

Titelpagina

Aërobe training in relatie tot Quality of Life bij beenmergtransplantatie

Een onderzoeksopzet

Mei 2001

Onderzoeksverslag Fontys Hogescholen Eindhoven

Fontys Paramedische Hogeschool, opleiding fysiotherapie

Auteurs:

Jeroen van Gerven
Maarten Hulshof
Merijn Mulders
David Creemers

Docentbegeleider:
Methodisch Begeleider:
Coördinator:

E. van Dijken
B. Smetsers
E. Schillings

Voorwoord

Dit project is uitgevoerd in het kader van een afstudeeropdracht van de Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven, studierichting fysiotherapie. De afstudeeropdracht die ten grondslag ligt aan dit verslag betreft een vervolgoopdracht binnen een reeks van vier afstudeeropdrachten. Uiteindelijk moeten deze vier afstudeeropdrachten meer inzicht verschaffen in de relatie tussen, enerzijds lichamelijke training en de hoogte van bloedwaarden bij beenmergtransplantatiepatiënten en anderzijds de relatie tussen lichamelijke training en de Quality of Life bij deze patiënten.

De hoogte van bloedwaarden wordt weergegeven in de bloedsamenstelling. In tegenstelling tot de Quality of Life wordt de bloedsamenstelling structureel gecontroleerd bij beenmergtransplantatiepatiënten, alleen niet in combinatie met een gestructureerde lichamelijke training.

Vorig jaar heeft een groep studenten een start gemaakt met het vierjarenplan door een inventarisatie uit te voeren van fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten. Dit jaar is deel 2 uitgevoerd waarbij het de opdracht was om een onderzoek op te zetten over de relatie tussen lichamelijke training en de Quality of Life. Het plan is om volgend jaar dit onderzoek uit te voeren, waarbij naast de Quality of Life ook de hoogte van bloedwaarden tijdens het trainingstraject in kaart zullen worden gebracht. Over twee jaar zou het vierjarenplan afgerond moeten worden met het verwerken en eventueel publiceren van de onderzoeksresultaten.

Rest ons nog het bedanken van de volgende personen voor hun medewerking:

- ✓ Docentbegeleidster: E. van Dijken
- ✓ Het FACIT-team, met name S. Eremenco

Tijdens de realisatiefase van dit project, die van 26 maart 2001 tot 31 mei 2001 duurde, is er fulltime gewerkt aan de totstandkoming van dit verslag.

Eindhoven, 28 mei 2001

Maarten H. Hulshof
Merijn J.C. Mulders
Jeroen T.J.P. van Gerven
David A. Creemers

Samenvatting

Er is een theoretische opzet gemaakt voor een onderzoek dat antwoord moet geven op de vraag: leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van een aëroob trainingsprogramma tot een toename van de Health Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie? Dit onderzoek is systematisch opgezet door het stapsgewijs volgen van een methode die gebaseerd is op de boeken van Baarda en de Goede³⁵ en Bouter en van Dongen³⁷. Door achtereenvolgens de volgende stappen uit te werken is uiteindelijk gekomen tot een theoretische opzet van het onderzoek:

- ✓ probleemstelling
- ✓ literatuurstudie
- ✓ type onderzoek
- ✓ onderzoeksontwerp
- ✓ data-verzamelmethode
- ✓ operationalisering

Er is uiteindelijk gekozen voor een longitudinaal zuiver experimenteel onderzoeksontwerp, waarvan de globale methodiek is weergegeven in een draaiboek, dat de eventuele uitvoerders van het onderzoek kunnen gebruiken als leidraad. Daarnaast is er een aëroob trainingsprogramma opgesteld en is er een meetinstrument gevonden voor meting van de Health Related Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten; het FACIT-meetsysteem. Het is echter niet gelukt enige toezegging te verkrijgen van instellingen met betrekking tot deelname aan het onderzoek. Bovendien is er nog geen goedkeuring van een Medisch Ethische Toetsingscommissie of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek voor de uitvoer van het onderzoek.

Hoewel de theoretische opzet van het onderzoek tot stand is gekomen, zijn er tijdens het maken van de onderzoeksopzet een hoop vraagtekens gerezen bij de vraag of het onderzoek uiteindelijk wel praktisch uitvoerbaar zal zijn.

Abstract

A research design was created in theory for a clinical trial, which should answer the question: will physical therapy by giving an aerobic trainingprogram, lead to an increase of the Health Related Quality of Life in patients suffering from leukaemia and as a consequence received autologous bone marrow transplantation following high dose chemotherapy? This research design was created by systematically following a method that is based on the literature by Baarda and de Goede³⁵ and Bouter and van Dongen³⁷. The research design was created by successively working out the following steps:

- ✓ definition
- ✓ study of literature
- ✓ type of research
- ✓ method of research
- ✓ scoring method
- ✓ making operational.

Finally a longitudinal experimental design has been chosen. The global methodology is presented in a scenario that can be used as a guideline by any executor of the research. In addition an aerobic trainingprogram was set up and a method was found for measuring the Health Related Quality of Life in bone marrow transplantation patients; the FACIT measurementsystem. However the creators of the researchdesign failed to find institutes that are prepared to take part in the clinical trial. Moreover to execute the clinical trial, approval of a METC or the CCMO is necessary. Although the design for the research has been realised in theory, a lot of doubts came up whether the clinical trial can be executed or not.

Inhoudsopgave

INLEIDING	1
HOOFDSTUK 1: METHODE	3
INLEIDING	3
1.1 PROBLEEMSTELLING / DOELSTELLING	5
1.1.1 Probleemstelling	5
1.1.2 Doelstelling	5
1.1.3 Relevanties	5
1.1.4 Ethische aanvaardbaarheid	5
1.1.5 Patiënteninformatie	6
1.1.6 Toestemmingsformulier	7
1.1.7 Onafhankelijke arts	7
1.1.8 Verzekering	8
1.1.9 Onderzoeksbegrippen	8
1.1.10 Controlevariabelen en conceptueel model	8
1.1.11 Uitvoerbaarheid van het onderzoek	8
1.1.12 Herhaling probleemstelling	10
1.2 LITERATUURSTUDIE	12
1.2.1 Beenmergtransplantatie en bloedsamenstelling	12
1.2.2 Fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training	28
1.2.3 Quality of Life	30
1.3 HERFORMULERING PROBLEEMSTELLING	36
1.4 TYPE ONDERZOEK	38
1.5 ONDERZOEKSONTWERP	40
1.5.1 Experimenteel ontwerp	40
1.6 DATAVERZAMELINGSMETHODE EN OPERATIONALISERING	49
1.6.1 Dataverzamelingsmethode	49
1.6.2 Operationalisering	49
1.6.2.1 Meetinstrument	49
1.6.2.2 Het aëroob trainingsprogramma	55
1.6.2.3 Instellingen	59
HOOFDSTUK 2: RESULTATEN	61
2.1 DRAAIBOEK	61
HOOFDSTUK 3: CONCLUSIE & DISCUSSIE	64
3.1 CONCLUSIE	64
3.2 DISCUSSIE	66
3.2.1 Beperkingen van de onderzoeksopzet	66
3.2.2 Beperkingen praktische uitvoerbaarheid	67
3.2.3 Aanbevelingen	68

LITERATUURLIJST

BIJLAGE I - VII

Inleiding

"Beenmerg is de kazerne van ons lichaam. Hier worden uit de rekruten (de stamcellen) voortdurend nieuwe soldaten gekweekt, de witte bloedlichaampjes, die ons lijf met hand en tand zullen gaan beschermen tegen vreemde indringers, de ziekteverwekkers. Zoals bacteriën, virussen, kankercellen. Toch vinden medici het soms nodig onze strijders op het slagveld op te offeren teneinde de oorlog te winnen". Will Gerritsen, Eindhovens Dagblad 18 april 2001.

De meeste kankerpatiënten ervaren een verlies van energie en een achteruitgang van de fysieke prestaties gedurende de loop van hun ziekte. Deze achteruitgang levert een significante bijdrage aan de afname van de Quality of Life bij kankerpatiënten⁵. Het verlies van energie en de achteruitgang van de fysieke prestaties worden grotendeels veroorzaakt door de chemotherapie⁴. Bij sommige kankersoorten die minder gevoelig zijn voor chemotherapie, moet de chemotherapie zo hoog gedoseerd worden dat er levensbedreigende situaties kunnen ontstaan als gevolg van de bijwerkingen. Het beenmerg is één van de weefsels in het lichaam, dat het meest gevoelig is voor de bijwerkingen van chemotherapie. Het beenmerg zorgt dagelijks voor de aanmaak van bloedcellen en is één van de snelst delende weefsels in het lichaam. Daarom is het zo gevoelig voor de effecten van chemotherapie. Na een hoge dosis chemotherapie kan er een beenmergtransplantatie uitgevoerd worden om het beschadigde beenmerg te herstellen⁶⁰. De fysieke achteruitgang bij kankerpatiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan na een hoge dosis chemotherapie, is aanzienlijk⁴.

Onderzoek heeft uitgewezen dat aërobe training de fysieke prestaties verbetert bij deze patiënten⁵. Het bloedbeeld is een belangrijke factor met betrekking tot de mate waarin een patiënt fysiek mag worden belast. Het bloedbeeld wordt daarom standaard regelmatig gecontroleerd tijdens de medische behandeling. De relatie tussen aërobe training en het bloedbeeld is echter niet helder³⁸.

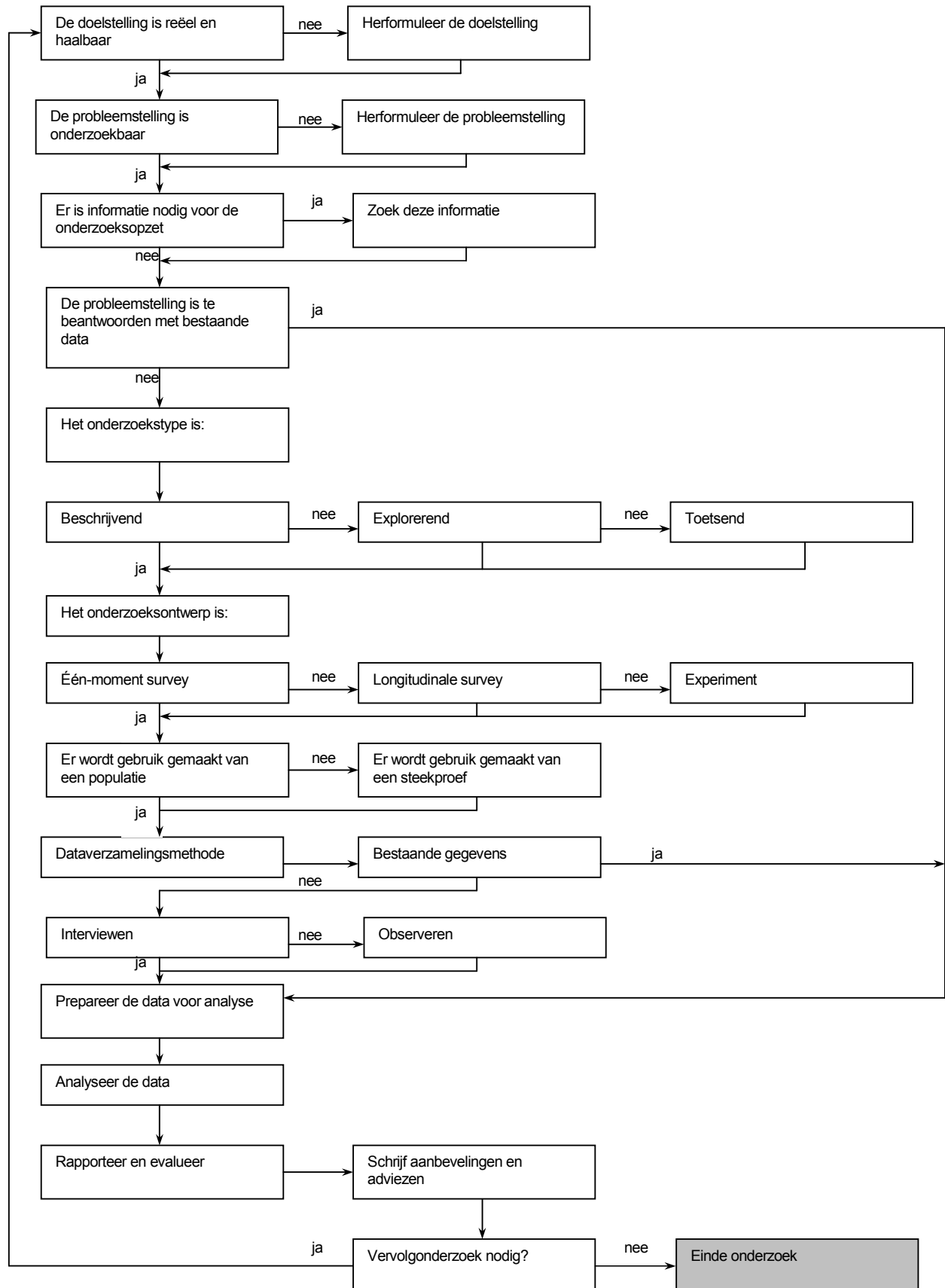
Daarnaast is het inmiddels algemeen erkend dat de persoonlijke last die een ziekte met zich meebrengt niet alleen bepaald kan worden door lichamelijke metingen²⁵. De laatste 10 jaar wordt daarom het belang van het meten van aspecten van de gezondheidstoestand, die gerelateerd zijn aan de functionele en subjectieve beleving van patiënten, in toenemende mate erkend³³. Met andere woorden, wat zijn de gevolgen voor de Quality of Life? Kleinschalig onderzoek heeft aangetoond dat aërobe training mogelijk leidt tot een toename van de Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten⁴.

Door bovenstaande relaties te onderzoeken kan er wellicht meer inzicht verkregen worden in het effect van aërobe training bij beenmergtransplantatiepatiënten op zowel het bloedbeeld als op de Quality of Life. Om dit onderzoek uit te kunnen voeren moeten de volgende voorwaarden zeker aanwezig zijn:

- ✓ een uniform aëroob trainingsprogramma
- ✓ een meetinstrument om het bloedbeeld in kaart te kunnen brengen
- ✓ een meetinstrument voor meting van de Quality of Life
- ✓ instellingen waar patiënten, personeel en trainingsruimte beschikbaar zijn voor uitvoering van het onderzoek.

Omdat de instellingen waar beenmergtransplantatiepatiënten worden behandeld al beschikken over middelen om het bloedbeeld in kaart te kunnen brengen³⁸, is het bloedbeeld niet meegenomen in de probleemstelling van het onderzoek dat is opgezet. In dit verslag staat de totstandkoming beschreven van de opzet voor een onderzoek waarvan de globale probleemstelling luidt: leidt aërobe training bij beenmergtransplantatiepatiënten tot een toename van de Quality of Life? Deze probleemstelling zal verder uitgediept moeten worden om uiteindelijk tot een verantwoorde onderzoeksopzet te kunnen komen.

Wat is onderzoek? Een schematisch overzicht³⁵.



Hoofdstuk 1: Methode

Inleiding

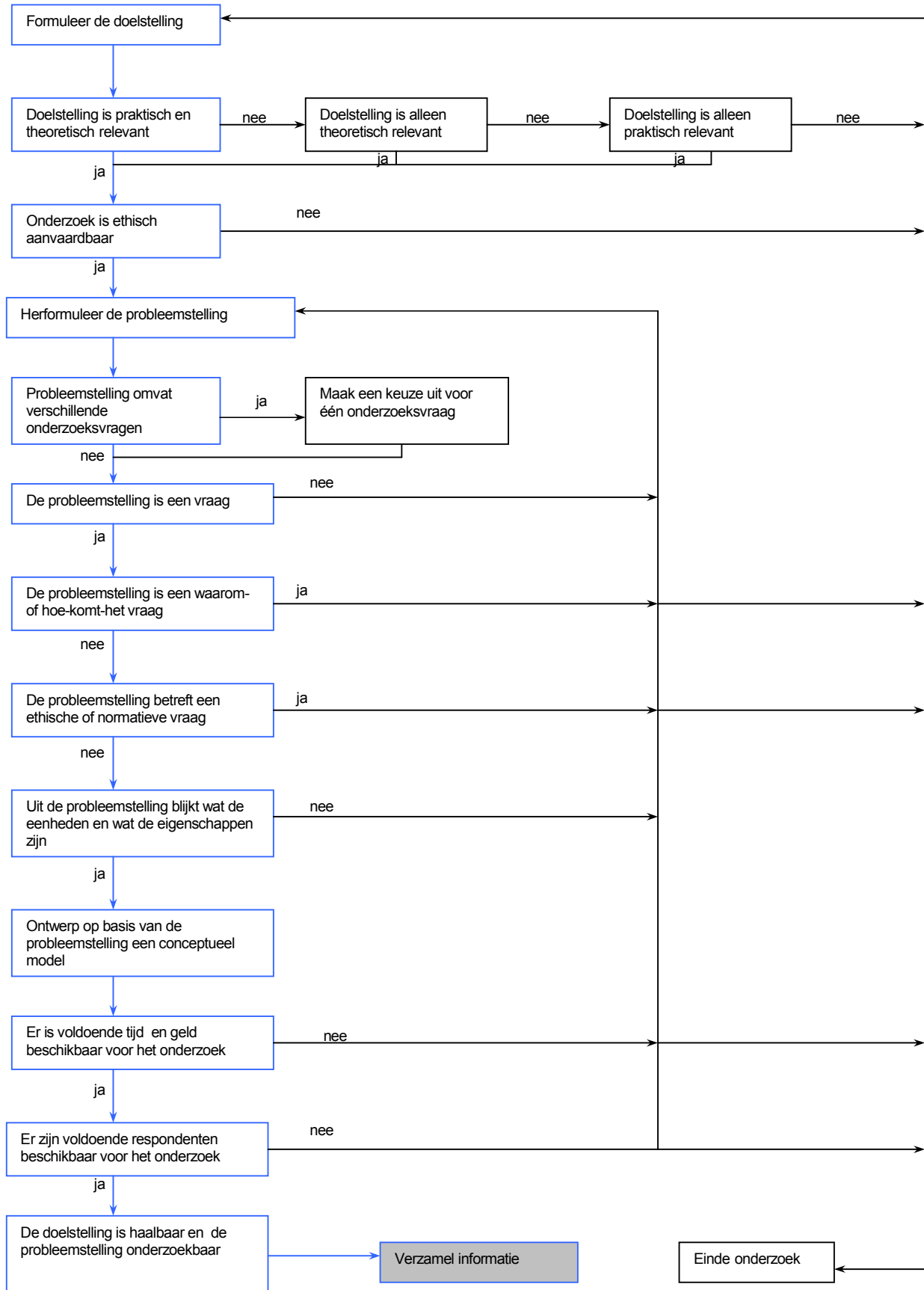
Waar er in dit verslag gesproken wordt over 'het onderzoek' wordt bedoeld: de daadwerkelijke uitvoering van het onderzoek als onderdeel van het vierjaren plan zoals dat in het FLP-format beschreven is. Waar in dit verslag gesproken wordt van 'de onderzoeksopzet' wordt bedoeld het maken van een opzet voor het onderzoek als onderdeel van het vierjaren plan zoals beschreven in het FLP-format. Dit project betreft een verslag over de totstandkoming van de onderzoeksopzet.

Naar aanleiding van het project fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten deel 1³⁸ en het artikel *physical exercise and Quality of Life in cancer patients following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation*¹ wordt de onderzoeksopzet gemaakt.

Onderzoek bestaat uit het systematisch zoeken van antwoorden op vragen die gesteld worden. Voor het onderzoek is een bepaalde systematiek gevolgd die is gebaseerd op het boek "Methode en Technieken" van Baarda en de Goede³⁵ en het boek "Epidemiologisch onderzoek" van Bouter en van Dongen³⁷. Om de gevolgde structuur te verduidelijken zijn schema's toegevoegd uit het boek "Methode en Technieken" van Baarda en de Goede³⁵. Het hoofdschema dat op de vorige pagina te vinden is, valt uiteen in verschillende deelschema's. Voor elk hoofdstuk zullen de deelschema's worden vermeld. In de schema's is door het gebruik van een blauwe lijn aangegeven wat het gevolgde traject is.

Op de volgende pagina is het deelschema: "Wat is de doelstelling en wat is de probleemstelling" te zien. In dit schema wordt de structuur weergegeven die gevolgd is om uiteindelijk tot het formuleren van de probleemstelling en doelstelling te komen.

Wat is de doelstelling en wat is de probleemstelling?³⁵



1.1 Probleemstelling en Doelstelling

1.1.1 Probleemstelling

De globale probleemstelling van het onderzoek is:

Leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training tot toename van de Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten?

Deze probleemstelling leidt echter tot de volgende nieuwe vragen.

- ✓ Wat is fysiotherapeutische interventie?
- ✓ Wat is aërobe training en in welke vorm zal deze worden gegeven in het onderzoek?
- ✓ Wat is Quality of Life en hoe zal dit worden gemeten in het onderzoek?
- ✓ Wat houdt beenmergtransplantatie in?
- ✓ Welke patiënten ondergaan een beenmergtransplantatie en wat zijn hiervan de gevolgen?

In deze fase van het onderzoek is het nog niet mogelijk antwoord te geven op deze nieuwe vragen.

Op basis van deze probleemstelling is het wel mogelijk om voor dit deel van het onderzoek de doelstelling te formuleren.

1.1.2 Doelstelling

De doelstelling van dit deel van het onderzoek is het schrijven van een onderzoeksopzet voor het beantwoorden van de globale probleemstelling zoals hierboven beschreven. In de onderzoeksopzet zullen een aantal zaken beschreven worden:

- ✓ De methode van het onderzoek
- ✓ Achtergrondinformatie ter ondersteuning van het onderzoek
- ✓ Het trainingsprogramma en de toepassing hiervan
- ✓ Het meetinstrument van Quality of Life en de toepassing hiervan

In de onderzoeksopzet zal getracht worden een wetenschappelijk onderzoek op te zetten, waarin rekening wordt gehouden met de praktische zaken omtrent populatie (de beenmergtransplantatiepatiënt) en het uitvoerende instituut.

De doelstelling van het onderzoek betreft het beantwoorden van de hoofdvraag:

Leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training tot toename van de Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten?

1.1.3 Relevanties

De relevantie van het onderzoek wordt bepaald door de mate waarin de doelstellingen kunnen worden bereikt. Er zijn twee belangrijke relevanties van onderzoek te onderscheiden, namelijk de praktische relevantie en theoretische relevantie³⁵.

- ✓ Praktische relevantie is de mate waarin de onderzoeksresultaten een maatschappelijk nut dienen³⁵
- ✓ Theoretische relevantie is de mate waarin de onderzoeksresultaten van wetenschappelijk belang zijn³⁵

In het onderzoek is er zowel sprake van praktische relevantie en theoretische relevantie. De praktische relevantie betreft de veronderstelling dat beenmergtransplantatiepatiënten wellicht beter en sneller herstellen door het gebruik van een aëroob trainingsprogramma. De theoretische relevantie betreft het feit dat er nog veel onbekend is over beenmergtransplantatiepatiënten en hun herstel. Het onderzoek zou wellicht antwoorden in praktisch en theoretisch opzicht kunnen bieden.

1.1.4 Ethische aanvaardbaarheid

Een onderzoek is ethisch verantwoord wanneer het de belangen van de mensen die vrijwillig aan het onderzoek meedoen niet schaadt³⁵. Binnen het onderzoek wordt de hoofdvraag ethisch verantwoord geacht, omdat:

1. De respondent (beenmergtransplantatiepatiënt) de keus krijgt om mee te werken, op basis van informed consent. Informed consent is de toestemming van of namens een patiënt voor het doen van

onderzoek op grond van volledige en voor de patiënt (of diens plaatsvervanger) begrijpelijke informatie, waarin wordt aangegeven wat de potentiële risico's en de te verwachten effecten zijn. Het houdt ook in dat er geen valse voorstelling van zaken wordt gegeven, gegevens anoniem verwerkt worden en de uitkomsten voor de patiënt geen nadelig effect hebben. Informed consent is gebaseerd op het principe dat een arts of onderzoeker de plicht heeft om de patiënt goed te informeren over de behandeling of het onderzoek, zodat de patiënt een afgewogen beslissing kan nemen over zijn of haar behandeling of over deelname aan onderzoek³⁵.

2. De onderzoeker het onderzoek voor de opdrachtgever op een controleerbaar eerlijke en objectieve manier uitvoert en geen gegevens aan derden verstrekt als de opdrachtgever daar niet mee instemt³⁵.
3. De belangen of het welzijn van de beenmergtransplantatiepatiënt niet worden geschaad, gezien het feit dat de interventie plaatsvindt onder toezicht van een, van het onderzoek onafhankelijke arts, die alle medische factoren in acht zal nemen alvorens toestemming te geven voor de interventie³⁵.

Naast bovenstaande punten zal de opzet van het onderzoek eerst moeten worden beoordeeld door een Medische Toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) alvorens toestemming zal worden gegeven voor het uitvoeren van het onderzoek. Op de site van de CCMO kan worden nagegaan of het onderzoek moet worden gekeurd door een METC of door de CCMO. De overkoepelende organisatie van de METC's is de CCMO. De CCMO houdt toezicht op al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland. Zij is ingesteld op 6 april 1999 en zetelt in Den Haag.

Vanaf 1 december 1999 moet al het medisch-wetenschappelijk onderzoek gericht op mensen in Nederland vooraf worden beoordeeld. Deze toetsing vindt plaats bij een erkende medisch-ethische toetsingscommissie of bij de CCMO, afhankelijk van het soort onderzoek. In sommige gevallen kan een toetsende commissie een onderzoeksprotocol voor beoordeling doorsturen aan de CCMO. De door de CCMO gestelde voorwaarden om door beoordeling van een medische ethische toetsingscommissie te komen zijn te vinden op de homepage van de CCMO⁵².

Naast het beoordelen van onderzoek houdt de CCMO toezicht op de werkzaamheden van de erkende toetsingscommissies, waarvan er enkele tientallen actief zijn, verspreid over het land.

Een commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol uitspreken, indien:

- ✓ het wetenschappelijk onderzoek een bijdrage levert aan nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst;
- ✓ er geen eenvoudiger of minder belastende alternatieven zijn (liever geen wilsonbekwame proefpersonen);
- ✓ het belang van het onderzoek in verhouding staat tot de bezwaren en het risico van de proefpersoon;
- ✓ het onderzoek aan de wetenschappelijk eisen voor onderzoek voldoet;
- ✓ het onderzoek wordt uitgevoerd door of onder leiding van deskundige mensen;
- ✓ de eventuele vergoeding aan de proefpersoon niet bepalend kan zijn geweest voor diens keuze deel te nemen aan het onderzoek;
- ✓ in het protocol staat aangegeven in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen (bij groepsgebonden onderzoek: aan de groep waartoe de proefpersoon behoort)⁵².

Bron: art 3 Wet Mensgebonden Onderzoek

1.1.5 Patiënteninformatie

Potentiële proefpersonen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten schriftelijk over het onderzoek zijn geïnformeerd, vóór hun toestemming kan worden gevraagd. De volgende aspecten van het onderzoek moeten in ieder geval aan bod komen:

- ✓ doel, aard en duur van het onderzoek (het hoe, wat en waarom van het onderzoek, maar ook welke ingrepen, wanneer, hoe lang en hoe vaak);
- ✓ de risico's en bezwaren van het onderzoek voor de proefpersoon;
- ✓ de mogelijkheid tussentijds uit het onderzoek te stappen, met alle daar eventueel aan verbonden risico's voor de proefpersoon;
- ✓ de (benodigde informatie over de) onafhankelijke arts;
- ✓ de (benodigde informatie over de) verzekering.

Bron: art 6 lid 3, art 7 en 9 Wet Mensgebonden Onderzoek

De patiënteninformatie moet voor elke potentiële proefpersoon te begrijpen zijn. Het niveau van de teksten moet dus op de beoogde doelgroep zijn afgestemd. Dat geldt ook voor informatie aan kinderen en wilsonbekwame personen: ook zij hebben er recht op te weten wat er met hen gebeurt. Voor onderzoek bij kinderen en wilsonbekwame proefpersonen moet in de informatie staan dat het onderzoek direct wordt stopgezet bij hen die zich verzetten⁵².

1.1.6 Toestemming

Mensen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, moeten daar vooraf schriftelijk in hebben toegestemd.

Volwassen, wilsbekwame proefpersonen geven deze schriftelijke toestemming zelf. Voor kinderen onder de 12 jaar is alleen de toestemming nodig van de (beide) ouders of wettelijke vertegenwoordigers. Bij kinderen tussen de 12 en 18 jaar is naast schriftelijke toestemming van de tiener zelf, ook die van de ouders of wettelijke vertegenwoordigers verplicht. Om deze rede, is het wellicht verstandig proefpersonen te selecteren ouder dan 18 jaar.

Naast leeftijd speelt bij het geven van toestemming ook de vraag mee in hoeverre de proefpersoon wilsbekwaam is. Voor mensen van 12 jaar of ouder die hun eigen belangen niet (meer) redelijk kunnen beoordelen, moeten ouders, wettelijke vertegenwoordigers of gemachtigden schriftelijk toestemming geven. In die categorie vallen bijvoorbeeld demente ouderen en verstandelijk gehandicapte volwassenen. Maar ook mensen die tijdelijk wilsonbekwaam zijn, zoals comapatiënten, vallen in die groep. Zodra comapatiënten echter weer voldoende bij kennis zijn, moeten ze alsnog zelf toestemming geven om met het onderzoek verder te kunnen gaan.

