

Bloktoets : **5IBMW Inleiding Biomedische Wetenschappen**  
Datum : 26 september 2014  
Aanvang : 10.00 uur

**Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen  
Het ANDERE deel ingevuld inleveren bij uw surveillant(e)**

**Bij deze toets wordt het volgende artikel uitgereikt: Levinus A. Dieleman en Frank Hoentjen.  
'Beperkte rol voor probiotica bij behandeling van inflammatoir darmlijden'. Ned Tijdsch  
Geneeskd 2012; 156: A5206**

**Het is een gesloten boek tentamen, het gebruik van een rekenmachine is niet toegestaan.**

#### ALGEMENE AANWIJZINGEN:

- Dit tentamen bestaat uit **16** open vragen.
- De beschikbare tijd is **2** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig alvorens uw antwoord te formuleren.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk; vermijd onnodige uitweidingen.
- Voor beantwoording van de vragen eventueel de achterkant van het formulier gebruiken.
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen, het gebruik van een potlood is ongewenst.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.
- Het gebruik van alle audiovisuele en technische hulpmiddelen is niet toegestaan, tenzij expliciet vermeld elders op dit voorblad. Mocht u dergelijke apparatuur toch gebruiken, dan zal dit als fraude worden aangemerkt. Op uw tafel mogen uw studenten- en registratiekaart en los schrijfmateriaal liggen. Etui's moeten van tafel.
- **Lever na afloop het antwoordformulier in. Indien u commentaar heeft op de vragen, verwijzen we u naar de hyperlink die is opgenomen bij uw toetsindeling in uw webdossier t.b.v. het digitaal studentcommentaarformulier voor deze toets.**

VEEL SUCCES!

**LET OP !!**

**ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!**

1

**Vraagstelling (10 punten)**

Probiotica worden veelvuldig ingezet bij de behandeling van chronisch inflammatoir darmlijden (IBD), alhoewel de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor erg mager is. Formuleer een passende vraagstelling voor een studie om de werkzaamheid van probiotica te onderzoeken bij IBD bij mensen.

2

**Onderzoeksvorm (10 punten)**

- a) Wat is de meest geschikte onderzoeksvorm om de vraagstelling van vraag 1 bij mensen te onderzoeken? (4 punten)
- b) Waarom is deze onderzoeksvorm het meest geschikt voor deze vraagstelling? (6 punten)

3

**Variabelen (10 punten)**

Stel je een studie voor waarin je onderzoekt of inname van probiotica (ongespecificeerd) het optreden van een recidief pouchitis kan voorkomen. Daarvoor heb je uit een groep patiënten met colitis ulcerosa waarbij een pouch is aangelegd, 100 patiënten geselecteerd met pouchitis (een specifieke ontsteking van de pouch) en 100 patiënten geselecteerd zonder pouchitis. In beide groepen patiënten heb je gevraagd naar het probioticagebruik het afgelopen jaar en is de ontstekingsactiviteit van de colitis ulcerosa in de status opgezocht. De patiënten zonder pouchitis waren jonger en er zaten iets meer mannen in die groep, dan de patiënten met pouchitis, ook de ziekteduur van de colitis ulcerosa was korter in de groep zonder pouchitis.

- a) Hoe wordt het design van deze studie genoemd? (2 punten)
- b) Teken een schema voor deze studie en geef daarin aan welke variabele(n) er determinant, uitkomst, intermediaire variabele, of confounder zijn. (6 punten)
- c) In vraag b heb je voor een of meer confounders gekozen. Leg uit waarom dit de confounders zijn, in maximaal 5 regels. (2 punten)

4

**Onderzoek in context (10 punten)**

- a) 'In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bleek na 9 maanden dat behandeling met VSL#3 een recidief-pouchitis had voorkomen bij 85% van de patiënten, vergeleken met 0% bij de patiënten in de placebogroep.' Dat is een prachtig resultaat. Maar wat zijn de twee redenen die toepassing van VSL#3 bij pouchitis in de praktijk verhinderen? (6 punten)
- b) Zou het gebruik van VSL#3 bij patiënten met colitis ulcerosa waarbij een pouch is aangelegd kosten-effectief kunnen zijn? Waar hangt dat van af? (4 punten)

5

**Bibliotheek en zoeksystemen (10 punten)**

Zowel PubMed als Google Scholar worden door onderzoekers gebruikt om wetenschappelijke artikelen te vinden. Beide zoeksystemen zijn gratis en doorzoeken peer-reviewed publicaties. Er zijn ook grote verschillen tussen beide zoeksystemen.

