

Fontys Paramedische Hogeschool

Opleiding Podotherapie

Diagnostiek van onychomycose: De OSI beoordelingsmethode vs. Laboratoriumonderzoek.

Linda Meulenbroeks

Begeleider: Henk Bronts

Opdrachtgever: Michiel Flipse

- Juni 2016 -

Personalia

Student

- Naam: Linda Meulenbroeks
- Studentnummer: 2180595
- Opleiding: Podotherapie
- Telefoonnummer: 06-26820503
- E-mail adres: l.meulenbroeks@student.fontys.nl

Begeleider

- Naam: Henk Bronts
- Functie: Docent Podotherapie
- Telefoonnummer bedrijf: 088-5406262
- Telefoonnummer mobiel: 06-83990980
- E-mail adres: h.bronts@fontys.nl

Externe opdrachtgever

- Naam: Michiel Flipse
- Functie: Podotherapeut en Orthopedisch Technoloog
- Praktijk: Voetencentrum Flipse
- Telefoonnummer praktijk: 088-0314000
- E-mail adres: michiel@voetencentrumflipse.nl

Samenvatting

Inleiding

Onychomycosis is een veel voorkomende aandoening van de nagel. De ernst van onychomycose kan vastgesteld worden aan de hand het classificatiesysteem Onychomycose Severity Index (OSI).

Onychomycose kan worden gediagnosticeerd door middel van Polymerase Chain Reaction (PCR).

Een PCR apparaat is een nauwkeurig verwarmings- en koelinstrument met daarin buisjes met het DNA-monster en andere ingrediënten die noodzakelijk zijn voor de reactie. Er is nog geen onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van de OSI om de aanwezigheid van onychomycose aan te tonen.

De hoofdvraag van dit onderzoek is dan ook: Welk verband is er tussen de score op de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose, bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose?

Methode

Er zijn 50 proefpersonen geïnccludeerd voor dit onderzoek. Elke nagel met verdenking op onychomycose is door middel van een foto vastgelegd via een standaardopstelling. Tevens is van elke nagel een kweek afgenomen en met behulp van een PCR apparaat de diagnose vastgesteld. Met behulp van het meetinstrument OSI zijn de zichtbare symptomen van onychomycose in kaart gebracht. Dit is gedaan door middel van een berekening waaraan punten werden toegekend. Met deze punten kon de onychomycose worden geclassificeerd.

Resultaten

Uit de data-analyse kwam een Pearson correlatie van 0,414. Bij de toetsing van de correlatie is een p-waarde van 0,001 uitgekomen. Dit betekent dat er een significant zwak verband bestaat tussen de score van de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose.

Conclusie

Er bestaat een zwak verband tussen de score op de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose. Maar omdat het verband zwak is kan de OSI niet ingezet worden als goede indicatie voor het diagnosticeren van onychomycose.

Abstract

Background

Onychomycosis is a common disease of the nail. The severity of onychomycosis can be ascertained by the classification system Onychomycosis Severity Index (OSI). Onychomycosis can be diagnosed by means of Polymerase Chain Reaction (PCR). A PCR device is a precise heating and cooling device containing tubes with a DNA sample for the reaction. No investigation has yet been made as to the usefulness of the OSI to demonstrate the presence of onychomycosis. The main question of this research is: what is the correlation between the score on the OSI and laboratory diagnosis of onychomycosis by nails, where a suspicion of the presence of onychomycosis exists?

Method

This study involved 50 test cases. Each nail with suspected onychomycosis is photographed with a standard setup. A cultivation was made of each nail. With the help of a PCR device a diagnoses can be made. Visible symptoms of onychomycosis can be classified with the help of a measurement instrument OSI allowing a calculation to be made awarding a score. These awarded points give a classification of onychomycosis.

Results

From the data analysis, a Pearson correlation of 0,414 can be made. In reviewing the correlation has come a p-value of 0,001. This means that there is a significant weak correlation between the score of the OSI and the laboratory diagnosis of onychomycosis by nails in which there is a suspicion of the presence of onychomycosis.