Art 6 lid 1 Wet Mensgebonden Onderzoek

De potentiële proefpersoon moet een redelijke termijn krijgen om over zijn deelname aan het onderzoek te kunnen beslissen⁵².

1.1.7 Onafhankelijke arts

Proefpersonen hebben recht op informatie en het stellen van vragen. Niet alleen voorafgaand aan, maar ook tijdens en na afloop van het onderzoek. De verrichter van het onderzoek is verantwoordelijk voor het verstrekken van deze informatie en het beantwoorden van mogelijke vragen. Voor dit onderzoek zou de verrichter van het onderzoek het uitvoerende instituut zijn.

Daarnaast is de verrichter verplicht een onafhankelijke arts aan te wijzen bij wie de proefpersoon met zijn vragen terecht kan.

Een onafhankelijke arts is:

- ✓ bij voorkeur niet in dienst van de maatschap van de verrichter;
- ✓ en niet werkzaam bij de firma van de verrichter;
- ✓ en indien werkzaam bij de instelling waar het onderzoek loopt, niet betrokken bij het onderzoek zelf.

art 9 Wet Mensgebonden Onderzoek

Het is soms lastig te bepalen wanneer een arts onafhankelijk is. In dat geval moet getracht worden de keus voor een onafhankelijke arts duidelijk te onderbouwen in het onderzoeksprotocol. De toetsende commissie bepaalt uiteindelijk of de arts inderdaad als onafhankelijk kan worden beschouwd⁵².

1.1.8 Verzekering

De verrichter van het onderzoek is verantwoordelijk voor het afsluiten van een verzekering die de eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade van de proefpersoon dekt. Dit is de zogenaamde directe schadeverzekering.

De verzekering gaat in op het moment waarop het onderzoek van start gaat en heeft een looptijd tot vijf jaar na beëindiging van het onderzoek⁵².

Tijdelijk besluit verplichte verzekering art 7 Wet Mensgebonden Onderzoek

1.1.9 Onderzoeksbegrippen

Onderzoeksbegrippen zijn begrippen uit de probleemstelling die nadere toelichting behoeven³⁵. Deze begrippen zijn: fysiotherapeutische interventie, aërobe training, Quality of Life en beenmergtransplantatiepatiënten. Deze begrippen zijn onder te verdelen in eenheidsbegrippen en eigenschapsbegrippen.

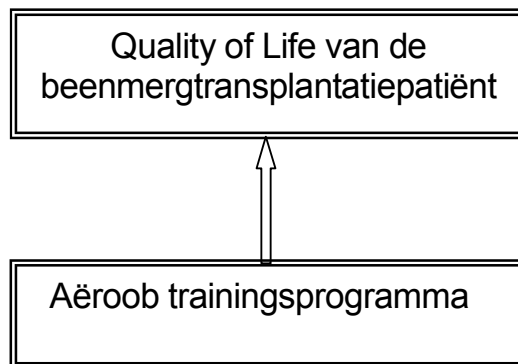
Eenheidsbegrippen zijn begrippen waarmee wordt aangegeven op welke onderzoekseenheden de onderzoeksresultaten invloed hebben³⁵. Eigenschapsbegrippen zijn de te meten kenmerken van de onderzoekseenheden.

Binnen de probleemstelling is Quality of Life het eigenschapsbegrip. Het eenheidsbegrip wordt gevormd door beenmergtransplantatiepatiënten. Dit betekent dat de beenmergtransplantatiepatiënt de constante is en Quality of Life de eigenschap is van deze constante.

1.1.10 Controlevariabelen en conceptueel model

Met behulp van een conceptueel model kan het concept van het onderzoek vereenvoudigd worden weergegeven. In het model wordt versimpeld weergegeven hoe de verschillende begrippen onderling met elkaar samenhangen of waar samenhang wordt verwacht.

Het model geeft aan dat er een causale samenhang wordt verwacht tussen enerzijds Quality of Life en anderzijds aëroob trainen. Waarschijnlijk zijn er nog andere factoren die invloed hebben op deze samenhang.



1.1.11 Uitvoerbaarheid van het onderzoek

De factoren die de uitvoerbaarheid van het onderzoek bepalen zijn onder andere:

- ✓ Tijd
- ✓ Geld
- ✓ Bereidheid en bereikbaarheid van respondenten en instellingen.

Er zijn natuurlijk nog veel meer factoren die de uitvoerbaarheid van een onderzoek bepalen. In deze fase van de onderzoeksopzet zijn genoemde factoren echter van doorslaggevend belang. Zonder deze factoren is het namelijk niet mogelijk om het onderzoek op te starten.

In onderstaande tabellen worden de factoren tijd en geld weergegeven. Hierbij gaat het om een globale begroting die pas ingevuld kan worden bij eventuele uitvoering van het onderzoek. In deze fase van de onderzoeksopzet is het nog niet mogelijk de globale begroting daadwerkelijk in te vullen.

Tabel 1: Globale tijdbegroting

	Tijd	Periode	Wie
Schrijven onderzoeksplan			
Overleg met evt. opdrachtgevers en subsidieverleners			
Literatuur- en bronnenonderzoek			
Ontwerpen, uittesten en bijstellen van meetinstrumenten			
Maken data-analyseplan			
Werven respondenten			
Uitvoeren van dataverzameling			
Datapreparatie			
Data-analyse			
Concept-rapportage			
Overleg over resultaten en rapport met opdrachtgever/veld			
Definitieve rapportage			

Bron: Baarda en de Goede, Methoden en Technieken, 1999.

Tabel 2: Globale kostenbegroting

	bedrag
Personele kosten	
Reiskosten	
Verblijfskosten	
Reproductiekosten onderzoeksformulieren	
Telefoonkosten	
Portokosten	
Aanschaf boeken en rapporten	
Bureaunkosten	
Computerkosten	
Attentie voor proefpersonen	
Reproductiekosten van het rapport	
Onvoorzien	
Totaal	

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

Bereidheid en bereikbaarheid van respondenten en instellingen

De bereidheid en bereikbaarheid kunnen worden onderverdeeld in:

1. De bereidheid en bereikbaarheid van instellingen
2. De bereidheid en bereikbaarheid van de respondenten³⁵

Ad. 1 De bereidheid en bereikbaarheid van instellingen:

- ✓ De instantie die het onderzoek uitvoert: In Nederland voeren een aantal academische ziekenhuizen beenmergtransplantaties uit. In fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten deel 1 hebben vier academische ziekenhuizen aangegeven geïnteresseerd te zijn in het onderzoek³⁸. Dit zijn:
 1. Academisch ziekenhuis Utrecht
 2. Academisch ziekenhuis Nijmegen
 3. Academisch ziekenhuis Rotterdam
 4. Academisch ziekenhuis Maastricht
- ✓ De tijd die het onderzoek in beslag neemt: getracht wordt deze zo veel mogelijk te beperken, door een meetinstrument te zoeken dat belasting van de begeleiders tot een minimum beperkt.
- ✓ Nut en aantrekkelijkheid van het onderzoek: kennisvergroting over het effect van fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training op de Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten, kan wellicht leiden tot verhoging van de zorgkwaliteit binnen de instelling.

Ad 2 Bereidheid en Bereikbaarheid van de respondenten.

- ✓ Gesteld kan worden dat het onderzoek aantrekkelijk is voor patiënten, aangezien verondersteld wordt dat aërobe training tot een toename van Quality of Life zal leiden.
- ✓ De tijd die het onderzoek in beslag neemt: Getracht wordt deze tot een minimum te beperken door de trainingstijd tot een minimum te beperken en een meetinstrument te zoeken dat niet veel tijd in beslag neemt.

1.1.12 Herhaling probleemstelling

Alvorens de nodige informatie te verzamelen worden ter verduidelijking de hoofdvraag van het onderzoek en de daaruit afgeleide subvragen nogmaals herhaald.

Hoofdvraag

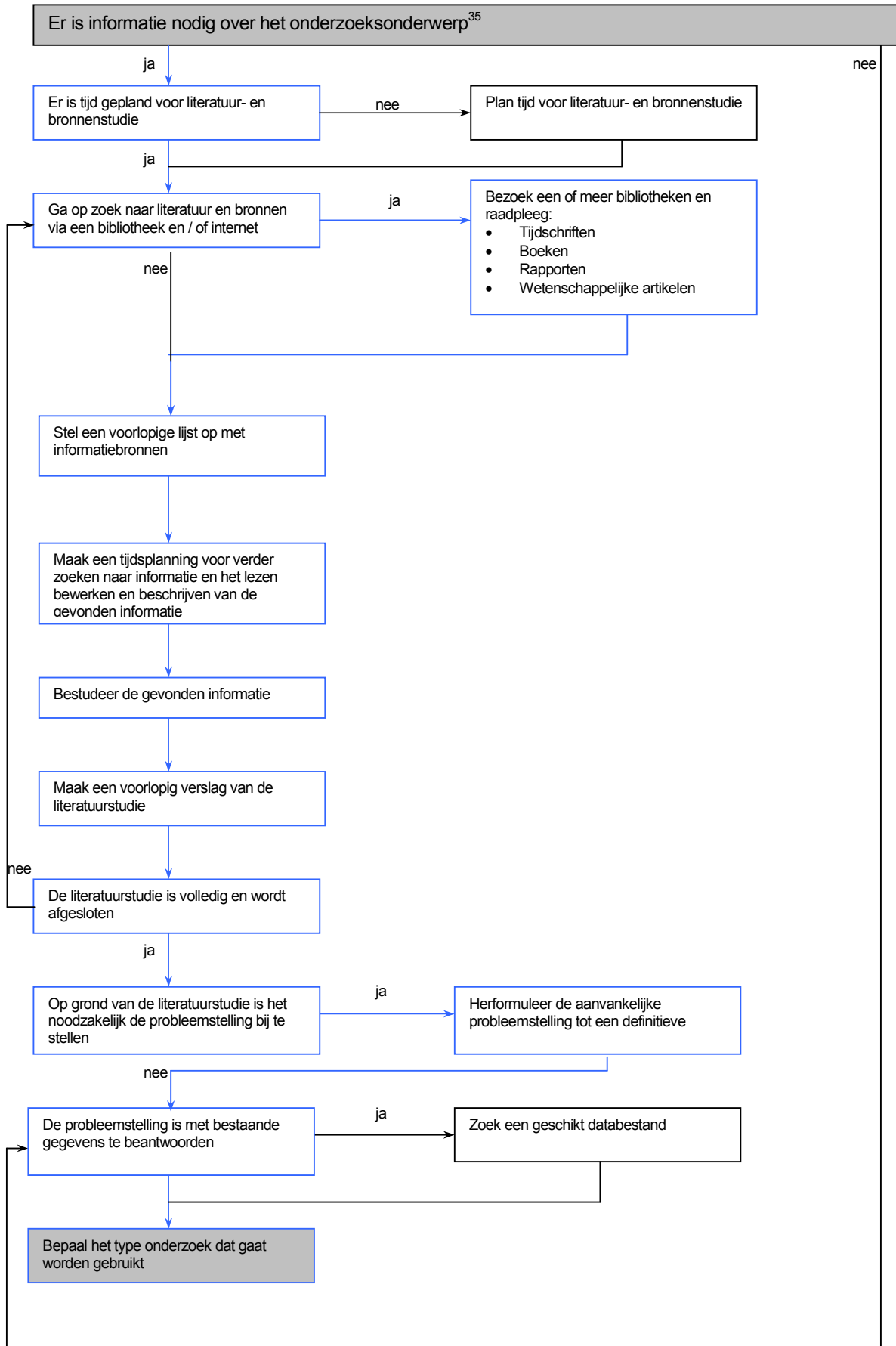
Leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training tot toename van de Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten?

Subvragen

- ✓ Wat is fysiotherapeutische interventie?
- ✓ Wat is aërobe training en in welke vorm zal deze worden gegeven in het onderzoek?
- ✓ Wat is Quality of Life en hoe zal dit worden gemeten in het onderzoek?
- ✓ Wat houdt beenmergtransplantatie in?
- ✓ Welke patiënten ondergaan een beenmergtransplantatie en wat zijn hiervan de gevolgen?

De literatuurstudie moet antwoord geven op deze vragen, zodat de verschillende begrippen geoperationaliseerd kunnen worden en concreet bruikbaar zijn voor het onderzoek.

Op de volgende pagina is het schema: "Er is informatie nodig over het onderzoeksontwerp" te vinden. Hierin wordt weergegeven hoe de gevolgde structuur eruit ziet.



1.2 Literatuurstudie

Om een goed onderzoek te doen is het noodzakelijk voldoende achtergrond informatie te hebben over het onderwerp, deze is echter nog niet aanwezig. Deze informatie is onder andere noodzakelijk om de diverse begrippen te kunnen operationaliseren. De volgende begrippen zullen aan bod komen:

1. Beenmergtransplantatie en bloedsamenstelling
2. Fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training.
3. Quality of Life

1.2.1 Beenmergtransplantatie en bloedsamenstelling

Na het lezen van het verslag van 'fysiotherapie bij beenmergtransplantatie deel 1'³⁵, bleven er een aantal vragen over beenmergtransplantatie en bloedsamenstelling. Grofweg waren er een zevental vragen:

1. Wat is beenmerg?
2. Wat is bloedsamenstelling?
3. Wat is immuniteit?
4. Wat is een beenmergtransplantatie?
5. Wat is kanker?
6. Wat is de relatie tussen kanker en de bloedsamenstelling?
7. Wat is de relatie tussen chemotherapie en de bloedsamenstelling?

Na een globale bestudering van de literatuur is vastgesteld dat voor het beantwoorden van bovenstaande vragen tenminste informatie nodig is over:

- ✓ Beenmerg
- ✓ Bloed
- ✓ Immuniteit
- ✓ Celdeling
- ✓ Oncologische processen
- ✓ Leukemie
- ✓ Chemotherapie
- ✓ Beenmergtransplantatie

Vertaald naar een logische volgorde houdt dit in dat eerst het begrip immuniteit moet worden toegelicht. Vervolgens zal bloed als onderdeel van het immuniteitssysteem beschreven worden. Daarna zal de normale functie van het beenmerg, dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het bloed, worden beschreven. Alvorens de gestoorde functie van het beenmerg als gevolg van leukemie te beschrijven, is inzicht in het normale celdelingsproces en het celdelingsproces bij kanker noodzakelijk. Tot slot zal de werking van chemotherapie op kankercellen worden beschreven waarna met een toelichting op beenmergtransplantatie, als gevolg van deze chemotherapie, zal worden afgesloten.

I Immuniteit

De immuniteit kan worden aangetast door onder andere kankerprocessen en chemotherapie. Om deze relatie te begrijpen wordt eerst het begrip immuniteit uitgediept.

Als micro-organismen het milieu intérieur binnenkomen komen allerlei mechanismen in actie die samen vallen onder het begrip immuniteit. De immuniteit is als volgt onderverdeeld:

Immuniteit	
➤ Niet-specifieke immuniteit ('natuurlijk') ➤ humoraal ➤ cellulair	➤ Specifieke immuniteit ('verworven') ➤ humoraal ➤ cellulair

De immuniteit is opgebouwd uit verschillende barrières, die ieder zowel een humorale als cellulaire component hebben.

De barrière die het eerst actief is, is de niet-specifieke immuniteit: een reeks mechanismen die gericht zijn tegen iedere lichaamsvreemde stof. Deze mechanismen worden niet-specifiek genoemd omdat zij niet gericht zijn tegen een bepaald soort micro-organismen en zelfs niet tegen micro-organismen alleen. Ook

andere binnengedrongen schadelijkheden, bijvoorbeeld splinters of resten van afgestorven cellen, kunnen onderhevig zijn aan de onderdelen van dit afweersysteem.

Daarnaast bestaat er de specifieke immuniteit, die gericht is tegen zeer bepaalde micro-organismen of andere lichaamsvreemde stoffen. Deze immuniteit heeft het aspect van een geheugen, omdat deze pas ontstaat na een eerste contact met het schadelijke agens.

Daarna kan de immuniteit langdurig, soms zelfs levenslang blijven bestaan; deze vorm van immuniteit wordt daarom ook wel verworven immuniteit genoemd, dit in tegenstelling tot de natuurlijke aangeboren niet-specifieke immuniteit. De specifieke immuniteit werkt trager dan de niet-specifieke immuniteit, die onmiddellijk in actie komt zodra er contact is met een schadelijk agens.³⁶

II Bloed

Bloed vormt een belangrijk onderdeel van de immuniteit. Kankerprocessen en chemotherapie hebben via het beenmerg, dat bloed produceert, indirect invloed op de immuniteit. Een gestoorde productie van de bloedcellen leidt ertoe dat het bloed zijn functies niet optimaal kan uitvoeren. Welke functies dit zijn, zal worden uitgelegd aan de hand van de bloedsamenstelling.

De hoeveelheid bloed bedraagt 1/13 van het lichaamsgewicht, hetgeen neerkomt op ongeveer 5 liter bij een volwassen persoon. De functies van het bloed zijn samengevat:

1. Transport van stoffen, gassen en warmte.
2. Immuniteit:
 - ✓ via bloedstolling kan bloed een verwonding afdichten,
 - ✓ het bloed bevat cellen en antistoffen die allerlei soorten schadelijke invloeden, in het bijzonder binnengedrongen micro-organismen zoals bacteriën, onschadelijk kunnen maken.

Samenstelling

Het bloed kan worden verdeeld in 2 fracties:

1. Corpusculaire fractie, waarin cellen of delen van cellen worden aangetroffen:
 - ✓ erythrocyten
 - ✓ trombocyten
 - ✓ leukocyten
 - ✓ granulocyten
 - ✓ neutrofiele granulocyten
 - ✓ eosinofiele granulocyten
 - ✓ basofiele granulocyten
 - ✓ agranulocyten
 - ✓ lymfocyten
 - ✓ monocyten
2. Vloeibare fractie, het bloedplasma. Het bloedplasma bedraagt ongeveer 55% van het totale bloedvolume. Het bestaat uit:
 - ✓ water, 90%
 - ✓ kristalloïden, 1%
 - ✓ eiwitten, 7-8%
 - ✓ albumine
 - ✓ globulinen
 - ✓ fibrinogeen

Functies van de bloedbestanddelen

Bestanddeel	Functie
Erytrocyten	Doordat erytrocyten de eiwitten hemoglobine en koolzuuranhydrase bevat kunnen ze een essentiële rol vervullen bij de aanvoer van zuurstof vanuit de longen naar de weefsels en de afvoer van kooldioxide vanuit de weefsels naar de longen door middel van: ✓ Binding van zuurstof aan hemoglobine, ✓ Het oplossen van kooldioxide in het bloed met behulp van koolzuuranhydrase.
Neutrofiële granulocyten	Richten zich op het onschadelijk maken van in het lichaam binnengedrongen micro-organismen en andere lichaamsvreemde stoffen.
Agranulocyten ➤ lymfocyten ➤ monoccyten	
Eosinofiele granulocyten	Bevatten veel eiwitplitsende enzymen die van nut zijn bij ontstekingen, doordat zij onder andere ontstekingsmediatoren waaronder histamine remmen.
Basofiele granulocyten	Zijn betrokken bij het tegengaan van overmatige stolbaarheid van het bloed. Ze bevatten het natuurlijke antistollingsmiddel heparine dat antitrombine activeert.
Trombocyten	Trombocyten zijn in feite geen cellen maar fragmenten van grote stamcellen in het beenmerg. De trombocyten kunnen in geval van een vaatwandbeschadiging een prop vormen ter afsluiting van de vaatwand. De trombocyten bevatten een voorraad ADP waardoor er energie beschikbaar is voor bloedplaatjesaggregatie: het proces waarbij de trombocyten aan elkaar geplakt worden.
Plasma-eiwitten ➤ albumine ➤ globulinen ➤ fibrinogeen	✓ Leveren een collaid-osmotische druk die van groot belang is om vochtverlies vanuit het bloed naar de interstitiële ruimte te voorkomen. Het aandeel van albumine is hieraan veruit het grootst. ✓ Leveren een bijdrage aan de buffering, waardoor de pH van het bloed rond 7,4 gehandhaafd wordt. ✓ Vormen een aminozuurreserve waardoor zij in noodsituaties een tekort aan aminozuren in de voeding kunnen opvangen. Naast deze algemene functies hebben de eiwitten specifieke functies: ✓ albumine, globulinen → transport van verschillende stoffen, ✓ fibrinogeen → onmisbaar voor de bloedstolling.

Nu de verschillende functies van de bloedbestanddelen zijn uitgelegd, moet worden toegelicht hoe de bloedsamenstelling tot stand komt. Aangezien de bloedcellen worden geproduceerd in het beenmerg is het beenmerg direct verantwoordelijk voor de bloedsamenstelling.³⁶ Een functiestoornis van het beenmerg als gevolg van chemotherapie of kankerprocessen kan dus leiden tot een afwijking van de bloedsamenstelling. Alvorens een stoornis in de functie van het beenmerg te begrijpen zal eerst de normale werking van het beenmerg toegelicht moeten worden.

III Beenmerg

Het beenmerg vormt een substantie in de holten binnen de beenderen. Het heeft een belangrijke functie bij de vorming van bloedcellen.

Bij jonge kinderen is al het beenmerg rood. De aanmaak van bloedcellen is in de pijpbeenderen het sterkst. Tijdens de groei verdwijnt hieruit de bloedvorming en nemen vetcellen de plaats van de bloedvormende cellen in: er treedt beenmergvervetting op waardoor het beenmerg geel wordt. Bij volwassenen is als gevolg van de beenmergvervetting, het rode beenmerg alleen nog te vinden in rompbeenderen en schedelbeenderen.

Het gele merg behoudt wel de mogelijkheid om in een tijd van verhoogde behoefte bloedcellen aan te maken in de pijpbeenderen. Tijdens de embryonale ontwikkeling, als er nog geen botten aanwezig zijn, vindt bloedvorming aanvankelijk plaats in de bloedvaatjes zelf en later in lever, milt, nieren en spieren. Onder zeer bijzondere omstandigheden behouden lever en milt het vermogen tot bloedvorming. De weefsels die tot bloedvorming in staat zijn, vormen tezamen het reticulo-endotheliale systeem (RES)³⁶.

Het beenmerg van een volwassene produceert per dag 250 miljard erythrocyten, 1 miljard granulocyten, 150 miljard bloedplaatjes en een onbekend aantal lymfocytenvoorlopercellen, van waaruit de lymfocytenproductie grotendeels in de perifere lymfe-organen plaatsvindt.

Al deze cellen zijn de nakomelingen van één type hematopoëtische (bloedvormende) stamcel, die zich deelt, differentieert en rijpt in de richting van een van de verschillende celtypen en die tevens zichzelf voortplant, zodat de voorraad stamcellen op peil blijft. Indien de rijping van een van de celcategorieën op een bepaald punt stagneert, dan blijven de desbetreffende cellen functioneloos liggen en worden dus ook niet verbruikt. Wanneer inmiddels de productie van dit type cel onafgebroken doorgaat, dan bereiken deze cellen in enkele weken tot maanden een aantal in de grootte-orde van 1000 miljard cellen of meer, hetgeen neerkomt op een massa tumor van enkele kilogrammen. Deze celmassa stapelt zich op, eerst in het beenmerg, later in het circulerende bloed, tenslotte in de milt, de lever, de lymfeklieren en andere organen. Een dergelijke opeenstapeling van onrijpe cellen in het beenmerg belemmert uiteraard de productie van gezonde celcategorieën, zodat al spoedig anemie (tekort aan hemoglobine, erythrocyten of beide in het bloed), leukocytopenie (tekort aan leukocyten in het bloed) en trombocytopenie (tekort aan trombocyten in het bloed) optreden.

Anemie

Indien iemand bloedarmoede heeft, voelt hij zich moe en ziet er bleek uit. Bloedarmoede kan ook kortademigheid veroorzaken. Een bloedarmoede ten gevolge van chemotherapie is makkelijk te bestrijden met een bloedtransfusie, indien dit noodzakelijk is.

Trombocytopenie

Als het aantal bloedplaatjes te laag is, ontstaat een bloedingsrisico. Dit uit zich in het spontaan ontstaan van bloedneuzen, spontaan ontstaan van blauwe plekken en het ontstaan van kleine puntbloedinkjes in de huid, vooral op plaatsen waar druk op de huid staat (rond de enkels, op plaatsen waar een riem of horloge zit). Indien het bloedplaatjesaantal te laag is of indien er sprake is van bloedingen bij een laag aantal bloedplaatjes, wordt een transfusie gegeven met bloedplaatjes.

Leukocytopenie

Als de witte bloedcellen in aantal dalen, wordt de kans op infecties groter. Als er helemaal geen witte bloedcellen aanwezig zijn, worden infecties bijna onvermijdelijk, zeker als dit een aantal dagen duurt. Als in zo'n situatie een bacterie toegang tot de bloedbaan heeft verkregen, kan hij zich snel vermenigvuldigen. Een soort witte bloedcellen is erg belangrijk voor de snelle verdediging tegen b.v. bacteriën. Deze witte bloedcellen worden neutrofielen of granulocyten genoemd. Deze witte bloedcellen leven maar erg kort. Indien het beenmerg door chemotherapie tijdelijk niet in staat is bloedcellen aan te maken, zullen deze witte bloedcellen het snelste in aantal afnemen. Omdat de levensduur van witte bloedcellen en met name van de neutrofielen zo kort zijn, zijn transfusies met deze witte bloedcellen nauwelijks effectief. Vandaar dat het met name de witte bloedcellen zijn die bepalen hoeveel chemotherapie veilig gegeven kan worden⁴⁸.

IV Celdeling

Om de invloed van kankerprocessen en chemotherapie op de beenmergfunctie te begrijpen, moet worden uitgelegd hoe kanker en chemotherapie kunnen leiden tot een beenmergfunctiestoornis. Aangezien kanker een stoornis in de celdeling betreft en chemotherapie inwerkt op dit gestoorde celdelingsproces, moet eerst de normale celdeling worden uitgelegd alvorens het gestoorde celdelingsproces bij kanker te kunnen begrijpen.

Alle organismen groeien en kunnen zich voortplanten, terwijl bij vele meercellige organismen afgestorven cellen vaak door nieuwe worden vervangen. Voor alle deze processen zijn celdelingen nodig. De nieuwe cellen zullen ook een kern moeten bezitten. De deling van het celplasma wordt dan ook voorafgegaan door een kerndeling. Eerst moet er dus van de genetische informatie van de moedercel een kopie gemaakt worden en vervolgens moeten de twee duplicaten uit de moedercel verdeeld worden over de twee dochtercellen. De celdeling bestaat uit een celcyclus die in 2 stadia kan worden onderverdeeld: de interfase en de mitose.

De mitose betreft de celdeling waarbij uit één cel twee genetisch identieke dochtercellen ontstaan die hetzelfde aantal chromosomen (draadvormige structuren in de celkern die de genen bevatten) hebben als de moedercel.

De interfase is het stadium tussen twee op elkaar volgende mitosen.

Interfase

Tijdens deze fase wordt het genetische materiaal voor een aanstaande celdeling verdubbeld. In de interfase worden 3 fasen onderscheiden:

1. G1-fase: deze fase volgt direct op het afsluiten van voorgaande celdeling. Er vindt hoofdzakelijk celgroei plaats.
2. S-fase: in deze periode vindt DNA-replicatie plaats.
3. G2-fase: deze fase is de directe voorbereiding op de mitose.

Mitose

In een cel die de interfase heeft doorlopen en begint aan de mitose, kunnen gewoonlijk 4 fasen worden onderscheiden:

1. Profase: de celkern die de dubbele hoeveelheid DNA bevat wordt voorbereid op de deling. Zodra het kernmembraam is verdwenen is de profase tot een einde gekomen.
2. Metafase: het DNA wordt verdeeld in stukken.
3. Anafase: de verdeelde stukken DNA worden gebundeld tot 2 identieke DNA-strengen.
4. Telofase: er wordt een kernmembraam gevormd om elk van de DNA-strengen wat het einde van de celdeling betekent. Na de telofase gaan vele cellen zich specialiseren waardoor ze nooit meer aan een volgende celdeling toekomen⁴⁹.

De duur van een volledige celcyclus kan erg verschillend zijn. De normale duur bij dieren is 18-24 uur maar het kan ook veel korter (20 min.) of veel langer (weken) zijn. De G1-fase is het meest variabel: sommige cellen (bijv. embryo's) gaan er razendsnel doorheen, terwijl andere (bijv. volgroeide zenuw- en spiercellen) er als het ware in blijven steken en geen deling meer ondergaan. Maar soms komt het ook voor dat cellen in de G2-fase blijven steken; volwassen mensen bezitten bijvoorbeeld hartspiercellen met dubbel DNA, zonder dat er nog deling volgt.

Ofschoon elke cel dankzij de celdeling dezelfde serie instructies ontvangt als elke andere cel in het organisme, zijn ertussen die verschillende cellen nogal wat verschillen in structuur en functie. Twee cellen met dezelfde genetische informatie zouden best een verschillend gedeelte van het totale genetische programma kunnen uitvoeren en daardoor verschillende functies kunnen gaan verrichten.

Kankercellen

Het meest opvallende aan kankercellen is hun ongeremde groei, waardoor een kwaadaardige tumor ontstaat. Er is duidelijk sprake van cellen met een verstoord controlemechanisme.

