnostic criteria and the description of the complaints and symptoms of the patient as well as the X-rays of the sacroiliacal joint. In about 60% of the cases it seemed that the patient fulfilled the criteria for ankylosing spondylitis.

From a questionnaire on the SDR sent to participating and non-participating rheumatologists as well as those involved in research projects and other possibly interested persons, we learned that registration of the diagnosis only is too limited for scientific research. Investigators would prefer to extend the registered data to include laboratory and therapeutic data in particular.

The participating rheumatologists themselves find the register useful especially because the yearly analysis of the data gives them an insight into the composition of their patient population in comparison with that of other rheumatologists.

The conclusion (chapter VII) is that the quality of the SDR is not satisfactory. Some proposals for improvement of the register are made. The quality of the register must be monitored regularly by testing the completeness and validity in all of the participating rheumatological centres.

The introduction of these improvements in one defined area and complete participation of all rheumatologists in this area would increase the epidemiological value of the register. Finally it is clear that a financial basis for such a register is needed. This could be reached by joining a large institution in this field, the Foundation Information Centre for the Health Services.

The standardization of rheumatoid serology forms the second part of this thesis.

It appeared that the results of tests for the determination of rheumatoid factors and antiperinuclear factors cannot be compared because they are exceedingly complex, the source of the reagents varies considerably and interpretation of the results is subjective (chapter VIII). For this reason standardization of these tests is necessary.

The method that is most likely to be realized is the development of national reference sera, calibrated against the RA reference serum of the WHO. To gain an insight into where and how rheumatoid serology is performed a questionnaire was sent to all medical laboratories in the Netherlands: hospital laboratories, the Regional Laboratories of the Public Health Service, laboratories for general practitioners and others. In this way rheumatoid serology in the Netherlands could be mapped (chapter X). In the Netherlands 106 laboratories perform rheumatoid serology tests; the Regional Laboratories do the most. It appears from the inquiry that the procedures for these tests differ markedly from one laboratory to the next. In almost every laboratory the Waaler-Rose test was performed in a different way. For the latex fixation test 12 different test systems were mentioned in the inquiry and many procedural differences were observed.

Ig-specific rheumatoid factors were determined in only a few laboratories at the time of the inquiry. In addition the test for determination of antiperinuclear factor (APF) was carried out differently in most laboratories.

Yearly about 160,000 Waaler-Rose tests, 200,000 latex fixation tests, 23,000 class-specific RF determinations and 74,000 APF determinations are performed. For the WR and LF tests it seems that most of the determinations are carried out for patients with complaints of the joints without RA. Only about 2% of these tests are done for new, seropositive RA-patients.

The Working Group carried out some studies in which they compared the results of the RF determinations obtained in various laboratories. These studies showed that the use of a reference preparation improved the agreement between results. Therefore the Working Group decided to produce a national reference preparation. A pool of serum from rheumatoid arthritis patients was collected and freeze-dried. This serum pool was calibrated against the Rheumatoid Arthritis Reference Preparation of the WHO; after dissolving it was found to contain 200 I.U./ml. when RF are determined by means of the latex fixation test and IgM-RF by means of the IFT and the ELISA and 400 I.U./ml. when RF are determined by means of the Waaler-Rose test. For the determination of APF the reference serum also contained 200 I.U./ml. The freeze-dried preparation proved to be stable over a long period at -20°C and $+4^{\circ}\text{C}$.

In a small (6 laboratories) and later a large (33 laboratories) group we studied the effects of this Reference Preparation on the agreement of the RF and APF determinations.

The results showed that agreement improved considerably: for the Waaler-Rose test, the latex fixation test, the determination of IgM-RF

with the ELISA and the determination of APF this improvement was significant.

However, after standardization against the reference serum the differences between laboratories remained significant, except for the determination of IgM-RF with the ELISA on a substrate of rabbit-IgG (chapter XI).

The conclusions of this attempt to standardize rheumatoid serology are discussed in chapter XII. The introduction of a reference preparation alone is not sufficient to achieve standardization. To obtain better agreement, more measures are needed. In view of the large variations in the test procedures it is necessary to reach standardization in this respect too. One can also wonder whether laboratories that use only one test system on a small scale might not better refer these analyses to laboratories with more experience in this field, such as the Regional Laboratories. In addition an investigation of the quality of the diverse kits and reagents used for rheumatoid serology should be carried out.

Nevertheless the development of the Netherlands Reference Serum Preparation for the determination of rheumatoid factors and the anti-perinuclear factor is an important step towards standardization. Therefore, the use of this preparation should be stimulated and, when possible, the results of such determinations, whether for medical treatment or for scientific investigation, should be expressed in International Units.

LITERATUUR

1. Besluit instelling door TNO van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO, Den Haag, 20 januari 1970.
2. Brief Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid, no. 158626, 30 oktober 1969.
3. Centraal Instituut voor het Onderzoek van Reuma en andere stoornissen van het Bewegingsapparaat. Ontwikkelings- en werkplan. Leiden, 1971.
4. Commissie Werkplan Reumaonderzoek RGR-TNO, Rapport Werkplan Reumaonderzoek, 's-Gravenhage, 1972.
5. Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding. Jaarverslagen 1981 en 1984, 's-Gravenhage.
6. Raad voor Gezondheidsresearch TNO. Gedetailleerd voorstel tot het aanstellen van een landelijke coördinator ten behoeve van reumaonderzoek onder auspiciën van de Commissie voor Reumaonderzoek van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO, 's-Gravenhage, 1974.
7. Weiss NS. Clinical Epidemiology, Oxford University Press, New York/Oxford, 1986:43-46.
8. Feltkamp TEW. De toekomst van het reumaonderzoek in Nederland, Commissie voor Reumaonderzoek van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO, 's-Gravenhage 1980.
9. Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid. Prioriteiten in het Gezondheidsonderzoek. Serie publicaties van de RAWB, 33, 's-Gravenhage, 1983.
10. Discussienota Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek, Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen, DGWB 34.343, Zoetermeer, 1985.
11. Begroting Aandoeningsgericht Deelprogramma Reumatische Ziekten. Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen, Zoetermeer 1986.
12. Kruyskamp C. Van Dale: Groot Woordenboek der Nederlandse Taal, Nijhoff M. 's-Gravenhage, 1970.
13. Brooke EN. The current and future use of registers in health information systems. WHO, Geneve, 1974.
14. Continue Morbiditeitsregistratie Peilstations Nederland. Nederlands Huisartsen Instituut, Jaarverslag 1981.
15. Cornel MC, Swagemakers MLS, Meerman GJ te, Haayer EJ, Kate LP ten. De EUROCAT-registratie van aangeboren afwijkingen en meerlinggeboorten; doelstellingen, werkwijze en resultaten van het Nederlandse deelproject in de periode 1981-1983. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1986; 130:1233-1237.
16. Drogendijk AC, Hemel OJS van, Klomp J, Pol AM van de. Registratie van alle klinische bevallingen, de eerste stap naar een landelijke verloskunde-registratie. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1981; 125:2114-2117.