Conclusion

There is a weak correlation between the score on the OSI and laboratory diagnosis of onychomycosis. Therefore this weak correlation shows that the OSI is not a good indication for the diagnosis for onychomycosis.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	6
2. Methode	7
2.1 Selectieproces deelnemers	7
2.2 Ethische paragraaf	8
2.3 Meetinstrumenten	8
2.4 Data verzameling en analyse	9
3. Resultaten	10
4. Discussie	11
5. Conclusie	12
Literatuur	13
6. Bijlagen	I
Bijlage 1 Voorwoord en algemene informatiebrief voor de deelnemers van het onderzoek	I
Bijlage 2 Informed Consent	III
Bijlage 3 Geheimhoudingsverklaring	IV
Bijlage 4 Overeenkomst overdracht rechten	V

1. Inleiding

Onychomycosis is een veel voorkomende aandoening van de nagel (1). In het merendeel van de gevallen wordt dit veroorzaakt door dermatofyten. Dit zijn schimmels die keratine aantasten en die daardoor infecties van de huid, haren en nagels kunnen geven (2). Onychomycose heeft een prevalentie van ongeveer 2 tot 13% wereldwijd (1). Ook in Nederland is onychomycose een veel voorkomende infectie (2). Personen met diabetes, perifeer vasculair vaatlijden, roken, HIV, obesitas, immuunsuppressie en ouderdom hebben een vergroot risico om onychomycose op te lopen (3).

Onychomycosis wordt van oudsher behandeld door orale antimycotica, zoals griseofulvine en ketoconazol, die vaak een lage tot matige werkzaamheid opleveren (3, 4). Succesvolle behandeling tegen onychomycose vereist antimycotica op de nagelplaat en het nagelbed. Antimycotica kunnen gepaard gaan met bijwerkingen, zoals misselijkheid, hoofdpijn en overgevoeligheid, die ertoe kunnen leiden dat de patiënten de behandeling staken. De therapie kan gecompliceerd worden door de aanwezigheid van comorbiditeit (3, 4).

Onychomycose wordt in het Radboud UMC te Nijmegen via een laboratoriumonderzoek gediagnosticeerd. In dit laboratoriumonderzoek wordt de schimmel door middel van een kaliumhydroxide (KOH)-preparaat en/of Polymerase Chain Reaction (PCR) diagnostiek aangetoond. (Michiel Flipse, persoonlijke communicatie, 05-04-2016).

De KOH-preparaat is een eenvoudige en snelle methode voor de identificatie van onychomycose. Bij deze methode worden de nagelstukjes geplaatst op een objectglas waarbij 1-2 druppels KOH-oplossing wordt toegevoegd. Vervolgens wordt er een dekglas geplaatst waarna het monster in een vochtige en donkere omgeving gezet wordt voor tenminste 2 uur (5). Een KOH-preparaat lost celwanden en hoornmateriaal op, maar niet de schimmeldraden (6).

Een andere snelle, goedkope en nieuwere methode om onychomycosis te diagnosticeren is PCR (7). Een PCR apparaat is een nauwkeurig verwarm- en koelinstrument waarin buisjes met het DNA-monster en andere ingrediënten die noodzakelijk zijn voor de reactie geplaatst kunnen worden (8). De PCR-reactie bestaat uit drie verschillende stappen (9). De eerste stap is een temperatuursverhoging tot ongeveer 90-95°C waardoor de waterstofbruggen tussen de DNA-strengen verbroken worden. Vervolgens worden er primers toegevoegd, die complementair zijn aan het eerste stukje van het te kopiëren DNA. Daarna wordt temperatuur verlaagd, zodat nieuwe waterstofbruggen gevormd kunnen worden. Het enzym DNA-polymerase vormt vanaf de primers een nieuw stuk DNA-streng, complementair aan de gesplitste strengen. De nucleotiden volgorde vanaf de primer zijn nu verdubbeld. Door de drie stappen meerdere malen te herhalen, wordt een specifiek stuk DNA zeer vaak vermenigvuldigd (9). Hierna kan objectief worden aangetoond of er DNA van onychomycose aanwezig is. Daarnaast kan er bepaald worden om welke soort schimmel het betreft (7).

Er zijn echter ook klinische methoden om de ernst van een onychomycose vast te stellen. Een van deze methoden is de Onychomycose Severity Index (OSI). Door middel van het meetinstrument OSI kan er met zichtbare symptomen van onychomycose een berekening worden uitgevoerd waaraan

punten worden toegekend. Aan de hand van deze punten kan de onychomycose worden geclassificeerd (1).

In eerder onderzoek is al aangetoond dat de OSI een betrouwbare methode is wanneer deze uitgevoerd wordt door ervaren dermatologen, beginnende dermatologen en studenten (1).

Echter is er nog geen onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van de OSI om de aanwezigheid van onychomycose aan te tonen. De OSI zal namelijk bij andere nagelaandoeningen zoals psoriasis ook een uitslag geven (1). Wanneer de uitslag van de OSI te relateren is aan de werkelijke aanwezigheid van onychomycose, dan zou dit een goed alternatief voor laboratoriumonderzoek kunnen zijn.

