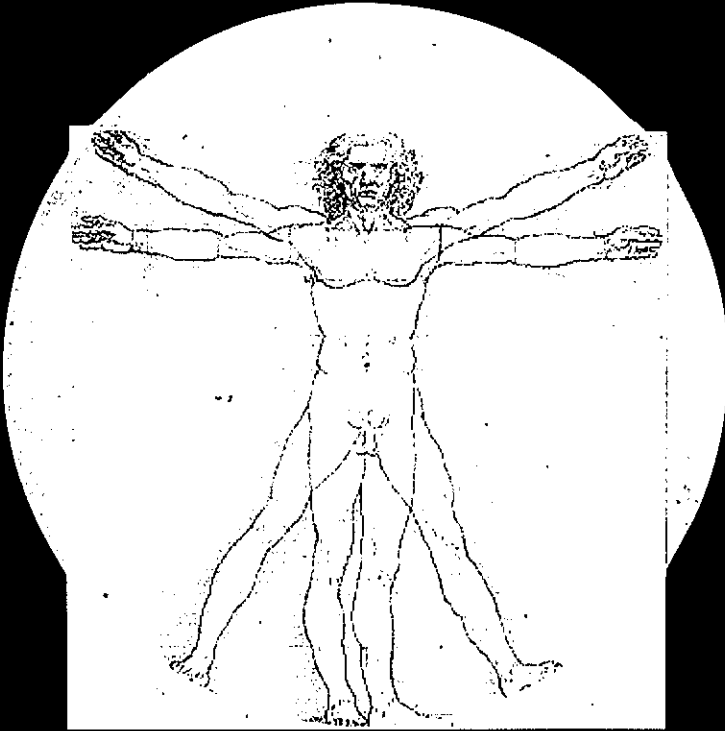


Diagnostiek en therapie in beeld kennis, keuzes en kunst



M.G.M. Hunink

~~Rede over foto-asso~~
Rede over 1999: oed

23 september 1999

**Diagnostiek en therapie in beeld:
kennis, keuzes en kunst**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van bijzonder hoogleraar in de
klinische epidemiologie in het bijzonder
voor de evaluatie van beeldvormende technologieën
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 23 september 1999 door

dr. M.G.M. Hunink

Erasmus Universiteit Rotterdam
M.G.M. Hunink

Lay-out: A.W. Zwamborn

Druk:  Ridderprint B.V. Ridderkerk

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders

Een oratie wordt ook wel een openbare les genoemd. Maar het is een les middels een verouderd medium, namelijk een hoorcollege van 45 minuten. Geen interactie, geen vragen, geen discussie mogelijk. En dat alles voor een zeer heterogeen publiek. De toehoorders vanmiddag variëren in leeftijd van 6 tot 86 jaar. De genoten opleiding varieert van net succesvol de kleuterschool afgerond tot doctor in de wetenschap. En de vertegenwoordigde beroepsgroepen variëren van huisvrouw tot taxichauffeur en van advocaat tot hoogleraar astronomie.

Bovendien komt u met uiteenlopende verwachtingen: de hoogleraren en andere collegae willen graag horen wat mijn visie is op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs, en onderzoek; mijn vrienden en familie willen graag weten waarom mijn werk mijn hobby is; en degene die er nog niet zijn, komen voor het glaasje wijn. Waarschijnlijk komt u wel allemaal met vragen, zoals:

Is ze nou radioloog, epidemioloog, of kunstschilder?

Wat hebben epidemiologie en beeldvormende technologie met elkaar van doen?

En wat heeft kunst nou te maken met de medische wetenschap?

Heeft u zich wel eens afgevraagd waarom het medische vak soms de geneeskunde heet en soms de geneeskunst? Ik heb de definities van deze begrippen nog eens nagezocht: bij beide begrippen gaat het natuurlijk om de oorzaak en aard van ziekten en de genezing ervan. Echter, volgens zowel de Dikke van Dalen als Koenen is de geneeskunde “de wetenschap” die hierop betrekking heeft en de geneeskunst “de praktische bekwaamheid”.

Ik hoop u duidelijk te kunnen maken dat het in zowel de medische praktijk als in het medisch wetenschappelijk onderzoek gaat om zowel kunde als kunst. Het gaat voortdurend om kennis en kunde die moeten leiden tot weloverwogen keuzes. Daarin ligt nou juist de kunst; de kunst om de essentie te zien, om de juiste elementen te combineren, om creatief te zijn en nieuwe oplossingen te verzinnen, en de kunst om er ook plezier aan te beleven, om er samen met anderen iets moois van te maken.

Om in ieder geval de schijn te wekken dat ik aan de verwachtingen van de hoogleraren en mijn collegae voldoe, wil ik mijn betoog indelen volgens mijn taken:

Patiëntenzorg, Onderzoek en Onderwijs. Aangezien het hier om een les gaat, wil ik met het onderwijs beginnen en eindigen.

ONDERWIJS

Onderwijs dient zoveel mogelijk doelgericht, interactief en probleem gestuurd te zijn. De beste manier om u een indruk te geven wat ik hiermee bedoel, is om u dit te laten ondervinden. Vandaar het velletje papier met vragen en het potlood (Figuur 1).

De eerste stap is dat u moet nagaan wat uw leerdoel is vanmiddag. Met welke vraag bent u eigenlijk hier gekomen? Bedenk even voor uzelf wat u denkt te leren en schrijf het maar op met een paar trefwoorden. (Het blijft allemaal anoniem – géén naam invullen, dat is niet nodig.) De uitgereikte vragen beantwoorden is het actieve aspect van de les vanmiddag. Misschien meer intra-actief dan interactief, maar toch. En dan het probleem gestuurde element:

Stel u zich voor u bent vaatpatiënt. U heeft al een tijdje last van pijnklachten in de benen bij het lopen: na een stuk lopen moet u even zitten om de pijn te laten zakken. Hardlopen kunt u al helemaal niet meer. Etalagebenen noemen wij dat. Dat kan komen door vernauwingen in de slagaderen in bekken of benen. Ook heeft u wat pijnklachten op de borst, misschien wel hartklachten door kransslagaderverkalking, maar het zou ook van uw maag kunnen komen. U bezoekt uw arts. Bij lichamelijk onderzoek vindt zij een soufflé in uw hals. Dat kan duiden op een vernauwing in de halsvaten. Ook blijkt uw nierfunctie wat verminderd te zijn wat kan duiden op afwijkingen in de niervaten.

Bedenk wel: wij hebben het hier niet over een hypothetische situatie. 1 op de 3 mensen hier in de zaal is vaatpatiënt of zal het worden. Het probleem is nu: welke beeldvormende testen zouden het beste zijn om de afwijkingen te evalueren?

Figuur 1. De uitgereikte opdrachten.

ONDERWIJS

Leerdoel: met welke vraag bent u gekomen vanmiddag?

PATIENTENZORG

Welke beeldvormende testen zou u willen ondergaan voor de evaluatie van vaatlijden?