17. Hemel OJS van. An obstetric data-base. Human factors, design and reliability. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 1977.
18. Hemel OJS van. De landelijke verloskunderegistratie op weg. Tijdschrift voor verloskundigen 1983; 8:194-203.
19. Informatie over de Stichting PALGA. Brochure Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief, Amsterdam, HS 01-04-85.
20. Verhagen-Teulings M, Crommelin M, Bakker D, Moorman J. Kankerregistratie in Zuid-Oost Nederland (SOOZ-gebied). Tijdschr. Soc. Geneeskd. 1982; 60:831-837.
21. Coebergh JWW. Proces Evaluatie Functionerende SOOZ-Kankerregistratie. In: Jaarboek 1981-1982. Integraal Kankercentrum Zuid/De Stichting Samenwerkingsorgaan Oncologie Ziekenhuizen (SOOZ), Eindhoven.
22. Ekker W. Wat is, wat doet de SMR? Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1980; 124:1060-1065.
23. Stichting Medische Registratie. Jaarverslag 1982.
24. Steensel-Moll HA van. Childhood leukemia in The Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit, Rotterdam 1983.
25. Hess EV. A standard database for rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 1974; 17:327-337.
26. McShane DJ, Harlow A, Kraines RG, Fries JF. TOD: a software system for the ARAMIS data bank. Computer, 1979; 34-40.
27. Hess EV. A uniform database for rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 1979; 22:1029-1033.
28. Cats A, Penders JMA, Romunde LKJ van. Computer Registration of patients presenting to rheumatology clinics. In: Laboratory Tests in Rheumatic diseases, Ed.: Dumonde DC, Steward MW. M.T.P. Press Limited, 1979; 257-265.
29. Classification of Rheumatic Disease. In: Primer on the Rheumatic Diseases, Ed: Rodnan GP. JAMA (suppl.) 1973; 224:16-17.
30. Ropes WM, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. The 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis, Bull. Rheum. Dis. 1958; 9:175-176.
31. International Classification of Diseases. 9th Revision. Clinical Modification. Vol.1, 1979.
32. International Classification of Diseases. 9th revision. Clinical Modification vol. 2, 1979.
33. Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer (EPOZ). Vijfde voortgangsverslag, deel 4, reuma. Instituut Epidemiologie, Erasmus Universiteit, Rotterdam 1979.
34. Fenna D, Abrahamsson S, Lööf SO, Peterson H. The Stockholm County Medical Information System. Lecture notes in Medical informatics, vol. 2, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
35. Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS. Registry evaluation methods: a review and case study. Epidemiologic Reviews, 1980; 2:210-220.
36. Allander E. Diagnostic process and rheumatic diseases. Scan. J. Soc. Med. 1973; 3:97-108.
37. Lawrence JS, Wood PHN. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis in population samples. In: Population Studies of the

- Rheumatic Diseases. Ed: Bennett HP and Wood PHN. New York. 1968:164-174.
38. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The Epidemiology of Chronic Rheumatism, Vol. I. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1963:326-327.
 39. Bennet PH, Wood PHN. Populations Studies of the Rheumatic Diseases. Amsterdam, Excerpta Medica foundation, 1968:456-457.
 40. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes WM, Shulman LE, Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull. Rheum. Dis. 1971; 21:643-648.
 41. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Meshane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RL. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25:1271-1277.
 42. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT, Duran BS, Fink CW, Jacobs JC, Markowitz JC, Reynolds WE, Schaller J, Stillman JS, Wallace SL. Criteria for classification of juvenile rheumatoid arthritis. Bull on the Rheumatic Diseases 1972; 23:712-719.
 43. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, Hanson V, Levinson JE, Schaller J, Stillman JS. Current proposed revision of JRA criteria. Arthritis Rheum. 1977; 20:195-199.
 44. Report from the Subcommittee on Diagnostic Criteria for Gout (Decker JL, Chairman). In: Population Studies on the Rheumatic Diseases. Ed. Bennet PH and Wood PHN, New York 1968.
 45. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, Calin A, Fisher L, Ford DK, Good AE, Masi AT. Reiter's syndrome. Evaluation of preliminary criteria for definite disease. Arthritis Rheum 1981; 24: 844-849.
 46. Bokan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. New Engl. J. Med. 1975; 292:344-347.
 47. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1980; 23:581-590.
 48. Atlas of Standard Radiographs of Arthritis. Symposium on the Epidemiology of Chronic Rheumatism. vol. II, Blackwell, Oxford, 1963.
 49. Regels ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer in verband met persoonsregistraties (Wet persoonsregistraties). Tweede Kamer, vergaderjaar 1984-1985, 19095, nrs. 1-3.
 50. Classificatie van Ziekten. Deel I. Centrum voor informatieverwerking voor de Nederlandse Ziekenhuizen SMR, Utrecht, 1980.
 51. American Academy of Pediatrics: Criteria for evaluation of ambulatory child health care by chart audit: development and testing of a methodology. Pediatrics, (suppl.) 1975; 56, part 2.
 52. Allebeck P, Ljungström K, Allander E. Rheumatoid arthritis in a medical information system: how valid is the diagnosis? Scand. J. Soc. Med. 1983; 11:27-32.
 53. Basis. Centrale Ontwikkel- en Ondersteuningsgroep Ziekenhuisinformatiesysteem. Leiden, 1986.

54. Linden S van der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:361-368.
55. Valkenburg HA. Serological aspects in the diagnosis of collagen diseases. *Proc. of the Ninth Internat. Congr. of Int. Medicine, Amsterdam, 1966*:85-89.
56. Vries T de. Effectiviteit van laboratoriumonderzoek in ziekenhuizen. SWOKA Interim rapport no. 36, 's-Gravenhage 1986.
57. Feltkamp TEW. Immunopathogenese van reumatoïde artritis. In: *Medisch Jaar 1981, Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht 1981*: 452-464.
58. Greenwood BM, Muller AS, Valkenburg HA. Rheumatoid factor in Nigerian sera. *Clin. and Experim. Immunology*, 1971; 9:161-173.
59. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1940; 17:172-178.
60. Rose HM, Ragan C, Pierce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948; 68:1-6.
61. Loghem-Langereis PE van, Onderzoek van methoden naar de agglutinatieve bevorderende factor in sera van patiënten met reumatoïde artritis. *Bull. Centr. Lab. Bloedtransf. Dienst. Ned. Roode Kruis* 1952; 2:230-235.
62. Singer JM, Plotz CM. The latex fixation test I. Application to the serological diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 1956; 21:888-892.
63. Klein F, Valkenburg HA, Zwet TL van, Lafeber GJM. Characterization of two different agglutinators in the latexfixation test, occurring in normal human sera. *Immunology*, 1966; 10:87-98.
64. Cats A, Klein F. Quantitative aspects of the latex fixation and Waaler-Rose tests. *Ann. Rheum. Dis.* 1970; 29:663-672.
65. Romunde LKJ van, Mededeling (EPOZ).
66. Feltkamp TEW. Idiopathic autoimmune diseases. A study of their relationships. Thesis Amsterdam, 1966.
67. Scott Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases. Ed: J.T. Scott, Churchill Livingstone, Edinburgh/London/New York, 1978.
68. Decker JL, Plotz PH. Extra-articular rheumatoid disease. In: McCarthy DJ Jr., ed. *Arthritis altered conditions*, 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1979:470-490.
69. Feigenbaum SL, Masi AT, Kaplan SB. Prognosis in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.* 1979; 66:377-384.
70. Valkenburg HA, Ball J, Burch TA, Bennett PH, Lawrence JS. Rheumatoid factors in a rural population. *Ann. Rheum. Dis.* 1966; 25:497-508.
71. Feltkamp TEW. Immunopathologische aspecten van reumatoïde artritis. *Ned. Tijdschr. Geneeskde* 1980; 124:1748-1751.
72. Estes D, Altra E, Peltier A. An immunofluorescent method for the detection of antigammaglobulin antibodies. *Arthritis Rheum*, 1973; 16:59-65.