Een normale cel die moet leven met een beperkt voedselaanbod, stopt met delen en blijft gewoonlijk steken in de G1-fase van de celcyclus. Maar bij kankercellen ontbreekt het controlemechanisme dat nodig is om te stoppen bij de G1-fase. Ze stoppen daarom maar ergens, ongeacht de fase waarin de celcyclus verkeert. Stoppen ze in de 'verkeerde' fase, dan reageren ze sterker op allerlei gifstoffen of andere storende factoren, waardoor ze gewoonlijk sneller dan normale cellen doodgaan. Sommige kankertherapieën zijn op dit verschil gebaseerd: ze proberen meer kankercellen dan normale cellen te doden⁵⁰. Dit zal worden uitgelegd in het stuk over chemotherapie.

IV Chemotherapie

Inleiding

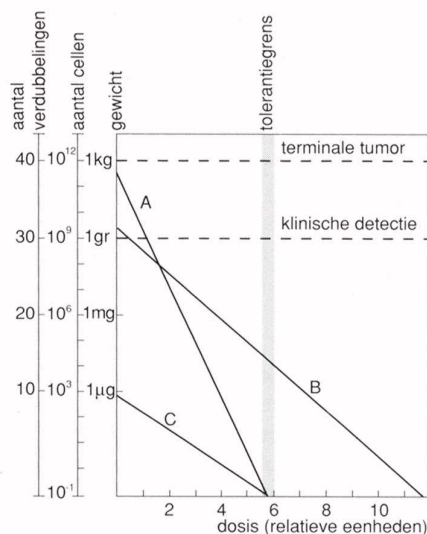
De chemotherapie heeft zich in de tweede helft van deze eeuw vooral ontwikkeld uit de klinische empirie. Veel van de nu gebruikte cytostatica werden oorspronkelijk als toxische stoffen verkregen uit lagere organismen, zoals blauwwieren of schimmels, en bleken pas later anti-tumorwerking te bezitten. Andere cytostatica zijn echte toevalsontdekkingen. Tenslotte werden de meeste cytostatica al klinisch toegepast voordat hun werkingsmechanisme was opgehelderd. Ook werden cytostatica klinisch toegepast voordat hun werkingsmechanisme volledig anders bleek te zijn dan werd verondersteld.

Celdood en chemotherapie

Kankerbehandeling met cytostatica berust op het doden van tumorcellen met zo gering mogelijke schadelijke effecten op normale weefsels. Kankercellen groeien sneller dan het normale weefsel waaruit zij zijn ontstaan. Groeiremmende middelen kunnen daarom de progressie van het ziekteproces remmen. Echter, voor feitelijke genezing is het noodzakelijk dat ook de allerlaatste tumorcel wordt gedood.

Uit onderzoek is gebleken dat een vaste dosis chemotherapie steeds een constante fractie cellen doodt. In de onderstaande grafiek is de relatie tussen de dosis chemotherapie en het aantal overlevende kankercellen uitgezet. Deze relatie wordt aangeduid met de *lineaire dosis-effectrelatie*.

Afbeelding 1.2.1 lineaire dosis-effectrelatie



Bron : Zwaveling, Prof.dr.A. et al, Oncologie, 1991⁴⁸

Op de verticale schalen zijn respectievelijk uitgezet het aantal verdubbelingen van de tumorpopulatie, het gewicht van de tumor en het daarmee aantal corresponderende aantal cellen. Een tumor van 1 kg bevat ongeveer 1000 miljard cellen en is ontstaan door ten minste 40 verdubbelingen van de oorspronkelijke, kwaadaardig veranderde cel. De ondergrens van klinische detectie (door palpatie, röntgenonderzoek of anderszins) ligt ongeveer bij 1 miljard cellen, d.w.z. bij een tumor van ca. 1 gram.

De lijnen A, B en C geven het verband weer tussen de toegediende dosis en de eliminatie van tumorcellen van 3 tumoren met een verschillend gewicht. De helling van deze lijnen drukt de intrinsieke gevoeligheid van een bepaalde tumor uit voor de gekozen vorm van radiotherapie of chemotherapie.

In deze voorbeelden is tumor A bij diagnose weliswaar veel groter dan tumor B, maar tumor A is gevoeliger voor behandeling. Daarom is tumor A aanvankelijk curatief te behandelen. Lijn C geeft de klinisch niet te detecteren tumorrest of uitzaaiing van ongeveer 1000 cellen weer.

Tenslotte geeft de gearceerde lijn de tolerantiegrens voor de behandeling aan. Boven deze grens veroorzaakt de behandeling onaanvaardbare of zelfs levensbedreigende toxische bijwerkingen.

De volgende oncologische begrippen kunnen aan de hand van bovenstaande grafiek verduidelijkt worden:

- Complete remissie en genezing.** Het bereiken van een complete remissie, d.w.z. een tumorreductie tot < 1 miljard cellen en dus het verdwijnen van de zichtbare tumor, betekent nog lang niet dat de patiënt is genezen. De therapie heeft minimaal het effect van de laatste 10 tumorverdubbelingen tenietgedaan.
- Genezingskans.** Genezing door chemotherapie is eigenlijk een statistische uitspraak. In een logaritmische schaal, zoals in de bovenstaande figuur gebruikt, zal de dosis-effectcurve nooit door 0 gaan (0 overgebleven tumorcellen = 100% genezing). Een succesvolle behandeling die het aantal tumorcellen reduceert tot 0,1 cellen, zoals weergegeven voor tumor A, betekent dat de kans op een recidief theoretisch 10% ($0,1 \times 100\%$) bedraagt. In dat geval is de patiënt met 90% zekerheid genezen.
- Intrinsieke gevoeligheid.** De belangrijkste factor voor succesvolle behandeling vormt de intrinsieke gevoeligheid van de tumor. Deze gevoeligheid, weergegeven door de steilheid van de dosis-effectcurve, is belangrijker dan het tumorvolume bij het begin van de therapie zoals vergeleken aan de hand van tumor A en tumor B. Dit verklaart waarom gevoelige tumoren zoals het testiscarcinoom of acute leukemie, eventueel met chemotherapie te genezen zijn, terwijl kleine tumoren met geringe gevoeligheid, zoals het melanoom, moeilijk behandelbaar kunnen zijn.
- Tolerantie.** De tolerantiegrens voor de behandeling is van veel factoren afhankelijk en is voor ieder geneesmiddel verschillend. Bij jongeren met een groot herstellervermogen ligt deze grens meestal hoger. In bovenstaande grafiek is tumor B aanvankelijk te genezen bij jeugdigen die dus

intensiever behandeld kunnen worden. Verhoging van de tolerantiegrens door goede verpleegkundige zorg, bloedtransfusies, infectiebestrijding en andere ondersteunende maatregelen leveren een belangrijke bijdrage aan het resultaat van chemotherapie.

- e. *Adjuvante behandeling.* Relatieve ongevoeligheid van een tumor sluit chemotherapie als onderdeel van de behandeling niet noodzakelijk uit. Borstkanker of een osteosaroom zijn met chemotherapie alleen niet te genezen. Na chirurgische verwijdering van de macroscopische tumor kan adjuvante chemotherapie de prognose verbeteren door onzichtbare tumorresten en kleine uitzaaiingen te elimineren. Dit is in bovenstaande grafiek weergegeven door de lijn C.

Indeling en werkingsmechanismen van cytostatica

Cytostatica worden naar hun oorsprong en werkingsmechanismen ingedeeld in een viertal families:

FAMILIE	OORSPRONG	WERKING
Antimetabolieten	Deze groep verbindingen zijn chemisch nauw verwant aan de natuurlijke bouwstenen van eiwitten of nucleïnezuren.	Ze worden door de cel opgenomen en nemen deel aan belangrijke biochemische processen totdat hun afwijkende structuur de voortgang van het proces blokkeert.
Alkylerende middelen	Deze familie omvat een groot aantal derivaten van stikstofmosterd.	Door een verbinding aan te gaan met het in de tumorcel aanwezige DNA vormen ze verbindingen tussen DNA-ketens (<i>cross-links</i>) waardoor de cel afsterft.
Natuurlijke producten	Deze middelen en hun synthetische afgeleiden zijn oorspronkelijk geïsoleerd uit planten en micro-organismen.	a) Door zich te voegen tussen de DNA-ketens van de tumorcel (<i>intercalatie</i>) worden een aantal cytotoxische processen veroorzaakt. b) Door een binding aan te gaan met de eiwitten van de spoelvorm, die het DNA tijdens de celdeling over de dochtercellen verdeelt, wordt de tumorcel in de mitose gedood.

Hormonen

Een aantal tumoren is voor hun groei afhankelijk van (geslachts)hormonen. Deze tumoren zijn ontstaan uit weefsel dat onder hormonale controle staat. Verwijdering van de hormonen of het blokkeren van hun werking kan de tumorgroei remmen en zelfs leiden tot remissie. Om dit te bereiken zijn er de volgende ingrepen mogelijk:

1. Operatieve verwijdering van hormoonproducerende organen.
2. Blokkering van de hormoonwerking door synthetische antihormonen die de effectieve binding van de natuurlijke hormonen aan de celreceptoren verhinderen door zich zelf aan de celreceptoren te hechten.
3. Stoffen toedienen die de hormoonproductie remmen (*chemische castratie*).

Cellulaire effecten van cytostatica

Vrijwel alle cytostatica werken in op processen die verbonden zijn aan actieve celproliferatie, zoals mitose en DNA-replicatie. Bovendien zijn delende cellen in algemene zin gevoeliger dan rustende cellen, omdat zij vanwege een actieve stofwisseling de cytostatica sneller omzetten in werkzame metabolieten. Daarnaast hebben zij minder tijd hebben om de aangebrachte DNA-schade te repareren.

Men onderscheidt *celcyclusfase-specifieke* en *niet celcyclusfase-specifieke* cytostatica. De celcyclusfase-specifieke middelen zijn alleen werkzaam in een bepaalde fase van de celcyclus. Ze mikken als het ware op bewegende doelen en moeten gedurende lange tijd frequent worden toegediend. De niet celcyclusfase-specifieke middelen brengen permanente DNA-schade toe en hebben een bredere werking op delend weefsel in het algemeen.

Cytostatica worden zelden alleen toegepast maar meestal in combinaties. Door middel van een combinatietherapie wordt gebruik gemaakt van de verschillende toxiciteitsprofielen. Combinaties worden *antagonistisch* genoemd als de middelen elkaar tegenwerken. *Synergisme* geeft aan dat de middelen elkaars antitumorwerking versterken.

De celdodende werking van een cytostaticum wordt verdeeld in een *specifieke* en een *niet-specifieke fase*:

- A. De specifieke werking van een geneesmiddel bepaalt hoeveel initiële schade aan het DNA wordt toegebracht. Dit is afhankelijk van:
 - ✓ de chemische eigenschappen van het cytostaticum,
 - ✓ de patiënt-individuele farmacokinetiek en
 - ✓ de biochemische eigenschappen van de individuele tumor met betrekking tot opname en metabolisme van het middel.
- B. De niet-specifieke werking is onafhankelijk van het middel, maar afhankelijk van gebeurtenissen die optreden nadat de schade is aangebracht. Belangrijk voor deze fase zijn:
 - ✓ het vermogen van de cel om DNA-schade te repareren en
 - ✓ de tijd die voor reparatie beschikbaar is, dat wil zeggen de groeisnelheid van de tumor.De balans tussen bevorderende en remmende factoren bepaalt het uiteindelijke effect.

Relatieve gevoeligheid van tumoren

Van de vele biologisch actieve stoffen zijn slechts enkele bruikbaar gebleken als geneesmiddel voor kanker. Voor deze kleine groep geldt dat de antitumorwerking groter is dan de toxische neveneffecten. Deze eigenschap komt tot uitdrukking in de *therapeutische index*. De therapeutische index geeft de verhouding weer tussen het therapeutische effect op de tumor en het toxische effect op normale weefsels. Werkzame middelen hebben per definitie een therapeutische index > 1,0.

Van geen enkel cytostaticum is het werkingsmechanisme, voor zover dit al volledig bekend is, uitsluitend gericht op eigenschappen of metabole processen die specifiek zijn voor tumorcellen.

Uit onderzoek is gebleken dat cytostatica die empirisch werkzaam zijn gebleken in de kliniek, geen voorkeur voor tumorcellen hebben indien deze geïsoleerd worden blootgesteld aan het middel. Verondersteld wordt dat niet de individuele tumor maar de populatie van tumorcellen als geheel gevoeliger is dan normaal weefsel. Omdat de meeste middelen vooral op delende cellen inwerken is het effect op de tumorpopulatie groter.

Snel delende normale weefsels, zoals beenmerg en darmepitheel, zijn uiteraard ook gevoelig en bepalen in belangrijke mate de toxiciteit. Zij beschikken echter over een grotere tolerantie, waarschijnlijk door een reserve aan stamcellen die nodig is voor fysiologische adaptatie. Het netto effect van herhaalde behandeling zal daarom groter zijn op de tumor dan op normale weefsels.

Fysiologische factoren zouden ook een rol kunnen spelen bij de relatieve gevoeligheid van tumoren, zoals verschillen in zuurgraad en in de structuur van de bloedvaten.

Resistentie

Samen met de toxiciteit is ongevoeligheid (resistentie) de belangrijkste oorzaak van het falen van chemotherapie.

De intrinsieke ongevoeligheid van bepaalde tumoren, die grotendeels onbegrepen is, wordt *primaire resistentie* genoemd. Tijdens de behandeling kan zich een *secundaire resistentie* ontwikkelen. Met betrekking tot de secundaire resistentie onderscheidt men:

- A. *Klinische resistentie*. De distributie van het cytostaticum in het lichaam of de halfwaardetijd van de actieve metabolieten in het serum kan zodanig zijn dat de tumor onvoldoende aan het middel wordt blootgesteld. Tumorcellen kunnen zich ook in gebieden van het lichaam bevinden die moeilijk bereikbaar zijn voor het middel, zoals de hersenen of de testes. Klinische resistentie kan worden bestreden door verhoging van de dosis of door een aangepaste wijze van toediening.
- B. *Celkinetische resistentie*. Cytostatica werken vooral in op prolifererende cellen. In een grote tumor zijn veel cellen gehinderd in actieve proliferatie als gevolg van onder meer onvoldoende doorbloeding. Deze cellen zijn ongevoelig voor vooral de fase-specifieke middelen. Door het cytostaticum intermitterend toe te dienen sterft eerst een deel van de tumor af. Hierdoor worden de rustende cellen gestimuleerd tot proliferatie. Deze worden dan alsnog gevoelig voor de volgende dosering.
- C. *Cellulaire of biochemische resistentie*. Als gevolg van genetische veranderingen kan een individuele tumorcel ongevoelig worden. Deze biochemische resistentie kan moeilijk worden ondervangen. Men kan andere middelen proberen waarvoor het betrokken mechanisme van resistentie niet geldt. Dit levert zelden bevredigende resultaten op, omdat voor elk type tumor

de keuze aan werkzame middelen toch al erg beperkt is. Tumorcellen kunnen ook ongevoelig worden terwijl toch een onveranderde hoeveelheid schade in het DNA wordt aangebracht. Verhoogde capaciteit tot herstel van deze schade is de waarschijnlijke verklaring voor dit verschijnsel.

Adjuvante chemotherapie

Bij de primaire behandeling van kankerpatiënten kunnen aanvullende therapieën worden toegepast om het ziektebeloop gunstig te beïnvloeden. Een adjuvante chemotherapie kan worden gegeven als op grond van prognostisch ongunstige factoren een slecht ziektebeloop wordt verwacht. Deze aanvullende therapie wordt gegeven in de hoop nog niet aangetoonde, microscopisch kleine metastasen te doden.

Het effect van de adjuvante chemotherapie kan in tegenstelling tot de 'conventionele' chemotherapie niet worden gecontroleerd op zichtbare tumorlaesies. Aan de hand van de zichtbare tumorlaesie, wordt na de conventionele chemotherapie besloten wel of niet door te gaan met de behandeling. Het succes van de adjuvante therapie blijkt veelal pas lang na het beëindigen van de therapie. Het effect wordt geëvalueerd aan de hand van:

- ✓ het wegblijven van hernieuwde tumorgroei,
- ✓ de lengte van het ziektevrije interval tussen de behandeling en het hernieuwd optreden van tumorgroei en het overlijden van de patiënt.

De introductie van een cytostaticum in de oncologische kliniek geschiedt vooral op basis van klinisch-empirische waarnemingen. Ondanks het vele onderzoek is de medische wetenschap nog ver verwijderd van een echte rationele toepassing van de beschikbare middelen en het ontwikkelen van nieuwe middelen. Fundamentele verbeteringen in de chemotherapeutische behandeling van tumoren zullen nog veel onderzoek vergen⁴⁸.

Beschreven is dus hoe chemotherapie indirect de immuniteit kan bedreigen door het beenmerg aan te vallen waardoor de bloedsamenstelling verandert. Het beenmerg kan echter ook door een kankerproces zelf worden aangetast waardoor de beenmergfunctie gestoord raakt. Leukemie betreft een kankerproces in het beenmerg zelf. De immuniteit wordt bedreigd doordat een directe functiestoornis van het beenmerg leidt tot een veranderde bloedsamenstelling. Dit proces zal in het volgende stuk worden uitgelegd.

VI Leukemie

Eén van de meest frequent optredende maligniteiten die aanleiding geeft tot een beenmergtransplantatie is acute leukemie^{38,57}.

In feite is iedere vorm van leukemie een clonale (identieke) toename van cellen, afkomstig van een stamcel of voorlopercel van een van de desbetreffende celtypen, waarvan het normale delingsprogramma en rijpingsprogramma is ontspoord ten nadele van de rijpingscapaciteit. Dit programma kan op vele plaatsen ontsporen, hetgeen zich uit in evenzoveel vormen van leukemie.

De indeling van leukemieën berust op:

- ✓ het type cel, dat op het moment van de diagnose het normale beenmerg heeft overwoekerd en
- ✓ het stadium van rijping waarin dit celtype is geblokkeerd.

Deze onderscheiding is van belang, omdat de verschillende vormen van leukemie een verschillend klinisch beloop en een verschillende prognose hebben en vooral ook omdat de optimale behandeling van ieder van de diverse vormen van leukemie geheel verschillend is.

De leukemieën worden ingedeeld in 3 categorieën:

1. Acute (blasten) leukemie: de abnormale cellen in het beenmerg hebben een blastair (niet-rijpelijk) karakter, de ziekte ontstaat en belooft snel.
2. Chronische (rijpcellige) leukemie: de abnormale cellen in het beenmerg hebben meer een rijpelijk karakter, de ziekte verloopt minder stormachtig aangezien de leukemische cellen nog enigszins functioneren, waardoor de opeenstapeling van deze cellen geleidelijker en meer buiten het beenmerg optreedt.
3. Myelodysplastisch syndroom: de abnormale cellen in het beenmerg vermenigvuldigen zich niet op een effectieve manier en rijpen gestoord uit. Een deel van deze beenmergaandoeningen gaat vroeg of laat over in een duidelijke blastaire leukemie waardoor deze groep ziekten vroeger ook wel werd aangeduid als preleukemie.

Therapie acute leukemie

De therapie kan men onderscheiden in een remissie-inductiebehandeling, gevolgd door een consolidatiebehandeling, al dan niet gevolgd door een onderhoudsbehandeling, al dan niet afgesloten met een intensieve eindbehandeling ('late intensification') of in voorkomende gevallen in aansluiting aan de consolidatiebehandeling afgesloten met een autologe of allogene beenmergtransplantatie.

Remissie-inductiebehandeling

De massa van de pathologische cellen wordt met behulp van cytotoxische chemotherapeutica (stoffen met een specifieke vergiftigheid voor bepaalde cellen) uitgeroeid. Hierdoor wordt weer ruimte geschapen voor de nog aanwezige normale stamcellen om opnieuw uit te groeien en het beenmerg binnen 2 tot 3 weken te herbevolken en daar uit te rijpen tot gezonde bloedcellen. Vóór en tijdens de kuur en gedurende de erop volgende aplastische fase ontbreken de normale bloedelementen en verkeert de patiënt in voortdurend gevaar te overlijden aan een hersenbloeding of een dodelijke infectie. Van de patiënten die de complete remissie niet bereiken, sterft 75% aan infecties, vooral aan schimmelinfecties. Om dit risico zo klein mogelijk te houden, dient de patiënt in omgekeerde isolatie (patiënten liggen in een aparte ruimte, omdat anderen een gevaar voor de patiënt kunnen vormen) verpleegd te worden en dient de eigen bacterieflora zoveel mogelijk te worden onderdrukt.

Consolidatiebehandeling

Helaas treedt in een hoog percentage van de gevallen, maanden tot jaren na het bereiken van de remissie, een recidief op. Tijdens de remissie-inductie is weliswaar een sterke reductie van de tumormassa verkregen, maar kennelijk zijn er cellen overgebleven die geleidelijk weer kunnen uitgroeien en vroeg of laat weer een recidief veroorzaken. Om deze reden wordt in aansluiting aan het bereiken van de remissie een aanvullende consolidatiebehandeling gegeven met de bedoeling de nog resterende residuale tumormassa verder te reduceren.

Onderhoudsbehandeling

Na afloop van de consolidatiebehandeling wordt bij acute lymfatische leukemie nog 2 tot 3 jaar een recidiefwerende onderhoudsbehandeling gegeven.

Bij de acute niet-lymfatische leukemie is de waarde van een recidiefwerende onderhoudsbehandeling minimaal. Om deze reden beperkt men zich over het algemeen tot het toedienen van 5 of 6 consolidatiekuren, eventueel afgesloten met een laatste intensieve kuur, waarna de behandeling wordt gestaakt. Vanwege de grote kans op recidief, wordt bij het bereiken van een complete remissie de voorkeur gegeven aan een allogene beenmergtransplantatie bij patiënten onder de 50 jaar, die beschikken over een weefselidentieke broer of zus.

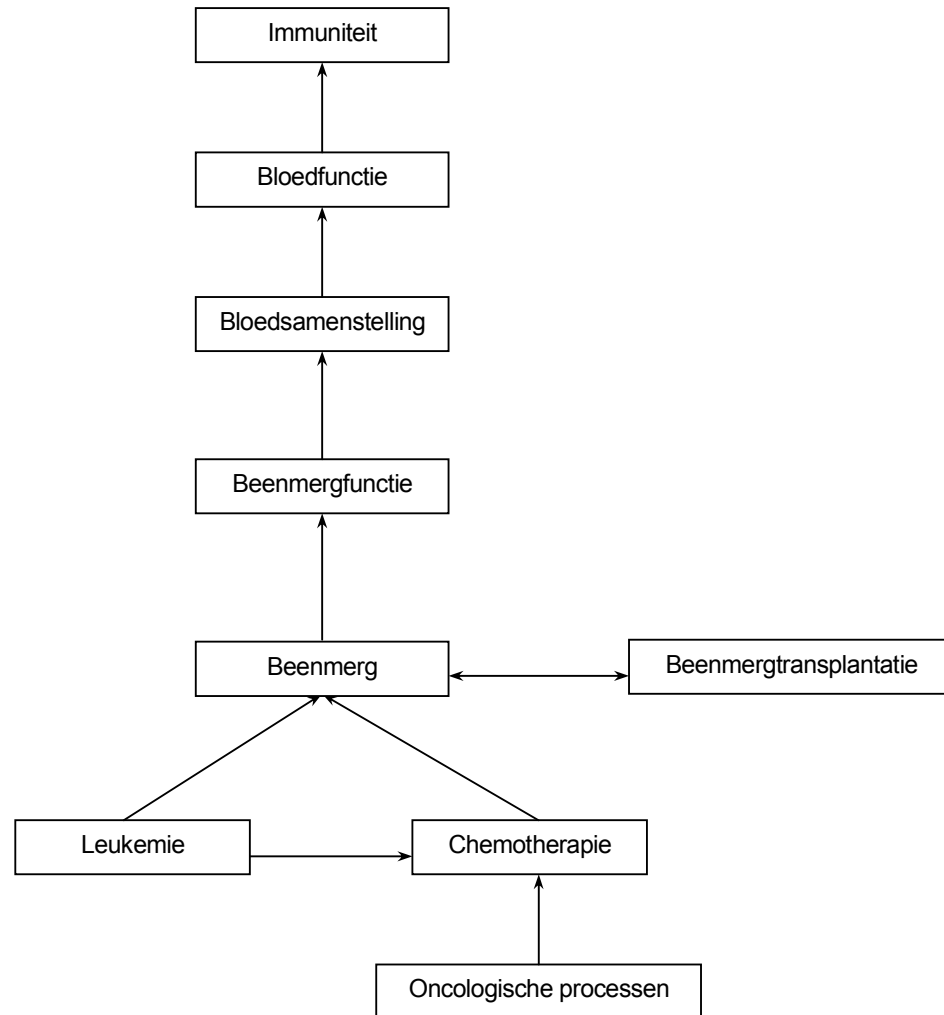
Beenmergtransplantatie

De vaak optredende recidieven na een remissie-inductiebehandeling van acute leukemie waren de aanleiding om de cytotoxische chemotherapie steeds hoger te doseren en langer toe te dienen. Uiteraard is er een grens aan de hoeveelheid chemotherapie die een patiënt kan verdragen. De gezonde stamcellen in het beenmerg kunnen zodanig beschadigd worden dat er geen repopulatie van het beenmerg meer optreedt. Indien men toch zo hoog wil doseren, dan moet de chemotherapie worden gevolgd door reïfusie van tevoren afgenomen en gepreserveerde autologe beenmergcellen (autologe BMT) of door toediening van beenmerg afkomstig van een gezonde donor (allogene BMT)⁴⁸.

De afgelopen jaren zijn er medicijnen beschikbaar gekomen die in staat zijn om het herstel van het beenmerg (en dan speciaal van de witte bloedcellen) na chemotherapie te versnellen. Deze stoffen, die groeifactoren worden genoemd, komen normaal in ons lichaam voor en regelen de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg.

Met behulp van groeifactoren kan de dosering van de chemotherapie maximaal een factor 1.5 of 2 worden verhoogd. Het blijkt dat hiermee een groter percentage gunstige reacties op chemotherapie wordt gezien (dus bij een groter aantal patiënten slinkt de tumor). Het aantal genezingen blijkt hier echter niet of nauwelijks door toe te nemen. Kennelijk is een dosisverhoging van 50-100% van de chemotherapie daar onvoldoende voor⁵⁹.

Alvorens over te gaan tot de beschrijving van de procedure bij een beenmergtransplantatie is het nuttig de relaties tussen immuniteit, bloedfunctie, bloedsamenstelling, beenmergfunctie, beenmerg, beenmergtransplantatie, chemotherapie, leukemie en oncologische processen schematisch samen te vatten:



Het beenmerg kan direct aangetast worden door chemotherapie die toegepast wordt bij diverse oncologische processen. Het beenmerg kan ook direct aangetast worden door leukemie. Daarnaast leidt ook de chemotherapie die gegeven wordt bij leukemie tot een extra aantasting van het beenmerg. Doordat het beenmerg wordt aangetast, ontstaat er een gestoorde beenmergfunctie waardoor de bloedsamenstelling verandert. De veranderde bloedsamenstelling leidt weer tot een gestoorde bloedfunctie waardoor de immuniteit van de patiënt wordt bedreigd. Het aangetaste beenmerg kan aanleiding geven tot een beenmergtransplantatie waardoor het beenmerg zich weer kan herstellen.

VII Beenmergtransplantatie

Indien resultaat uitblijft of de ziekte terugkomt, zoals bij leukemie kan gebeuren, kan een beenmergtransplantatie mogelijk uitkomst bieden. Bij deze behandeling wordt beenmerg, dat bij een gezonde donor is afgenomen, via een infuus in de bloedbaan van de patiënt gebracht. De nieuwe beenmergcellen zoeken zelf hun weg naar de sponsachtige beenmergruimten en gaan daar uitgroeien. Als de transplantatie lukt, worden vervolgens één of meerdere soorten cellen uit het bloed van de patiënt vervangen door die van de donor (allogene Beenmergtransplantatie). Het doel is de oorspronkelijke ziekte van de patiënt te genezen. Men spreekt van een autologe beenmergtransplantatie als de patiënt zijn eigen donor is en de stamcellen direct uit het beenmerg worden gehaald. Indien de stamcellen uit het bloed worden gehaald, spreekt men van een autologe perifere stamceltransplantatie⁵⁹.

Indicaties

Om een indruk te krijgen van een aantal indicaties voor beenmergtransplantatie zijn in het onderstaande schema een aantal Europese gegevens met betrekking tot deze indicaties weergegeven:

Aandoening	Aantal patiënten	Aantal behandeling
Acute Myeloïde Leukemieën	18599	19916
Acute Lymfoïde Leukemieën	13236	14090
Overige acute Leukemieën	521	560
Chronische Myeloïde Leukemieën	12209	13248
Chronische Lymfoïde Leukemieën	925	963
Overige Chronische Leukemieën	108	118
Non-Hodgkins Lymfomen	19833	21260
Hodgkins Lymfomen	7547	8033
Overige Lymfomen	927	978
Multiple Myelomen/celplasma stoornissen	12052	14652
Solide tumoren	17860	22190
Myelodysplastisch syndroom	2928	3242
Aplastische anemieën	5024	5936
Imuundeficiënties	1015	1159
Andere	538	613
Auto-immun ziekten	193	199
Hemoglobinepathieën	1740	1806
Overige	630	695
Totaal	115885	129658

Bron: website van European bone marrow transplantation registry ⁵⁷

Voor meerdere epidemiologische gegevens omtrent beenmergtransplantatie en Leukemie zie bijlage VII.