(Meerdere antwoorden mogelijk)

- | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|------------|--------------------------|----|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| Halsvaten: | <input type="checkbox"/> | Echografie | <input type="checkbox"/> | CT | <input type="checkbox"/> | MR | <input type="checkbox"/> | Angiografie | | |
| Hartvaten: | <input type="checkbox"/> | Scintigrafie | <input type="checkbox"/> | Echografie | <input type="checkbox"/> | CT | <input type="checkbox"/> | MR | <input type="checkbox"/> | Angiografie |
| Niervaten: | <input type="checkbox"/> | Scintigrafie | <input type="checkbox"/> | Echografie | <input type="checkbox"/> | CT | <input type="checkbox"/> | MR | <input type="checkbox"/> | Angiografie |
| Bekken- en beenvaten: | <input type="checkbox"/> | Echografie | <input type="checkbox"/> | CT | <input type="checkbox"/> | MR | <input type="checkbox"/> | Angiografie | | |

Andere:

ONDERZOEK voor de evaluatie van beeldvormende testen

Aan welke studie zou u als vaatpatiënt het liefst mee doen? (Graag maar één antwoord)

- Grote groep patiënten alle testen laten ondergaan
- Computer simulatie studie
- Randomisatie van patiënten

Welke studie opzet kiest u vanuit het perspectief van mede-financier voor het onderzoek? (Graag maar één antwoord)

- Grote groep patiënten alle testen laten ondergaan
 - Computer simulatie studie
 - Randomisatie van patiënten
-

Uw beroep Medisch Para-medisch Anderszins
is:

(Graag uw antwoorden inleveren! Het is anoniem! Alle antwoorden zijn goed!)

PATIËNTENZORG

Om u te helpen een antwoord te vinden op het gestelde probleem wil ik u eerst een indruk geven van de scala aan moderne medische beeldvormende technieken, en dan u iets vertellen over hoe wij keuzes maken (of zouden moeten maken) in de radiologie.

Mijn collega, hoogleraar Gabriël Krestin, gaf vorig jaar in zijn oratie een prachtig overzicht over de huidige en toekomstige beeldvormende mogelijkheden. Hij heeft het vakgebied uitgebreid beschreven. Ik wil mij hier dan ook beperken tot de bloedvaten en vooral aandacht schenken aan de voor- en nadelen van de diverse tests.

Echografie

Bij echografie en Doppler van de bloedvaten maken wij gebruik van ultrageluid. Het technisch principe is dat van het Doppler effect: denkt u maar aan een ambulance die langs rijdt met een loeiende sirene. Door de beweging van de auto gaat de toon van de sirene omhoog als ie u nadert en omlaag als ie wegrijdt. Zo is het ook met de bewegende bloedcellen in de bloedvaten. Het stromend bloed wordt in beeldgebracht door de frequentie verandering van het weerkaatste ultrageluid en in kleur afgebeeld. Vòòr een vernauwing treden er turbulenties op (denk maar aan een file op de weg!) en eenmaal in de vernauwing is er een stroomversnelling en de frequentie van het signaal gaat omhoog.

Hiermee kunnen wij de bloedvaten in de hals, armen, benen en in de buik in beeld brengen. Echografie kan ook gebruikt worden om de hartspier af te beelden, in rust en tijdens inspanning, waarmee wij afwijkingen in de kransslagaderen kunnen opsporen.

Zo'n echo Doppler onderzoek kost ongeveer fl. 150 tot fl. 250 (1), is weinig belastend voor de patiënt, niet riskant, en er komen geen röntgenstralen aan te pas. Echter, er zijn ook nadelen: in ongeveer 10% van de patiënten lukt het niet om een goed beeld te krijgen, in 10 tot 15% missen wij de afwijking en, afhankelijk van het vaatgebied, wordt er in 5 tot 25% van

gezonde individuen onterecht een afwijking gevonden. (2,3,4). Bovendien krijgen wij geen overzicht (of roadmap) van de bloedvaten.

CT

Een CT scan, of computer tomograaf, gebruikt röntgenstralen om afbeeldingen te maken. Doordat spier, vet, bot en lucht verschillen in de hoeveelheid röntgenstralen die ze absorberen, kunnen wij de weefsels in het lichaam van elkaar onderscheiden. Met de moderne CT scans draait de röntgenbron als een spiraal om het lichaam terwijl aan de andere kant steeds gemeten wordt hoeveel van die straal door het lichaam heen komt. En liefst doen wij dat met meerdere röntgenbronnen en detectoren tegelijk.

Bloedvaten kunnen wij met een CT scan in beeld brengen door via een ader in de arm, röntgencontrastmiddel in te spuiten. Met de computer bewerken wij de informatie zodat wij op diverse manieren naar de bloedvaten kunnen kijken, zowel van binnen als van buiten. Er is ook een supersnelle CT, de electron beam CT, waarmee wij kransslagaderverkalking in beeld kunnen brengen.

Nadelen van een CT scan zijn de röntgenstralen, die bij veelvuldig gebruik een schadelijk effect kunnen hebben, en het röntgencontrastmiddel waar 1 op de 3000 mensen ernstig allergisch voor is (5). De diagnostische informatie is weliswaar heel goed, maar niet perfect. En de kosten van een CT zijn zo'n fl. 400.

MRI

De MRI, of "magnetic resonance imaging", is een grote magneet waar de patiënt in ligt. De magneet zorgt ervoor dat de protonen in het lichaam als soldaten netjes in het gelid gaan staan. Er wordt dan even een radiofrequente golf op afgestuurd waardoor de soldaten van slag raken. Als de golf ophoudt, vallen ze weer terug naar de rust toestand waarmee ze een signaal uitzenden.

Met deze techniek kunnen wij weefsels van elkaar onderscheiden. Bloedvaten zijn goed in beeld te brengen met gadolinium contrast. Dit is een

ander soort contrast dan het röntgencontrast en het heeft vrijwel geen bijwerkingen.

De grote voordelen van een MRI onderzoek zijn dat het zonder röntgenstralen gebeurt, dat het MRI contrast veilig is en dat wij een goed overzicht kunnen krijgen van de bloedvaten. Wij kunnen ook gedetailleerd naar een deel kijken en dat op een werkstation 3-dimensionaal evalueren vergelijkbaar met wat wij met CT doen.

Een nadeel is echter dat de patiënt opgesloten in een soort tunnel, héél stil moet liggen, waarbij er een kloppend geluid wordt gehoord. Voor de mogelijke associaties die patiënten hebben tijdens zo'n onderzoek hoeft u alleen maar te denken aan de recente aardbevingen in Turkije, Griekenland en Taiwan. Wel zijn de fabricanten hier op bedacht en komen er steeds patiënt-vriendelijker apparaten op de markt.

Verder zijn de nadelen dat zo'n onderzoek (nog) steeds ongeveer fl. 1000 kost, dat er maar een beperkte capaciteit is en dus wachtlijsten zijn, dat metaal in het lichaam de beeldvorming kan verstoren, en dat de diagnostische informatie wat betreft de bloedvaten, weliswaar heel goed, maar niet perfect is.

Catheterisatie met angiografie

Tot slot kunnen wij de patiënt catheteriseren en een angiografie maken: hierbij gaan wij via de lies met dunne slangetjes en draden de bloedvaten in. Dat moet, net als een operatie, onder steriele omstandigheden gebeuren. Röntgencontrastmiddel wordt dan ingespoten en röntgenfoto's worden gemaakt.