73. Maiolini R, Ferrua B, Quaranta A, Pinoteau A, Euler L, Ziegler G, Maseyeff GR. A sandwich method of enzyme-immunoassay. II. Quantification of rheumatoid factor. *J. Immunol. Methods.* 1978; 20:25-34.
74. Weinblatt ME, Schur PH. Rheumatoid Factor detection by nephelometry. *Arthritis Rheum* 1980; 23:777-779.
75. Nienhuis RLF, Mandema A. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. *Ann. rheum. Dis.* 1964, 23:302-305.
76. Marmont AM, Damasio EE, Bertorello C, Rossi F. Studies on the antiperinuclear factor. *Arthritis Rheum.* 1967; 10:117-128.
77. Feltkamp TEW. Les anticorps antipérinucleaires. In: Clot J et Sany J, ed: Quatrième cours d'Immunorhumatologie et Seminaire International d'Immunopathologie Articulaires. Montpellier 1983: 41-48.
78. Sondag-TSchroots JRYM, Aaij C, Smit JW, Feltkamp TEW. The antiperinuclear factor. I. The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1979; 38:248-251.
79. Batty I. Standardization of immunological reagents. In: Laboratory tests in rheumatic diseases, Ed: Dumonde DC, Steward MW. London, 1979:81-91.
80. Valkenburg HA. Rheumatoid factor tests. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1965; 43:153-160.
81. Report from the subcommittee on standardization of methods for rheumatoid factor (RF) and antinuclear factors (ANF). (Hijmans W, chairman). In: Population studies of the rheumatic diseases, ed. Bennett PH, Wood PHN, New York 1968, 222-225.
82. Perkins FT. The establishment and use of biological standards. In: Laboratory tests in rheumatic diseases. Ed. Dumonde DC, Steward MW. London, 1979:73-79.
83. Klein F, Valkenburg HA, Cats A. On standardization of the latex-fixation test. *Bull. Rheum. Dis.* 1976; 26:866-868.
84. Recommendations: standardization of technical methods. In: Population studies on the rheumatic diseases. Ed. Bennett PH, Wood PHN, New York, 1968:458-459.
85. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, Krag P. International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum. *Bull. WHO.* 1970; 42:311-318.
86. Raad voor Gezondheidsresearch TNO. Memorandum overleg 11 januari 1979. Bureau RGR-TNO, Den Haag, 1979.
87. Stichting Referentie Laboratorium Reuma-serologie (RELARES), Stichtingsakte, Amsterdam, 1980.
88. Stichting Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de Gezondheidszorg (CCKL), Statuten, De Bilt, 1984.
89. Westedt ML, Herbrink P, Molenaar JL, Vries E de, Verlaan P, Stijnen Th, Cats A, Lindeman J. Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. *Rheumatology International.* 1985; 5:209-214.

90. Feltkamp TEW, Janssens MBJA, Kallenberg CGM, Swaak AJG, The TH, Linden S van der, Verweij-Burke NG. Antinuclear antibody determination in daily practice. In: *Antibodies to nuclear antigens. Immunological Specificity and Clinical Implications*. Ed.: Kalden JR, Feltkamp TEW. Excerpta Medica, Amsterdam, 1982:11-12.
91. Klein F, Bronsveld W, Norde W, Romunde LKJ van, Singer JM. A modified latex-fixation test for the detection of rheumatoid factors. *J. Clin. Pathol.* 1979; 32:90-92.
92. Jonge H de. *Inleiding tot de Medische Statistiek*. Leiden, 1960: 425-463.
93. Klein F en Strik R van. Mededeling.
94. Jennrich R, Sampson P. In: Dixon and Brown, eds. *Biomedical Computer Programs Series*. University of California Press, 1979.
95. Valkenburg H.A: Reumafactor test. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 1974; 118:413-421.
96. Valkenburg HA. Mededeling.
97. Taylor RN, Fulford KM, Jones WL. Reduction of variation in results of rheumatoid factor tests by use of a Serum Reference Preparation. *J. Clin. Microbiol.* 1977; 5:42-45.
98. Rippey JH, Biesecker JL. Results of tests for rheumatoid factor on CAP survey specimens. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1983; 80:599-602.

BIJLAGEN

Patiëntenregistratieplaatje.

I. Polyarthritis van onbekende etiologie

0714.0013	R.A., sero (+) mogelijk ARA \leq 2
0714.0028	R.A., sero (+) waarschijnlijk 2 < ARA \leq 4
0714.0034	R.A., sero (+) klassiek/definitief ARA \geq 5
0714.0040	R.A., sero (-) mogelijk ARA \leq 2
0714.0052	R.A., sero (-) waarschijnlijk 2 < ARA \leq 4
0714.0069	R.A., sero (-) klassiek/definitief ARA \geq 5
0714.1008	syndroom van Felty
0714.2002	R.A. met viscerale of systemische afwijkingen
0714.3006	juvenile R.A.
0714.3018	juvenile R.A. adult onset (> 16 jaar)
0720.0002	spondylitis ankylopoetica
0720.2004	sacroiliitis
0999.3000	syndroom van Reiter
0696.0004	arthritis psoriatica
0696.1006	psoriasis
0716.6005	chronische aspecificke monarthritis
0719.3007	palindroom R.A.

II. Bindweefselziekten (verkreten)

0710.0001	lupus erythematosus disseminatus (SLE)
0695.4000	discoïde L.E.
0710.1009	sclerodermie
0710.3009	(poly)dermatomyositis
0710.4007	polymyositis
0710.9016	mixed connective tissue disease (MCTD)
0277.3002	amyloidose
0446.0006	polyarteriitis nodosa (PAN)
0446.2005	allergische vasculitis van Goodpasture
0446.4008	granulomatose van Wegener
0446.5004	arteriitis temporalis
0443.0008	syndroom van Raynaud
0725.0007	polymyalgia rheumatica
0710.3002	overige

0390.0000 III. Acuut reuma

Standaard Diagnoseformulier voor reumatische ziekten

Kruisje(s) plaatsen voor gestelde diagnose(n), belangrijkste meeste kruisjes.

Overige informatie Commissie Reuma-onderzoek RGR-TNO, P.B. 297 Den Haag.