Autologe perifere stamceltransplantatie

Een verdere verhoging van de chemotherapie (met ongeveer een factor 10 ten opzichte van de standaard) kan worden bereikt met behulp van de techniek van de autologe perifere stamceltransplantatie. Dit is een techniek waarbij bloedstamcellen die uit het bloed 'geoogst' worden, worden ingevroren en na de hoog gedoseerde chemotherapie ontdooid worden en weer aan iemand worden teruggegeven.

Vroeger werden hiervoor stamcellen gebruikt die uit het beenmerg 'geoogst' werden (autologe stamceltransplantatie), maar een transplantatie met in het bloed circulerende, bloedvormende stamcellen heeft tegenwoordig de voorkeur. Het gebruik van deze zogenaamde perifere stamcellen heeft het mogelijk gemaakt om meerdere keren een hoge dosis chemotherapie te geven, indien dit noodzakelijk is. Dit wordt echter alleen bereikt als er grote aantallen stamcellen uit het bloed worden geoogst. Het is daarom noodzakelijk om mobilisatie van stamcellen vanuit het beenmerg naar het bloed te bevorderen. Dit kan onder andere tot stand worden gebracht door behandeling met een groeifactor.

Mobilisatie van stamcellen

Stamcellen zijn onder normale omstandigheden in slechts kleine hoeveelheden in het bloed aanwezig. Er kunnen tijdelijk meer stamcellen in het bloed verschijnen als het beenmerg zich herstelt van een periode van beenmergonderdrukking door bijvoorbeeld chemotherapie. Het aantal stamcellen kan verder verhoogd worden als na de kuur een groeifactor gegeven wordt om het beenmergherstel te bevorderen.

In de praktijk komt het erop neer dat de patiënt een chemotherapie kuur krijgt in een normale dosering. De chemotherapie moet niet alleen stamcellen mobiliseren, maar ook effectief zijn tegen de kankersoort die de patiënt heeft. Een dag na de chemotherapie begint de dagelijkse toediening van groeifactor per onderhuidse injectie. De patiënt hoeft hiervoor niet te worden opgenomen in het ziekenhuis. De patiënt, kan zelf leren de groeifactor te spuiten.

De groeifactor wordt gegeven totdat er voldoende stamcellen in het bloed verschijnen. Dit gebeurt meestal op dag 8-12 van het groeifactor spuiten. De patiënt gaat door met het spuiten totdat er voldoende stamcellen geoogst zijn. Het grootste aantal stamcellen in het bloed valt meestal samen met het beenmergherstel van de chemotherapie, als het aantal witte bloedcellen in het bloed het snelste stijgt. Als het beenmerg zich eenmaal hersteld heeft, verdwijnen de stamcellen weer uit het bloed. De periode dat grote hoeveelheden stamcellen in het bloed aanwezig zijn, is slechts een aantal dagen. Indien blijkt dat er voldoende beenmergherstel is, wordt het 'oogsten' van de stamcellen gestart.

Het lukt niet bij iedereen om stamcellen te oogsten. Bij ongeveer 10% van de patiënten lukt het niet met de huidige technieken om stamcellen in het bloed te mobiliseren. Dit betekent niet dat het beenmerg niet goed is, maar dat het beenmerg geen stamcellen het bloed instuurt onder invloed van een groeifactor of bij beenmergherstel na een chemotherapiekuur. De kans op een goede stamceloogst wordt minder als de patiënt al veel kuren heeft gehad of veel radiotherapie heeft gekregen.

Stamceloogsten

Het oogsten van stamcellen gebeurt door middel van een procedure die leukaferese heet. Voordat de stamcellen geoogst worden, wordt onder plaatselijke verdoving door een arts een katheter in de liesader geplaatst, die twee kanalen heeft.

Via het ene kanaal wordt bloed van het lichaam van de patiënt naar een leukaferese-machine gepompt. Deze machine bevat een centrifuge, die op grond van het soortelijk gewicht de stamcellen scheidt van de rest van het bloed. De stamcellen worden in de machine achtergehouden, de rest van het bloed wordt via het andere kanaal van de katheter teruggevoerd.

Het oogsten (leukafereren) duurt ongeveer 4 uur per keer. Aan het einde van iedere leukaferese-dag, wordt bepaald hoeveel stamcellen er geoogst zijn. De hoeveelheid leukaferese-dagen die nodig zijn voor het oogsten van voldoende stamcellen, kan variëren tussen 1 tot 5 dagen.

De leukaferese is niet erg belastend. Tijdens de leukaferese wordt de patiënt in het ziekenhuis opgenomen. De patiënt verblijft dan meestal in een box (éénpersoonskamer). Als het bloed voldoende is hersteld na de stamceloogst, kan de hoog gedoseerde chemotherapie al dan niet gecombineerd met radiotherapie gegeven worden. Soms worden nog een aantal 'gewone' kuren gegeven voordat de hoge dosis behandeling plaatsvindt.

Hoog gedoseerde chemotherapie

De chemotherapie wordt toegediend via een katheter die onder plaatselijke verdoving door een arts in een ader wordt geplaatst, die onder het sleutelbeen loopt, de zogenaamde subclavia-katheter.

De toediening van de chemotherapie duurt meestal een aantal dagen. Indien dit bij de behandeling hoort, kan daarna radiotherapie gegeven worden.

Een complicatie van de behandeling is dat hij niet alleen gericht is tegen de beenmergcellen van de patiënt, waardoor de productie van allerlei soorten bloedcellen stagneert, maar ook de aanmaak van andere snel delende cellen van diens lichaam tijdelijk kan stil leggen of beschadigen (slokdarm, darmen, blaas, hoofdhaar). Het gevolg is dat er een aantal bijwerkingen kunnen optreden, zoals koorts, misselijkheid, pijn bij het slikken en het plassen, verlies van eetlust, diarree en haaruitval.

Indien een totale lichaamsbestraling gegeven moet worden, kunnen zich bovendien kortdurende koorts, zwellingen van de speekselklieren en roodkleuring van de huid voordoen. Bij deze groep patiënten is later vrijwel zeker sprake van onvruchtbaarheid⁵⁹.

Tijdens de fase waarin de immunologische afweer van de patiënt wordt onderdrukt verblijft de patiënt in een isolator of een Ultra Clean Room (UCR) totdat de afweer voldoende is hersteld.

De isolator is een door plastic gordijnen afgesloten ruimte van ongeveer 1.20 m bij 4 m, waarbinnen zich een bed- en een zitgedeelte bevinden. Vanaf het begin kan familie in steriele kleding met geopend gordijn contact hebben met de patiënt.

Een UCR is een box, dat wil zeggen een kamer met een zogenaamde sluis. In het midden bevindt zich een doorzichtige, perspex schuifwand die gedurende de BMT behandeling gesloten wordt, vanaf ongeveer één week na de opname. De behandeling verloopt hetzelfde als in een isolator, sommige voorschriften verschillen echter⁶¹.

Stamcelteruggave

Als alle celdodende medicijnen uit het lichaam zijn, worden de stamcellen teruggegeven. De stamcelteruggave lijkt op een bloedtransfusie. De stamcellen worden op de afdeling ontdooid en via de subclavia-katheter aan de patiënt teruggegeven.

De stamcellen circuleren kortdurend in het bloed en zoeken daarna een plekje in het beenmerg op. Ze groeien daar uit en zorgen voor het beenmergherstel. De stamcelteruggave veroorzaakt geen bijwerkingen. De bijwerkingen worden echter veroorzaakt door de chemotherapie en de stamceltransplantatie.

Bijwerkingen van de chemotherapie en de stamceltransplantatie

Hieronder volgt een opsomming van de meest voorkomende bijwerkingen als gevolg van de chemotherapie en de stamceltransplantatie.

- ✓ Misselijkheid en braken, gebrek aan eetlust.
- ✓ Verhoogde bloedingsneiging, infecties
- ✓ Beschadiging van slijmvlies van het maagdarmkanaal
- ✓ Haaruitval
- ✓ Huidveranderingen
- ✓ Veranderingen aan de nagels
- ✓ Moeheid, lusteloosheid, apathie
- ✓ Onvruchtbaarheid, overgangsverschijnselen
- ✓ Orgaanbeschadiging
- ✓ Concentratiestoornissen en geheugenverlies.

De bijwerkingen kunnen, maar hoeven niet op te treden. De bijwerkingen wisselen in ernst en de meeste bijwerkingen zijn van tijdelijke aard. Veel bijwerkingen kunnen met behulp van medicijnen verminderd worden. De behandeling is wel zwaarder dan behandeling met 'gewone' kuren. Het geven van zeer hoge dosis chemotherapie is niet ongevaarlijk. De kans op het optreden van een ernstige complicatie die tot de dood kan leiden, is door toepassing van de stamceltransplantatie minder geworden dan bij toepassing van een beenmergtransplantatie.

Herstelperiode

Vaak, maar niet altijd, wordt op de dag na de laatste stamcelteruggave begonnen met dagelijkse injecties met groeifactor. Of dit gebeurt, hangt af van de gevolgde procedure en verdere plannen.

De patiënt krijgt nog steeds medicijnen om bescherming te bieden tegen bepaalde bacteriën en schimmels, totdat er beenmergherstel is opgetreden.

Meestal gaat de koorts dalen als het aantal witte bloedlichaampjes begint te stijgen. Dit gebeurt meestal rond dag 10-12 na de stamcelteruggave. Tijdens deze periode wordt regelmatig bloed gecontroleerd. Indien dit nodig is, krijgt de patiënt een transfusie met rode bloedcellen of bloedplaatjes.

De herstelperiode na de stamcelteruggave kan in het ziekenhuis doorgebracht worden, maar kan in bepaalde situaties ook thuis of in het gasthuis plaatsvinden. Indien de patiënt in de herstelperiode in het ziekenhuis blijft, gebeurt dit meestal op een éénpersoonskamer. Ter bescherming tegen infecties worden bepaalde maatregelen genomen. Strikte isolatie is niet noodzakelijk. De patiënt krijgt ook adviezen met betrekking tot het eten: in deze periode van verhoogde kwetsbaarheid wordt afgeraden b.v. rauw vlees, schimmelkaas en fruit waar snel schimmel in kan komen (b.v. aardbeien, frambozen) te eten. Zodra er voldoende beenmergherstel is opgetreden, is dit niet meer nodig.

Of de patiënt de herstelperiode thuis of in het gasthuis kan doorbrengen, hangt af van een aantal factoren:

- ✓ de aard van de hoog gedoseerde chemotherapie;
- ✓ of er 24 uur per dag iemand bij de patiënt kan zijn voor de verzorging;
- ✓ de afstand tussen de thuiswoning en het ziekenhuis;
- ✓ en hoe ziek de patiënt is van de kuur.

Indien de patiënt thuis of in het gasthuis verblijft, krijgt hij dagelijks bezoek van een beenmergcoördinator en een gespecialiseerde verpleegkundige. De patiënt bezoekt één keer per week de arts.

Het herstel van de witte bloedlichaampjes verloopt doorgaans zo dat de patiënt op ongeveer de 12e tot 13e dag na de stamcelteruggave naar huis kan gaan. Indien de patiënt de herstelperiode poliklinisch heeft doorgebracht, is het rond dag 12-13 na de stamcelteruggave meestal niet meer noodzakelijk dat de verpleegkundige beenmergcoördinator en gespecialiseerde verpleegkundige van de thuiszorg de patiënt bezoeken. Het naar huis gaan (of het stoppen van de dagelijkse bezoeken van de verpleegkundigen) wordt ook bepaald door het algemeen welbevinden en of de patiënt voldoende kan eten en drinken. Het herstel van de bloedplaatjes en rode bloedlichaampjes gaat meestal trager dan het herstel van de witte bloedlichaampjes. Daarom zal het in de eerste periode na het ontslag noodzakelijk zijn dat het bloed frequent gecontroleerd wordt en kan het gebeuren dat er nog een transfusie nodig is van rode bloedlichaampjes of bloedplaatjes. Rond dag 20 na de stamcelteruggave is het beenmergherstel meestal zodanig dat dit niet meer nodig is. Daarna wordt de patiënt wekelijks gecontroleerd, totdat het herstel zodanig is, dat dit ook niet meer nodig is.

Autologe beenmergtransplantatie

Indien het niet mogelijk is perifere stamcellen uit het bloed te oogsten, kunnen de bloedstamcellen uit het beenmerg gebruikt worden. Hierbij wordt er eerst beenmerg afgenomen ("geoogst") door onder narcose met gespecialiseerde naalden in het bekken te prikken en beenmerg op te zuigen. De opgezogen cellen kunnen in vloeibare stikstof worden ingevroren en blijven op die manier desgewenst jarenlang beschikbaar.

Als alle medicijnen van de hoog gedoseerde chemotherapie het lichaam verlaten hebben, worden de bewaarde beenmergcellen ontdood en door een soort bloedtransfusie teruggegeven. De beenmergcellen circuleren kortdurend in het bloed en zoeken zelf weer een plaats in het beenmerg op. Daar groeien ze uit en zorgen ervoor dat het beenmerg weer normaal kan functioneren⁵⁹.

Allogene beenmergtransplantatie

Er kan ook gebruik gemaakt worden van donorcellen. Het beenmerg van de donor moet aan een aantal eisen voldoen. De weefseltypering (=HLA-typering) moet bij voorkeur identiek zijn aan die van de patiënt. Bovendien moeten de witte bloedcellen (lymfocyten) van donor en ontvanger elkaar in een zogenaamde gemengde lymfocytenweek (MLC) niet aanvallen. Ook een aanval van de donorcellen op het weefsel van de patiënt mag zich niet voordoen, omdat anders later afstoting zou kunnen optreden. Het beenmerg van de donor is namelijk ook de kern van zijn afweersysteem en kan zich dus richten tegen het lichaam van de patiënt. Voor deze onderzoeken is een geringe hoeveelheid bloed nodig van de patiënt en van de mogelijke donor.

In de praktijk blijken betrekkelijk weinig mensen geschikt te zijn om als beenmergdonor voor een bepaalde patiënt op te treden. De meeste kansen hebben eventuele broers en zusters.

Indien een geschikte donor gevonden is, wordt deze aan een algemeen lichamelijk onderzoek onderworpen.

Als de donor volledig gezond blijkt te zijn wordt hij of zij op de dag voor de beenmergtransplantatie in het ziekenhuis opgenomen. Op de morgen daarna wordt onder algehele narcose op een operatiekamer het beenmerg afgenomen. Daarvoor zijn een groot aantal puncties nodig, meestal aan de onderkant van de rug aan weerszijden van de wervelkolom in het bekken. Al met al worden slechts enkele procenten van het beenmerg van de donor afgenomen. De dag na de beenmergafname gaat de donor weer naar huis.

Soms wordt aan de donor gevraagd bloedvormende voorlopercellen uit het bloed te mogen afnemen. Dit gebeurt als de donor enige dagen tevoren behandeld is met een groeifactor.

Indien de donor afkomstig is uit een zogenaamde donorbank, loopt het contact via de Stichting Europdonor. Volgens internationale regels is er geen contact tussen donor en het beenmergtransplantatie-behandelingscentrum. Op deze wijze wordt de privacy van de donor en de patiënt wederzijds gegarandeerd. Zij mogen elkaar ook niet ontmoeten. Het is wel mogelijk eenmalig een briefje te sturen. Daarin mogen echter geen aanwijzingen staan die leiden tot de identiteit van de afzender. Europdonor treedt op als tussenpersoon.

Als de donor een ééneiige tweeling is, spreekt men van een syngene beenmergtransplantatie. Hierbij ondergaat de patiënt hetzelfde traject als bij de allogene beenmergtransplantatie. De kans op Graft Versus Host Disease is echter aanzienlijk kleiner⁶¹.

Kans van slagen

Het slagen van een beenmergtransplantatie is van vele factoren afhankelijk. Hoewel er wereldwijd al duizenden patiënten getransplanteerd zijn, hangt de kans op succes toch altijd in belangrijke mate af van individuele processen, die per patiënt nooit geheel te voorspellen zijn. In het algemeen kan per ziektebeeld wel een percentage genoemd worden, doch dat kan toch nooit meer dan een globale en gevoelsmatige inschatting zijn van wat er met een bepaalde patiënt zal gebeuren. Niemand weet met zekerheid of zich complicaties zullen voordoen⁵⁹.

Een gevolg van het tijdelijk stilleggen van de eigen afweer is dat de patiënt een verhoogd risico heeft een infectie te krijgen. Door de isolatie en de decontaminatie kunnen bacteriële infecties grotendeels, doch niet geheel, worden voorkomen.

De isolator en de UCR bieden echter geen bescherming tegen virale infecties. Deze kunnen op ieder moment tijdens de gehele behandelingsperiode optreden (re-activatie). Ieder mens draagt namelijk allerlei virussen bij zich, dus ook de patiënt. Deze kunnen door de voorbehandeling niet worden verwijderd en hebben meer kans om toe te slaan zodra de eigen afweer van de patiënt teniet gedaan is.

Indien zich tijdens het ziekteverloop vóór de beenmergtransplantatieperiode schimmelinfecties hebben voorgedaan kunnen deze na een beenmergtransplantatie verergeren, ondanks toediening van middelen tegen schimmels. Het onderdrukken van schimmelinfecties hangt in sterke mate af van het tempo waarin de witte bloedcellen herstellen.

Bacteriële infecties kunnen in de regel snel worden opgespoord en behandeld; bij virale infecties kost dat

meer tijd en is het soms niet mogelijk het virus te verjagen. De behandeling is dan gericht op de ontstane klachten. In het laatste geval betekent dit dat het natuurlijk beloop van de infectie moet worden afgewacht, hetgeen bij bepaalde virussen helaas levensbedreigende risico's inhoudt.

Een belangrijke complicatie van de beenmergtransplantatie zelf is de zogenaamde Graft versus Host disease (GVHD). Het beenmerg van de donor valt dan de weefsels van de patiënt aan, hetgeen met allerlei symptomen gepaard kan gaan: koorts, huidreacties, beschadigingen van de darmwand, diarree, leverfunctiestoornissen en een gevoel van malaise.

GVHD is een grillig proces dat zich op allerlei tijdstippen en in allerlei gradaties kan voordoen, met wisselende verschijnselen. Vroeger kon de ziekte een fataal verloop hebben, tegenwoordig is hij vrijwel altijd goed te behandelen. Afstoting van het donorbeenmerg komt vrijwel niet voor, omdat de afweer van de patiënt gedurende geruime tijd is uitgeschakeld. Als donor en ontvanger niet goed bij elkaar passen, is de kans dat het beenmerg aanslaat echter kleiner dan gebruikelijk en de kans op GVHD groter.

Een patiënt kan tijdens de opnameperiode voor een beenmergtransplantatie te maken krijgen met een fataal verlopende bijwerking van de behandeling. Deze is soms het gevolg van een combinatie van eerdere behandelingen en de beenmergtransplantatie. Dit moet los gezien worden van eventuele problemen met het aanslaan van het nieuwe beenmerg (de take). Bij een aantal patiënten komt het nieuwe beenmerg niet of onvoldoende tot ontwikkeling.

Er kan ook sprake zijn van een heropname, omdat zich na ontslag nog complicaties kunnen voordoen. De kans op succes op lange termijn hangt ook af van het al dan niet terug komen van de ziekte, zoals bij leukemie kan gebeuren⁶¹.

Hiermee is de literatuurstudie over beenmergtransplantatie en bloedsamenstelling afgesloten en wordt vervolgd met een literatuurstudie over fysiotherapeutische interventie in de vorm van een aëroob trainingsprogramma en de Quality of Life.

1.2.2 Fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training

In de probleemstelling wordt de vraag gesteld wat voor invloed een fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training heeft op de Quality of Life van beenmergtransplantatiepatiënten.

Het is in deze vraag niet duidelijk wat een fysiotherapeutische interventie is en wat aërobe training inhoudt. Dit moet verder worden uitgediept.

Onder fysiotherapeutische interventie wordt verstaan:

Het toepassen van oefentherapie oftewel bewegingstherapie, massagetherapie en fysische therapie ter preventie of behandeling van orthopedische, neurologische, reumatische en andere afwijkingen van de normale lichaamshouding en lichaamsfunctie⁴³.

Volgens de wet B.I.G. (Beroepen Individuele Gezondheidszorg) uit 1993 is fysiotherapie een onderdeel van de geneeskunst. Volgens de wet B.I.G. mogen fysiotherapeuten nog nader te omschrijven handelingen verrichten, die liggen op het gebied van de geneeskunst, mits het verrichten ervan geschiedt op grond van door een arts afgegeven voorschrift dat aan de bij maatregel van bestuur te stellen eisen voldoet, en met inachtneming van de regels, bij de maatregelen te stellen, aangaande de verdere betrekkingen tot die arts ter zake van de behandeling die wordt gegeven⁴⁴.

De fysiotherapeutische interventie die tijdens het onderzoek wordt toegediend in de vorm van aërobe training valt onder het gedeelte oefentherapie, verder te noemen: *bewegingstherapie*.

Bewegingstherapie kan omschreven worden als het met een geneeskundig doel aan de patiënt uitvoeren of door de patiënt doen uitvoeren van bewegingen (Fysiotherapeuten Besluit 1977).

Om uniformiteit aan te brengen in de aërobe training die zal worden gegeven en om de systematiek in het onderzoek te verhogen, is het verstandig uit te gaan van een vastomlijnd trainingsprotocol in de vorm van een aëroob trainingsprogramma.

Na grove bestudering van de literatuur is gebleken dat het verstandig is om binnen een aëroob trainingsprogramma gebruik te maken van de intervalmethode, omdat beenmergtransplantatiepatiënten waarschijnlijk fysiek niet erg sterk zijn en daardoor snel vermoeid zullen raken. De intervalmethode zou daarin een oplossing kunnen bieden.

Tijdens het onderzoek wordt dus gebruik gemaakt van een aëroob trainingsprogramma. In de literatuur is naar achtergrondinformatie gezocht omtrent het begrip aëroob, trainingsprincipes en de intervalmethode. Deze achtergrondinformatie is samengevat en terug te vinden in bijlage II. In deze paragraaf zullen alleen de begrippen aërobe stofwisseling en intervaltraining worden verklaard. Daarnaast zullen de principes van een trainingsprogramma worden aangestipt.

Aërobe stofwisseling

Tijdens arbeid die lang kan worden volgehouden ontstaat een evenwicht tussen de verbruikte hoeveelheid ATP, adenosinetrifosfaat, en de nieuwvorming daarvan door de oxydatieprocessen die zich in de mitochondriën, *ovale of bolvormige organellen die van grote betekenis zijn voor de celstofwisseling, omdat hierin de verbrandingsprocessen (oxydaties) plaatsvinden waarbij de energierijke verbinding ATP (adenosinetrifosfaat) wordt gevormd*, afspelen. Als afvalproducten worden uitsluitend CO₂ (koolstofdioxide) en H₂O (water) gevormd, die gemakkelijk door de spiercellen aan de extracellulaire vloeistof kunnen worden afgegeven en door het bloed worden afgevoerd. Zolang de voorraad brandstoffen, in de vorm van glycogeen en vetzuren toereikend is, hetgeen doorgaans het geval is, kan deze arbeid gedurende lange tijd worden volgehouden. Thans wordt er vanuit gegaan dat iemand die duurarbeid verricht bij voldoende toevoer van O₂ (zuurstof) in een toestand komt van een schijnbaar evenwicht: 'steady state', een toestand waarin een (fysiologisch) systeem, zoals V_{O₂} netto geen verandering ondergaat³⁶.

Principes trainingsprogramma

Als er gekeken wordt naar de factoren die een rol spelen in alle soorten trainingsprogramma's, zijn er vier algemene factoren die een grote rol spelen, namelijk:

1. de grondbeginselen van training
 - ✓ Specificiteit van training
 - ✓ Intensiteit
 - ✓ Frequentie
 - ✓ Duur van de belasting
2. de verschillende trainingsfasen
3. inleidende belasting of warming-up
4. cooling-down

Intervaltraining

Onder intervaltraining verstaat men, zoals de naam al aangeeft, een trainingsmethode waarbij een aantal relatief korte perioden van lichamelijke belasting wordt afgewisseld met korte herstelperioden. Deze herstelperioden worden gekenmerkt door het feit dat er toch nog enige lichte tot geringe arbeid verricht wordt en dat het lichaam niet volledig herstelt van de eerder opgelegde belasting.

De invulling van het werkelijke aërobe trainingsprogramma volgens de intervalmethode wordt uitgewerkt in § 1.6, dataverzamelmethode en operationalisering.

1.2.3 Quality of Life

Ook het begrip Quality of Life is een begrip dat verder moet worden uitgediept. Het betreft hier namelijk een vaag en breed begrip.

Een duidelijke operante definitie van het begrip Quality of Life is niet voorhanden. In deze paragraaf zal getracht worden het begrip verder te specificeren en uit te leggen voor gebruik in de onderzoeksopzet.

Het meten van de Quality of Life is niet zo eenvoudig als het meten van iemands gewicht. Er bestaan vele soorten meetinstrumenten om de Quality of Life mee te bepalen. Daarnaast bestaan er verschillende definities van de Quality of Life. Voordat tot meting van de Quality of Life zal worden overgegaan moet ten eerste bekeken worden waarom de Quality of Life gemeten moet worden. Vervolgens moet bepaald worden wat die Quality of Life inhoudt, waarna de vraag gesteld kan worden op welke manier de Quality of Life benaderd dient te worden. Alvorens een keuze te maken voor een bepaald meetinstrument moet men op de hoogte zijn van de richtlijnen die gelden voor meetinstrumenten. In het onderstaande stuk wordt dit proces beschreven, waarna afgesloten wordt met een aantal overwegingen met betrekking tot het meten van de Quality of Life.

Waarom de Quality of Life meten?

De laatste 10 jaar wordt het belang van het meten van aspecten van de gezondheidstoestand, die gerelateerd zijn aan de functionele en subjectieve beleving van patiënten, in toenemende mate erkend³³. Het is inmiddels algemeen erkend dat de persoonlijke last die een ziekte met zich meebrengt niet alleen bepaald kan worden door lichamelijke metingen. Psychosociale factoren als pijn, bezorgdheid, beperkte mobiliteit en andere functionele beperkingen, persoonlijke en familiale verantwoordelijkheden, financiële lasten en verminderde cognitie moeten ook worden meegenomen²⁵.

Deze overwegingen verklaren waarom patiënten, artsen en zorgbestuurders erg geïnteresseerd zijn in de effecten van medisch ingrijpen op de Quality of Life. Bestuurders zijn voornamelijk geïnteresseerd, omdat de verschillende soorten patiënten de gebruikspatronen en uitgavenpatronen beïnvloeden. Er worden in toenemende mate pogingen ondernomen om Quality of Life te meten om de zorgkwaliteit en de klinische efficiëntie mee aan te duiden. Daarnaast beginnen zorgverzekeraars Quality of Life informatie te gebruiken bij het nemen van besluiten over zorgvergoeding²⁶.

Wat is Quality of Life?

Alvorens de Quality of Life te gaan meten moet men zich af vragen wat men precies verstaat onder de 'Quality of Life'. De term 'Quality of Life' is verschenen om het fysieke en emotionele functioneren van iemand aan te duiden. Zoals gezegd wordt de Quality of Life bepaald door vele factoren anders dan iemands gezondheid. Echter, onderzoekers die de gezondheid bestuderen zijn geïnteresseerd in de gezondheidsgerelateerde Quality of Life³³. Dit wordt in de Engelstalige literatuur aangeduid met de term 'Health Related Quality of Life'. Bij het bepalen van de Health Related Quality of Life wordt onderzocht wat de verschillende effecten van een ziekte en behandelingen zijn op het dagelijks leven van de patiënt en wat de effecten zijn op zijn tevredenheid over het leven²⁵.

Niettemin is het belangrijk nauwkeurig te omschrijven wat er gemeten wordt wanneer men de Health Related Quality of Life onderzoekt. Er bestaat namelijk geen universele nauwkeurige definitie van de Quality of Life. Het is daarom belangrijk om te omschrijven hoe de Health Related Quality of Life meting benaderd wordt. Grofweg zijn er 3 invalshoeken te onderscheiden waarbij de gezondheidsstatus verschillend gedefinieerd wordt:

1. gezondheidsstatus zoals gedefinieerd door artsen,
2. gezondheidsstatus zoals gedefinieerd door patiënten,
3. gezondheidsstatus omschreven in termen van kwaliteit voor de patiënt,

Een vierde invalshoek zou eventueel gezondheidsstatus omschreven in termen van sociale waarde zijn.

Ad 1) gezondheidsstatus zoals gedefinieerd door artsen

Verondersteld wordt dat de gezondheidsstatus een combinatie is van een momentopname en een prognose. Bijvoorbeeld de meting van de bloedwaarden.

Ad 2) gezondheidsstatus zoals gedefinieerd door patiënten

Patiënten wordt gevraagd zichzelf te classificeren volgens de criteria van een bepaald meetinstrument. Bijvoorbeeld reumapatiënten die hun gezondheidstoestand omschrijven aan de hand van een 'Quality of Well-Being Questionnaire'.