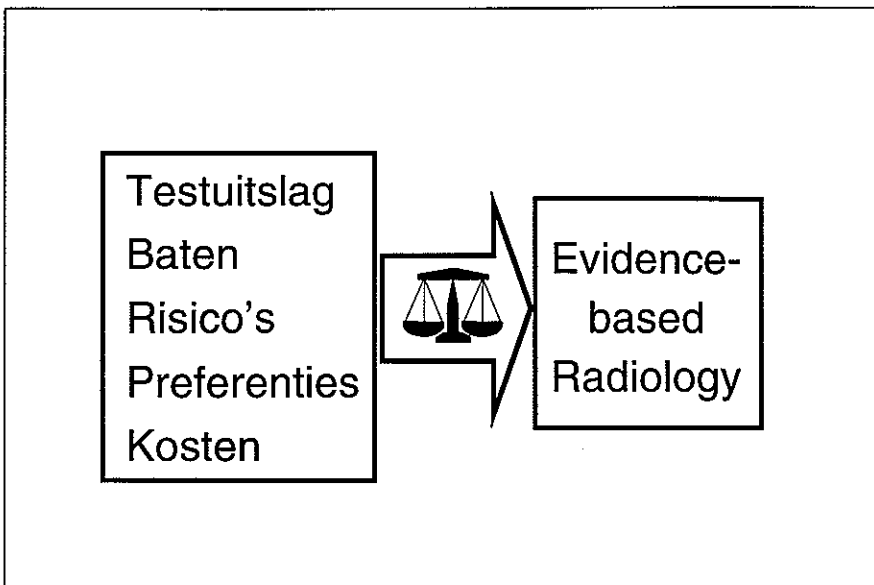
Het voordeel van deze ingreep is dat wij uitstekende informatie krijgen, bloeddrukken kunnen meten in het bloedvat, en meteen ook een therapie kunnen uitvoeren. Er zijn ook nadelen: het is een invasieve ingreep met ongeveer 1% kans op complicaties, wij kunnen wat beschadigen met onze catheters en voerdraden, de patiënt kan allergisch reageren op het contrastmiddel, en de patiënt moet zo'n 4-6 uur blijven liggen na afloop. Bovendien kost het minstens fl. 1200,- en meer als een opname in het ziekenhuis nodig is.

Beeldgeleide therapie

Ook bij de behandeling van het vaatlijden worden beeldvormende technieken gebruikt. Om bijvoorbeeld een ballondilatatie uit te voeren, hebben wij een beeld nodig om de balloncatheter te sturen naar de vaatvernauwing en om te zien wat er gebeurt met de ballon als wij deze opblazen.

Dergelijke behandelingen, die via een klein sneetje in de huid worden uitgevoerd, zijn minimaal invasief en derhalve vaak een goed alternatief voor operatieve ingrepen. Dit type behandeling wordt steeds verder ontwikkeld en wij hebben nu ook stents en prothesen om bloedvaten open te houden, en materialen om abnormale vaatverwijdingen dicht te maken of bloedingen tot stilstand te brengen. Beeldvormende technieken worden steeds vaker gebruikt om patiënten zo goed mogelijk te behandelen op een minimaal invasieve manier

In Scientific American stond recent nog een artikel over hoe onze collegae in Boston de MRI gebruiken om hersenoperaties uit te voeren. Met het samengestelde beeld kan de neurochirurgische ingreep worden gepland en zelfs geoefend in virtuele realiteit.



Figuur 2. Evidence-based radiology.

In een speciale MR scanner met open constructie kan de operateur op geleide van de beelden de hersentumor zeer nauwkeurig verwijderen met behoud van normaal hersenweefsel. Helaas, er zijn nog maar enkele centra in de wereld die dergelijke ingrepen uitvoeren. Het is natuurlijk wel de toekomst.

Wat zal de toekomst verder bieden binnen de medische beeldvorming? Zijn er nog wel ontwikkelingen te verwachten? "Hakuna Matata" (6): Maakt u zich geen zorgen. Het einde is nog lang niet in zicht. De thans gebruikte technieken zullen verfijnd worden wat betreft resolutie en contrast. De computer software voor de beeldverwerking ondergaat een enorme ontwikkeling. De combinatie van MRI en MR spectroscopie zal steeds belangrijker worden om anatomische en functionele informatie te integreren. De moleculaire diagnostiek en de genetische therapie gecombineerd met beeldvorming staan nog in de kinderschoenen.

Evidence-based radiology

Ik heb u zojuist een indruk gegeven van de diversiteit aan beeldvormende technieken in de geneeskunde. Hopelijk heb ik ook overgebracht dat de beelden op zich soms als beeldende "kunst" kunnen worden gezien. Maar dan wel als het om gezonde mensen gaat.

Wij gaan weer terug naar het gestelde probleem: u bent vaatpatiënt en u moet kiezen welke onderzoeken u wilt ondergaan. Met al deze moderne technieken op de medische markt is het van belang dat wij weloverwogen keuzes maken. Keuzes die overigens gemaakt worden niet voor u maar samen met u als patiënt. U bent ook steeds beter geïnformeerd door de media, door Internet, en hopelijk (met de invoering van de WGBO) door uw arts. U wilt toch wel meedenken en beslissen over uw lot? Wilt u een echografie, CT, MRI, of angiografie ondergaan? En voor welk vaatgebied welk onderzoek?

Overigens is scintigrafie ook nog een mogelijkheid - een nucleair geneeskundig onderzoek waarbij radioactief materiaal wordt ingespoten en waarbij de functie van een orgaan wordt bekeken. Dit is met name informatief voor onderzoek van hart- en niervaten.

Alle technieken, hoe mooi de beelden ook zijn, hebben voor- en nadelen. Een aantal van de voor- en nadelen heb ik al de revue laten passeren. Bij de keuze tussen de mogelijkheden zijn van belang niet alleen kennis van de diagnostische waarde van de testen maar ook kennis van de resultaten van behandeling. Die kennis moet gekwantificeerd worden voor een goede onderbouwing van de keuzes. Ook uw preferenties als patiënt spelen een rol bij de afweging.