Instituut Epidemiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Klinisch <input type="checkbox"/>	Ziekenhuis:	Specialisme:	Artscode:	Datum:
Poli <input type="checkbox"/>				

Correctie d.w.z. vorige melding diagnose(n) blijkt foutief.

VI. Ziekten die (vaak) met artritis geassocieerd zijn

0135.0008	sarcoidose
0733.9904	recidiverende polychondritis
0287.0000	Henoch Schönlein
0556.0002	colitis ulcerosa
0555.9002	M. Crohn (ileitis regionalis)
0040.2008	Ziekte van Whipple
0710.2008	syndroom van Sjögren
0364.3007	iridocyclitis
0372.3008	conjunctivitis
0370.9002	keratitis
0379.9005	overige oogafwijkingen
0597.8002	urethritis

X. Arthropathie bij tumoren en tumorachtige condities

0215.9002	synoviale chondromatose
0170.9000	primaire juxta articularie (maligne) beentumoren
0731.2007	hypertrofische osteoarthropathie (bij longcarcinoom)
0208.9007	leukemie
0203.0003	multipel myeloom (M. Kahler)
0273.2003	andere paraproteïnaemieën
0199.0003	gemetastaseerde maligne tumoren
0239.9006	overige

VII. Arthritis geassocieerd met bekende infectieuze agentia

0098.5008	gonococcus	} bacterieel	0711.4018
0095.7004	treponema pallidum		0040.8912
0015.9003	mycobacterium tuberculosis		0009.0003
0003.2308	salmonella arthritis		0040.8909
0711.3013	yersinia enterocolitica		0079.9004
0711.3005	overige reactieve artritiden (postdysenterie)		0117.9003
0711.4006	overige bacteriële		0136.9008
0711.5007	viraal		
0711.6008	fungus		
0711.8000	parasieten		

XI. Allergische geneesmiddelen reacties

0999.5009	serumziekte
0716.2000	arthritis door specifieke allergenen
0995.2000	overige
0795.7003	positieve A.N.F. na geneesmiddelen

VIII. Traumatische of neurogene arthropathieën

	0717.9004	meniscuslaesies of dérangement interne	} traumatische		
	0829.0000	fracturen			
	0839.8001	luxaties			
	0958.6002	ischemie van Volkman			
	0848.9006	hemartros			
	0717.6009	corpus liberum knie			
	0718.1005	corpus liberum overige gewrichten			
	0716.1002	overige			
	0713.5019	diabetes mellitus		} neuropathische	0250.6009
	0694.0002	lues			
	0713.5000	overige			
	0337.9017	schouderhandsyndroom			
	0337.9029	andere sympathische dystrofieën		0713.5024	

IX. Arthropathie door biochemische of endocriene afwijkingen

	0274.0000	icht	
	0790.6006	hyperuricaemie	
	0712.2006	pyrofosfaat arthropathie	0275.4060
	0712.9009	overige kristal arthropathie	0275.4071
	0286.0004	hemofilie	0713.2012
	0286.9008	overige stollingsstoornissen	0713.2009
	0270.2004	ochronose	0713.0026
	0279.0005	hypogammaglobulinemie	0713.0015
	0272.4002	hyperlipoproteïnemie	
	0282.6004	sikkelcelanaemie	
	0277.9008	overige	0713.0004

XII. Erfelijke en congenitale afwijkingen

	0759.8009	syndroom van Marfan
	0756.8309	syndroom van Ehlers-Danlos
	0728.5002	hypermobiliteitssyndroom
	0754.3009	congenitale heupluxatie
	0756.9009	overige

V. Weke delen reuma

	0726.0006	frozen shoulder
	0726.1001	rotator cuff syndroom van de schouder
	0726.2005	periarthritis humeroscapularis
	0726.3306	bursitis elleboog
	0726.6000	bursitis knie
	0727.3002	bursitis overige
	0726.7002	metatarsalgie
	0727.0004	tendovaginitis
	0726.9007	tendinitis
	0726.3205	epicondylitis
	0726.5004	enthesopathie van de heup
	0726.8009	overige perifere enthesopathieën
	0354.0001	carpaal tunnel syndroom
	0723.4000	brachialgie
	0729.2002	andere neuralgieën
	0722.0009	H.N.P. cervicaal
	0722.1005	H.N.P. lumbaal

	0722.2007	H.N.P. elders
	0733.6005	syndroom van Tietze
	0727.4005	synoviale cyste
	0727.4302	ganglion
	0727.6003	niet-traumatische peesruptuur
	0728.6007	contractuur van Dupuytren
	0729.0005	fibrositis
	0729.1008	myalgie
	0727.4909	peesnoduli
	0724.3007	ischialgie
	0724.2001	lumbago
	0729.9000	overige

IV. Artrose

	0715.0904	primaire polyarticulaire artrose
	0715.0400	Heberden noduli
	0715.1001	primair monarticulair artrose
	0715.1602	primair monarticulair artrose knie
	0715.1500	primair monarticulair artrose heup
	0721.0001	primair spondyl(art)rose cervicalis
	0721.2008	primair spondyl(art)rose thoracalis
	0721.3000	primair spondyl(art)rose lumbalis
	0721.6004	hyperostotische spondylose (Forestier)
	0715.2005	secundaire artrose (N.B. primair ziekte zo mogelijk ook vermelden)

XIII. Niet onder een groep ingedeelde ziektebeelden

	0719.2001	synovitis pigmentosa villo-nodularis
	0136.1006	syndroom van Behçet
	0695.2003	erythema nodosum (geen t.b.c.)
	0695.1007	erythema multiforme (Stevens Johnson)
	0035.0000	erysipelas
	0733.4004	aseptische botnecrose
	0732.7004	osteochondritis dissecans
	0732.9000	osteochondrosis
	0733.0007	osteoporose
	0731.0009	Morbus Paget
	0733.9006	andere gegeneraliseerde botziekten
	0359.9001	metabole spierziekten
	0756.1106	spondylolysis
	0756.1208	spondylolisthesis
	0737.1001	kyphose
	0737.2005	lordose
	0737.3003	(kypho) scoliose
	0781.9008	houdingsafwijkingen inclusief statische klachten

Ongediagnostiseerd

	0716.9006	arthritis e.c.i.
	0719.9000	hydrops (intermittens/chronisch)
	0719.4009	arthralgie
	0719.9005	overige gewrichtsaandoeningen
	2071.9001	geen organische afwijkingen gevonden
	2067.9008	oude klachtenpatroon verdwenen, wel onder controle (follow-up)
		overige reumatologische diagnosen (descriptief; N.B. altijd elders ook aan-
		kruisen)
		andere dan reumatologische diagnosen (N.B. voor medische registratie van Uw instituut)

BIJLAGE 2

CRITERIA VOOR DE DIAGNOSE "REUMATOÏDE ARTRITIS" (30)