Wanneer laboratoriumonderzoek niet nodig is spaart deze methode zowel tijd als geld uit voor de patiënt. De podotherapeut kan de OSI namelijk zelf uitvoeren, terwijl het laboratoriumonderzoek door een gespecialiseerd laborant moet worden uitgevoerd.

De hoofdvraag van dit onderzoek is dan ook: Welk verband is er tussen de score op de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose, bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose?

2. Methode

Dit onderzoek maakte deel uit van een groter onderzoek, waarbij ook nog gekeken is naar de effectiviteit van twee vormen van laserbehandeling tegen onychomycose. Om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te kunnen beantwoorden is er gekozen voor kwantitatief onderzoek. In dit onderzoek is gekeken naar het verband tussen de uitslag van de OSI en de aanwezigheid van onychomycose, welke is vastgesteld door middel van laboratoriumonderzoek.

2.1 Selectieproces deelnemers

Er zijn 50 proefpersonen geïnccludeerd voor het onderzoek. Deze proefpersonen zijn geworven door middel van een oproep in een plaatselijke krant in de omgeving Elst. De proefpersonen werden uitgenodigd voor het onderzoek in de praktijk 'Voetencentrum Flipse' te Elst. Voorafgaand aan het onderzoek kregen zij een informatiebrief over het onderzoek. Zij dienden te voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria die in tabel 1 zijn opgesteld.

Tabel 1 in- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Verdenking van schimmelinfectie in de halluxnagel	Reeds gediagnosticeerde nagelafwijkingen
Leeftijd 30+	Leeftijd boven de 70 jaar

2.2 Ethische paragraaf

- De proefpersonen die meededen aan het onderzoek, werden op de hoogte gebracht door middel van een informatiebrief (zie bijlage 1). Hierin stond kort beschreven wat het onderzoek inhield.
- Tevens hebben alle proefpersonen een toestemmingsverklaring ten aanzien van het onderzoek, ofwel de informed consent, ondertekend. De informed consent is te vinden in bijlage 2.
- Dit onderzoek betrof een niet WMO plichtig onderzoek volgens de Fontys Ethische Commissie.
- Er is een geheimhoudingverklaring ondertekend door een vertegenwoordiger van de Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven en de student, zie bijlage 3.
- In bijlage 4 zit de overeenkomst overdracht rechten, die getekend is door Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven en de student.

2.3 Meetinstrumenten

De nagels zijn ingedeeld in verschillende gradaties waarin de onychomycose verkeerd. Een veel gebruikt classificatiesysteem is de Onychomycosis Severity Index (OSI). Door middel van het meetinstrument OSI kan er aan de hand van zichtbare symptomen van onychomycose een berekening worden uitgevoerd waaraan punten worden toegekend. Met deze punten kan de onychomycose geclassificeerd worden. In tabel 2 is de puntberekening te zien.

Tabel 2 Onychomycosis Severity Index (OSI) (1)

Table 2. Onychomycosis Severity Index^a

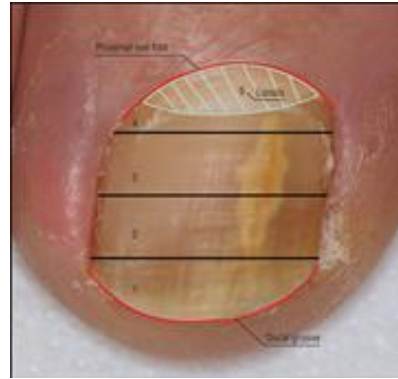
Area of Involvement		Proximity of Disease to Matrix		Presence of Dermatophytoma or Subungual Hyperkeratosis > 2 mm	
Affected Nail, %	No. of Points	Amount of Involvement From Distal Edge	No. of Points	Present	No. of Points
0	0	< ¼	1	No	0
1-10	1	¼ - ½	2	Yes	10
11-25	2	½ - ¾	3		
26-50	3	> ¾	4		
51-75	4	Matrix involvement	5		
76-100	5				

^a The Onychomycosis Severity Index is calculated as follows: the score for area involvement is multiplied by the score for the proximity of disease of the matrix, and 10 points are added for the presence of a dermatophytoma or subungual hyperkeratosis of greater than 2 mm. A cumulative score of 0 indicates cured, 1 through 5, mild onychomycosis; 6 through 15, moderate onychomycosis; and 16 through 35, severe onychomycosis.