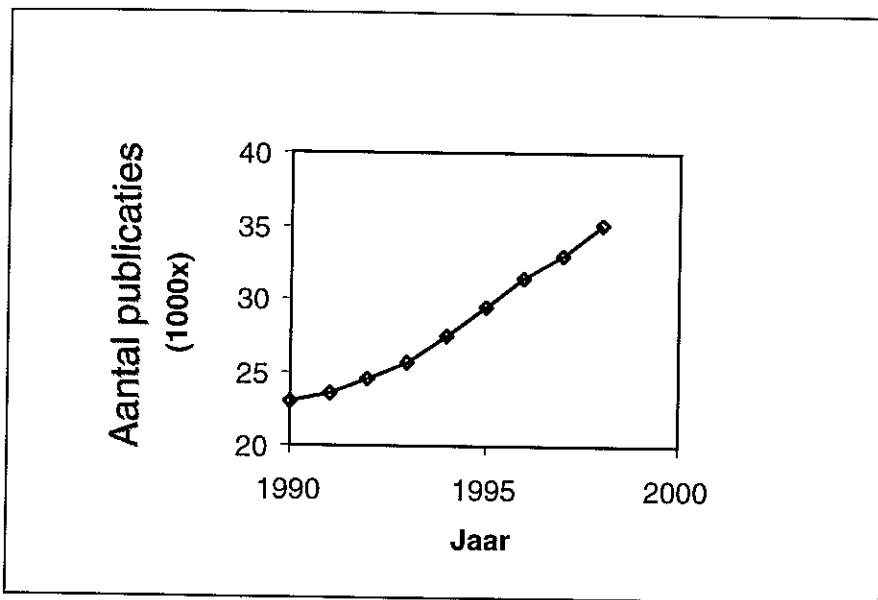
Bovendien moeten de keuzes betaalbaar zijn want het geld groeit niet aan de boom in de achtertuin. Het geld wat wij extra besteden om vrouwen tussen de 40 en 50 jaar elk jaar te screenen op borstkanker met mammografie kunnen wij niet ook nog eens uitgeven om een looptrainings programma te starten voor mensen met etalagebenen. Wat dit soort keuzes betreft moeten wij als samenleving wikken en wegen, en kiezen en delen.

Kiezen zal steeds een grotere rol gaan spelen in de toekomst met de toenemende technische mogelijkheden en de toenemende aandacht voor kosten-effectiviteit.

Bij het maken van die keuzes speelt de klinische epidemiologie een belangrijke rol. In de klinische epidemiologie gaat het namelijk om het leveren van de kennis nodig om weloverwogen keuzes te kunnen maken bij het medisch handelen. Op basis van de beste beschikbare kennis kunnen wij dan komen tot "Evidence-based radiology" (Figuur 2). Dit houdt in: ons aller best doen om de relevante beschikbare kennis boven water te krijgen en goed te gebruiken.

Dit klinkt gemakkelijker dan het is. Per jaar verschijnen zo'n half miljoen medisch wetenschappelijke publicaties (Figuur 3). Daarvan hebben er 35 000 betrekking op medische beeldvormende technologie. 35 000 per jaar! Het is niet bij te houden. En dat aantal neemt steeds toe. Totaal zijn er al een miljoen artikelen over medische beeldvormende technologie. Vind in die hooiberg aan informatie maar eens de essentie - een hele kunst!

Daarmee zijn wij dan ook aangeland bij de tweede taak die ik met u wil bespreken, namelijk Onderzoek.



Figuur 3. Aantal wetenschappelijke publicaties per jaar die betrekking hebben op medische beeldvorming

ONDERZOEK

Zoals u zult hebben begrepen vervul ik een bijzondere leerstoel, wat inhoudt dat ik mij richt op een bijzonder aandachtsgebied, namelijk de klinische epidemiologie gerelateerd aan medische beeldvorming. Eerst wil ik het met u hebben over epidemiologisch onderzoek in het algemeen en laten zien hoe dit relateert aan de evaluatie van diagnostiek en therapie. Vervolgens zal ik proberen duidelijk te maken wat de kunst is van het opzetten van een klinische studie als het gaat om evaluatie van beeldvormende diagnostiek en beeldgeleide therapie.

In de epidemiologie zoeken wij naar determinant - uitkomst relaties d.w.z. wij onderzoeken welke factoren invloed hebben op ziekte- en gezondheid. De algemene epidemiologie onderzoekt de invloed van risico factoren op het optreden van ziekte. Bijvoorbeeld het drinken van 2 à 4 glazen wijn per dag vermindert de kans op een hartinfarct met ongeveer 50% (Dat belooft wat tijdens de receptie!) (7,8). De klinische epidemiologie

onderzoekt de invloed van diagnostische gegevens en therapeutische keuzes op de prognose van een patiënt. Bijvoorbeeld iemand met verkalkingen in de kransslagaders op CT heeft een verhoogd risico op een hartinfarct.

Zoals gezegd is het doel van klinisch epidemiologisch onderzoek het leveren van dit soort kennis zodat wij optimale keuzes kunnen maken betreffende diagnostiek en therapie. Om die kennis te leveren moeten wij studies uitvoeren. Studies waarbij wij informatie verzamelen over de prognose, verwachte baten, risico's, maar ook de voorkeuren van de patiënt en de kosten.

Het opzetten van dergelijke klinische studies blijkt een hele kunst te zijn! Met name als het gaat om beeldvormende diagnostiek en beeldgeleide therapie.

Ten eerste moet er een heldere vraagstelling gedefinieerd worden die ook relevant is. Daarvoor moeten wij precies weten welk keuzeprobleem wij proberen op te lossen. Hierbij helpt het enorm als de betrokken onderzoekers weten wat er in de kliniek speelt. Vandaar dat ik die brugfunctie heb aangenomen tussen de dagelijkse praktijk van de patiëntenzorg en het reflecterende karakter van de klinische epidemiologie. Praktisch gezien betekent dit dat ik als radioloog bezig ben in het ziekenhuis, en als klinisch epidemioloog in de hoogbouw. Veel van mijn tijd breng ik dan ook letterlijk door in de brug ertussen. Het verheugde mij dan ook om in de beleidsnota van het nieuwe EMCR te lezen dat er een verdere integratie, ook ruimtelijk, van zorg en wetenschap wordt nagestreefd. Met meer integratie bereiken wij dat onderzoek direct kan inspelen op de klinische praktijk. En ik kan afzien van de geplande aanschaf van een step of rolschaatsen.

Nadat een relevante vraag is geformuleerd, moeten wij een passende onderzoeksopzet bedenken.

Evaluatie van beeldgeleide therapie

Voor de evaluatie van therapie is een dubbel-blind gerandomiseerde studieopzet meestal het beste.

Randomisatie houdt in dat door loting bepaald wordt welke strategie gevolgd zal worden. Dit doen wij om te zorgen dat de therapieën gebruikt worden bij gelijksoortige patiënten en dat dus niet één therapie op voorhand wordt benadeeld doordat deze bij ziekere patiënten wordt toegepast.

Dubbel-blind houdt in dat zowel de dokter als de patiënt niet weten welke therapie wordt toegepast. Dit is nodig om te voorkomen dat verwachtingen en vooroordelen waarnemingen over de resultaten beïnvloeden.

Bij therapie welke onder geleide van beelden plaatsvindt, kan het evaluatieonderzoek zeer specifieke problemen opleveren. Over het algemeen gaat het om een nieuwe therapie die minimaal invasief is, welke vergeleken wordt met de al langer bestaande chirurgische ingreep. Wat betreft het vaatlijden kunt u denken aan de ballondilatatie en stentbehandeling die in plaats komen van een bypassoperatie.

Blinding voor de keuze van therapie is hierbij onmogelijk, althans wat betreft de patiënt en de uitvoerende specialist. Het is echter van groot belang dat degenen die de uitkomst meten en analyseren wél zoveel mogelijk geblindeerd zijn voor de therapiekeuze. Bijvoorbeeld een interviewer die een kwaliteit van leven lijst afneemt kan geïnstrueerd worden niet te vragen naar welke therapie de patiënt heeft ondergaan en de patiënt kan geïnstrueerd worden om over de therapie te zwijgen.