1. ochtendstijfheid langer dan vijftien minuten
2. pijn bij beweging of druk van ten minste één gewricht, vastgesteld door een arts
3. weke-delenzwelling van of vocht in één gewricht, vastgesteld door een arts
4. weke-delenzwelling van of vocht in ten minste één ander gewricht, vastgesteld door een arts
 - het symptoomvrije interval tussen de aandoening van de twee gewrichten mag niet meer bedragen dan drie maanden
5. symmetrische gewrichtszwelling, d.w.z. gelijktijdige aandoening van hetzelfde gewricht aan beide zijden van het lichaam
6. subcutane noduli, vastgesteld door een arts, boven uitstekende botdelen, aan de strekzijde van de extremititeiten of in de buurt van de gewrichten
7. radiologische veranderingen passend bij reumatoïde artritis, waarbij ten minste ontkalking van het juxta-artculaire bot van aangetaste gewrichten - degeneratieve gewrichtsveranderingen voldoen niet aan dit criterium, doch sluiten de diagnose "reumatoïde artritis" ook niet uit
8. positieve uitslag van een agglutinatietoets voor het aantonen van de reumafactor, volgens een methodiek die in twee laboratoria een negatieve uitslag bij 95 percent of meer van normale controlepersonen heeft gegeven
9. gestoorde mucineklontvorming van het synoviaal vocht
10. kenmerkende histologische veranderingen van de synoviale membraan
 - ten minste drie van de volgende afwijkingen: duidelijke villeuze hypertrofie, proliferatie van de synoviale dekcellen, aanzienlijke infiltratie van chronische ontstekingscellen (overwegend lymfocyten en plasmacellen) met de neiging tot de vorming van lymfocytair noduli, depositie van fibrine, hetzij oppervlakkig hetzij interstitieel, focale necrose
11. kenmerkende histologische veranderingen in noduli, nl. granulomateuze foci met centrale zone van celnecrose, omgeven door een palissade van prolifererende macrofagen, perifere fibrose en chronisch ontstekingscelinfiltraat, hoofdzakelijk perivascuair

Wanneer de patient voldoet aan:

minstens drie criteria: waarschijnlijke reumatoïde artritis

minstens vijf criteria: definitieve reumatoïde artritis

minstens zeven criteria: klassieke reumatoïde artritis

Voor de diagnose "klassieke", "definitieve" en "waarschijnlijke reumatoïde artritis" dienen de symptomen vermeld onder 1 tot en met 7 - zover aanwezig - gedurende ten minste zes weken onafgebroken aantoonbaar te zijn geweest.

Voor het stellen van de diagnose "mogelijke reumatoïde artritis" zijn minimaal twee van de volgende criteria vereist; de totale duur van de gewrichtssymptomen moet minstens drie weken bedragen:

1. ochtendstijfheid;
2. pijn bij beweging of druk vastgesteld door een arts;
3. gewrichtszwelling in de anamnese of vastgesteld door een arts;
4. subcutane noduli vastgesteld door een arts;
5. verhoogde bezinkingssnelheid of CRP.

Naast deze criteria bestaan er een aantal uitsluitingsredenen, welke voornamelijk betrekking hebben op andere gewrichtsziekten.

BIJLAGE 3

CRITERIA VOOR DE DIAGNOSE SPONDYLITIS ANKYLOPOIETICA

Rome criteria (38)

Klinische criteria:

1. lage rugpijn en stijfheid langer dan 3 maanden, niet verminderd door rust
2. pijn en stijfheid in het thoracale gebied
3. beperkte bewegingsmogelijkheid in de lumbale wervelkolom
4. beperkte ademexcursie
5. anamnese van of aanwijzingen voor iritis

Radiologisch criterium:

6. voor spondylitis ankylopoietica kenmerkende bilaterale veranderingen in het sacro-iliacaalgewricht

De diagnose kan worden gesteld indien bilateraal sacroiliitis en een van de vijf klinische criteria aanwezig is, of bij aanwezigheid van tenminste vier klinische criteria.

New York criteria (39)

Klinische criteria:

1. bewegingsbeperking van de lumbale wervelkolom in drie richtingen: anteriore flexie, laterale flexie en extensie
2. anamnese of aanwezigheid van pijn in het dorsolumbale gebied of in de lumbale wervelkolom
3. beperking van de ademexcursie tot 2,5 cm of minder, gemeten ter hoogte van de vierde intercostale ruimte.

Definitieve spondylitis ankylopoietica is aanwezig indien:

1. beiderzijds sacroiliitis graad 3-4 is geconstateerd met tenminste één klinische criterium;
2. unilateraal sacroiliitis graad 3-4 of bilateraal sacroiliitis graad 2 is vastgesteld met hetzij het 1^e klinische criterium hetzij beide klinische criteria 2 en 3.

Waarschijnlijke spondylitis ankylopoietica is aanwezig indien beiderzijds sacroiliitis graad 3-4 is vastgesteld zonder een van de klinische criteria.

BIJLAGE 4

ENQUETTE REUMAREGISTRATIE

1. Bent u op de hoogte van het bestaan van de Standaard Diagnose Registratie van Reumatische Ziekten? ja/nee

2. Bent u deelnemer aan deze registratie? ja/nee

3. Indien dit niet het geval is, waarom niet?

- Ik vind een dergelijke registratie weinig zinvol.
- Ik vind een registratie van alléén diagnoses te beperkt.
- De kosten zijn te hoog (f 1,- per ingevuld formulier = f 1,- per geregistreeerde patiënt).
- De directie van mijn ziekenhuis vindt de kosten te hoog.
- Ik beschik over een eigen registratiesysteem.
- Ik heb te weinig tijd c.q. te weinig administratieve hulp.
- Ik zou wel willen deelnemen, maar ben er nog niet toe gekomen.
- Andere reden, nl.

(meerdere mogelijkheden kunnen worden aangekruist).

4. Welk gebruik maakt u nu of zoudt u willen maken van de registratie?

- Jaarlijks kan ik mijn werkzaamheden overzien, in vergelijking met de overige deelnemers.
- Ik gebruik de registratie als ingang om patiënten uit mijn praktijk te selecteren ten behoeve van onderzoek of andere activiteiten.
- Ik kan nu ten behoeve van research over voldoende patiënten beschikken, afkomstig van alle deelnemers aan de registratie.
- Ik gebruik de registratie voor het beantwoorden van administratieve vragen (bijv. ten behoeve van de directie van het ziekenhuis).
- Anders, nl.

5. Stuit u bij deze gebruiksmogelijkheden op problemen? ja/nee
Zo ja, welke?

6. Jaarlijks ontvangen de deelnemers aan deze registratie een uitdraai van hun gegevens en een vergelijkende analyse van eigen gegevens en de gegevens van alle geregistreerde patiënten. Vindt u deze vorm van (ongevraagde) feedback voldoende? ja/nee
Zo neen, gaarne toelichten:

7. Aan welke vormen van registratie zoudt u de voorkeur geven? (Wilt u een prioriteitenvolgorde aangeven?)

- diagnoseregistratie zoals deze nu bestaat.
- diagnoseregistratie met uitbreiding van het aantal diagnosemogelijkheden.
- diagnoseregistratie zoals deze nu bestaat met daaraan een mogelijkheid (dus een apart formulier) gekoppeld tot registratie van additionele gegevens.
- een forse inperking van het aantal diagnoses en in de plaats daarvan registratie van additionele gegevens of andere diagnoses (zodat één registratieformulier mogelijk blijft).
- anders, nl.