- Noem 2 belangrijke verschillen tussen deze zoeksystemen waar onderzoekers zich van bewust moeten zijn (4 punten).
- In PubMed levert een zoekactie met de zoektermen "inflammatoir darmlijden" niets op en in Google Scholar wel. Wat is de reden hiervoor (2 punten)?
- Het artikel van Dieleman et al. is in PubMed te vinden met de MeSH term *Inflammatory Bowel Diseases[MeSH]*. Wat moet je doen om in PubMed alle artikelen over IBD te vinden? Noteer de zoekactie die je daartoe in de PubMed zoekbalk zou moeten plakken (4 punten).

6

**Systemen en modellen (10 punten)**

Omdat probiotica levende organismen zijn, moet de hoeveelheid probiotica in de darmen op een heel andere wijze gemodelleerd worden dan de concentratie van een farmacon.

Probiotica zijn bacteriën die zich vermeerderen door celdeling. Van het simpelst denkbare model voor de hoeveelheid probiotica  $b(t)$  luidt de systeemvergelijking

$$\frac{d}{dt} b(t) = a \cdot b(t)$$

- Leg uit hoe men hieraan komt (6 punten).
- Waarvoor staat de parameter  $a$ , en wat is de eenheid van  $a$  (4 punten)?

7

**Systemen en modellen (10 punten)**

Om te weten hoe het aantal bacteriën zich ontwikkelt moeten we de oplossing van de systeemvergelijking kennen.

- Laat zien dat de oplossing van de systeemvergelijking luidt:  $b(t) = b_0 e^{at}$ . Vul daartoe de oplossing in de systeemvergelijking in om te laten zien dat het klopt (4 punten).
- Wat is de betekenis van  $b_0$  (3 punten)?
- Wat zal volgens deze systeemvergelijking het uiteindelijke aantal bacteriën zijn (3 punten)?

8

**Systemen en modellen (10 punten)**

Het model uit vraag 6 en 7 houdt er geen rekening mee dat er in de darm slechts een eindige hoeveelheid voedsel voor de bacteriën beschikbaar is. De systeemvergelijking van een model dat hier wel rekening mee houdt luidt

$$\frac{d}{dt} b(t) = a(1 - f \cdot b(t))b(t)$$

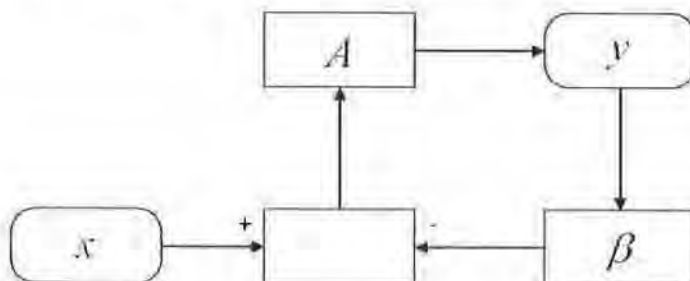
- Is dit model lineair? Verklaar uw antwoord (4 punten).
- Hoe luidt de stationaire oplossing van deze systeemvergelijking (6 punten)?

9

**Systemen en modellen (10 punten)**

Als bacteriën door de darmwand het lichaam binnendringen zal het afweersysteem deze bacteriën bestrijden. Het afweersysteem is hierbij als een regelsysteem op te vatten, waarbij de geregelde grootte het aantal bacteriën binnen het lichaam is (Nota Bene: binnen de darm is nog niet binnen het lichaam).

Hieronder staat het standaardschema van een regelsysteem.



Voor de relatie tussen  $x$  en  $y$  in dit schema geldt  $y = \frac{A}{1 + A\beta} x$

- Wat moet de waarde van de referentie zijn wil het afweersysteem zijn werk goed doen? Verklaar uw antwoord (5 punten).
- Als het afweersysteem slechter werkt betekent dat in bovenstaand schema dat de waarde van  $A$  kleiner wordt. Onder welke voorwaarde blijft het regelsysteem dan toch goed functioneren (5 punten)?

10

**Evidence based medicine (5 punten)**

- Wat is het CONSORT-Statement (2 punten)?
- Waarom vinden organisaties als de Cochrane Collaboration het CONSORT statement belangrijk (3 punten)?

11

**Evidence based medicine (5 punten)**

Het artikel "Beperkte rol voor probiotica bij behandeling van inflammatoir darmlijden" is in het 40e nummer uit 2012 van het tijdschrift Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (156e jaargang) gepubliceerd op bladzijden 1 & 2. Schrijf de referentie uit volgens Vancouver stijl (5 punten).

12

**Determinanten (8 punten)**

Probiotica worden niet als geneesmiddelen beschouwd.