Maar soms is het zelfs onmogelijk om de beoordelaar van het resultaat te blinderen: een vaatlaborant die een duplex echografie onderzoek van het been uitvoert zal zonder moeite kunnen zien of een bypassoperatie heeft plaatsgevonden en bovendien moet hij/zij dat weten om een adequaat onderzoek uit te voeren.

Zoals gezegd betekent randomisatie dat het lot bepaalt welke strategie gevolgd wordt. Randomisatie levert vaak problemen op bij de evaluatie van beeldgeleide therapie omdat deze ingrepen minder invasief zijn dan chirurgische ingrepen. Klinici en patiënten geven dan al snel de

voorkeur aan het minimaal invasieve alternatief op grond van de verwachte lagere risico's en kortere opnameduur nog voor dat netjes is aangetoond dat het langere termijn effect voldoet aan de verwachtingen. Dergelijke overwegingen spelen thans een rol bij de stent-graftbehandeling van het aneurysma van de buikaorta en bij stent behandeling van carotis stenosen.

Ook kan randomisatie problemen opleveren als de nieuwe therapie de enige hoop is voor een patiënt. Denk bijvoorbeeld aan het emboliseren (d.w.z. dichtmaken) van een reuze aneurysma op een ongunstige locatie in de hersenen wat operatief niet te behandelen is. Dan lijkt het emboliseren middels een cathetertechniek voor de patiënt en dokter al snel de oplossing. Dat deze therapie riskant is, dat de baten nog onzeker zijn en dat het uitermate kostbaar is, worden genegeerd omdat het beter lijkt om in ieder geval maar iets te proberen. Volgens mij moeten wij in zo'n situatie eerst maar eens netjes middels een gerandomiseerde studie aantonen dat ingrijpen echt beter is, echt de kwaliteit van leven verhoogt, vergeleken met het alternatief TLC. TLC is "tender loving care": een vergeten therapie met grote gezondheidswinst (Figuur 4). M.a.w. misschien is de patiënt wel beter af met gewoon goede zorg.

Dr. Recept, arts
R_✓ TLC Tender loving care
S_✓ 5-maal daags
Voor: medemens

Figuur 4. Tender loving care

Met al die moderne technologie vergeten wij soms de essentie van de geneeskunst, namelijk zorg: respect en compassie voor de patiënt, aandacht voor de medemens.

Een bijkomend probleem bij de evaluatie van minimaal invasieve therapieën is dat patiënten beïnvloed worden door de media: een bericht in de krant, op TV of op het web dat een percutane stent-graftbehandeling van een aneurysma van de buikaorta een veel lager risico zou hebben dan operatie kan ertoe leiden dat patiënten zich niet willen laten randomiseren maar kiezen voor de nieuwe behandeling. Dat patiënten zelf hun therapie kiezen is hun recht, maar dat ze misleidt worden door een voorbarig artikel waarin geen uitleg wordt gegeven over de onzekere langere-termijneffecten is erg jammer. Hierdoor wordt de kans verkleint dat de patiënt optimaal behandeld wordt en verkleint de kans dat wij het probleem goed kunnen uitzoeken, wat weer andere patiënten die over een paar jaar komen kan schaden.

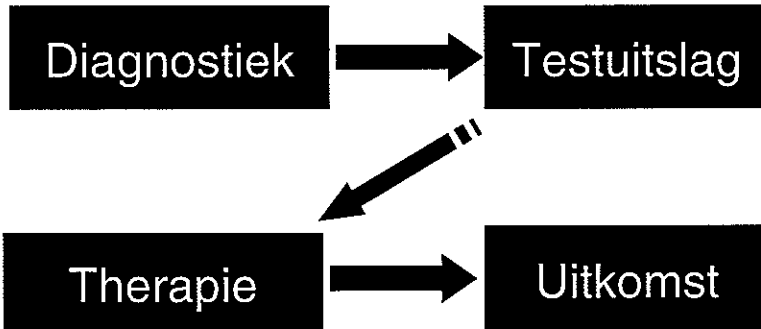
Evaluatie beeldvormende diagnostiek

Dames en heren, u heeft nu bijna 25 minuten naar mij geluisterd. Volgens alle onderwijs theorieën begint uw aandacht nu af te dwalen. Terwijl ik nu juist bij de kern van mijn betoog ben. Als u een groep studenten zou zijn, zou ik zeggen: let op, het volgende is echt belangrijk voor het tentamen. Maar er komt voor u geen examen. Ik wil u wel laten meedenken over de vraag waar wij als onderzoekers thans intensief mee bezig zijn. En, op z'n Amerikaans gezegd: "I would like to pick your brains".

De vraag gaat over hoe wij beeldvormende diagnostiek het beste kunnen evalueren. Dit is een nog veel grotere uitdaging dan de evaluatie van beeldgeleide therapie. Straks kunt u invullen aan welke studie u mee zou willen doen vanuit het perspectief van een vaatpatiënt (denk aan het scenario waarmee wij begonnen!). Vervolgens wil ik u vragen welke studie opzet u kiest vanuit het perspectief van financier voor wetenschappelijk onderzoek. (Let wel: er zijn geen foute antwoorden. Alles is goed. Het is een kwestie van smaak.)

Ik geef u eerst wat achtergrondinformatie.

Beeldvormende diagnostiek



Figuur 5. Diagnose als tussenuitkomst

Het unieke kenmerk van de evaluatie van diagnostische testen is dat de resultaten van dergelijke testen tussenuitkomsten zijn (figuur 5), d.w.z. de gezondheidswinst wordt bewerkstelligd door de keuze van therapie op basis van de testuitslag, maar niet door de test zelf. Dit betekent dat wij een andere methodologische aanpak nodig hebben dan bij de evaluatie van therapie. Een stapsgewijze evaluatie wordt aanbevolen waarbij successievelijk aan de orde komen de evaluatie van technische aspecten, diagnostische accuratesse, de meerwaarde van de test voor de patiënt en de kosten-effectiviteit vanuit maatschappelijk perspectief (9).