Ad 3) gezondheidsstatus omschreven in termen van kwaliteit voor de patiënt

Patiënten verschaffen niet alleen informatie over hun huidige gezondheidsstatus maar ook over de hoeveelheid waarde die ze daaraan toekennen. Bijvoorbeeld de uitspraak "de mogelijkheid om te kunnen traplopen is belangrijk in mijn dagelijks leven"²⁷.

Om het effect van de gezondheidsstatus op de Health Related Quality of Life verder te begrijpen is het zinvol een aantal zaken te onderscheiden. Allereerst kan er onderscheid gemaakt worden tussen functionele status en subjectief welbevinden.

Onderzoeken naar de Health Related Quality of Life verschaffen voornamelijk 2 soorten informatie:

- ✓ de functionele status van het individu en
- ✓ de individuele kwalitatieve waarde van de gezondheid.

Huidige vragenlijsten die gebruikt worden bij Health Related Quality of Life –onderzoek gebruiken over het algemeen één of beide van de volgende operationele definities van Health Related Quality of Life:

- a. Health Related Quality of Life als een waarneembaar individueel gedrag of niveau van functioneren,
- b. Health Related Quality of Life als een individueel waargenomen status van gezondheid of welbevinden.

Het bepalen van iemands bekwaamheid tot het uitvoeren van algemene taken of activiteiten is voornamelijk objectief. Daarentegen is het patiënten zelf laten schatten van wat de effecten van hun gezondheidsstatus op hun persoonlijke welbevinden zijn, zuiver subjectief. Bijvoorbeeld de vraag: "Bent u in staat om met 2 gevulde boodschappentassen 20 meter te lopen?", verschaft uitsluitend informatie over iemands waarneembaar gedrag. De vraag: "Heeft uw gezondheid invloed op u levensvreugde?" nodigt ondervraagden uit tot het maken van subjectieve schattingen.

De meeste vroegere metingen van de gezondheidsstatus, als ook sommige huidig gebruikte Health Related Quality of Life meetinstrumenten, waren ontwikkeld om de functionele geschiktheid van iemand te meten met betrekking tot de verschillende domeinen van het leven. In gepubliceerde verslagen over deze meetinstrumenten worden de termen 'gezondheidsstatus', 'functionele status' en 'Health Related Quality of Life' afwisselend gebruikt. Andere instrumenten omschrijven 'Health Related Quality of Life' in subjectieve termen. Ze bevatten bijvoorbeeld vragen over hoe gehandicapt een patiënt zich voelt.

Daarnaast kan gezondheid ook verdeeld worden in fysieke en mentale domeinen. Het bepalen van iemands fysieke functioneren omvat het meten van de geschiktheid om een bepaalde taak uit te voeren (ADL), als ook de minder duidelijk omschreven aspecten die gerelateerd zijn aan iemands rol in de samenleving (bijv. de geschiktheid om een bepaald beroep te kunnen blijven uitvoeren). In vele opzichten is het meten van iemands fysieke functioneren gelijk aan het bepalen van iemands fysieke handicap. Mentaal functioneren wordt weergegeven door de mate waarin een patiënt weerstand kan bieden tegen de cognitieve en sociale uitdagingen van het leven (bijv. een kasboek bijhouden) als ook door de geschiktheid tot het maken van complexe sociale interacties (bijv. een jaarverslag presenteren tijdens een vergadering).

Het is ook belangrijk stil te staan bij het belang van subjectieve schattingen van de gezondheid. De Health Related Quality of Life kan in tegenstelling tot de functionele benadering van de Health Related Quality of Life ook benaderd worden vanuit de subjectieve schatting die iemand zelf geeft over zijn gezondheidsstatus. Deze benadering veronderstelt dat de Health Related Quality of Life tenminste gedeeltelijk onafhankelijk is van de gezondheidsstatus. De Health Related Quality of Life geeft daarbij de manier weer, waarop een individu zijn gezondheidsstatus en andere niet-medische aspecten van zijn leven ervaart en hoe hij daar vervolgens op reageert. De patiënt geeft dus aan hoe ziek of hoe gehandicapt hij is met betrekking tot zijn persoonlijke leven.

Binnen deze visie op de Health Related Quality of Life wordt het fysieke welbevinden omschreven door het gevoel van ongeriefelijkheid dat een patiënt ervaart als gevolg van een bepaald symptoom. Het mentale welbevinden betreft binnen deze visie de mate waarin psychologische stress niet aanwezig is.

Tenslotte zou er een onderscheid gemaakt moeten worden tussen het objectief functioneren en het subjectieve welbevinden. Alle Health Related Quality of Life vragenlijsten hebben als doel het bepalen van het objectieve functioneren, het subjectieve welbevinden of beide. Onderzoekers zijn niet welwillend

geweest om het onderscheid tussen het objectieve functioneren en het subjectieve welbevinden te maken. Gedeeltelijk vanwege het relatieve belang dat beide benaderingen met betrekking tot de Health Related Quality of Life hebben. Beide benaderingen zijn belangrijk en het is juist goed een aantal zaken te scheiden zoals hierboven beschreven om dit onderscheid te verduidelijken. Verwarring kan ontstaan als een Health Related Quality of Life meetinstrument samengestelde indexen bevat met scores over zowel het objectieve functioneren als ook over het subjectieve welbevinden. Dergelijke meetinstrumenten zijn bekritiseerd doordat ze het multidimensionale karakter van de Health Related Quality of Life niet onderstrepen.

Daarnaast bevatten sommige vragenlijsten items die gedrag of niveau van functioneren nauwkeurig omschrijven terwijl andere items zich richten op subjectieve gezondheidsschattingen. Het samenvoegen van dergelijke informatie is ronduit onlogisch. Zo zijn bijvoorbeeld de meetgegevens over de coronaire stenose en de oefentolerantie in een hartonderzoek nauw aan elkaar verwant, maar het daadwerkelijk samenvoegen van deze metingen heeft geen zin²⁵.

Benadering van de Health Related Quality of Life

Als men zich heeft afgevraagd waarom men de Health Related Quality of Life wil meten en wat wordt bedoeld met die Health Related Quality of Life, moet men zich afvragen op welke manier de Health Related Quality of Life benaderd moet worden.

Ten eerste kan men zich afvragen welke aspecten van iemands leven gebruikt zouden moeten worden bij het meten van de Health Related Quality of Life. Een mogelijke classificatie van de domeinen van de Health Related Quality of Life omvat:

- ✓ fysiek functioneren en mobiliteit,
- ✓ cognitief functioneren,
- ✓ zelfverzorging,
- ✓ emotionele status,
- ✓ sensorisch functioneren en
- ✓ pijn.

Een andere verwante manier om de Health Related Quality of Life te benaderen, is het aanbrengen van 5 overkoepelende domeinen die afzonderlijk onderverdeeld zijn te weten:

- ✓ dood,
- ✓ stoornissen (waaronder pijn),
- ✓ functionele status (fysiek, emotioneel, sociaal),
- ✓ gewaarwordingen (tevredenheid, algemene gewaarwordingen) en
- ✓ sociale mogelijkheden.

Een Health Related Quality of Life meetinstrument zou tenminste één domein moeten bevatten van beide benaderingen, maar hoeft ze niet allemaal te bevatten.

Er bestaat een scala aan Health Related Quality of Life meetinstrumenten. Er zijn instrumenten die zich richten op:

- ✓ een specifiek aspect van het leven (bijvoorbeeld pijn),
- ✓ uitgebreidere aspecten (bijvoorbeeld emotioneel functioneren),
- ✓ aspecten die gerelateerd zijn aan een ziekte of behandeling (bijvoorbeeld haaruitval),
- ✓ een groot aantal categorieën die vervolgens verwerkt worden tot één score (bijvoorbeeld de Sickness Impact Profile),
- ✓ overkoepelende individuele schattingen van de Health Related Quality of Life.

Elk van deze instrumenten kunnen verder worden ingedeeld naar hun afzonderlijke toepassing (bijvoorbeeld klinisch / niet-klinisch) en naar hun meetstrategie²⁷.

Richtlijnen

Alvorens een definitieve keuze te maken voor een bepaald meetinstrument moet men bepalen of een meetinstrument voldoet aan bepaalde richtlijnen.

Elk meetinstrument moet volgens de Engelse literatuur voldoen aan de volgende voorwaarden om geschikt te zijn voor klinische onderzoeken:

Reproduceerbaarheid

Een meetinstrument is reproduceerbaar wanneer het onder stabiele omstandigheden dezelfde resultaten opbrengt. Reproduceerbaarheid wordt het best gemeten wanneer de meetgegevens herhaaldelijk worden genoteerd onder dezelfde stabiele omstandigheden.

Validiteit

Een instrument moet meten wat het verondersteld wordt te meten. Er bestaat geen gouden standaard voor het meten van de Health Related Quality of Life. De validiteit wordt bepaald aan de hand van het specifieke domein dat gemeten wordt en de verwachte relaties tussen dat domein en andere variabelen.

Ontvankelijkheid (gevoeligheid)

Onderzoekers willen elke klinisch belangrijke verandering detecteren, hoe klein deze ook is. Ontvankelijkheid verwijst naar de mogelijkheid van het instrument dit te doen. Ontvankelijkheid wordt bepaald door 2 factoren: reproduceerbaarheid en veranderlijkheid (d.w.z. dat het scoreveranderingen moet registreren). Indien de ontvankelijkheid niet bewezen is en de resultaten van een gecontroleerd onderzoek negatief zijn, dan is of de behandeling niet effectief of het meetinstrument niet ontvankelijk. Bij aanvang van een onderzoek zou een vragenlijst gebruikt moeten worden die in een vorig soortgelijk onderzoek ontvankelijk is gebleken³².

Taxonomie

Om het diverse aanbod van Health Related Quality of Life meetinstrumenten te kunnen overzien is het nuttig het aanbod van meetinstrumenten globaal in te delen. Een indeling zoals die in de Engelstalige literatuur wordt beschreven is gebaseerd op 2 onderliggende criteria:

- a. bereik,
- b. toepasbaarheid.

Allereerst kan er een onderscheid gemaakt worden tussen algemene meetinstrumenten en specifieke meetinstrumenten.

Algemene meetinstrumenten

Een meetinstrument wordt geclassificeerd als algemeen, indien een breed gebied wordt gemeten waarbij de grenzen van bereik (het complete spectrum van functie, handicap en psychische stress die relevant zijn voor de Health Related Quality of Life) en toepasbaarheid (specifieke groep of alle populaties) worden gerespecteerd. Algemene instrumenten worden in 2 groepen onderverdeeld: gezondheidsprofielen en utiliteitsmetingen.

Gezondheidsprofielen

Gezondheidsprofielen zijn afzonderlijke meetinstrumenten die verschillende aspecten van de Health Related Quality of Life meten. Gezondheidsprofielen hebben een scoringssysteem dat samengesteld kan zijn uit verschillende kleinere scores. Soms is er sprake van één afzonderlijke score die ook aangeduid kan worden als index. Ze zijn breed toepasbaar.

Gezondheidsprofielen bieden een aantal voordelen voor de onderzoeker. Ten eerste zijn de reproduceerbaarheid van hun scores en de validiteit bewezen in verschillende soorten populaties. Daarnaast kunnen ze de effecten van een behandeling op de verschillende aspecten van de Health Related Quality of Life meten, zonder dat daarvoor meerdere meetinstrumenten gebruikt moeten worden. Omdat gezondheidsprofielen een groot bereik hebben wat betreft omstandigheden, kunnen de effecten op de Health Related Quality of Life van verschillende behandelingen bij verschillende ziekten vergeleken worden met elkaar.

Tot slot kunnen gezondheidsprofielen gebruikt worden in een kosten-effectiviteits analyse, waarbij de kosten van een behandeling gerelateerd worden aan de resultaten.

De beperking van gezondheidsprofielen is dat ze zich niet adequaat richten op die aspecten van de Health Related Quality of Life waarin de onderzoeker specifiek geïnteresseerd is. Het risico in dat geval is een onontvankelijk meetinstrument dat kleine maar belangrijke veranderingen in de Health Related Quality of Life over het hoofd ziet.

Utiliteitsmetingen

Utiliteitsmetingen van de Health Related Quality of Life zijn ontstaan vanuit economische en beleidsmatige achtergronden. De Health Related Quality of Life wordt weergegeven als een enkel cijfer op een schaal van

dood (0,0) tot volledige gezondheid (1,0). De utiliteit van de Quality of Life van de patiënt wordt tijdens de studie in serie gemeten.

De utiliteitsmetingen kunnen op twee fundamentele manieren benaderd worden in klinische onderzoeken. Bij de eerste benadering wordt patiënten een reeks vragen gesteld over hun functioneren. Op basis van hun antwoorden worden patiënten ingedeeld in een aantal categorieën. Elke categorie heeft een bepaalde utiliteitswaarde die is vastgesteld op basis van beoordelingen door andere groepen (bijv. een willekeurige populatie van de algemene bevolking).

Bij een tweede benadering wordt patiënten gevraagd een enkel cijfer te geven voor alle aspecten van hun Health Related Quality of Life. Er zijn verschillende manieren waarop dit kan gebeuren. De standaard manier om dit cijfer te schatten is, patiënten te vragen te kiezen tussen hun eigen gezondheidsstatus en een gok waarbij ze ofwel meteen sterven of volledige gezondheid verkrijgen voor de rest van hun leven. De utiliteit van de Health Related Quality of Life van patiënten wordt bepaald door de keuzen die ze maken waarbij de kansen op onmiddellijke dood en de kansen op volledige gezondheid verschillend zijn.

Een groot voordeel van het gebruik van utiliteitsmetingen is de ontvankelijkheid voor kosten-utiliteits analyses. Bij kosten-utiliteitsanalyses worden de behandelkosten gerelateerd aan de hoeveelheid extra-kwaliteit van de levensjaren die er wordt gewonnen door de behandeling. Resultaten van dergelijke analyses kunnen belangrijk zijn voor de evaluatie van behandelingen en voor beleidsmakers van de gezondheidszorg.

Een beperking van de utiliteitsmetingen is het feit dat utiliteiten, afhankelijk van de manier waarop ze zijn verkregen, kunnen verschillen. Dit roept vragen op over de validiteit van iedere afzonderlijke meting. Daarnaast verschaffen utiliteiten de onderzoeker geen mogelijkheid om te bepalen welke aspecten van de Health Related Quality of Life verantwoordelijk zijn voor veranderingen in de utiliteit. Aan de andere kant zorgen de deelnemers voor een holistische beoordeling doordat ze zowel de behandeling als neveneffecten meenemen in hun beoordeling.

Tot slot delen utiliteitsmetingen net als gezondheidprofielen de beperking dat ze wellicht niet ontvankelijk zijn voor kleine, maar wel belangrijke veranderingen.

Specifieke instrumenten

Specifieke instrumenten richten zich op bepaalde aspecten van de gezondheidsstatus waarin men geïnteresseerd is. Ze kunnen zich soms zelfs richten op problemen die specifiek zijn voor een bepaalde patiënt. Het meetinstrument kan specifiek zijn voor een:

- ✓ ziekte,
- ✓ patiëntenpopulatie,
- ✓ functie,
- ✓ omstandigheid of probleem dat veroorzaakt kan worden door verschillende onderliggende pathologieën.

Het voordeel van specifieke meetinstrumenten is de waarschijnlijk betere ontvankelijkheid ten opzichte van de algemene meetinstrumenten.

Daarnaast zijn specifieke metingen nauw gerelateerd aan gebieden die gewoonlijk door artsen worden onderzocht waardoor de specifieke metingen klinisch betekenis krijgen voor de artsen. Artsen kunnen de Health Related Quality of Life bijvoorbeeld relateren aan symptomen.

De nadelen van specifieke metingen zijn dat ze niet uitgebreid zijn en niet gebruikt kunnen worden om omstandigheden of soms zelfs programma's te vergelijken.

Om vast te stellen of specifieke meetinstrumenten de ontvankelijkheid en klinische geloofwaardigheid voldoende vergroten, zijn volgens de literatuur één op één vergelijkingen nodig van de verschillende onderzoeksbenaderingen.

Voor klinisch onderzoekers is het mogelijk meerdere meetinstrumenten te gebruiken aangezien een enkel meetinstrument misschien niet alle belangrijke informatie verzamelt. Zo kunnen algemene en specifieke metingen worden gebruikt binnen één onderzoek. In de literatuur wordt deze combinatie beschreven als een modulaire benadering.

Een andere benadering betreft het gebruik van multiple meetinstrumenten, een verzameling van specifieke metingen. Het voordeel is dat er informatie wordt verkregen over elk aspect.

Nadelen vormen de potentiële last voor de deelnemers en de bemoeilijkte interpretatie wanneer verbetering te zien is bij sommige metingen, terwijl er een verslechtering is bij andere²⁷.

Overwegingen

Een aantal zaken zullen overwogen moeten worden bij de klinische toepassing van Health Related Quality of Life meetinstrumenten.

Allereerst zal de context waarbinnen men de Health Related Quality of Life wil onderzoeken overwogen moeten worden, alvorens op zoek te gaan in de hoop hét meetinstrument te vinden. Alhoewel sommige Health Related Quality of Life meetinstrumenten dezelfde domeinen bestrijken, zijn er veel meetinstrumenten specifiek voor een groep, een aspect of een klinische toepassing. Op basis van klinische ervaring, de te onderzoeken patiënten en / of eerder onderzoek kan besloten worden welk meetinstrument geschikt is.

Een tweede overweging betreft het verkrijgen van de meetgegevens. Health Related Quality of Life meetinstrumenten zijn niet toepasbaar voor bepaalde patiënten zoals patiënten die cognitief of emotioneel gehandicapt zijn en niet voor zichzelf kunnen antwoorden. Daarnaast kunnen er moeilijkheden ontstaan bij patiënten die niet kunnen lezen, geen Nederlands spreken of niet bekend zijn met de Nederlandse cultuur. Door het inschakelen van getrainde interviewers kunnen een aantal van deze moeilijkheden ondervangen worden. Ook kunnen mensen worden ingeschakeld die feitelijke informatie geven over de patiënt en kunnen meetinstrumenten vertaald worden. Het is gelegitimeerd om op verschillende manieren informatie te verkrijgen van verschillende patiënten.

Een laatste overweging is de mate waarin de informatie over de Health Related Quality of Life misschien bruikbaar is voor de fysiotherapie in de praktijk.

Er zal nog veel onderzoek nodig zijn om de relatieve verdiensten van de verschillende benaderingen met betrekking tot het meten van de Health Related Quality of Life te bepalen²⁸. Alhoewel Health Related Quality of Life meetinstrumenten in toenemende mate nauwkeuriger worden gebruikt, worden ze in het algemeen niet goed genoeg gebruikt. Onderzoekers gebruiken vaak niet geteste Ad Hoc meetinstrumenten. Alvorens een onderzoek uit te voeren, zouden onderzoekers zich moeten afvragen of het bepalen van de Health Related Quality of Life belangrijk is. Indien dit zo is, moet nauwkeurig overwogen worden wat de beste benadering is en zal een instrument gezocht moeten worden met een vastgestelde reproduceerbaarheid, validiteit en ontvankelijkheid³³.

Hiermee wordt de literatuurstudie afgesloten. De vragen gesteld voor de literatuurstudie zijn beantwoord. Concluderend kan gesteld worden dat de groep beenmergtransplantatiepatiënten fysiek en psychisch vrij zwak is. Niet zozeer door de beenmergtransplantatie zelf, maar meer door de hoge dosis chemotherapie. Hiermee moet rekening gehouden worden tijdens de verdere opzet van het onderzoek. Daarnaast is "Health Related Quality of Life" een gecompliceerd en moeilijk te definiëren begrip is.

Termen die voorheen niet duidelijk waren, zijn nu uitgediept, zodat de verdere opzet op basis hiervan kan plaatsvinden.

1.3 Herformulering probleemstelling

Op basis van de literatuurstudie kan de globale probleemstelling worden geherformuleerd, omdat deze, gezien het vorige hoofdstuk niet volledig en te algemeen is.
De globale probleemstelling was:

Leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van aërobe training tot toename van de Quality of Life bij beenmergtransplantatiepatiënten?

De algemene term aërobe training is vertaald naar een nader te specificeren aëroob trainingsprogramma. De term aërobe training dekt een scala aan aërobe trainingsprogramma's. Door operationalisering van de term aërobe training in het aëroob trainingsprogramma wordt de kans vergroot dat uitspraken gedaan kunnen worden over de effecten van het aëroob trainingsprogramma op de Quality of Life van beenmergtransplantatiepatiënten. Daarnaast neemt de reproduceerbaarheid van het trainingsprogramma en daarmee ook van het onderzoek toe. De Quality of Life wordt zoals eerder beschreven door vele factoren bepaald. Binnen het onderzoek wordt niet gekeken naar de algemene Quality of Life, maar wordt de Health Related Quality of Life onderzocht.

Ook de algemene term beenmergtransplantatiepatiënten moet nader gespecificeerd worden. Met beenmergtransplantatiepatiënten worden patiënten met diversen ziektebeelden en verschillende behandelingen aangeduid. Allereerst moet het ziektebeeld nader worden gespecificeerd. Gezien het feit dat acute leukemie de meest voorkomende vorm is van kanker die aanleiding geeft voor een beenmergtransplantatie, is er gekozen om het ziektebeeld te specificeren in acute leukemie. Uit de epidemiologische gegevens is gebleken dat autologe beenmergtransplantatie het meest wordt uitgevoerd.

Tot slot kan de autologe beenmergtransplantatie niet worden losgezien van de hoge dosis chemotherapie die vooraf gaat aan de transplantatie.

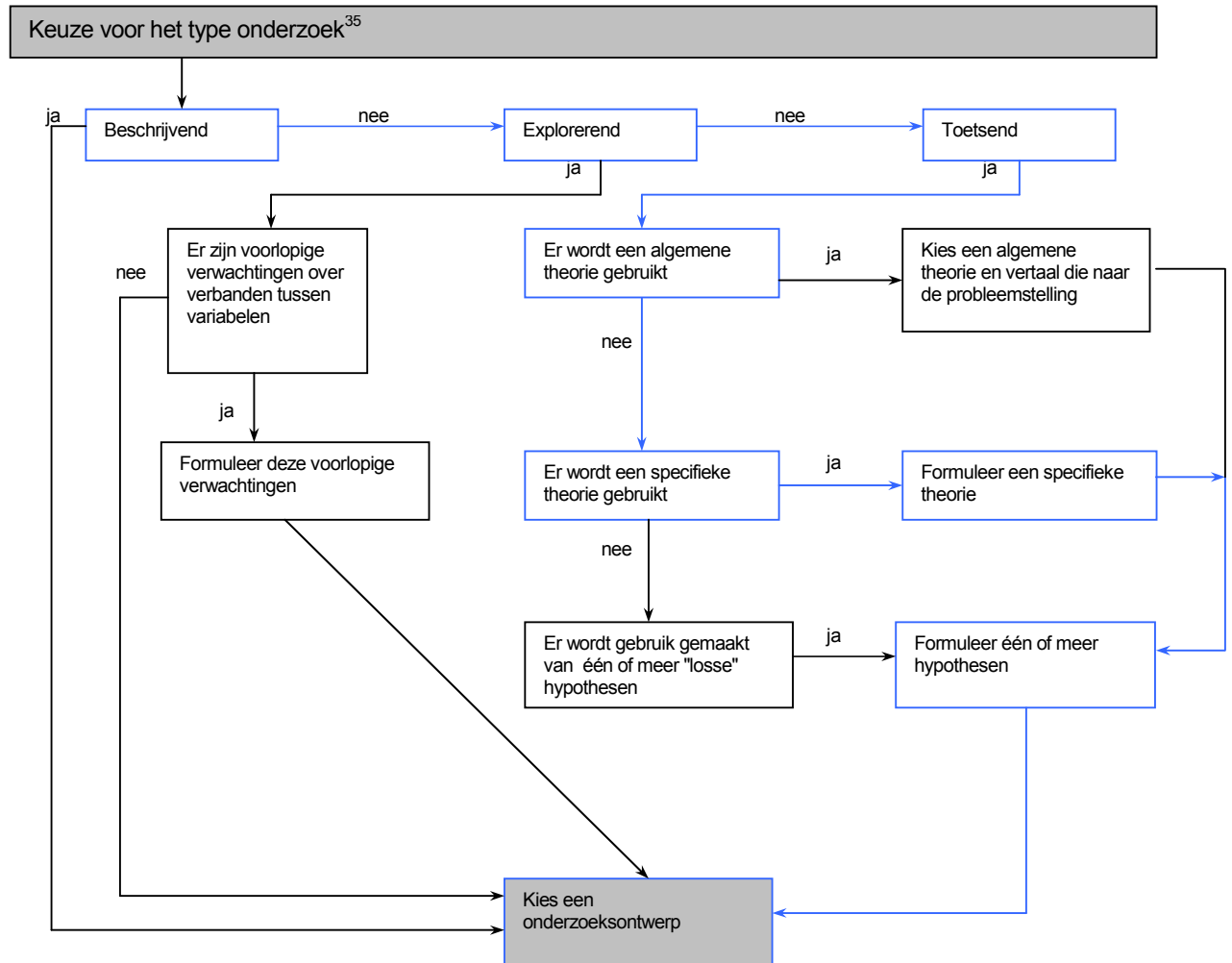
Aldus kan de globale probleemstelling worden geherformuleerd tot de volgende definitieve probleemstelling:

Leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van het aëroob trainingsprogramma tot een toename van de Health Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie?

Op basis van deze definitieve probleemstelling kunnen verdere keuzes worden gemaakt voor de onderzoeksopzet.

Er zullen op basis van de veranderde onderzoeksvraag wel veranderingen optreden in de doelstelling en relevantie. Deze zijn echter dermate klein, dat zij niet herhaald hoeven te worden.

Op de volgende pagina is het schema: "Keuze voor het type onderzoek" te vinden. Hierin staat de gevolgde structuur tot aan "de keuze voor het onderzoeksontwerp".



1.4 Type onderzoek

Allereerst is het belangrijk te bepalen welk type onderzoek zal worden toegepast.

Globaal zijn er drie typen onderzoek te herkennen, namelijk:

1. Beschrijvend onderzoek
2. Exploratief onderzoek
3. Toetsend onderzoek³⁵

Op basis van de probleemstelling kan gesteld worden dat het hier gaat om een toetsend onderzoek, aangezien het onderzoek is gestoeld op een bekende theorie¹ en uitgaat van een aantal hypothesen. Een hypothese is een voorlopig antwoord op de vraag in de probleemstelling³⁵.

Aan de hand van de probleemstelling kan de volgende hypothese worden gedefinieerd:

H_0 : Fysiotherapeutische interventie in de vorm van het aëroob trainingsprogramma geeft geen toename van de Health Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie.

H_1 : Fysiotherapeutische interventie in de vorm van het aëroob trainingsprogramma geeft een toename van de Health Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie.

Ad Hoc – Theorie

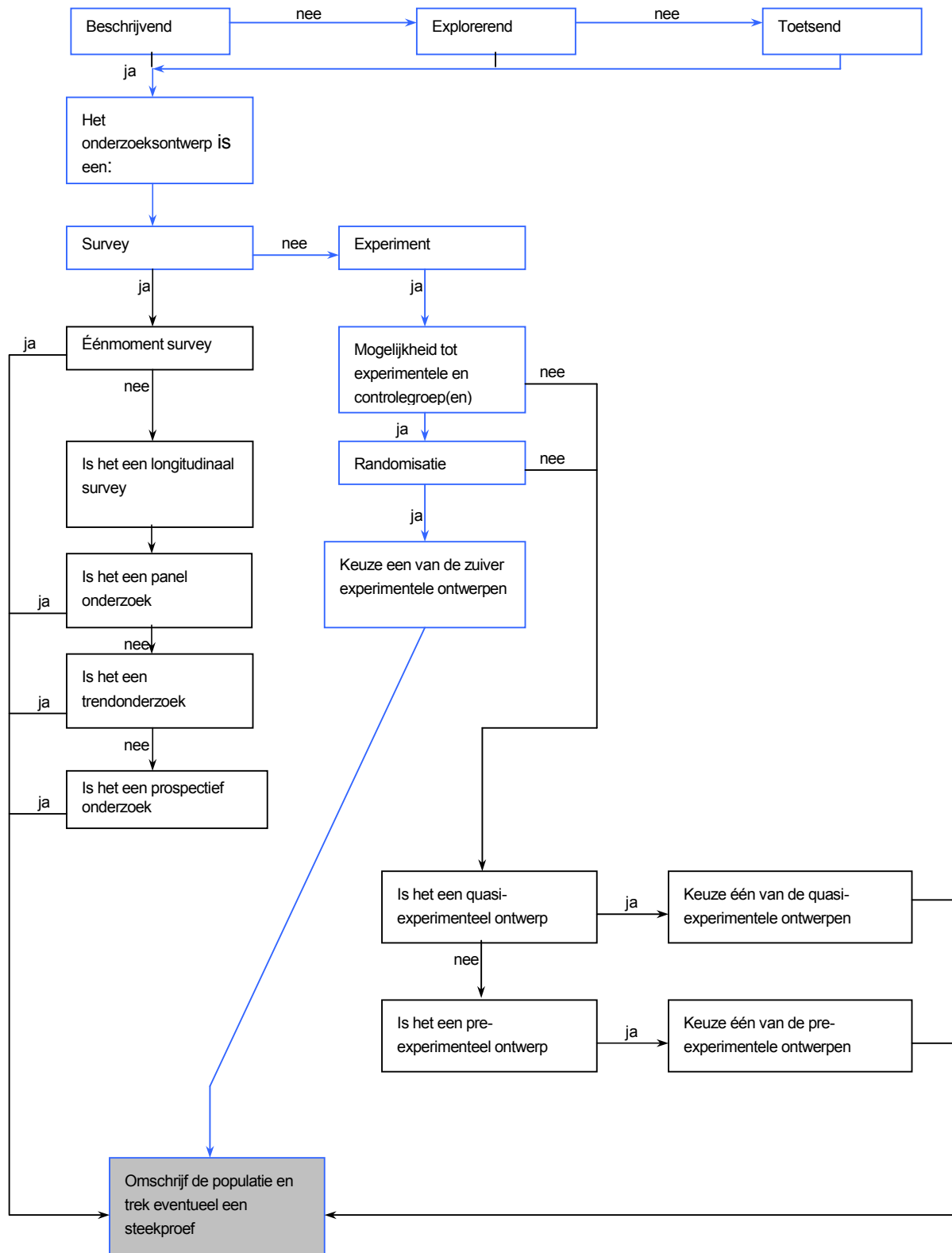
Op basis van de kennis die op dit moment voorhanden is kan een specifieke theorie worden opgesteld, waarin de verwachte relatie tussen het aëroob trainingsprogramma en de Health-Related Quality of Life wordt beschreven.