- Welke onbeantwoorde vragen in de paragraaf "adviezen voor de praktijk" uit het commentaar van Dieleman en Hoentjen zullen opgelost worden als probiotica vanaf nu wel als geneesmiddel gezien zouden worden? (3 punten)

Dr. Dieleman en Dr. Hoentjen doen zelf onderzoek naar de rol van probiotica bij darmontstekingen met "germfree" (kiemvrij) ratten. Deze kiemvrije ratten hebben geen enkel micro-organisme in de darm en worden verkregen door ze operatief geboren te laten worden (keizersnede) en vervolgens volledig geïsoleerd van micro-organismen groot te brengen. Kiemvrije dieren moeten in isolatoren worden gehouden en alle benodigde materialen en nutriënten moeten gesteriliseerd worden. Daarnaast zijn de ratten in hun onderzoek genetisch gemodificeerd (transgeen) waardoor ze darmontsteking (colitis) ontwikkelen.

- b) Beargumenteer aan de hand van de begrippen "extrapolatie", "ethische bezwaren" en "fylogenetische afstand" wat u vindt van hun keuze voor dit diemodel. (5 punten)

13

### Determinanten (10 punten)

#### De praktijk



Anne Wipkink, voormalig onderzoeksdiëtist in het Leids Universitair Medisch Centrum, heeft nog steeds een sterke belangstelling voor de ontwikkelingen in de diëtetiek. "In het LUMC adviseerde ik mensen met een pouch al om dagelijks een probioticum met *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) te gebruiken", vertelt Anne. "Vijft bevat deze LGG."

Een pouch wordt aangelegd bij patiënten met erfelijke darmtumoren (polyposis coli) en colitis ulcerosa. Doordat de dunne darm de functie van het colon moet overnemen, treedt er verandering op in de darmflora. Dit verhoogt het risico op ontstekingen van het darmslijmvlies. Om ontstekingen tegen te gaan krijgen mensen antibiotica. Een probioticum kan deze behandeling ondersteunen door kolonisatie van ziekteruwelkers te voorkomen en de endogene darmflora herstellen. Anne Wipkink: "Probiotische melkzuurbacteriën kunnen de ziekte niet genezen, maar wel preventief worden gebruikt om inflammatie te voorkomen. Mensen met een pouch wordt daarom aangeraden om hun leven lang dagelijks een probioticum te gebruiken, bij voorkeur LGG. Er is ook onderzoek gedaan naar VSL#3<sup>®</sup>, een mix van acht gerriesdroogte probiotica en de resultaten zijn vergelijkbaar. LGG is veel goedkoper (0,40 euro per dag) dan VSL#3<sup>®</sup> (5,80 euro per dag) en een hogere prijs betekent niet panzelspreken, een betere kwaliteit. Dit is van belang omdat mensen de kosten niet vergoed krijgen."

- a) Gebruik de tekst hierboven en noem 2 endogene en 2 exogene determinanten van de preventieve werking van probiotica op een ontsteking van het darmslijmvlies bij patiënten met een pouch (4 punten)
- b) Schets in een determinantenmodel de in de tekst van Anne Wipkink gesuggereerde relatie tussen probiotica en ontsteking van het darmslijmvlies bij patiënten met een pouch en geef daarbij precies aan onder welke stappen de verschillende determinanten vallen. (6 punten)

14

### Wetenschapsfilosofie (10 punten)

In het artikel van Dieleman en Hoentjen 'Beperkte rol voor probiotica bij behandeling van inflammatoir darmlijden' staat een paragraaf 'Beperkingen van probiotica'. In de paragraaf worden theoretische en praktische beperkingen naar voren gebracht.

- a) Geef aan welke theoretische beperkingen worden genoemd (5 punten).

b) Volgens Dieleman en Hoentjen "is het niet altijd duidelijk of dit oorzakelijke factoren zijn of dat slechts sprake is van een reflectie van de ontstekingsreductie". Geef aan waarom dat onderscheid relevant is voor het aanwijzen van een mechanisme (5 punten).

15

**Volksgezondheid (2 punten)**

In het NTvG artikel over probiotica wordt een afsluitende aanbeveling gedaan om probiotica te gebruiken ter preventie van recidiverende pouchitis bij patiënten met de ziekte van crohn. Is dit een voorbeeld van primaire, secundaire of tertiaire preventie? Leg uit waarom. (2 punten)

16

**Volksgezondheid (4 punten)**

Nederland behoort tot subtop van Europa als het gaat om preventief gezondheidsbeleid. Noem 4 factoren van gezondheidsbeleid op nationaal niveau die verklaren waarom Nederland redelijk goed presteert. (4 punten)