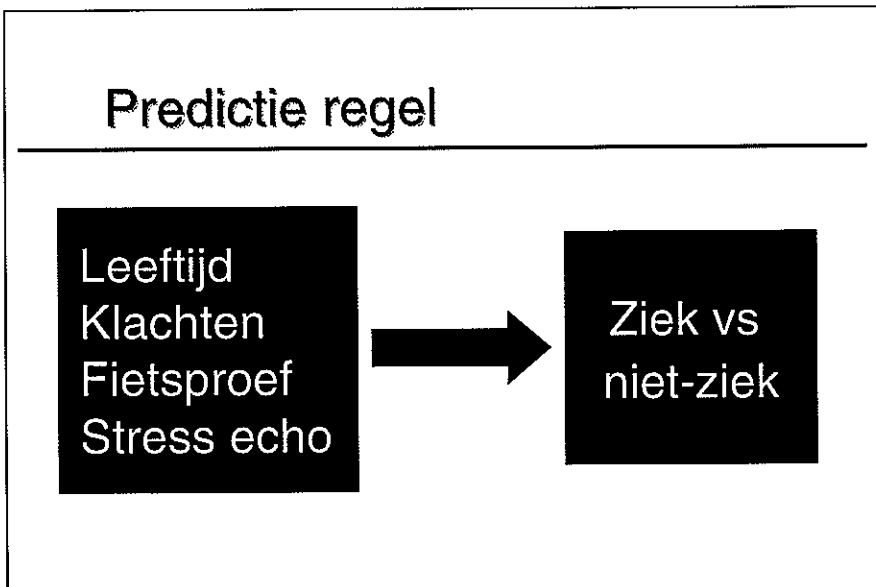
Evaluatie van de **technische aspecten** van een diagnostische test omvat een kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van de testprocedure en de beelden. Denk bijvoorbeeld aan het bepalen van de subjectieve waargenomen kwaliteit van een MR beeld en denk aan de reproduceerbaarheid van de waarnemingen tussen radiologen onderling. (Ik zie al wat klinici griffelen.) Voor het toetsen van de technische aspecten hebben wij de methodologie:

daar zit het probleem niet.

Bij de **diagnostische accuratesse** van een test gaat het om het vermogen van de test om een onderscheid te maken tussen zieke en gezonde mensen. Die accuratesse drukken wij uit in de kans op een correct positieve- en fout positieve testuitslag. Dit zijn testkarakteristieken die de kans weergeven dat respectievelijk iemand met de ziekte als zodanig wordt herkend en de kans dat iemand zonder de ziekte als ziek wordt gelabeld.

Soms gaat het om een test met meerdere mogelijke afkappunten. Denk bijvoorbeeld aan de verhoogde snelheid van de bloedstroom in een vat wat wij meten bij het echo-duplex onderzoek. Wij kunnen diverse snelheden kiezen als afkappunt om zieken van niet-zieken te onderscheiden. In zo'n geval is het nodig om meerdere afkappunten te bekijken en de testkarakteristieken bij elk afkappunt te bepalen. Hoe stringenter het criterium voor het stellen van een diagnose, hoe minder vaak een fout positief resultaat zal optreden. Echter, er zal tevens vaker een patiënt gemist worden.

Dat een test een hoge correct positieve en lage fout positieve kans moet hebben spreekt voor zich, maar dat is nog niet voldoende om de



Figuur 6. Multivariate predictie regel.

bruikbaarheid van de test voor de klinische praktijk aan te tonen. Een beeldvormende test kan prachtige plaatjes opleveren en in een experimentele setting excellente testkarakteristieken hebben en toch nog waardeloos zijn als de uitkomst geen verandering brengt in de diagnose, de therapie keuze of de prognose. Helaas wordt zo'n nieuwe techniek, zoals de MRA, vaak al ingevoerd in de dagelijkse praktijk, nog lang voordat de klinische meerwaarde van de test goed is uitgezocht.

Om de **meerwaarde van een test** te onderzoeken **in relatie tot alle andere diagnostische gegevens** kunnen wij een grote groep patiënten alle testen laten ondergaan (dat waren er nogal wat) en dan middels een statistische regressie methode berekenen welke van de gegevens de meeste informatie bevat om te voorspellen of iemand ziek is (Figuur 6). (Dit is de eerste optie op uw antwoorden vel.) Bijvoorbeeld wij verzamelen gegevens zoals leeftijd, klachtenpatroon, fietsproefuitslag en de resultaten bij stress echocardiografie en combineren deze in één formule om te voorspellen of iemand coronairlijden heeft, d.w.z. kransslagaderverkalking.

Deze methode is zo'n beetje de "state-of-the-art" in de evaluatie van diagnostiek. Helaas heeft de methode wel wat haken en ogen. De meest schrijnende is nog wel dat wij ervan uitgaan dat de wereld te verdelen is in zieke vs niet-zieke mensen. Terwijl wij natuurlijk juist te maken hebben met een grote diversiteit aan ziekten en elke ziekte kan in wisselende ernst zich voordoen. Bovendien moeten de afwijkingen goed gelocaliseerd worden. Als wij bijvoorbeeld denken dat de afwijkingen in het onderbeen gelocaliseerd zijn, terwijl juist de bekkenvaten zijn aangedaan kan dat vervelende consequenties hebben. Dit zijn grote beperkingen van de thans gebruikte methodologie. Een mogelijke oplossing is om nog geavanceerder statistische methoden te gebruiken, namelijk predictie regels die multipiele uitkomsten voorspellen. De kunst is echter om deze lastige technieken praktisch bruikbaar te maken voor de dokter die u in de spreekkamer te woord staat. Als u een oplossing weet hoor ik dat graag. Ik heb nog een vacante positie voor een promovendus.

Om de uiteindelijke **meerwaarde van een test voor een patiënt** vast te stellen moeten wij aantonen dat de verwachte baten, welke verkregen worden door correct een patiënt met de ziekte te identificeren, opwegen tegen het potentiële verlies veroorzaakt door foutief een gezonde persoon als ziek te labelen. Om de **meerwaarde van de test vanuit maatschappelijk perspectief** aan te tonen moeten wij laten zien dat de netto winst in levensverwachting en kwaliteit van leven opwegen tegen de kosten.

Deze exercities kunnen voor diagnostische testen initieel het beste gedaan worden met een simulatie studie, oftewel een besliskundige analyse (de tweede optie op uw vel). Een mathematisch model integreert de beschikbare gegevens betreffende kans op ziekte, risico's, baten, patiënten preferenties en kosten en analyseert welke potentiële strategie de diagnostische workup optimaliseert. Dus in plaats van een patiënt allerlei testen te laten ondergaan doen wij de gegevens van de patiënt in de computer, en simuleren wij wat er zou gebeuren bij elk van de mogelijke strategieën.

Een sterk punt hierbij is dat de computer allerlei mogelijke strategieën kan simuleren. Alle testen kunnen worden bekeken in diverse combinaties en sequenties. En wij kunnen diverse afkappunten bekijken voor elke test variabel. Met een simulatie kan dat terwijl wij onmogelijk de patiënt verschillende strategieën kunnen laten ondergaan. Bovendien kan worden bepaald wat het effect is van diverse aannames.

Als er een nieuwe test wordt ontwikkeld kunnen wij zelfs berekenen hoe goed deze zou moeten zijn om de thans gebruikelijke test te vervangen (10,11). Dit kan overigens ook voor therapieën. Hier zouden wij mijn inziens veel meer gebruik van moeten maken om de technische ontwikkelingen te sturen. D.w.z. van te voren bepalen waar die prachtige nieuwe techniek aan moet voldoen voordat wij de techniek uitgebreid gaan ontwikkelen en toetsen in de kliniek. Daarmee kunnen wij misschien op voorhand al zeggen of het zin heeft om het verder te ontwikkelen. Misschien kunnen wij wel heel veel onderzoeksgeld hiermee besparen. Uiteindelijk zijn daar uw belastingcenten en donaties mee gemoeid. U bent in feite mede-financier van het wetenschappelijk onderzoek.