Vermoeidheid en verminderd uithoudingsvermogen zijn grote problemen voor patiënten, die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie. Voor sommige patiënten is deze verzwakte fysieke gesteldheid een grote beperking in ADL-activiteiten zoals traplopen, lopen of huishouden. Om vermoeidheid als gevolg van lichamelijke inspanning te voorkomen, wordt patiënten vaak geadviseerd om te rusten en de ADL-activiteiten te beperken. Echter, de goed bedoelde adviezen kunnen tegenstrijdige resultaten veroorzaken. Fysieke inactiviteit leidt tot musculaire insufficiëntie; voortdurende rust kan dus leiden tot een verdere achteruitgang van de lichamelijke prestatie^{22,23,24}. Deze achteruitgang van lichamelijke prestatie zorgt voor een vicieuze cirkel: verminderde activiteit leidt tot vermoeidheid en omgekeerd. Een aëroob trainingsprogramma kan deze vicieuze cirkel van een tekort aan lichamelijke activiteit, verminderde prestaties en vermoeidheid doorbreken. Patiënten vergroten hun zelfvertrouwen en verbeteren hun dikwijls depressieve stemming als het trainingsprogramma hen tot een hoger niveau van lichamelijke onafhankelijkheid leidt. Deze emotionele voordelen geven een belangrijk resultaat weer van aërobe training^{13,14}. Kortom, aërobe training leidt tot een toename van de Health-Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie.

Op basis van deze Ad Hoc-Theorie kan de verdere opzet van het onderzoek worden gemaakt.

Op de volgende pagina is het schema: Onderzoeksontwerp te zien. Hierin wordt de keuze voor de keuze voor het type onderzoek toegelicht.

Onderzoeksontwerp³⁵



1.5 Onderzoeksontwerp

Een grondvorm van onderzoek of onderzoeksstrategie betreft de concrete stappen die ondernomen worden om uiteindelijk te komen tot het produceren van onderzoeksgegevens. De keuze voor het type onderzoek gaat dus vooraf aan de keuze van de grondvorm van het onderzoek. Richtinggevend bij de keuze voor een grondvorm is de probleemstelling van het onderzoek. Zoals eerder besproken is het onderzoek van toetsende aard. De onderzoeksvraag met daaraan gekoppeld de vraag: 'Klopt dat?', vormt de aanleiding om een toetsend onderzoek te doen.

Binnen het toetsend onderzoek wordt er gebruik gemaakt van een experimentele vorm. Bij een experiment moet de onderzoeker systematisch variatie kunnen aanbrengen in een onafhankelijk variabele³⁵. Vertaald naar het onderzoek kan gezegd worden dat het doel is om het effect te bepalen van het aëroob trainingsprogramma (onafhankelijke variabele) op de Health Related Quality of Life (afhankelijke variabele) van patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie.

Binnen het onderzoek kan systematisch variatie worden aangebracht door middel van het gebruik van een experimentele groep en een controlegroep.

Alleen bij een zuiver experimenteel ontwerp kan een causaal verband worden aangetoond tussen het aëroob trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life.

1.5.1 Experimenteel ontwerp

Bij experimenteel onderzoek wordt gebruik gemaakt van een experimentele groep en een controlegroep. In het onderzoek gaat de experimentele groep deelnemen aan het trainingsprogramma. De controlegroep zal geen trainingsprogramma ondergaan.

Beide groepen zullen worden onderworpen aan een voormeting en een nameting om lichamelijke conditie en Health Related Quality of Life op dat moment te bepalen. Dit is belangrijk om uitspraak te kunnen doen over de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life. Gezien het feit dat het onderzoek vraagt om een samenhang aan te tonen tussen enerzijds het trainingsprogramma en anderzijds de Health Related Quality of Life, en dit over een periode van tijd zal moeten worden gemeten, is het van belang om ook tussentijds meerdere malen te meten. Dit om tussentijdse veranderingen in Health Related Quality of Life weer te geven.

In onderzoek gaat meestal de voorkeur uit naar zuiver experimenteel onderzoek, omdat hierin de interne validiteit en externe validiteit van een hoog niveau zijn³⁵.

Validiteit is de mate waarin gemeten wordt wat beoogd wordt te meten³⁷.

Een onderzoek heeft een hoge interne validiteit wanneer de resulterende conclusies geldig zijn voor de onderzochte populatie.

Een onderzoek heeft een hoge externe validiteit wanneer de conclusies ook van toepassing zijn op andere populaties dan de onderzochte, dus in hoeverre zijn de conclusies generaliseerbaar naar:

- ✓ Algemener begrippen
- ✓ Andere populaties
- ✓ Andere situaties³⁷

Er zijn verschillende ontwerpen van zuiver experimenteel onderzoek. Drie ontwerpen worden met elkaar vergeleken om zodoende een keuze voor een van deze drie ontwerpen te kunnen maken als ontwerp voor het onderzoek.

Zuiver experimenteel ontwerp 1: alleen nameting, met controlegroep					
Tijdstip		T1		T2	
Groep 1	R		X	01	Experimentele groep
Groep 2	R			02	Controle groep

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

Zuiver experimenteel ontwerp 2: voor- en nameting, met controlegroep					
Tijdstip		T1		T2	
Groep 1	R	01	X	02	Experimentele groep
Groep 2	R	03		04	Controle groep

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

Zuiver experimenteel ontwerp 3: Solomon 4 groepenontwerp					
Tijdstip		T1		T2	
Groep 1	R	01	X	02	Experimentele groep
Groep 2	R	03		04	Controle groep
Groep 3	R		X	05	Experimentele groep
Groep 4	R			06	Controle groep

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

Legenda bij tabellen	
R	RANDOMISATIE
T1	VOORMETING
T2	NAMETING
X	INTERVENTIE

Bij deze drie ontwerpen is zowel sprake van een experimentele groep als een controlegroep. Bij ontwerp 3 zijn er zelfs twee van elk. Tevens vinden er bij ontwerp 2 en 3 zowel een voormeting als een nameting plaats.

Alvorens de keuze voor een van de drie experimentele ontwerpen toe te lichten als ontwerp voor het onderzoek, is het belangrijk de begrippen randomisatie, prestratificatie en matching toe te lichten.

Randomisatie, prestratificatie en matching

In zuiver experimenteel onderzoek moet gebruik worden gemaakt van randomisatie oftewel een aselechte toewijzingsprocedure. Door deze toewijzingsprocedure te hanteren heeft iedere onderzoebspersoon evenveel kans om in de experimentele groep terecht te komen. Aselechte toewijzen op basis van loting leidt er in principe toe dat bij aanvang van het experiment de experimentele groep en de controle groep in alle opzichten aan elkaar gelijk zijn. Dus ten aanzien van de blootstelling aan factoren (potentiële confounders) die, net als de interventie, invloed kunnen hebben op de effectvariabele, Health Related Quality of Life^{35,37}. Randomisatie rekent zowel met bekende als met onbekende of moeilijk te meten confounders af. Aldus wordt voldaan aan een van de centrale eisen die gelden ten aanzien van oorzaak - gevolg – onderzoek: vergelijkbaarheid van populaties.

Randomisatie houdt echter niet de garantie in dat de verschillende groepen volledig vergelijkbaar zijn. Het toeval kan immers ook ongelukkig uitpakken. De kans op resterende verschillen tussen de groepen wordt groter naarmate de randomisatieprocedure plaatsvindt bij een kleinere onderzoekspopulatie. Prestratificatie kan in dit geval preventief werken. Prestratificatie houdt in dat men de leden van de onderzoekspopulatie voorafgaand aan de randomisatieprocedure in lagen (strata) indeelt op grond van hun waarden voor bepaalde kenmerken³⁷. Bijvoorbeeld mannen en vrouwen; 35-44 jarigen, 45-55 jarigen, 56-65 jarigen. Vervolgens wordt per stratum de randomisatieprocedure uitgevoerd. Op deze manier neemt de kans aanzienlijk toe dat iedere groep uiteindelijk bijvoorbeeld evenveel vrouwen bevat. Bij voorkeur reserveert men de prestratificatieprocedure voor die etiologische of prognostische factoren waarvan men een versturende invloed het meest vreest. In theorie kan men de prestratificatie net zo lang doorvoeren, totdat ieder stratum nog slechts uit twee gelijke onderzoebspersonen bestaat: paarvorming of individueel matchen³⁷.

Definitief onderzoeksontwerp

Voorts kan een definitief onderzoeksontwerp worden gekozen.

Bij het maken van een keuze uit de drie eerder beschreven ontwerpen valt ontwerp 1 direct af als mogelijk ontwerp voor het onderzoek. De reden is dat in ontwerp 1 geen voormeting wordt verricht, die wel noodzakelijk is voor het kunnen vergelijken van de Health Related Quality of Life voor en na het trainingsprogramma.

Uit de overgebleven twee ontwerpen, 2 en 3, is gekozen voor ontwerp 2. In ontwerp 3 wordt in tegenstelling tot ontwerp 2, gebruik gemaakt van twee experimentele groepen en twee controle groepen. Het voordeel hiervan is dat meer groepen gelijk of uitwisselbaar zijn, waardoor er ook vergelijkingen gemaakt kunnen worden tussen de experimentele groepen onderling en de controle groepen onderling.

Ondanks dit voordeel is toch gekozen voor ontwerp 2 uit praktische overwegingen. Aangezien verwacht wordt dat de grootte van de beschikbare populatie minimaal zal zijn, is het beter de beschikbare populatie in twee groepen te verdelen dan in vier groepen.

Op basis van de onderzoeksvraag kan worden geconcludeerd dat niet alleen een voormeting en nameting zal worden gebruikt, maar ook tussentijdse metingen worden verricht. Dit om kleine verschillen in Health Related Quality of Life in tijd aan te geven. Daarom is het verstandig om te kiezen voor een

onderzoeksontwerp waarin op meerdere momenten zal worden gemeten, zoals in onderstaande tabel wordt weergegeven.

Zuiver experimenteel ontwerp: meerdere meetmomenten; met randomisatie														
Tijdstip		T1		T2		T3		T4		T5		T6		T7
Groep I	R	01	X	02	X	03	X	04	X	05	X	06	X	07
Groep II	R	01		02		03		04		05		06		07

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

De interventie in de vorm van het aëroob trainingsprogramma zal tussen de tijdstippen T1 en T7 doorlopen. Hierbij is T1 de voormeting en T7 de nameting.

Prestratificatie en randomisatie

Gezien de waarschijnlijkheid dat de onderzoekspopulatie klein zal zijn, wordt de kans op resterende verschillen tussen de groepen groter gedurende de randomisatieprocedure. Daarom wordt gekozen om prestratificatie toe te passen, alvorens over te gaan tot de randomisatieprocedure. Het onderzoeksontwerp komt er dan als volgt uit te zien.

Zuiver experimenteel ontwerp: meerdere meetmomenten; met randomisatie														
Tijdstip		T1		T2		T3		T4		T5		T6		T7
Groep I	P+R	01	X	02	X	03	X	04	X	05	X	06	X	07
Groep II	P+R	01		02		03		04		05		06		07

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

Legenda bij tabellen	
P	PRESTRATIFICATIE
R	RANDOMISATIE
T1	VOORMETING
T2	NAMETING
X	INTERVENTIE

Bias

Het streven binnen het onderzoek is erop gericht een onderzoeksopzet te maken die geldige (valide) conclusies ten aanzien van de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life mogelijk maakt. In dit geval moet worden aangetoond dat het aëroob trainingsprogramma een relatie heeft met de Health Related Quality of Life. Het onderzoek wordt valide genoemd als de schatting van de associatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life overeenkomt met de werkelijke associatie, dus of het trainingsprogramma een toename geeft van de Health Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan een autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie³⁷.

Fouten in het onderzoek resulteren in bias; een vertekende weergave van de werkelijke associatie. Hierdoor ontstaat een gebrek aan validiteit.

Deze fouten kunnen worden gemaakt in alle fasen van het onderzoek. Echter fouten in de opzet en tijdens de uitvoering van het onderzoek hebben de grootste gevolgen: ze zijn vaak onherroepelijk.

Vaak worden drie hoofdvormen van bias onderscheiden:

1. Selectie bias

Vertekening als gevolg van fouten bij de samenstelling van de groepen die men wil vergelijken om inzicht te krijgen in de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life. Het is een fenomeen dat kan optreden indien de kansen om in een onderzoekspopulatie te worden opgenomen, ongelijk zijn voor de leden van de doelpopulatie van het onderzoek, voor potentiële onderzoekskandidaten dus³⁷.

2. Informatie bias

Vertekening als gevolg van fouten bij de meting van de onderzoeksvariabelen bij de onderzoekspopulatie. Informatie bias ontstaat doordat de onderzoeksvariabelen foutief worden gemeten. Informatie bias kan op verschillende manieren worden voorkomen:

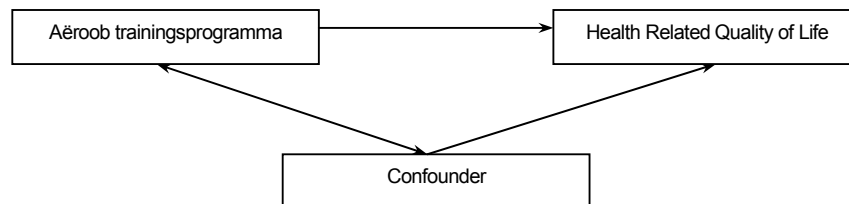
- ✓ Het blinderen van onderzoekers.
- ✓ Het blinderen van onderzoekseenheden.
- ✓ Het kiezen van een objectief meetinstrument, dat weinig ruimte overlaat voor eigen interpretatie van onderzoekers of onderzoekseenheden³⁷.

3. Confounding

Vertekening als gevolg van het feit dat onvoldoende wordt afgerekend met het effect van andere variabelen op de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life. Een confounder is een versturende variabele die verantwoordelijk is voor een vertekende weergave van de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life. Er is in zo'n geval sprake van een samenhang tussen de confounder en het trainingsprogramma. Bovendien is er sprake van een relatie tussen de confounder en de Health Related Quality of Life.

Confounding berust op de verstrengeling van het effect van de te bestuderen variabelen met het effect van een of meerdere andere variabelen. Om als confounder van de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life te kunnen optreden dient een variabele te voldoen aan de volgende voorwaarden:

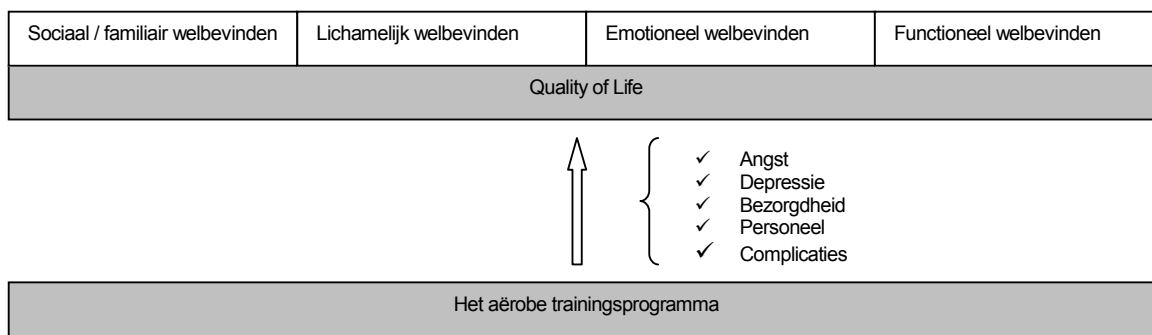
- ✓ De desbetreffende variabele is een onafhankelijke factor die de Health Related Quality of Life beïnvloedt.
- ✓ De desbetreffende variabele is geassocieerd met het trainingsprogramma waarvan primair het effect wordt bestudeerd.
- ✓ De desbetreffende variabele vormt geen verbindingsschakel in de causale keten tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life³⁷.



De vraag die gesteld moet worden is dus: Welke factoren hebben invloed op de relatie tussen het trainingsprogramma en de Health Related Quality of Life?

De volgende variabelen zouden kunnen optreden als potentiële confounder:

- ✓ Angst
- ✓ Depressie
- ✓ Bezorgdheid
- ✓ Personeel
- ✓ Complicaties



Interventie onderzoek richt zich op het primair bestuderen van het effect van de interventie. Dat betekent dat wordt getracht te bestuderen wat het effect is van de interventie op de aandoening of een onderdeel van deze aandoening. In interventie onderzoek is de centrale vraag, of de interventie werkt en niet hoe een eventuele werking tot stand komt.

Inzicht in het werkingsmechanisme is derhalve niet het primaire doel van de studie, hoewel enig inzicht hierin op grond van biomedisch onderzoek uiteraard van invloed zal zijn op de geloofwaardigheid van de geclaimde effecten. Voor het evalueren van het effect van een interventie is het op zich voldoende dat er consensus bestaat over de aard van het beoogde effect³⁷.

Naast bovenstaande confounders moet rekening worden gehouden met de volgende factoren:

- ✓ Het specifieke effect van de interventie.
Veelal is de onderzoeker vooral hierin geïnteresseerd. Helaas is deze factor niet direct meetbaar. Gelijktelling met het waargenomen effect is slechts in zeer uitzonderlijke omstandigheden geoorloofd. Toch is een dergelijke gelijkstelling de impliciete achtergrond van menige gepubliceerd patiënten onderzoek.
Bijvoorbeeld zou een op zichzelf staande constatering dat pijn afneemt gedurende een bepaalde tijd, een weinig informatieve mededeling zijn. Het staat daarmee immers allerminst vast dat de pijn afnam als gevolg van de interventie³⁷.
- ✓ Het natuurlijke beloop van de aandoening.
Hoewel niet alle patiënten en paramedici zich dit altijd ten volle lijken te realiseren, is er ook een verbetering mogelijk zonder dat er van enige interventie sprake is. Vanzelfsprekend behoort ook een verslechtering bij afwezigheid van interventie tot de mogelijkheden, al dan niet met fatale afloop of met een resterende functionele beperking. Het zal duidelijk zijn dat verschillen in natuurlijk beloop tussen de groepen patiënten, de waargenomen effecten in belangrijke mate zullen beïnvloeden. Het is daarom van groot belang dat de prognose van de patiënten bij elke groep gelijk is. Het zou verkeerd zijn meer patiënten met een gunstige prognose toe te wijzen aan de experimentele groep.
De externe variabelen die het effect van de interventie beïnvloeden³⁷.
- ✓ De meetfouten bij de effectmeting.
Het waargenomen effect berust niet uitsluitend op de vorige twee componenten. Er kunnen immers bij het meten systematische fouten binnensluipen. Met name wanneer de grootte en richting van de fouten samenhangen met de interventie die bij de patiënt wordt toegepast, kan de resulterende verstoring aanzienlijk zijn. Dit zal vooral optreden wanneer de effectmeting een subjectief oordeel van de patiënt of een observator behelst en de preferentie voor (of afkeer van) een bepaalde interventie dit oordeel beïnvloeden kan. Dit probleem kan worden opgelost door ervoor te zorgen dat degene die de effectmeting verricht, niet weet welke interventie werd toegepast. Helaas is dit lang niet altijd te realiseren. In dit geval moet er extra veel aandacht worden besteed aan de standaardisatie van de effectmeting³⁷.

Causaliteit

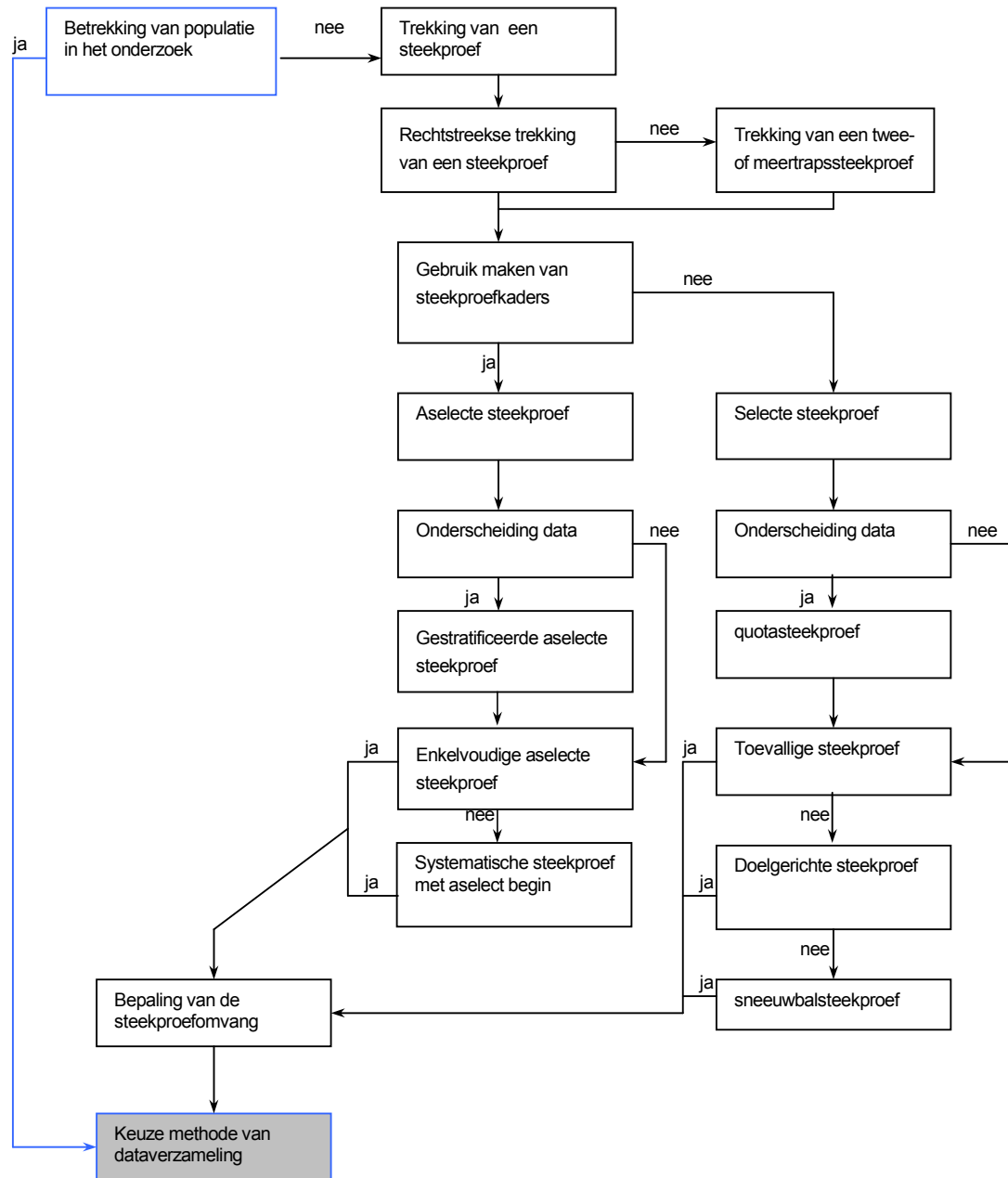
Het doel van een experimenteel ontwerp is het aantonen van een oorzakelijk verband tussen de afhankelijke variabele en onafhankelijke variabele. Onderzocht wordt of de onafhankelijke variabele effect heeft op de afhankelijke variabele.

Om echter van een causaal verband te kunnen spreken moet voldaan worden aan de volgende voorwaarden:

1. Er moet covariatie oftewel een statistisch verband tussen de onafhankelijke variabele en de afhankelijke variabele zijn. Dus als patiënten worden onderworpen aan het aëroob trainingsprogramma zal de Health Related Quality of Life van deze patiënten eventueel stijgen.
2. De variabele die als veroorzakende onafhankelijke variabele wordt beschouwd moet in de tijd voorgaan aan de afhankelijke variabele. Na de voormeting om het startniveau te bepalen moet eerst worden gestart met het aëroob trainingsprogramma, waarna meting volgt van de Health Related Quality of Life. Hierdoor kan geconcludeerd worden dat er een causaal verband bestaat tussen het trainingsprogramma en Health Related Quality of Life.
3. Aangevoerd moet worden dat het verband tussen de onafhankelijke variabele en de afhankelijke variabele niet spurius, oftewel vals is³⁵.

Op de volgende pagina is een schema ingevoegd met de titel Populatie c.q. steekproef. Hierin is de gevolgde lijn weergegeven die leidt tot een keuze voor de methode van dataverzameling.

Populatie c.q. steekproef³⁵



Onderzoekspopulatie

De populatie die voor het onderzoek in aanmerking zal komen, bestaat uit de eenheden die de verschillende instituten kunnen aanbieden, mits deze toestemmen mee te werken aan het onderzoek. Aan deze populatie worden bepaalde criteria gesteld om een zo homogeen mogelijke groep te verkrijgen en hiermee de interne validiteit te verhogen. Deze criteria zijn de hieronder beschreven inclusiecriteria en exclusiecriteria³⁷.

Inclusiecriteria:

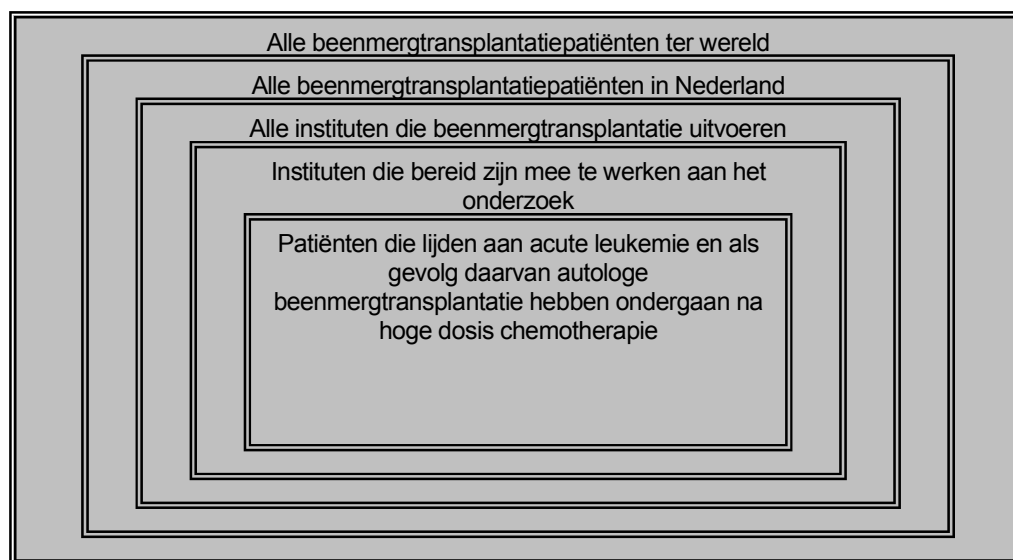
De onderzoeksobjecten:

- ✓ Moeten recent hoge dosis chemotherapie hebben ondergaan met hierop volgend een autologe beenmergtransplantatie.
- ✓ Hebben deze therapieën ondergaan ter bestrijding van acute leukemie.
- ✓ Moeten bij volle geweten hebben ingestemd mee te werken aan het onderzoek.
- ✓ Moeten tussen de 18 en 65 jaar oud zijn.
- ✓ Dienen een thrombocytegehalte te hebben van $20 \times 10^9/l$ en een ANC-gehalte oftewel een neutrofielengehalte van $1 \times 10^9/l$ ^{4,5}.
- ✓ Moeten de Nederlandse taal voldoende bezitten om de vragenlijsten in te kunnen vullen.
- ✓ Moet fysiek in staat zijn de vragenlijst in te kunnen vullen.
- ✓ Moeten goedkeuring van de behandelend arts en onafhankelijke arts hebben gekregen.

Exclusiecriteria:

De onderzoeksobjecten:

- ✓ Mogen geen medische nevenproblematiek hebben, afgezien van complicaties van de chemotherapie en beenmergtransplantatie, waardoor zij niet in staat zijn deel te nemen aan het trainingsprogramma.
- ✓ Mogen tijdens het onderzoek geen neventherapieën (naast chemotherapie en beenmergtransplantatie) ondergaan.
- ✓ Indien de patiënt niet aan de inclusiecriteria kan voldoen.