8. Indien er mogelijkheden zijn om additionele gegevens te registreren, welke vindt u dan van belang?

- gegevens over symptomen (bijv. gewrichtsklachten, zwelling gewricht, stijfheid, conjunctivitis, andere:).
- gegevens m.b.t. lokalisatie van gewrichtsproblemen.
- laboratoriumgegevens (bijv. BSE, CRP, reumafactorbepalingen, APF, ANF, andere:).
- therapiegegevens (bijv. wel of niet operatief, R.A.-medicatie specifiek/niet-specifiek, plasmaferese).
- andere, nl.

9. Uitbreiding van de diagnoseregistratie zal ongetwijfeld tot hogere kosten leiden (en dit geldt des te sterker indien de extra gegevens meer dan éénmaal per jaar worden geregistreerd). Indien u van mening bent dat een registratie voor u pas zinvol is als er meer gegevens dan alléén de diagnose(n) worden geregistreerd, zijn dan de hogere kosten door u op te brengen?

ja/nee

Zo ja, tot welk bedrag per te registreren patiënt per jaar?

f 1,--

f 2,50 (maximaal 3 optisch leesbare formulieren, d.w.z. vrijwel onbeperkte registratie).

f 4,-- (idem als bij f 2,50 met daarbij regelmatige informatie uit de registratie).

10. Om redenen van privacy werden tot nog toe namen en adressen van patiënten niet in de registratie vermeld, alleen zijn/haar registratienummer.

Voor bepaalde onderzoeken (bijv. case-control studies) is gebleken dat het opzoeken van namen en adressen van grote aantallen patiënten een vertragende factor is bij de uitvoering. Bent u van mening dat het gescheiden van de registratie bewaren van namen en adressen van patiënten en het registratienummer mogelijk moet zijn om aan dit bezwaar tegemoet te komen?

ja/nee

OPMERKINGEN:

Hartelijk dank voor uw medewerking

BIJLAGE 5

ENQUETTE n.a.v. RESULTATEN REUMAREGISTRATIE (1980)

Algemeen gedeelte

Naam:

1.

Zijn Uw patiënten grotendeels doorverwezen door de huisarts of kwamen zij via andere specialisten bij U?

vnl. via de huisarts

vnl. via andere specialisten, nl.

2.

Hebt U een vaste samenwerking met (een) andere specialist(en) voor bepaald aandoeningen?

neuroloog

orthopaed

internist

andere, nl.

3.

Hebt U voor (een) bepaalde ziektebeeld(en) uit de reumatologie een special. interesse?

neen

ja, nl.

4.

Zo ja, denkt U dat U speciaal deze patiënten doorverwezen krijgt door huisartsen/specialisten die niet tot Uw regio behoren?

ja

neen

5.

Doet U naast Uw praktisch reumatologisch werk aan patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek?

neen

ja, nl. geneesmiddelen trials

ja, ander patiëntgebonden therapie-onderzoek

ja, nl.

6.

Welke patiënten worden door U geregistreerd?

- alleen de nieuwe patiënten (incidentie)
- alle patiënten, éénmaal per jaar (prevalentie)
- anders, nl.

7.

Hebt U een vermoeden of is U bekend dat Uw patiëntenpopulatie verschilt van de gemiddelde patiëntenpopulatie van de Nederlandse reumatoloog?

- neen
- ja, ik heb een relatief oude patiëntenpopulatie
- ja, ik heb een relatief jonge patiëntenpopulatie
- ja, nl.

8.

Bestaat de mogelijkheid dat patiënten door de huisarts selectief naar U verwezen worden?

- neen
- ja, want er is een lange wachtlijst
- ja, de afstand naar de reumatologische (poli)kliniek is groot
- ja, om andere redenen, nl.

9.

Is er onvolledig geregistreerd?

- onbekend
- neen
- ja, zo ja: hoe groot is het percentage patiënten dat niet is geregistreerd?

10.

Bevestigt de uitdraai Uw eigen indruk?

- ja
- neen, zo neen: wat is er anders?

BIJLAGE 6

I. Naam laboratorium:.....

Onder wiens/wier leiding worden de reumaserologische tests uitgevoerd?.....

- Discipline: 0 arts
0 bacterioloog
0 klinisch chemicus
0 immunoloog
0 bioloog
0 analist
0 anders, nl.....

II. Hoeveel reumaserologische tests worden jaarlijks in Uw laboratorium uitgevoerd?.....per jaar

IIIa. Welke testen worden in Uw laboratorium ter detectie van de reumafactor verricht?

- 0 Waaler-Rose agglutinatie test. Zo ja, hoeveel tests per jaar?.....
- 0 Latex fixatietest Zo ja, hoeveel tests per jaar?.....
- 0 IgG-RF immunofluorescentie Zo ja, hoeveel tests per jaar?.....
- 0 IgM-RF " " Zo ja, hoeveel tests per jaar?.....
- 0 IgA-RF " " Zo ja, hoeveel tests per jaar?.....
- 0 andere, nl..... Hoeveel per jaar?.....

b. Doet U onderzoek naar de aanwezigheid van anti-perinucleaire factoren? Ja/nee. Zo ja, hoeveel tests per jaar?.....

- l. Welk antiserum (amboceptor) gebruikt U?
0 konijneserum
0 schapeserum
0 andere, nl.....
- m. hoe vindt U Uw gebruiksverduunning hiervan?
0 1 buis verder (in 2-voudige verdunningsreeks) dan de titer van de laatste agglutinerende verduunning
0 2 buizen verder (in 2-voudige verdunningsreeks)
0 anders, nl.....
- n. Bereidt U erythrocytensuspensie zelf? Ja/neen.
Zo neen, van welk lab. of firma betreft U Uw erythrocyten-suspensie?.....
- o. Bereidt U Uw antiserum zelf? Ja/neen. Zo neen, van welk lab. of firma betreft U Uw antiserum?.....
- p. In welke verduunning gebruikt U het patiëntenserum?.....
- q. Maakt U een verdunningsreeks?
0 ja
0 alleen als eerste verduunning niet negatief is
0 alleen als eerste verduunning positief is
0 neen
- r. Geeft U Uw uitslag in eenheden weer?
0 ja. Zo ja, welke eenheden?.....
0 neen
- s. Geeft U bij Uw uitslag de eindtiter op? 0 ja 0 neen
- t. Geeft U bij Uw uitslag een waarde oordeel? 0 ja 0 neen
Zo ja, welke: 0 positief
 0 negatief
 0 dubieus
 0 anders, nl.....
- u. Geeft U een vermelding van de normaalwaarden?
0 ja. Zo ja, welke?.....
0 neen
- v. Indien er een nationaal RF-standaardserum (geënt op het WHO-RF-standaardserum) komt, gaat U daar dan gebruik van maken?
0 ja 0 neen 0 weet niet

w. Hoe vindt in Uw laboratorium de kwaliteitscontrole plaats?

- 0 aan de hand van een eigen standaard
- 0 iedere keer meetsten van bekende pos. en neg. sera
- 0 regelmatig " " " " " " "
- 0 af en toe " " " " " " "
- 0 anders, nl.....
- 0 niet

x. Vergelijkt U Uw uitslagen met andere laboratoria?