Idealiter zou na een verkennende computersimulatie op basis van reeds gepubliceerde gegevens, een klinische studie moeten volgen om de meest relevante strategieën te toetsen in de praktijk. Zo als ik al eerder zei is voor het vergelijken van therapieën een gerandomiseerde studieopzet te verkiezen. Voor de vergelijking van diagnostische testen is het uitvoeren van een **gerandomiseerde studie** (de derde optie op uw vel) ook mogelijk maar niet éénvoudig. Het gaat om de volgende uitdagingen:

Ten eerste, de grote diversiteit aan soorten testen en de diversiteit aan afkappunten per test betekenen dat wij heel veel patiënten nodig hebben als wij alle relevante strategieën willen vergelijken. Als wij een keuze hebben gemaakt van de twee beste strategieën op basis van een simulatie studie, betekent dit dat het verwachte verschil tussen die twee strategieën in gezondheidswinst vaak klein is en dat er dus veel patiënten mee moeten doen om dat kleine verschil aan te tonen.

Ten tweede, de therapie die volgt na het stellen van de diagnose heeft meestal een veel grotere invloed op de uitkomsten dan de keuze van de diagnostische test. En die therapie kan in de toekomst verbeteren wat inhoudt dat de uitgevoerde diagnostische studie niet meer van toepassing is.

Verder is het moeilijk om patiënten te vinden die mee willen doen aan zo'n studie (zou u meedoen?) Patiënten hebben de indruk: hoe meer informatie, hoe beter, en vergeten dat die extra informatie ook weleens fout kan zijn, zelfs gevaarlijk kan zijn, als de dokter op het verkeerde spoor wordt gezet.

Tenslotte, misschien nog wel het grootste probleem bij het opzetten van een diagnostische trial: de techniek ontwikkelt zich snel, de beelden zijn vaak aantrekkelijk mooi, en zo'n studie opzetten duurt lang. Voordat het protocol klaar is, voordat de financiering rond is, en voordat wij alle onderzoekers en dokters, die meedoen op één lijn hebben, duurt al snel 2 jaar. Ondertussen gaat de technische ontwikkeling van de beeldvormende diagnostische mogelijkheden door en wordt óf de nieuwe techniek al lang uitgebreid gebruikt omdat de plaatjes toch zo fraai zijn óf er is alweer een nieuwe betere techniek.

Kortom, evaluatie van beeldvormende diagnostiek en beeldgeleide therapie, brengt een aantal specifieke uitdagingen met zich mee. De grootste uitdaging is de snelheid waarmee de techniek zich ontwikkelt. De evaluatie vergt dan ook een goed georganiseerde multicentrische aanpak waarbij ieder centrum als het ware in de startblokken staat om meteen een techniek te evalueren zodra die van toepassing is. Hopelijk zal het net opgerichte IRIN, het Interuniversitair Radiologisch Instituut Nederland, hierin een rol gaan spelen.

Verder moeten wij de methodologie voor de evaluatie en de praktische toepassing daarvan verder ontwikkelen: daar hoop ik met de ART onderzoeksgroep (ART: Assessment of Radiological Technology) de komende jaren een belangrijke bijdrage aan te leveren.

ONDERWIJS (vervolg)

Zoals beloofd kom ik weer terug bij het onderwijs. Mijns inziens moet onderwijs zoveel mogelijk interactief en probleem gestuurd zijn. Dus als ik u echt een indruk zou willen geven van mijn visie op onderwijs zouden wij nu opsplitsen in werkgroepen. Iedere groep gaat proberen een studie opzet te bedenken. En over 3 uur komen wij weer terug in de aula om de oplossingen plenair te bespreken. Ik denk echter dat wij allen de voorkeur geven aan een ander interactief programma.

Wel zie ik graag de vragen beantwoord: Welke studie opzet kiest u, vanuit het perspectief van een vaatpatiënt die mee zou doen? En vanuit het perspectief van mede-financier voor het onderzoek? En vergeet niet: als belastingbetaler en donateur bent u mede-financier.

Hoe nu verder? Is aan uw leerdoel van vanmiddag voldaan? Mochten er nog vragen zijn, ik hou aansluitend aan dit hoorcollege spreekuur.

U kunt natuurlijk ook kiezen voor zelfstudie daarbij ondersteund door computers. Met name het Internet is hiervoor een geweldige bron van informatie. Een voorbeeld van een fantastisch middel om anatomie te leren is "The Visible Human", thans op het web zichtbaar. De radiologie en de ontwikkelingen in de beeldverwerking dragen aan het onderwijs bij door

studenten en assistenten in opleiding via een computer op allerlei manieren naar anatomie en pathologie te laten kijken. Overigens is computer-ondersteuning en het Internet niet alleen een informatiebron voor de beroepsgroep maar ook voor patiënten die hiermee goed geïnformeerde gesprekspartners worden.

Ook oefenen op computer gesimuleerde patiënten behoort tot de mogelijkheden: bijvoorbeeld een angiografie uitvoeren en een stent plaatsing op een virtuele mens. Dat zal zeker z'n intreden gaan doen, en dat is maar goed ook. Want het is toch eigenlijk merkwaardig dat piloten al jaren worden getraind met de "flight simulator" terwijl assistenten in de geneeskunde het vak leren middels het principe "see one, do one, teach one".

Zeer gewaardeerde toehoorders:

Ik heb mijn drie taken patiëntenzorg, onderzoek, en onderwijs, met u besproken. Zoals u zult begrijpen, heb ik nog meer taken. Daar wil ik nog in het kort wat over zeggen.

Als kersverse hoogleraar dacht ik er goed aan te doen om mij wat te verdiepen in "management". Ik heb diverse boeken over dit onderwerp gelezen. Titels die ik van harte kan aanbevelen zijn: "The goal", "It's not luck", "How to get to yes" , "How to get past no" en "How to talk so kids listen and listen so kids talk".

Eigenlijk bleken al die boeken over hetzelfde te gaan, namelijk over de kunst om de essentie te zien, om de juiste elementen te combineren, om creatief te zijn en nieuwe oplossingen te verzinnen, en de kunst om samen met anderen positief en constructief bezig te zijn, er iets mooi's van te maken.

Mijn beste raadgever op dit gebied is eigenlijk Dr. Seuss, een befaamde dokter in de VS die kinderboeken schrijft, van wie ik bijna elke avond een gedeelte voorlees terwijl mijn dochter van de bijbehorende tekeningen geniet. Ik citeer (12):

"You'll get mixed up,
As you know
With many strange birds as you go
So be sure when you step
Step with care and great tact
And remember that Life's
a Great Balancing Act
Just never forget to be dexterous and deft
And never mix up your right foot with your left."

DANKWOORD

Tot slot wil ik nog enkele persoonlijke woorden spreken.

Ten eerste wil ik al mijn vrienden, familie, kennissen en collegae bedanken voor de getoonde belangstelling nu en door de jaren heen. In het bijzonder bedank ik iedereen hier aanwezig voor hun komst en aandacht (en de antwoorden op de vragen!).