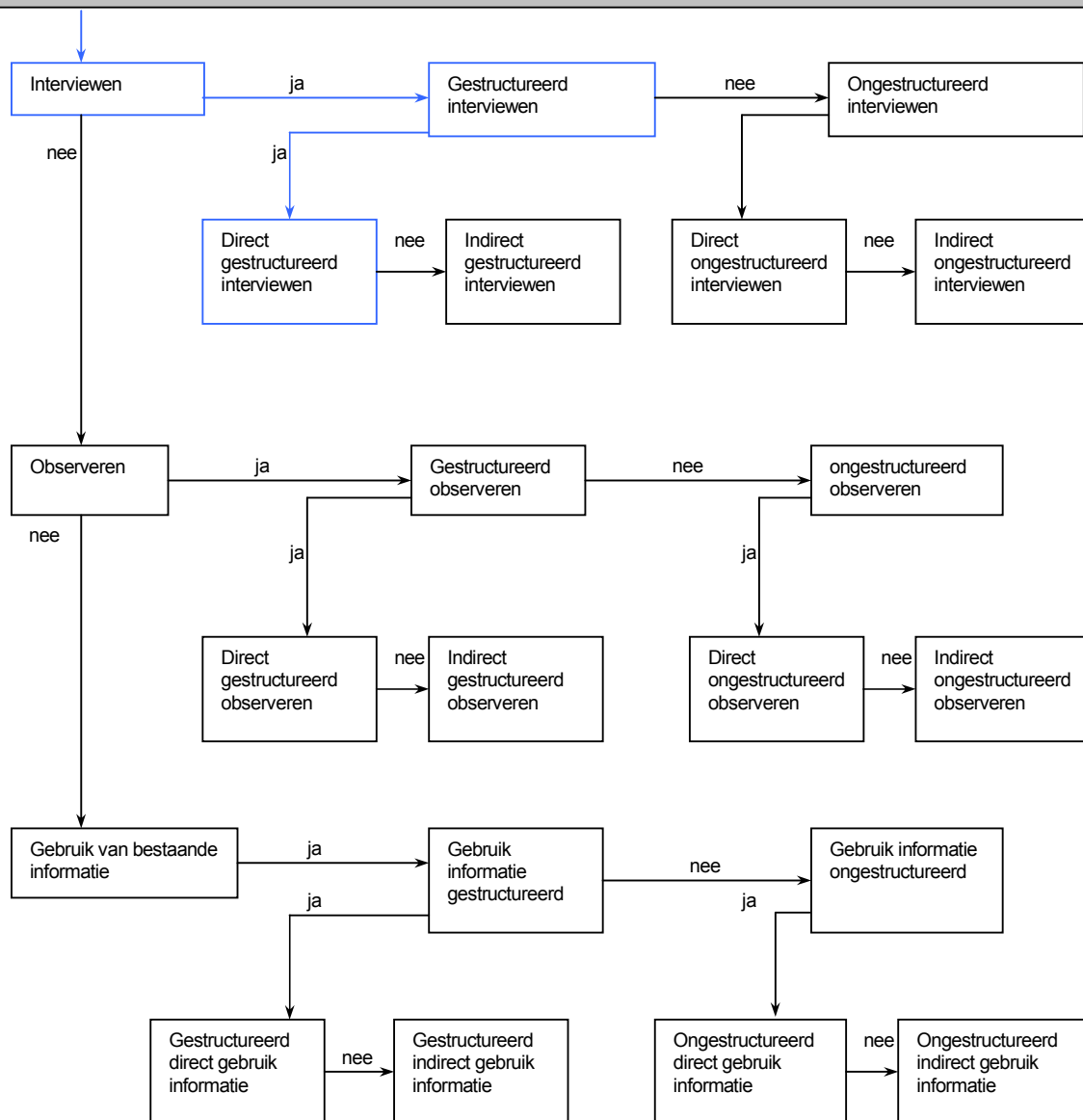


De onderzoekspopulatie is de afbakening van de onderzoekseenheden die in het onderzoek worden betrokken. Universum of theoretische populatie wil zeggen alle voorkomende eenheden die onderzocht zouden kunnen worden. In dit geval zijn dit alle beenmergtransplantatiepatiënten over de gehele wereld. Deze populatie moet op grond van de doelstelling en probleemstelling ingeperkt worden tot bijvoorbeeld alle beenmergtransplantatiepatiënten in Nederland. Dit is echter nog te uitgebreid om tot een operationele populatie te komen. Deze totale Nederlandse populatie moet nog verder toegespitst worden. Gesteld kan worden dat niet alle instituten zullen meewerken aan het onderzoek, waardoor de populatie samengesteld

moet worden uit de beenmergtransplantatiepatiënten van de meewerkende instituten. Voorts is het niet de doelstelling van het onderzoek om alle beenmergtransplantatiepatiënten te betrekken in het onderzoek, maar alleen patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie. Door de populatie op deze manier te specificeren worden de interne en externe validiteit verhoogd. In het bovenstaande schema is dit gevisualiseerd. De binnenste ring van het schema bestaat uit de geoperationaliseerde populatie³⁵. Deze populatie zal kijkend naar de epidemiologische gegevens niet erg groot zijn. Om deze reden zal het een longitudinaal onderzoek worden. Dit houdt in dat niet op één moment of in één periode, maar op meer tijdstippen gegevens worden verzameld. De verschillende eenheden uit de populatie kunnen hierdoor op verschillende tijdstippen beginnen met het onderzoek.

Op de volgende pagina is het schema: Dataverzamelmethode te vinden. Hierin worden de gevolgde stappen gevisualiseerd.

Dataverzamelingsmethode³⁵



1.6 Dataverzamelmethode en Operationalisering

1.6.1 Dataverzamelmethode

Er zijn vier manieren van dataverzameling, namelijk:

1. Gebruik maken van bestaande informatie.
2. Verkrijgen van gegevens via observatie.
3. Verkrijgen van gegevens via schriftelijk interview
4. Verkrijgen van gegevens via mondeling interview

Voor het huidige onderzoek is in eerste instantie gebruik gemaakt van bestaande informatie om achtergrondkennis te verkrijgen over onder andere: beenmergtransplantatie, aërobe training, Quality of Life, chemotherapie en onderzoeksmethodologie. In het vervolg van dit onderzoek zal gebruik moeten worden gemaakt van het verkrijgen van informatie via observatie, het verkrijgen van gegevens via schriftelijk interview of het verkrijgen van informatie via mondeling interview. Natuurlijk is het verkrijgen van deze informatie afhankelijk van meewerkende instituten, evenals van het meetinstrument dat wordt gebruikt.

1.6.2 Operationalisering

In onderstaande tekst worden de gebruiksobjecten geoperationaliseerd:

- ✓ Meetinstrument
- ✓ Aëroob trainingsprogramma
- ✓ Instellingen

1.6.2.1 Meetinstrument

De eerste vraag die wordt gesteld bij het zoeken naar een meetinstrument is:

Wat moet er worden gemeten? In het geval van het huidige onderzoek is de vraag te beantwoorden met: Quality of Life. Of specifieker de Health Related Quality of Life van patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan een beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie.

Er is gezocht in aangeraden literatuur en op het internet via de meta zoekmachine ixquick⁵³, gebruik makend van de volgende termen:

- ✓ Quality of Life
- ✓ Bone marrow transplant
- ✓ measurement

Uit de verschillende gevonden meetinstrumenten is gekozen voor het FACIT-measurement system⁵⁴ om de volgende redenen. Het FACIT-measurement system is:

- ✓ een specifiek Health Related Quality of Life meetsysteem voor kankerpatiënten na beenmergtransplantatie;
- ✓ vertaald in de Nederlandse taal en getest in het Nederland;
- ✓ geschreven door Cella D., Phd., een vooraanstaand persoon in het ontwikkelen van meetinstrumenten voor de Quality of Life;
- ✓ in het bezit van goede referenties;
- ✓ via verscheidene links van andere websites^{55,56} over de Quality of Life te vinden;
- ✓ een meetinstrument dat voldoet aan de algemene regels geldend voor een goed meetinstrument^{2,3,34}

FACIT-measurementsysteem

Het FACIT-meetsysteem is een verzameling Quality of Life vragenlijsten met als doel het in kaart brengen van Quality of Life bij chronische ziektebeelden. De term FACIT geeft de uitbereiding weer van de meer bekende FACT vragenlijstenserie naar andere chronische ziektebeelden zoals Multiple Sclerose, HIV en Parkinson. Het meetsysteem, in ontwikkeling sinds 1987, begon met een algemene CORE vragenlijst die de Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) werd genoemd. De FACT-G (nu versie 4) is een verzameling van 27 algemene vragen onderverdeeld in vier hoofddomeinen van de Quality of Life:

1. Lichamelijk welbevinden
2. Sociaal / familiair welbevinden
3. Emotioneel welbevinden
4. Functioneel welbevinden

Het meetinstrument is bruikbaar bevonden voor elke vorm van kanker^{54,55}.

Validatie van de CORE meting heeft geleid tot de ontwikkeling van verscheidene, niet-kankerspecifieke, subschalen voor onder andere ziektebeelden en behandelingen. De FACIT subschalen zijn ontwikkeld om de FACT-G aan te vullen. De subschalen behelzen relevante ziekten-, behandelingsgerelateerde en conditiegerelateerde zaken die niet in de FACT-G zijn behandeld. Elke subschaal is specifiek genoeg om de klinisch relevante problemen geassocieerd met een bepaald symptoom of conditie te meten en algemeen genoeg om vergelijkingen tussen ziektebeelden mogelijk te maken. De nieuwste versie van het FACIT meetsysteem, versie 4, is ontworpen om de duidelijkheid en precisie van de meting te garanderen zonder de bestaande betrouwbaarheid en validiteit te bedreigen. De grootste veranderingen ten opzichte van eerdere versies zijn simplificatie, reductie van het aantal items en herformulering om een gestandaardiseerde vorm tussen de subschalen ter verkrijgen. Om de klinische bruikbaarheid van het FACIT meetsysteem te vergemakkelijken, zijn nieuwe computerverwerkingsmethoden, scoringsmethoden en datavisualisatiemethoden ontwikkeld. Deze toevoegingen en verbeteringen van de FACT meetmethode zal de patiënt belasting, de dataverzameling, scoring, evaluatie en interpretatie vergemakkelijken^{55,56}.

FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapie, vragenlijsten worden gebruikt in klinische onderzoeken en andere medische behandelingsevaluaties als een middel voor het meten van klinische lichamelijke en psychologische symptomen. De FACIT vragenlijsten zijn inmiddels vertaald in 38 talen, waaronder Engels, Nederlands, Chinees, Russisch, Hindi, enzovoorts^{32,55,56}. Door de groeiende vraag van het werkveld naar deze lijsten in andere talen, groeit het aantal vertalingen nog steeds^{38,55,56}. Het FACIT vertalingsproject heeft in 1999 een explosieve groei doorgemaakt op het vlak van vertalingen en vragenlijsten die werden aangepast. Het project begon vanwege een vraag naar een valide en betrouwbare Quality of Life meetmethode in andere talen dan het Engels. Het vertalingsproject is betrouwbaar bewezen voor West-Europese, Oost-Europese, Aziatische en Afrikaanse talen. Het vertalingsproject heeft het mogelijk gemaakt dat de FACIT meetmethode in de hele wereld (50 landen) gebruikt wordt in onderzoek. Vanwege het succes van het vertalingsproject zal dit worden voortgezet voor validatie en interculturele vergelijkingen.^{32,55,56}

Om de perceptie en waarden van de patiënt te kunnen meten, is de lijst in 1987 opgesteld door de mening van kankerpatiënten te combineren met de expertise van oncologische specialisten. Voorwaarde voor de vragenlijst was dat deze simpel van aard moest zijn, zodat deze gebruikt kon worden in onderzoek met allerhande patiënten. Sinds 1987 is de lijst bijgeschaafd en uitgebreid. Het grootste verschil tussen de laatste versies van de meetmethode zit in het interculturele aspect, zonder dat de validiteit of betrouwbaarheid van de lijst verloren ging.³

De FACT-G bestaat uit 27 items die onderverdeeld zijn in vier domeinen namelijk lichamelijk welbevinden, functioneel welbevinden, sociaal / familiair welbevinden en emotioneel welbevinden. Zowel de FACT-G als de FACT-BMT gebruiken een vijf punts Likert schaal (0= geheel niet, 4= heel erg) voor alle vragen. De coëfficiënten van betrouwbaarheid en validiteit zijn uniform hoger dan de eisen die aan validiteit en betrouwbaarheid worden gesteld in fysiotherapeutisch onderzoek.⁹ De mogelijkheid van de schaal om tussen patiënten te discrimineren op basis van fase van ziekte, performance status rating (PSR) en hospitalisatie status onderbouwt de sensitiviteit. Ook is bewezen dat de schaal gevoelig is voor veranderingen in tijd. Tevens is de validiteit van de schaal voor het meten van verschillende dimensies van Quality of Life bewezen^{2,3,55,56} (zie bijlage IV).

Verwerking van meetgegevens.

De FACIT schalen zijn zo geconstrueerd dat ze door de patiënt zelf kunnen worden ingevuld, en ook gebruikt kunnen worden in de vorm van een interview door een onderzoeker. Als de patiënt het meetinstrument zelf invult, moet deze geïnstrueerd worden door eerst de korte handleiding te lezen over het meetinstrument. Nadat zeker is dat de patiënt begrijpt wat van hem wordt verwacht, zou deze het meetinstrument volledig moeten kunnen invullen zonder een vraag over te slaan. Sommige patiënten kunnen het idee hebben dat enkele vragen niet op hen van toepassing zijn. Het is echter van groot belang dat alle vragen worden ingevuld. Indien een patiënt het gevoel heeft dat een vraag niet van toepassing is dient hij het antwoord in te vullen dat het meest van toepassing is. Als bijvoorbeeld de vraag wordt gesteld "Ik heb last van de bijwerkingen van de behandeling" en de patiënt krijgt op dat moment geen behandeling zou hij "helemaal niet" moeten antwoorden.

Gedurende een interview, is het handig de patiënt een kaart te geven met daarop de antwoorden die hij kan geven. Interviews kunnen worden afgenomen door onderzoekers mits deze van tevoren een duidelijke instructie hebben gehad over het meetinstrument, zodat het meetinstrument wordt gescoord zonder dat bias ontstaat door beïnvloeding van de patiënt of meetgegevens door de onderzoeker.

Een van de doelen van een recent multicentrum onderzoek van kanker en HIV patiënten (N=1227) was het testen van de isometrische eigenschappen en statistische gelijkheid van de Engelse en Spaanse versies van het meetinstrument op taalgelijkheid en manier van afname (door de patiënt zelf tegenover interview door een onderzoeker).

Er bleken geen veranderingen waar te nemen in kwaliteit van data en gemiddelde Health Related Quality of Life scores na verwerking en gelijkstelling van sociodemografische gegevens, sexe en leeftijd.

Het scoren van de FACT-G

Volgens het FACT-G scoringshandboek moeten bepaalde items worden "reversed" (omgedraaid), voordat ze aan het totaal van de subschaal mogen worden toegevoegd. Het gaat hier om items die negatief worden gesteld en later, door ze te "reversen", positief worden gemaakt met betrekking tot de Health Related Quality of Life. Negatief gescoorde items worden "reversed" door ze af te trekken van het getal "4". Nadat de juiste items zijn "reversed", worden alle subschaalscores opgeteld tot een subschaaltotaal.

Omggaan met niet gescoorde items.

Indien er niet afgenomen items zijn kunnen de subschaalscores worden herberekend. Dit wordt bereikt door de som van de subschalen te vermenigvuldigen met het aantal items van de subschaal en ze dan te delen door het aantal werkelijk gescoorde items. Dit kan gedaan worden in de scoringstabellen of door gebruik te maken van de onderstaande formule:

Herberekende subschaalscores:
$$\left(\frac{\sum \text{gescoorde items}}{\text{aantal van beantwoorde items}} \right) \times \text{aantal items in de subschaal}$$

Deze formule kan worden gebruikt als meer dan 50% van de items werden beantwoord. De totaalscore wordt dan berekend door de som te nemen van de subschaalscores. De FACT schaal wordt geacht een acceptabele indicator van de Health Related Quality of Life te zijn zolang de totale item respons ratio groter is dan 80%. Oftewel op zijn minst 22 van de 27 items. Dit moet niet worden verward met individuele subschaal item respons ratio, gezien het feit dat deze mogen worden herberekend op basis van de regels met betrekking tot niet gescoorde items.

Computerprogramma's geschreven in SPSS en SAS voor de FACT-G zijn verkrijgbaar bij het Centre on Outcomes, Research and Education (CORE) Evenston, Illinois United States of America..

Het scoren van de specifieke schalen.

De totale score van de specifieke FACIT schalen is de som van de FACT-G plus de complementaire subschaal.

Ook hier geldt dat meer dan 50% van de items moet worden gescoord moet zijn om de subschaal valide te achten.

Door de totalen van de FACT-G op te tellen bij het totaal van de complementaire schaal wordt de totale FACT score berekend.

Nederlandse versies van het meetinstrument kunnen worden gescoord via het engelse scoringshandboek.

De FACT-G geeft een bruikbare opsomming van de Health Related Quality of Life voor diverse groepen patiënten. De complementaire schaal verfijnd de resultaten van de FACT-G naar een specifieke patiëntgroep of patiëntgroep die een bepaalde behandeling ondergaat. Het is natuurlijk op basis van het meetinstrument ook mogelijk om specifiek iets te zeggen over het emotioneel welbevinden, sociaal / familiair welbevinden, functioneel welbevinden en fysiek welbevinden. Dit kan eventueel makkelijk zijn om de invloed van een bepaalde interventie te onderzoeken.

Gestandaardiseerde score.

Om uiteindelijk tot een gestandaardiseerde score te komen voor de FACIT meetmethode, moet de verkregen data worden omgerekend met behulp van de conversie tabellen uit het FACIT handboek. Deze conversietabel geeft de Health Related Quality of Life weer, welke loopt van 0-100, waarbij 0 de slechtste Health Related Quality of Life voorstelt en 100 de beste.

Op de volgende pagina's worden de scoringsmethoden van de FACT-G en de FACT-BMT verder uitgewerkt.

FACT-G scoringsmethode

Instructie

1. Registreer antwoorden op de items in de item respons kolom. Indien een antwoord niet is gegeven op een item, merk deze dan met een X.
2. Gebruik indien aangegeven in het handboek de reverse om de itemscore te verkrijgen.
3. Vermenigvuldig de som van de itemscores met het aantal items in de subschaal. Deel daarna, indien nodig, door het aantal items dat is beantwoord. Dit geeft de subschaalscore.
4. Tel de subschaalscores bij elkaar op om de FACT-G totaalscore te verkrijgen.
5. Voor richtlijnen met betrekking tot missende data moet het FACIT handboek worden aangevraagd⁵⁴.

Subschaal	Item nummer	Reverse?	Item respons	Item score
Fysiek welbevinden	GP1	4 -	_____	= _____
	GP2	4 -	_____	= _____
	GP3	4 -	_____	= _____
	GP4	4 -	_____	= _____
	GP5	4 -	_____	= _____
	GP6	4 -	_____	= _____
	GP7	4 -	_____	= _____
			(Som Item scores [] x 7) beantwoorde items []	= [] subschaalscore
Sociaal/familiair welbevinden	GS1	0 +	_____	= _____
	GS2	0 +	_____	= _____
	GS3	0 +	_____	= _____
	GS4	0 +	_____	= _____
	GS5	0 +	_____	= _____
	GS6	0 +	_____	= _____
	GS7	0 +	_____	= _____
			(Som Item scores [] x 7) beantwoorde items []	= [] subschaalscore
Emotioneel welbevinden	GE1	4 -	_____	= _____
	GE2	0 +	_____	= _____
	GE3	4 -	_____	= _____
	GE4	4 -	_____	= _____
	GE5	4 -	_____	= _____
	GE6	4 -	_____	= _____
			(Som Item scores [] x 6) beantwoorde items []	= [] subschaalscore
Functioneel welbevinden	GF1	0 +	_____	= _____
	GF2	0 +	_____	= _____
	GF3	0 +	_____	= _____
	GF4	0 +	_____	= _____
	GF5	0 +	_____	= _____
	GF6	0 +	_____	= _____
	GF7	0 +	_____	= _____
			(Som Item scores [] x 7) beantwoorde items []	= [] subschaalscore
Som van de subschaalscores = FACT-G totaalscore				= []

De FACT-BMT scoringsmethode.

Instructie

1. Registreer antwoorden op de items in de item respons kolom. Indien een antwoord niet is gegeven op een item, merk deze dan met een X.
2. Gebruik indien aangegeven in het handboek de reverse om de itemscore te verkrijgen.
3. Vermenigvuldig de som van de itemscores met het aantal items in de subschaal. Deel daarna, indien nodig, door het aantal items dat is beantwoord. Dit geeft de subschaalscore.
4. Tel de subschaalscores bij elkaar op om de FACT-G totaalscore te verkrijgen.
5. Voor richtlijnen met betrekking tot missende data moet het FACIT handboek worden aangevraagd⁵⁴.

Complementaire subschaal	Item nummer	Reverse?	Item respons	Item score
FACT-BMT Bone Marrow Transplant	BMT1	4 -	_____	= _____
	BMT2	4 -	_____	= _____
	BMT3	4 -	_____	= _____
	BMT4	4 -	_____	= _____
	C6	0 +	_____	= _____
	C7	0 +	_____	= _____
	BMT5	0 +	_____	= _____
	BMT6	4 -	_____	= _____
	BL4	0 +	_____	= _____
	BMT7	wordt momenteel niet gescoord*		
	BMT8	0 +	_____	= _____
	BMT9	wordt momenteel niet gescoord*		
$\frac{(\text{Som Item scores []} \times 10)}{\text{beantwoorde items []}}$				= [] subschaalscore
FACT-G score				= []
Som van FACT-BMT subschaal en FACT-G = Totaal FACT-BMT Score				= []

* Item BMT7 en BMT9 werden niet gerelateerd genoeg bevonden aan de 10 overgebleven items. Toch kan het zijn dat deze items later relevant blijken. Daarom is aangeraden deze items toch af te nemen, maar echter niet te includeren tijdens het scoren. Ze kunnen beschouwd worden als op zichzelf staande items.

1.6.2.2 Het aëroob trainingsprogramma

Binnen het onderzoek wordt gebruik gemaakt van een trainingsprogramma. Er kan binnen een trainingsprogramma gekozen worden voor één energiesysteem of voor meerdere energiesystemen, namelijk:

- ✓ aërobe systeem oftewel zuurstofsysteem
- ✓ melkzuursysteem (anaëroob)
- ✓ fosfaatsysteem (anaëroob)

Binnen het onderzoek zal gebruik gemaakt worden van het aërobe systeem. Dit systeem heeft een aantal voordelen⁵¹ boven de andere systemen, dit zijn:

- ✓ De totale hoeveelheid beschikbare energie is bij de aërobe stofwisseling zo'n 500 maal groter dan bij de anaërobe stofwisseling.
- ✓ Aërobe arbeid veroorzaakt minder snel een gevoel van uitputting.
- ✓ Tijdens aërobe arbeid komt men in een steady state, doordat er geen verzuring optreedt, die het gevolg is van ophoping van melkzuur.

Deze voordelen en de eis van de opdrachtgever zijn de redenen waarom gekozen is voor het zuurstofsysteem, oftewel het aëroob systeem.

Het doel is namelijk om de algemene fitheid en het cardiorespiratoire systeem van de patiënten te verbeteren. De patiënten hebben het meeste baat bij een belastingsvorm waarbij het zuurstofsysteem een belangrijke rol speelt. De minimaal beschikbare energie die de patiënten kunnen vrijmaken voor lichamelijke arbeid wordt dan optimaal benut, zodat functionele activiteiten langer kunnen worden volgehouden.

Nu er binnen het trainingsprogramma is gekozen voor het zuurstofsysteem, oftewel het aërobe systeem, wil dit niet zeggen dat de andere, anaërobe systemen tijdens het programma niet worden aangesproken.

Nadat er voor een energiesysteem gekozen is moet er ook gekozen worden voor een trainingsmethode. Er is de keuze gemaakt om gebruik te maken van de intervalmethode. Deze is weer toegespitst op intervalduurtraining. Deze methode is verkozen boven de duurmethode en andere intervalmethoden, zoals intervaltempotraining en intervalsprinttraining, om een aantal redenen:

- ✓ De mate waarin vermoeidheid optreedt is bij de belasting volgens de intervalmethode aanzienlijk minder dan bij de duurmethode indien er met dezelfde snelheid gelopen of gefietst wordt. Dit komt doordat er minder ophoping van melkzuur plaatsvindt tijdens de intervalmethode⁵¹.
- ✓ De op te leggen belasting is nauwkeurig te doseren⁵¹.
- ✓ Er is een systematische opbouw mogelijk van dag tot dag, waardoor iedere verbetering van het prestatievermogen snel duidelijk wordt⁵¹.
- ✓ De capaciteit, ongeacht welke energiesysteem gebruikt wordt, neemt sneller toe dan bij iedere andere trainingsmethode⁵¹.
- ✓ Tijdens de intervalduurmethode wordt het aërobe systeem meer aangesproken dan de anaërobe systemen, die bij intervalsprinttraining en intervaltempotraining aan bod komen.
- ✓ Deze methode is in de literatuur^{4,5} tijdens andere onderzoeken gebruikt, waar naar het effect van aërobe training is gekeken bij proefpersonen die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Bij deze onderzoeken heeft de intervalmethode een verbeterd aëroob uithoudingsvermogen tot resultaat gehad.

Het trainingsprogramma kan verder worden ingevuld aan de hand van parameters die gelden voor intervaltraining.

Voordat de parameters verder worden ingevuld moet nog vermeld worden dat het aëroob trainingsprogramma volgens de intervalmethode uitgevoerd wordt met de activiteit fietsen. Dit fietsen wordt gedaan op een fietsergometer. Er is gekozen voor een fietsergometer om praktische redenen, onder andere:

- ✓ het gebruik van een loopband zal in het kostenplaatje duurder uitvallen;
- ✓ de submaximaal test is gebaseerd op de fietsergometer.

Belastingsinterval

In deze intervallen wordt zeer intensieve arbeid voorgeschreven. Daar het zuurstofsysteem getraind dient te worden zijn de belastingsintervallen relatief lang van duur en is de intensiteit van de belasting laag. De

intensiteit van de belastingsintervallen wordt berekend volgens de methode van de maximale hartslagfrequentie. Volgens deze methode wordt de HF_{streef} bepaald aan de hand van de maximale hartslagfrequentie van het hart. Zo is bijvoorbeeld 75% HF_{streef} voor een sportbeoefenaar met een HF_{max} (220 – leeftijd) van 200 slagen / min heel eenvoudig op de volgende wijze te berekenen:

$$75\% HF_{\text{streef}} = 0,75 \times HF_{\text{max}} = 0,75 \times 200 \\ = \mathbf{150 \text{ slagen / min}}$$

De laagste HF_{streef} , 75% van HF_{max} , wordt beschouwd als de een HF_{streef} met een lagere waarde niet altijd borg staat voor een *drempelwaarde*¹¹. Dit betekent dat voldoende overbelasting van het lichaam om het aërobe uithoudingsvermogen te vergroten. Voor jonge mensen in de leeftijd van 20-25 jaar, zowel mannen als vrouwen, wordt in het kader van intervaltraining een HF_{streef} aanbevolen van tussen de 85% en 95% van HF_{max} . Voor oudere mensen gelden lagere waarden voor de HF_{streef} . Deze waarden staan in tabel 1.6.1.

Tabel 1.6.1 Gemiddelde HF_{max} bij verschillende leeftijden en aanbevelingen voor HF_{streef} voor gezonde, geen klachten vertonende deelnemers aan een trainingsprogramma*

Leeftijd (jaren)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
HF_{max}	190	185	180	170	160
Hoogste HF_{streef} $0,9 (HF_{\text{max}} - 75) + 75$	179	174	170	161	152
Laagste HF_{streef} $0,6 (HF_{\text{max}} - 75) + 75$	144	141	138	132	126
Gemiddelde HF_{streef} $0,7 (HF_{\text{max}} - 75) + 75$	155	152	149	141	135

Bron: overgenomen en aangepast uit The American College of Sports Medicine⁴⁵

De duur van het belastingsinterval zal tijdens het trainingsprogramma een aantal malen veranderen. In de eerste weken zal er met een kortere tijdsduur gewerkt worden en naarmate de weken vorderen zullen de belastingsintervallen een langere tijdsduur krijgen en zal het aantal belastingsintervallen afnemen. De intensiteit (wattage) waarmee de proefpersoon moet fietsen, wordt door de begeleider ingesteld aan de hand van de hartslagfrequentie. Hierbij dient gezegd te worden dat het wattage maar één keer per belastingsinterval mag worden ingesteld. Moet het wattage verlaagd worden, omdat de proefpersoon het niet meer aan kan, dan dient dit genoteerd te worden.