- 0 ja. Zo ja, hoe frequent?.....
- 0 neen

V. De Latex-fixatietest

(indien deze test in Uw laboratorium niet wordt uitgevoerd, gaat U verder op pag.6).

a. Hoe groot schat U Uw verzorgingsgebied voor deze test? Ong.....inwoners.

b. Wat is ongeveer het herhalingspercentage (d.w.z. bij één patiënt)?.....%

c. Wat is ongeveer het percentage positieven?.....

d. Welke Latex-test gebruikt U?

- 0 Norde
- 0 Behring
- 0 Difco
- 0 andere, nl.....

e. Doet U een 0 buizentest, of een 0 slidetest?

f. "Coat" U zelf de Latexpartikels? Ja/neen

- Zo ja, met welk gamma-globuline? 0 humaan
- 0 konijn
- 0 andere, nl.....

g. Van welk laboratorium of welke firma betreft U Uw gamma-globuline?.....

h. Wordt het patiëntenserum geïnactiveerd? Ja/neen

i. Van welke beginverduunning gaat U uit?.....

j. Geeft U Uw uitslag in eenheden weer? Ja/neen

- Zo ja, in welke eenheden?.....

- k. Geeft U bij Uw uitslag de eindtiter op? Ja/nee
- l. Geeft U bij Uw uitslag een waarde oordeel? Ja/nee
Zo ja, welk? 0 positief
 0 negatief
 0 dubieus
 0 anders, nl.....
- m. Geeft U een vermelding van de normaalwaarden? Ja/nee
Zo ja, welke?.....
- n. Indien er een nationaal RF-standaardserum (geënt op het WHO-RF-standaardserum) komt, gaat U daar dan gebruik van maken?
0 ja
0 neen
0 weet niet
- o. Hoe vindt in Uw laboratorium de kwaliteitscontrole plaats?
0 aan de hand van een eigen standaard
0 iedere keer meetsten van bekende pos. en neg. sera
0 regelmatig " " " " " " "
0 af en toe " " " " " " "
0 anders
0 niet
- p. Vergelijkt U Uw uitslagen met andere laboratoria? Ja/nee
Zo ja, hoe frequent?.....

VI. De Antiperinucleaire factoren

(indien deze test in Uw laboratorium niet wordt uitgevoerd, gaat U verder op pag.8).

- a. Hoe groot schat U Uw verzorgingsgebied voor deze test?
Ong.....inwoners.
- b. Wat is ongeveer het herhalingspercentage (d.w.z. bij één patiënt)?.....%
- c. Wat is ongeveer het percentage positieven?.....
- d. Welk substraat gebruikt U?
 - 0 humane wangslijmvliescellen met bloedgroep 0-negatief
 - 0 humane wangslijmvliescellen zonder op bloedgroep te letten
 - 0 konijnenoepsofaguscellen
- e. Welk conjugaat gebruikt U?
 - 0 fluorescerend antitotaal Ig
 - 0 fluorescerend anti-IgG
 - 0 andere, nl.....
- f. Bereidt U Uw conjugaat zelf? Ja/nee
Zo nee, van welke firma of laboratorium bereikt U Uw conjugaat?
.....
- g. Gebruikt U verdund patiëntenserum? Ja/nee
Zo ja, welke verdunningen?.....
- h. Maakt U een verdunningsreeks? Ja/nee
Zo ja, welke verdunningen?
- i. Geeft U bij Uw uitslag in eenheden weer? Ja/nee
Zo ja, welke eenheden?.....
- j. Geeft U bij Uw uitslag de eindtiter op? Ja/nee
- k. Geeft U bij Uw uitslag een waarde oordeel? Ja/nee
Zo ja, welk?
 - 0 positief
 - 0 negatief
 - 0 dubieus
 - 0 anders, nl.....
- l. Indien er een nationaal APF-standaardserum komt, gaat U daar dan gebruik van maken?
 - 0 ja
 - 0 nee
 - 0 weet niet

- m. Hoe vindt in Uw laboratorium de kwaliteitscontrole plaats?
- 0 iedere keer meetsten van bekende pos. en neg. sera
 - 0 regelmatig " " " " " " "
 - 0 af en toe " " " " " " "
 - 0 vergelijken met uitkomsten van andere laboratoria, zo ja, hoe frequent?.....
 - 0 anders, nl.....
 - 0 niet

VII. De IgG, IgM en IgA-reumafactortesten

(indien deze niet in Uw laboratorium worden uitgevoerd, gaat U verder op pag.11).

- a. Hoe groot schat U Uw verzorgingsgebied voor deze test?
Ong.....inwoners.
- b. Wat is ongeveer het herhalingspercentage (d.w.z. bij één patiënt)?.....%
- c. Wat is ongeveer het percentage positieven?.....
- d. Welke Ig-RF testen doet U?
 Immunofluorescentietest
 Enzym-linked immunosorbent assay (ELISA)
- e. Welke erythrocyten gebruikt U? humane 0-cellen
 schape-erythrocyten
 andere, nl.....
- f. Hoe bewaard U Uw erythrocyten?
- g. In welke medium? Alsever
 fysiologisch zout
 in een ander medium, nl.....
- h. Bij welke temperatuur? hoger dan + 4°C, nl.....
 + 4°C
 - 20°C
 lager dan - 20°C
- i. Hoelang? korter dan 1 week
 maximaal 1 week
 maximaal 1 maand
 maximaal 3 maanden
 maximaal een half jaar
 langer
- j. Welke amboceptor gebruikt U? konijneserum
 schapeserum
 andere, nl.....
- k. Welk conjugaat gebruikt U in de I.F.T.?
 fluorescerend ant-IgG, resp. IgM, resp. IgA
 anders, nl.....

- l. Bereidt U dit conjugaat zelf? Ja/nee
Zo nee, van welke firma of laboratorium betreft U dit conjugaat?
.....
- m. Gebruikt U verdund patiëntenserum? Ja/nee
Zo ja, welke verdunning?.....
- n. Geeft U Uw uitslag in eenheden weer? Ja/nee
Zo ja, in welke eenheden?.....
- o. Geeft U bij Uw uitslag de eindtiter op? Ja/nee
- p. Geeft U bij Uw uitslag een waarde oordeel? Ja/nee
Zo ja, welke? 0 positief
 0 negatief
 0 dubieus
 0 anders, nl.....
- q. Geeft U een vermelding van de normaalwaarden? Ja/nee
Zo ja, welke?.....
- r. Indien er een nationaal RF-standaardserum (geënt op het WHO-RF-standaardserum) komt, gaat U daar dan voor deze test gebruikt van maken?
0 ja
0 nee
0 weet niet
- s. Hoe vindt in Uw laboratorium de kwaliteitscontrole plaats?
0 aan de hand van een eigen standaard
0 iedere keer meetsten van bekende pos. en neg. sera
0 regelmatig " " " " " "
0 af en toe " " " " " "
0 anders, nl.....
0 niet
- t. Vergelijkt U Uw uitslagen met andere laboratoria? Ja/nee
Zo ja, hoe frequent?.....
- u. Welk enzym gebruikt U in de ELISA? (indien niet verricht, doorgaan met pag. 11)
0 peroxydase
0 anders, nl.....