Terugdenkend aan mijn loopbaan realiseer ik dat Andries Querido een belangrijke rol heeft gespeeld. Als tweedejaars medisch student tijdens een keuzeonderzoek heb ik Prof. Querido leren kennen. Op diverse momenten in mijn loopbaan daarna heeft hij een positieve invloed gehad. De belangrijkste momenten waren nog wel de gesprekken over de essentie van medisch wetenschappelijk onderzoek.

In de rol van promotor nu tien jaar geleden heeft Koos Lubsen mij kritisch leren denken over mijn eigen werk. Beste Koos, sinds die tijd volg je nog steeds met even veel enthousiasme en belangstelling mijn werk: dat waardeer ik. Dat je vandaag hier aanwezig bent is voor mij een grote eer.

The five years we spent in Boston were memorable in many ways. I really appreciated being a fellow with Milton Weinstein and working with many other researchers at Harvard. Now, as peers, we have a productive continuing collaboration. I hope the exchange of PhD students and fellows, and the trips across the ocean, will continue.

Ook ben ik dank verschuldigd aan NWO en de Rijksuniversiteit Groningen, die het aantrekkelijk hebben gemaakt voor ons om weer terug te komen naar Nederland.

De Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam wil ik bedanken voor het vestigen van de bijzondere leerstoel waardoor ik mij verder kan verdiepen in het beschreven bijzondere aandachtsveld en dus mijn hobby kan blijven uitoefenen.

Ook de decaan van de faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Prof. Verwoerd, wil ik bedanken voor zijn inzet om mijn benoeming in Rotterdam tot een realiteit te maken.

Bert Hofman: grote bewondering heb ik voor jou in je rol als hoofd van de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek. Jouw enthousiasme voor het vak

en je positieve attitude werken aanstekelijk. Ik kijk met vol vertrouwen naar onze samenwerking.

Gabriël Krestin, your interest in critically evaluating daily practise and developing a cost-effective Evidence-based Radiology department are an important motivating force for me. As you said last year: "an image says more than 1000 words": the Erasmus bridge symbolizes the mental image I have when I think of the bridge we are building between Radiology and Clinical Epidemiology: strong and elegant. I look forward to working with you in making ours dreams come true.

Yolanda vd Graaf, Willem Mali, en Jos van Engelshoven: wij werken nu zo'n zes jaar samen, en steeds met veel plezier. Telkens weer waardeer ik de discussies met jullie over de nieuwste ontwikkelingen in de radiologie en hoe wij het beste deze kunnen evalueren.

Aan alle medewerkers van de Radiologie en van de Epidemiologie en Biostatistiek, en i.h.b. mijn promovendi, studenten en medewerkers van de ART groep: jullie inzet en positieve attitude stel ik zeer op prijs. De Rotterdamse no-nonsense houding belooft veel goeds. Een speciale dank aan degenen die hebben bijgedragen aan deze oratie.

Mijn schoonouders, lieve Jet en Cees: jullie steun, interesse, en luisterend oor waardeer ik telkens weer.

Lieve Mama: met grote bewondering zagen wij hoe u, na het overlijden van papa alweer bijna tien jaar geleden, een eigen leven heeft opgebouwd. Uw belangstelling, steun en hulp waardeer ik ten zeerste.

Lieve Marijn: onze vakgebieden zijn eigenlijk hetzelfde: alleen het domein is iets anders - jij kijkt weliswaar op een wat grotere schaal dan ik, maar het gaat om Doppler verschuivingen, het verzamelen van pixels, het bewerken van de pixels tot kunst en vervolgens tot grafieken, en het schrijven van publicaties en proposals. Wij zitten beide veel achter de computer, simuleren en interpreteren, begeleiden promovendi, vergaderen, en gaan vaak op reis. Over al deze aspecten kan ik goed met jou van gedachten wisselen - dat apprecieer ik. Maar de meest vruchtbare

discussies met jou gaan over de vragen: Waar ben ik nou eigenlijk mee bezig? Hoe kan ik impact hebben? Hoe zorg ik dat het ook plezierig is?

Dear Laura: life with you is so much fun. Your questions, your dancing, music and artwork, and your laughter, fill my heart with joy. You know the art of living. You have the magic!

Ik heb gezegd

Geraadpleegde literatuur

1. Diagnostisch Kompas, ZiekenfondsRaad, 1997.
2. Visser K, Hunink MGM. Comparative summary receiver operating characteristic analysis of color-guided duplex ultrasound vs MRA for the imaging workup of PAD. Radiology 1999, accepted.
3. Fleischmann KE, Hunink MGM, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. JAMA 1998; 280: 913-920.
4. Kent KC, Kuntz K, Mahesh RP et al. Perioperative imaging strategies for carotid endarterectomy. An analysis of morbidity and cost-effectiveness in symptomatic patients. JAMA 1995; 274: 888-893.
5. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. AJR. 1991;156:825-832.
6. "Hakuna matata" No worries. Van de Lion King.
7. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. BMJ 1997; 314: 1159-64.
8. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, et.al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 52-7.
9. Fryback, Thornbury. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11:88-94.
10. Phelps, C E and A I Mushlin (1988) "Focusing technology assessment using medical decision theory" Med Decis Making 8: 279-289.
11. Hunink MGM, Kuntz KM, Fleischmann KE, Brady TJ. Noninvasive imaging for the diagnosis of coronary artery disease: focusing the development of new diagnostic technology. Ann Intern Med, Nov 1999 (in press)
12. Dr. Seuss. Oh the places you will go.

RESULTATEN VAN DE OPDRACHTEN

Van de 127 formulieren die wij hebben teruggekregen waren er 106 met antwoorden op de vragen betreffende patiëntenzorg en 110 met antwoorden op de vragen betreffende onderzoek.

48% van de respondenten was medicus, 17% paramedicus en 17% was hoogleraar.

ONDERWIJS Leerdoel: met welke vraag bent u gekomen vanmiddag?

Antwoorden die werden gegeven waren onder andere:

Iets meer leren over de persoon achter de benoeming.

Wat doe je eigenlijk?

T.b.v. inhoud van het vakgebied.

Geïnformeerd te raken over leerplan en inhoud van uw leerstoel.

Met trots zien hoe een promovendus prof wordt.

Hoe gaat een oratie in z'n werk.

Gezelligheid.

De wijn achteraf.

Netwerken.

PATIENTENZORG

52-59% koos één onderzoek per vaatgebied, 30-37% kozen er twee.

Echografie en MR werden het meeste beantwoord. Echografie werd tenminste één keer gekozen door 71% van de respondenten, scintigrafie door 25%, CT door 29%, MR door 75% en angiografie door 52%

ONDERZOEK

Vanuit het perspectief van patiënt koos de meerderheid voor de computer simulatie studie.

Vanuit het perspectief van mede-financier koos de meerderheid voor een gerandomiseerde studie opzet. (Zie tabel)

Keuze als patiënt	Keuze als mede-financier			
	Groep patiënten, predictie regel	Computer simulatie studie	Randomisatie van patiënten	
Groep patiënten, predictie regel	6	10	8	24
Computer simulatie studie	6	22	23	51
Randomisatie van patiënten	4	12	19	35
	16	44	50	110