Herstelinterval

Herstelinterval is de pauze tussen twee opeenvolgende belastingsintervallen. De lengte van het herstelinterval wordt gerelateerd aan die van het belastingsinterval. Bij relatief langdurende belastingsintervallen wordt een belastings-herstelverhouding aangegeven van 1:1 of 1:½. Daarnaast dient men de hartslagfrequentie van de proefpersonen te controleren. Namelijk aan de hand van de hartslagfrequentie kan gezien worden of iemand fysiologisch hersteld is om aan het volgende belastingsinterval te beginnen. De hartslagfrequentie dient tijdens het herstelinterval af te nemen tot tussen de 120 en 140 slagen / min. Er wordt ook een indruk gekregen over de intensiteit van de oefening. Er wordt gekeken of het volgende belastingsherstel verhoogd, verlaagd of gehandhaafd kan worden. Omdat de nadruk ligt op het verbeteren van het zuurstofsysteem moet voorkomen worden dat er ophoping van melkzuur ontstaat. Daarom moet het intervalprogramma herstelintervallen bevatten waarin lichte arbeid wordt verricht, ook wel rustherstel genoemd. Er wordt tijdens het herstelinterval dan ook op halve intensiteit gefietst. Hiertoe moet het wattage worden verlaagd.

Serie

Dit is een reeks belastingsintervallen en herstelintervallen. Tijdens het trainingsprogramma wordt er elke werkdag één serie afgewerkt met een aantal herhalingen van belastingsintervallen.

Herhalingen

Dit is het aantal belastingsintervallen in één serie. Tijdens het aëroob trainingsprogramma zal dit er als volgt uit komen te zien:

Week 1 en 2: 5 herhalingen van ieder 3 minuten

Week 3 en 4: 5 herhalingen van ieder 4 minuten
Week 5 en 6: 4 herhalingen van ieder 5 minuten

Trainingsduur

De duur van de belastingsintervallen varieert van 3 tot 5 minuten.

Trainingsfrequentie

Het aëroob trainingsprogramma duurt 6 weken en tijdens deze 6 weken zal er elke werkdag één serie worden afgewerkt. De trainingsfrequentie ligt dus op 5 dagen per week.

De intensiteit van de training kan verhoogd worden door de trainingsvariabelen aan te passen. Het is echter wel belangrijk dat de hartslagfrequentie constant blijft om het aërobe effect van de training te waarborgen. Om dit te bereiken moeten de trainingsvariabelen op elkaar worden afgestemd. In onderstaande tabellen is af te lezen hoe de trainingsvariabelen op elkaar moeten worden afgestemd.

Tabel 1.6.2 Trainingsvariabelen bij het eerste deel van het trainingsprogramma.

Trainingsvariabelen	Zuurstofsysteem of aëroob systeem
Duur van de belastingsinterval (min:sec)	3:00-4:00
Aantal herhalingen per trainingsbijeenkomst	4
Aantal series per trainingsbijeenkomst	1
Aantal herhalingen per serie	4
Belastings-herstelverhouding	1:1
Aard van herstelinterval	rustherstel

Overgenomen en aangepast uit Fox en Mathews⁴⁷

Tabel 1.6.3 Trainingsvariabelen bij het tweede deel van het trainingsprogramma.

Trainingsvariabelen	Zuurstofsysteem of aëroob systeem
Duur van de belastingsinterval (min:sec)	4:00 – 5:00
Aantal herhalingen per trainingsbijeenkomst	4-5
Aantal series per trainingsbijeenkomst	1
Aantal herhalingen per serie	3
Belastings-herstelverhouding	1:½
Aard van herstelinterval	rustherstel

Overgenomen en aangepast uit Fox en Mathews⁴⁷

Nu de globale opzet van het eerste en tweede deel van het aërobe trainingsprogramma volgens de intervalmethode klaar is, kan het definitieve programma van 6 weken worden ingevuld. Op de volgende pagina zal dit programma worden getoond, waarbij het aantal belastingsintervallen met de bijbehorende tijd zijn genoteerd.

Trainingsschema per week

Week	Experimentele groep	Week	
1+2	4 herhalingen van 4 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	5+6	4 herhalingen van 5 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid
3+4	5 herhalingen van 4 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid		

Voordat de proefpersonen kunnen beginnen aan het aëroob trainingsprogramma volgens de intervalmethode dienen zij eerst te voldoen aan de inclusiecriteria en dienen zij een aantal testen te ondergaan. Deze zijn beschreven onder het kopje voormeting en nameting. Hieronder worden de inclusiecriteria genoemd die van belang zijn voor het trainingsprogramma.

Inclusiecriteria:

De onderzoeksobjecten:

- ✓ Dienen een thrombocytengehalte te hebben van $20 \times 10^9/l$ en een ANC-gehalte oftewel een neutrofielengehalte van $1 \times 10^9/l$.
- ✓ Moeten goedkeuring van de behandelend arts en onafhankelijke arts hebben gekregen.

Voormeting en nameting

1. het laten maken van een echocardiogram
2. ECG (ElectroCardioGram) in rust en bij belasting
3. submaximaal-test voor testen uithoudingsvermogen.

Submaximaal-test

De submaximaal-test⁵¹ wordt op de fiets uitgevoerd. Aan de hand van deze submaximaal-test kan de VO_{2max} van de patiënt worden ingeschat. De submaximaal-test is een indirecte methode voor het bepalen van het aëroob vermogen van de patiënt. Daar dit een indirecte methode is en de VO_{2max} voorspeld wordt, bedraagt de standaarddeviatie voor de voorspelde $VO_{2max} \pm 15\%$. Dit getal toont duidelijk aan dat dergelijke voorspellingen op zijn best slechts een ruwe schatting zijn van het maximale aërobe vermogen. Een exacte waarde voor de VO_{2max} kan slechts verkregen worden door directe meting. Deze meting is echter in het onderzoek niet mogelijk vanwege de verwachte verminderde belastbaarheid van de patiënt. Bij deze submaximaal-test wordt gebruik gemaakt van het Nomogram van Åstrand en Åstrand¹⁸. Voor het uitvoeren van deze test is het gemakkelijk tijdens het onderzoek gebruik te maken van het programma 'Lifefitness cardio vascular assesment 2.2.0' met de daarbij behorende fietsergometer van het merk 'Lifefitness type 9500 HR'. Aan de hand van de gebruiksaanwijzing behorende bij dit programma en het programma zelf kan de begeleider makkelijk de test uitvoeren en de resultaten verwerken en uitdraaien. Een voorbeeld van een algemeen protocol voor deze submaximaal-test staat in bijlage III. Dit protocol beschrijft hoe de test moet worden uitgevoerd en hoe de VO_{2max} kan worden berekend. Indien er om wat voor reden dan ook geen gebruik gemaakt kan worden van het programma 'Lifefitness cardio vascular assesment 2.2.0', kan er altijd gebruik gemaakt worden van het protocol.

1.6.2.3 Instellingen.

Naar aanleiding van het project Fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten deel 1 zijn vier instellingen aangeschreven. Deze instellingen gaven aan geïnteresseerd te zijn in een vervolgproject. Aldus zijn in het kader van dit project de volgende vier instellingen aangeschreven:

- ✓ Academisch Ziekenhuis Nijmegen
- ✓ Academisch Ziekenhuis Utrecht
- ✓ Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- ✓ Academisch Ziekenhuis Maastricht

De instellingen hebben een brief ontvangen (zie bijlage V) waarin het doel van dit project was beschreven. De instellingen werd vervolgens gevraagd om een antwoordformulier in te vullen. Dit formulier bevatte een aantal vragen met betrekking tot zowel de actuele adresgegevens als de interesse en eventuele medewerking aan dit project.

Van de vier aangeschreven instellingen hebben twee instellingen het antwoordformulier teruggestuurd. Per instelling zijn de gegevens van het antwoordformulier hieronder verwerkt:

Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM)

Mw. Rebel geeft namens het AZM aan geïnteresseerd te zijn in het onderzoek. Echter wegens beleidswijzingen wordt fysiotherapeutische interventie alleen nog geïndiceerd in geval van complicaties indien noodzakelijk. Mw. Rebel vraagt zich af of de beenmergtransplantatiepatiënten uit het AZM als controlegroep kunnen dienen.

Academisch Ziekenhuis Nijmegen (AZN)

Dhr. Krijgsman geeft namens het AZN aan niet geïnteresseerd te zijn om aan het project mee te werken. Het AZN werkt namelijk al samen aan onderzoeksprojecten met de universiteit van Nijmegen en de hogeschool van Nijmegen.

Academisch Ziekenhuis Utrecht

Het Academisch Ziekenhuis Utrecht heeft per e-mail gereageerd op de brief.

Dhr. van Meeteren geeft namens het UMC aan geïnteresseerd te zijn in het onderzoek. Volgens hem is het van belang de volgende zaken te betrekken met betrekking tot eventuele deelname:

- ✓ de ethische toetsing (METC-procedure)
- ✓ de wetenschappelijke toetsing
- ✓ organisatie van het onderzoek en het samenwerkingsverband
- ✓ de afspraken omtrent de spin-off
- ✓ de eigendomsrechten

Over bovenstaande zaken dient volgens Dhr. van Meeteren absoluut nader overleg plaats te vinden en moeten er afspraken worden gemaakt en vastgelegd alvorens overwogen kan worden te participeren in het onderzoek. Tot slot vermeldt hij dat het waarschijnlijk minstens nog een studentengroep kost om allerhande zaken omtrent de generieke METC-aanvraag uit te voeren en deze per instelling weer te fiatteren.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam (AZR)

Dhr. Bujs geeft namens het AZR middels een telefonische reactie aan geïnteresseerd te zijn in het onderzoek. Hij geeft ook aan dat er eerst een goede onderzoeksopzet moet zijn alvorens overwogen kan worden deel te nemen aan het onderzoek. Daarnaast vermeldt hij dat er in het AZR een fietsgroep is voor patiënten na een chemotherapie al dan niet in combinatie met een beenmergtransplantatie. Wellicht kunnen patiënten uit deze fietsgroep worden ingezet als experimentele groep. Uit eerdere ervaringen binnen het nazorgproject is echter wel gebleken dat slechts een aantal patiënten uit de beenmergtransplantatiegroep aan een inspanningsprogramma willen en kunnen deelnemen. Dhr. Bujs geeft tot slot aan dat er in ieder geval toestemming moet zijn van de betrokken specialisten en de Medisch Ethische Commissie. Een duidelijke onderzoeksopzet is daarom vereist.

De instellingen die geïnteresseerd zijn hebben aangegeven, dat medewerking aan uitvoering van het onderzoek alleen overwogen kan worden op basis van een gemaakte onderzoeksopzet. In overleg met de instellingen en met de docentbegeleider van dit project, is daarom besloten om in dit project te komen tot

een theoretisch gemaakte onderzoeksopzet. De groep studenten die volgend jaar het vervolgproject zal gaan uitvoeren moet in overleg met de geïnteresseerde instellingen beoordelen of de theoretisch gemaakte onderzoeksopzet praktisch uitvoerbaar is. De drie geïnteresseerde instellingen die een mail hebben ontvangen waarin dit is toegelicht zijn:

- ✓ Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- ✓ Academisch Ziekenhuis Maastricht
- ✓ Academisch Ziekenhuis Utrecht

Na afronding van dit project zal de gemaakte onderzoeksopzet opgestuurd worden naar deze instellingen, zodat de instellingen alvast beschikken over deze onderzoeksopzet.

Hoofdstuk 2: Resultaten

In dit hoofdstuk wordt het draaiboek beschreven dat gebruikt kan worden voor het opzetten van het onderzoek.

2.1 Draaiboek

In het vorige hoofdstuk is aan de hand van een hoofdschema en meerdere deelschema's weergegeven hoe de opzet van het onderzoek in elkaar steekt. Er is dus gekozen voor een longitudinaal zuiver experimenteel onderzoeksontwerp.

Zuiver experimenteel ontwerp: meerdere meetmomenten; met randomisatie														
Tijdstip		T1		T2		T3		T4		T5		T6		T7
Groep I	P+R	01	X	02	X	03	X	04	X	05	X	06	X	07
Groep II	P+R	01		02		03		04		05		06		07

Bron: Baarda en de Goede, Methode en Technieken, 1999

Legenda bij tabellen

P	PRESTRATIFICATIE
R	RANDOMISATIE
T1	VOORMETING
T2	NAMETING
X	INTERVENTIE

In het onderzoek zal getracht worden antwoord te krijgen op de vraag:

Leidt fysiotherapeutische interventie in de vorm van het aëroob trainingsprogramma tot een toename van de Health Related Quality of Life bij patiënten die lijden aan acute leukemie en als gevolg daarvan autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan na hoge dosis chemotherapie?

Op basis hiervan kan een draaiboek worden opgezet voor het uitvoeren van het eventueel werkelijk onderzoek. In het draaiboek zal een aantal keer worden teruggegrepen op het vorige hoofdstuk.

1. In eerste instantie moeten een of meerdere instituten betrokken worden in het beoordelen en eventueel uitvoeren van de onderzoeksopzet. Eventuele veranderingen kunnen dan nog worden doorgevoerd.
De instituten die hiervoor in aanmerking komen zijn:
 - ✓ Academisch Ziekenhuis Utrecht
 - ✓ Academisch Ziekenhuis Maastricht
 - ✓ Academisch Ziekenhuis Rotterdam
 Zie § 1.6.2.3
2. Onderzoeksopzet insturen naar een Medische ethische toetsingscommissie of de CCMO ter beoordeling.
Zie § 1.1.6
3. Na goedkeuring van een Medische ethische toetsingscommissie of de CCMO overleg plegen met het instituut wanneer het onderzoek zal starten.
4. Informed consent en patiëntinformatie brieven opstellen in samenwerking met het instituut.
Zie § 1.1.5
5. Onafhankelijk arts en eventuele onderzoeksassistenten aanstellen door het instituut.
Zie § 1.1.7

6. Afspraken maken met onderzoekers op welke manier het onderzoek gaat plaatsvinden en hoe gebruik moet worden gemaakt van de verschillende meetinstrumenten. Bovendien moeten afspraken worden gemaakt wat te doen met eventuele uitvallers uit de onderzoekspopulatie.
Zie § 1.5.1
7. Patiënten screenen en informatie geven over het onderzoek door onafhankelijke arts.
8. Patiënten die in de onderzoekspopulatie vallen indelen in strata door gebruik van prestratificatie.
Zie § 1.5.1
9. Randomisatie toepassen, zodat er twee gelijke groepen patiënten ontstaan.
Zie § 1.5.1
10. Door middel van randomisatie ook bepalen welke van de twee groepen de experimentele groep en welke de controlegroep wordt.
Zie § 1.5.1
11. Voormeting; bestaande uit conditietest en het bepalen van de Health Related Quality of Life op dat moment. Eventueel moeten ook metingen worden gedaan naar angst, depressie en bezorgdheid. Dit geldt voor zowel de experimentele groep als de controlegroep. Zie § 1.6.2.2 en zie bijlage III
12. De experimentele groep volgt het trainingsprogramma, waarbij elke week de Health Related Quality of Life wordt gemeten en eventueel angst, depressie en bezorgdheid. De controlegroep volgt geen trainingsprogramma, wel wordt elke week de Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie en bezorgdheid gemeten.
Zie § 1.6.2.2

Trainingsschema per week

Week	Experimentele groep	Controle groep
1	4 herhalingen van 4 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	Geen interventie
1	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.
2	4 herhalingen van 4 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 4 minuten op ½ snelheid ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	Geen interventie
2	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.
3	5 herhalingen van 4 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten	Geen interventie

	✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	
3	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.
4	5 herhalingen van 4 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ herstelinterval van 2 minuten op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 4 minuten ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	Geen interventie
4	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.
5	4 herhalingen van 5 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	Geen interventie
5	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.
6	4 herhalingen van 5 minuten ✓ warming-up van 5 minuten ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ belastingsinterval van 5 minuten ✓ herstelinterval van 2½ minuut op ½ snelheid ✓ cooling down van 5 minuten op ½ snelheid	Geen interventie
6	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.	Meting Health Related Quality of Life en eventueel angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.

13. Na 6 weken trainen volgt een nameting die bestaat uit een conditietest en het bepalen van de Health Related Quality of Life. Eventueel worden ook metingen verricht naar angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid. Dit geldt voor zowel experimentele groep als de controle groep.
14. Eventueel kan na enkele weken nog een meting kunnen gedaan, bestaande uit conditietest en het bepalen van de Health Related Quality of Life. Eventueel worden ook metingen verricht naar angst, depressie, bezorgdheid en vermoeidheid.
15. Na de nameting worden alle gegevens verzameld en geanalyseerd. Zie §1.6.2.1
16. Na analyse worden de gevonden resultaten geïnterpreteerd.
17. Conclusie.

Hoofdstuk 3: Conclusie & Discussie

3.1 Conclusie

Op basis van het FLP-format is er vanuit gegaan dat er direct in overleg met een aantal instellingen tot een onderzoeksopzet kon worden gekomen. Het FLP-format bleek al vrij snel na aanvang van de realisatiefase onvoldoende uitgebreid om tot een verantwoorde opzet van een wetenschappelijk onderzoek te kunnen komen.

Instellingen konden op basis van het FLP-format namelijk geen toezeggingen doen omtrent eventuele deelname aan het onderzoek, zoals dat volgend jaar als onderdeel van het vierjarigenplan uitgevoerd zou moeten worden. Daarnaast gaven zij aan dat eerst toestemming moet worden verkregen van een Medisch Ethische Toetsingscommissie of de CCMO alvorens het onderzoek te mogen uitvoeren. Het FLP-format was dus veel te algemeen om op basis daarvan beslissingen te kunnen nemen met betrekking tot de eventuele uitvoering van het onderzoek volgend jaar.

Bovendien hadden de makers van dit project dringend de behoefte aan verbreding van hun wetenschappelijke kennis alvorens een poging te kunnen ondernemen tot het maken van een opzet voor het onderzoek.

Om deze redenen is besloten om het onderzoek op te zetten vanuit een wetenschappelijke structuur die in de literatuur^{35,37} als verantwoord wordt beschouwd. Binnen deze structuur is eerst een uitgebreide literatuurstudie uitgevoerd waarna de probleemstelling uit het FLP-format is aangepast. Vanuit deze aangepaste probleemstelling is de verdere opzet van het onderzoek gemaakt, waarbij tegelijkertijd de wetenschappelijke terminologie en methode is toegelicht. De opzet van het onderzoek is puur theoretisch. In overleg met de instellingen zal volgend jaar deze theoretische opzet moeten worden aangepast om zo tot een eventuele praktisch uitvoerbare onderzoeksopzet te komen. Er zijn echter wel grenzen aan het aanpassen van de theoretisch gemaakte onderzoeksopzet, wil de wetenschappelijke verantwoording gewaarborgd blijven.

Op basis van deze theoretische onderzoeksopzet is er een draaiboek opgesteld voor de groep studenten die het onderzoek volgend jaar zou moeten gaan opstarten. De antwoorden op de hoofdvragen uit het FLP-format zijn verwerkt in hoofdstuk 1 en worden hieronder verkort weergegeven:

- 1) Welk onderzoeksontwerp gebruikt gaat worden.
- 2) Welke meetmethode voor de meting van de Quality of Life gebruikt gaat worden.
- 3) In welke Nederlandse instellingen het onderzoek eventueel uitgevoerd kan worden.
- 4) Welk aëroob trainingsprogramma gebruikt gaat worden.

Ad 1) Onderzoeksontwerp

Na literatuurstudie is gekozen voor een longitudinaal zuiver experimenteel ontwerp. Dit ontwerp is terug te vinden in § 1.5.1 Dit ontwerp is een theoretisch model en zal door een volgende groep studenten moeten worden omgezet naar een praktisch hanteerbare methode.

Ad 2) Meetmethode

Er is gekozen voor het FACIT-meetsysteem vanwege de eerder genoemde voordelen, zie § 1.6.2.1. Het meetinstrument is terug te vinden in de bijlage IV.

Ad 3) Instellingen

In het FLP-format werd er vanuit gegaan een antwoord te krijgen op de vraag in welke Nederlandse instellingen het onderzoek uitgevoerd gaat worden. Eerder is al aangegeven dat de instellingen pas kunnen overwegen deel te nemen aan het onderzoek, indien er een volledige verantwoorde onderzoeksopzet is. Na afloop van dit project zal daarom het totale verslag opgestuurd worden naar de geïnteresseerde instellingen, zodat de instellingen alvast kunnen nadenken over een eventuele deelname aan het onderzoek volgend jaar.

Ad 4) trainingsprogramma

Binnen deze onderzoeksopzet is gekozen voor een aëroob trainingsprogramma volgens de intervalmethode uitgevoerd met een fietsergometer, zie § 1.6.2.2. Wel moet bij eventuele uitvoering de praktische haalbaarheid van het aangegeven fietsprogramma, Lifefitness cardiovascular assessment 2.2.0, overwogen worden alvorens dit programma toe te kunnen passen.

Tot slot kan teruggekomen worden op de doelstelling zoals die in het FLP-format beschreven is. De doelstelling was tweeledig:

- a) antwoord krijgen op de hoofdvragen en subvragen
- b) een handleiding opstellen voor uitvoering van het onderzoek.

Zoals eerder beschreven is, zijn zowel de antwoorden op de hoofdvragen en subvragen als de handleiding verwerkt in het verslag. Gesteld kan worden dat de doelstelling dus gehaald is. Echter, er zijn tijdens het maken van de onderzoeksopzet een hoop vraagtekens gerezen bij de vraag of het onderzoek uiteindelijk wel praktisch uitvoerbaar zal zijn. In de discussie zal dit nader worden toegelicht.

3.2 Discussie

Bij aanvang van dit project is er door de (voormalig) opdrachtgever en de makers van dit project van uitgegaan dat het onderzoek praktisch haalbaar zou zijn. Het onderzoek zou na afronding van de onderzoeksopzet door een nieuwe groep studenten kunnen worden uitgevoerd. Na afronding van de onderzoeksopzet vragen de makers van de opzet zich af of een praktische uitvoering van het onderzoek volgend jaar mogelijk is. Dit wordt aan de hand van de onderstaande beperkingen toegelicht. De beperkingen zijn onderverdeeld in beperkingen van de onderzoeksopzet (huidig project) en de beperkingen van de praktische uitvoerbaarheid (vervolgproject).

3.2.1 Beperkingen van de onderzoeksopzet

Kennis en ervaring

Ten eerste is tijdens het curriculum fysiotherapie te weinig aandacht besteed aan wetenschappelijk onderzoek om tot een verantwoorde opzet te komen van een dergelijk groot medisch onderzoek. Ten tweede betreft het onderzoek een specifiek onderwerp waarover de makers van de onderzoeksopzet weinig kennis bezaten. Het verslag fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten deel 1 was niet toereikend om dit tekort aan kennis aan te vullen. Om deze kennis toch te verkrijgen is een literatuurstudie verricht die de makers van de onderzoeksopzet niet hadden voorzien. Hierdoor is een groot deel van de aandacht aan de literatuurstudie besteed. Daarnaast is door de grote omvang van deze literatuurstudie de leesbaarheid van het verslag verstoord. Als deze kennis eerder voorhanden was geweest, had er wellicht meer aandacht besteed kunnen worden aan de onderzoeksopzet zelf, waardoor deze misschien op een wetenschappelijk hoger niveau had kunnen liggen. Bovendien was de leesbaarheid van dit verslag beter geweest indien er meer voorkennis was geweest.

Grootte onderzoeksonderwerp

Bij aanvang van de realisatiefase van het afstudeerproject was de probleemstelling te veel omvattend. In de probleemstelling uit het FLP-format werd over beenmergtransplantatiepatiënten en Quality of Life gesproken; deze termen zijn te algemeen. Om tot een concreet onderzoekbare probleemstelling te komen, hebben de makers van dit project de probleemstelling uit het FLP-format moeten specificeren. Om deze probleemstelling te specificeren is er veel verschillende informatie verwerkt. Mits de probleemstelling bij aanvang van dit project specifiek was gesteld, was het mogelijk geweest om gericht naar het onderzoeksontwerp toe te werken.

FLP-format

Het FLP-format is opgezet in een vroeg stadium van het afstudeerproject. In dit stadium hadden de makers nog weinig inzicht in het precieze doel van het onderzoek en de weergave hiervan. Het FLP-format was wat betreft de efficiëntie nauwkeuriger geweest als er bij aanvang van dit project meer informatie beschikbaar was geweest over het onderwerp. Het FLP-format is opgesteld op basis van de informatie die de voormalig opdrachtgever heeft gegeven en op basis van fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten deel 1. Deze informatie bleek later ontoereikend. In dit vroege stadium was er geen mogelijkheid de ontbrekende informatie wel te verkrijgen.

Tijd

Voor de realisatiefase van het project was ongeveer drie maanden tijd beschikbaar. Echter om een dergelijk groot medisch onderzoek op te zetten en om inzicht te krijgen in alle benodigde informatie is veel meer tijd nodig.

Fysiotherapie bij Beenmergtransplantatiepatiënten deel 1

Na het doorlezen van het voorbereidend onderzoek fysiotherapie bij beenmergtransplantatiepatiënten deel 1 was het voor de makers van vervolgoopdracht niet duidelijk wat beenmergtransplantatie, Quality of Life en aërobe training inhielden. Extra werk is noodzakelijk geweest om alsnog deze voorbereidende informatie te verkrijgen en te verwerken. De voorbereidende opdracht en de vervolgoopdracht hadden wellicht beter op elkaar moeten worden afgestemd.

Begeleiding

Voor de begeleiding van dit project waren er een opdrachtgever, een docentbegeleider en een methodisch begeleider aangewezen. Voor zowel de docentbegeleiding als de methodische begeleiding zijn er wisselingen geweest. Dit heeft tot een vertraging van een aantal afspraken geleid met betrekking tot de

opzet en uitvoering van het FLP-format. Daarnaast is er wegens het terugtrekken van de opdrachtgever geen mogelijkheid meer geweest om een beroep te kunnen doen op zijn expertise.

3.2.2 Beperkingen van de praktische uitvoerbaarheid

Populatie

Op grond van literatuur en epidemiologische gegevens (zie bijlage VII) is het niet realistisch te veronderstellen dat volgend jaar in drie maanden tijd een populatie kan worden opgebouwd die nodig is voor een valide en betrouwbaar onderzoek.

Kennis en ervaring

Naar aanleiding van dit project verwachten de makers van de onderzoeksopzet, dat de studenten die volgend jaar het onderzoek zouden moeten gaan uitvoeren niet beschikken over de benodigde wetenschappelijke kennis en ervaring om een dergelijk groot medisch onderzoek te kunnen uitvoeren.

Instellingen

Aan de hand van de reacties van instellingen op de vraag over eventuele deelname aan het project kan gesteld worden dat het erg moeilijk zal zijn om instellingen bereid te vinden, medewerking te verlenen aan de uitvoering van het onderzoek.

Geld

Om de handleiding (FACT-guide) van het meetinstrument voor de Health-Related Quality of Life te verkrijgen dient een bedrag van \$95 overgemaakt te worden naar de uitgevers van het meetinstrument (CORE). Daarnaast moet er rekening gehouden worden met andere onvoorziene kosten.

Toestemming

Om het onderzoek te kunnen uitvoeren dienen de onderzoekers toestemming te krijgen van zowel een Medisch Ethische Toetsingscommissie of de CCMO als de behandelde artsen. Daarnaast moeten patiënten toestemming geven voor deelname aan het onderzoek.

Op basis van bovenstaande conclusies en beperkingen kan er gesteld worden dat de opdrachtgever zich moet afvragen of het wel zinvol is om het gestarte traject volgend jaar voort te zetten. Indien de opdrachtgever besluit het traject door te zetten is het voor de groep studenten die verder gaat met het vervolgproject nuttig de aanbevelingen over te nemen.

3.2.3 Aanbevelingen

Opdrachtgever

Er moeten duidelijke afspraken gemaakt worden met de opdrachtgever omtrent het doel van het vervolgproject. Wellicht is het zinvol een project te besteden aan de praktische uitvoerbaarheid van het onderzoek alvorens het onderzoek daadwerkelijk uit te gaan voeren. De instellingen hebben aangegeven dat er waarschijnlijk een tussenproject nodig is om toestemming te krijgen van een METC of de CCMO. Daarnaast zou het wenselijk zijn dat de opdrachtgever gedurende het gehele project beschikbaar is voor feed-back.

Randvoorwaarden praktische uitvoerbaarheid

Ten eerste dient de vervolggroep dit verslag nauwkeurig te bestuderen. Dit is noodzakelijk voor een goede basiskennis. Ten tweede dient wederom contact opgenomen te worden met de instellingen om het doel van het project uit te leggen. De contacten kunnen zo warm worden gehouden. Ten derde dient contact opgenomen te worden met CORE omtrent de aanvraag van de handleiding (FACT-guide) en toestemming voor het gebruik van het FACIT-meetinstrument. Tot slot moet overwogen worden meetinstrumenten met betrekking tot angst, depressie en bezorgdheid te zoeken.

Bloedbeeld

Bij een eventuele uitvoering van het onderzoek kan parallel aan de meting van de Health Related Quality of Life in overleg met de instellingen het bloedbeeld in kaart worden gebracht. Dit is nodig om uiteindelijk ook een uitspraak te kunnen doen over de relatie tussen het aërobe trainingsprogramma en het bloedbeeld.

Naar aanleiding van de conclusies, beperkingen en aanbevelingen vragen de makers van dit project zich af of de opdracht wel geschikt is voor studenten fysiotherapie. Wellicht zou het beter zijn als de instellingen het onderzoek zouden initiëren en opzetten waarbij studenten fysiotherapie eventueel participeren. Het wetenschappelijk gedeelte van het onderzoek zou moeten worden overgelaten aan mensen die gespecialiseerd zijn in het opzetten van een dergelijk groot medisch onderzoek. Dit zou uiteindelijk kunnen leiden tot een hogere kwaliteit van het onderzoek en daarmee ook tot een hogere relevantie voor de fysiotherapie.