- v. Hoe interpreteert U deze test?
- 0 optisch
 - 0 fotometrisch
 - 0 anders, nl.....
- w. Gebruikt U verdund patiëntenserum? Ja/neen
Zo ja, welke verdunning?.....
- x. Geeft U Uw uitslag in eenheden weer? Ja/neen
Zo ja, in welke eenheden?.....
- y. Geeft U bij Uw uitslag de eindtiter op? Ja/neen
Geeft U bij Uw uitslag een waarde oordeel? Ja/neen
Zo ja, welke?
- 0 positief
 - 0 negatief
 - 0 dubieus
 - 0 anders, nl.....
- z. Geeft U een vermelding van de normaalwaarden? Ja/neen
Zo ja, welke?.....
- aa. Indien er een nationaal RF-standaardserum (geënt op het WHO-RF-standaardserum) komt, gaat U daar dan voor deze test gebruik van maken?
- 0 ja
 - 0 neen
 - 0 weet niet
- bb. Hoe vindt in Uw laboratorium de kwaliteitscontrole plaats?
- 0 aan de hand van een eigen standaard
 - 0 iedere keer meetsten van bekende pos. en neg. sera
 - 0 regelmatig " " " " " " "
 - 0 af en toe " " " " " " "
 - 0 anders, nl.....
 - 0 niet
- cc. Vergelijkt U Uw uitslagen met andere laboratoria? Ja/neen
Zo ja, hoe frequent?.....

VIII. Worden in Uw laboratorium LE-serologische tests uitgevoerd?

- Ja/nee Zo ja, welke? 0 ANF
 0 LE-celtest
 0 Anti-ds-DNA
 0 andere, nl.....

IX. Ik ga wel/niet akkoord met verstrekking van de in deze enquête
vermelde gegevens aan het bestuur van de Stichting
Kwaliteitscontrole Medische Microbiologie.

Opmerkingen:

Hartelijk dank voor Uw medewerking aan deze enquête.

BIJLAGE 7

centrale organisatie tno

organisatie voor
toegepast natuurwetenschappelijk
onderzoek

TNO

Aan de deelnemers aan de
RELARES proefronde

bezoekadres
juliana van stolberglaan 148
's-gravenhage

postadres
postbus 297
2501 BD 's-gravenhage

telex 31660 tnoqv nl
telefoon 070 - 81 44 81

datum
uw brief
ons nummer
bijlagen
onderwerp

14 februari 1983

83 ROC 25

Geachte collega,

Allereerst wil ik U hartelijk danken voor Uw medewerking aan de reumaserologie-enquête en voor Uw bereidheid mee te werken aan de proefronde ten behoeve van het toekomstige gebruik van het Nederlands Referentiepreparaat voor Rheumatoïde Arthrititis.

Bijgaand ontvangt U ten behoeve van deze proefronde:

- ontwerpen voor etiket, bijsluiter en toelichting behorend bij het referentiepreparaat
- uitslagformulieren (per test één formulier om terug te zenden, één om te behouden)
- formulier voor op- of aanmerkingen of aanvullingen
- voorbeelden voor deze formulieren
- antwoordenveloppe.

Separaat ontvangt U één dezer dagen vanuit het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst 2 ampullen van dit referentiepreparaat en 10 testsera in vloeibare vorm.

Wij verzoeken U nu als volgt te werk te gaan:

1. Lees vóóraf de bijsluiter en de toelichting goed door. Laat deze ook lezen door degene(n) die de bepalingen verricht(en). Eventuele opmerkingen hierover kunt U op het opmerkingenformulier aangeven.
2. Vervolgens dienen de referentiesera te worden opgelost volgens de aanwijzingen op de bijsluiter.
3. Daarna dienen deze referentiesera, de 10 testsera en Uw eigen positieve en negatieve controle(s) te worden bepaald volgens de R.A.-testen die in Uw laboratorium gangbaar zijn (Waalser-Rose en/of latexfixatietest en/of IgM-RF-bepaling en/of APF-test). Degenen die een bepaalde test niet gewend zijn uit te titreren worden verzocht dit in deze proefronde wel te doen, indien dit mogelijk is. De bepalingen dienen volgens Uw eigen laboratoriumvoorschriften te worden uitgevoerd.

Beide referentiesera dienen in duplo te worden bepaald; U krijgt dus vier uitslagen voor het referentieserum.

4. De uitslagen worden op de uitslagformulieren ingevuld; wilt U bovenaan de beginverdundingen (d.w.z. de serumverdunding vóór het toevoegen van de reagentia) weergeven en vervolgens bij elke verdunding de beoordeling aangeven zoals bij U gebruikelijk is. De uitslag dient U eveneens volgens Uw methode weer te geven. Voor deze proefronde dienen de uitslagen nog niet in Eenheden, doch in titers te worden opgegeven.
5. Wilt U alle op- en aanmerkingen, aanvullingen, suggesties voor verbeteringen, etc., aangeven op het opmerkingenformulier?
6. Wilt U vóór 8 april a.s. in bijgaande antwoordsenveloppe terugzenden:
 - de uitslagen op de formulieren
 - het opmerkingenformulier
 - een afschrift van Uw laboratoriumvoorschriften voor elke test in deze proefronde.

Graag wil ik U er nog op wijzen dat het juist en volledig invullen van de uitslagformulieren van essentiëel belang is voor de statistische bewerking van de proefuitkomsten.

Indien er nog vragen of onduidelijkheden zijn, wil ik U met nadruk vragen dan één van de werkgroepleden te bellen:

Mw. H.G.M. Geertzen, arts, tel.nr. 020-5123175 of

Mw. M.B.J.A. Janssens, tel.nr. 070-836981.

Namens de werkgroep Standaardisatie Reumaserologie dank ik U bij voorbaat hartelijk voor alle moeite.

Met vriendelijke groet,



Mw. M.B.J.A. Janssens, arts,
coördinator reumaresearch,
Secr. Werkgroep Standaardisatie
Reumaserologie.

CURRICULUM VITAE

Marijke Janssens werd geboren op 15 oktober 1950 te Breda. In 1969 behaalde zij het gymnasium- β diploma aan het St. Agneslyceum te Leiden. Daarna volgde zij de studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden. Tijdens de studie was zij enige jaren werkzaam als studentassistent bij het Leids Instituut voor Huisartsgeneeskunde. Na het behalen van het artsdiploma in 1977 volgde zij de opleiding tot huisarts aan dit instituut, welke in 1978 werd voltooid.

Na enige maanden werkzaam te zijn geweest in het verpleeghuis Nieuw-Berkendael te Den Haag werd zij arts in algemene dienst bij de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Delft.

Sinds september 1979 is zij werkzaam als coördinator reumaresearch bij de Commissie voor Reumaonderzoek TNO.

Zij en haar man, Constant Martini, hebben drie kinderen, Laura, Irene en Tomas.