Om de nagel met onychomycose te beoordelen moet de score van het aangedane gebied (linker kolom in tabel 2 en overzichtelijk gemaakt in tabel 3) worden vermenigvuldigd met de score van de nabijheid van de onychomycose tot de nagelmatrix (middelste kolom in tabel 2, ook te zien in figuur 1) (1). Er kunnen nog 10 extra punten gescoord worden als er dermatophytoma (in de lengterichting lange streep), of meer dan 2 mm subunguale hyperkeratose (verdikking van het stratum corneum als reactie op de schimmelinfectie) aanwezig is. Bij een combinatie van deze twee symptomen, wordt er eenmalig 10 punten berekend (1).

Tabel 3 Schaalverdeling aangedane gebied

Punten voor percentage aangedane gebied	
0 punten	Geen aangedaan gebied
1 punt	1% tot 10% aangedaan
2 punten	11% tot 25%
3 punten	26% tot 50%
4 punten	51% tot 75%
5 punten	76% tot 100%



Figuur 1 Dichtheid nagelmatrix (1)

Een voorbeeld:

In figuur 1 is de nabijheid van de onychomycose tot aan de rand van de matrix en krijgt dan een score van 4 punten. Het percentage van het aangedane gebied krijgt 2 punten (11-25%), zie tabel 3. In figuur 1 is er niet meer dan 2 mm subunguale hyperkeratose aanwezig, maar dermatophytoma is wel aanwezig. Hiervoor wordt dan 10 punten voor gerekend. De eindberekening is dan; $4 \times 2 + 10 = 18$. De uitkomst van de berekening wordt volgens een schaalverdeling geclassificeerd (zie tabel 4). In dit geval valt deze nagel onder de classificatie ernstig (1).

Tabel 4 Schaalverdeling classificatie

Berekening punten	Classificatie
< 5 punten	Mild
6 – 15 punten	Matig
16 – 35 punten	Ernstig

2.4 Data verzameling en analyse

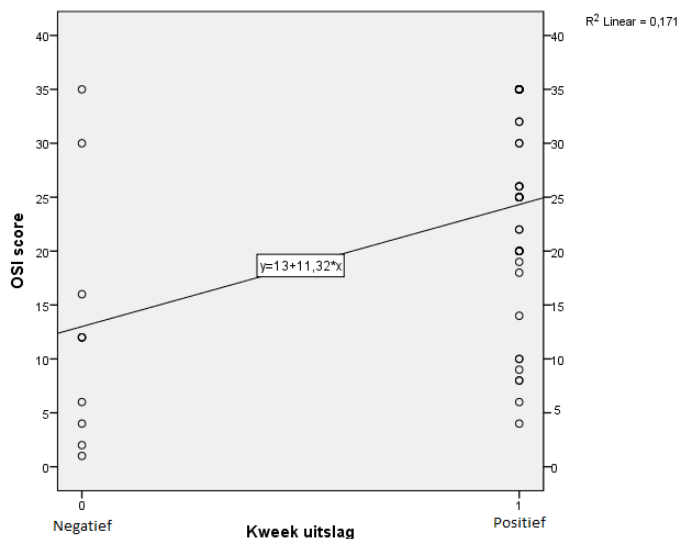
Voorafgaand aan de behandeling werd er een kweek van de schimmel genomen om vast te stellen of het daadwerkelijk om onychomycose ging. Dit kweekonderzoek is uitgevoerd in het Radboud UMC te Nijmegen. Tevens werd er een foto van de nagel gemaakt, via een standaardopstelling, zodat elke foto van de nagel onder dezelfde hoek werd gefotografeerd. Vervolgens kwam er een uitslag van de kweek; wel of geen onychomycose. Aan de hand van de foto's werden de nagels beoordeeld volgens de OSI methodiek. Al deze gegevens werden ingevoerd in SPSS. Het verband tussen de OSI en de laboratoriumonderzoek werd berekend met behulp van een punt-biseriële correlatietest. De punt-biseriële correlatietest is uitgevoerd door middel van de Pearson correlatietest. Als er een significante en sterke correlatie tussen de OSI en de uitkomst van de laboratoriumonderzoek (als gouden standaard) aangetoond is, werd bij verschillende scores van de OSI als afkappunt, de specificiteit en sensitiviteit van de OSI berekend.

3. Resultaten

In de datamatrix zijn 57 proefpersonen opgenomen, variërend in leeftijd en geslacht, met verschillende OSI scores en kweekuitslagen. In de methode wordt omschreven dat er 50 proefpersonen geïncubeerd zijn, echter zijn dit er 57 geworden. De data-analyse wees aan dat er een zwak ($r = 0,414$), maar significant ($p = 0,001$) verband is tussen de score van de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose.

In het onderzoek waren 10 negatieve uitslagen en 47 positieve uitslagen van het kweekonderzoek. De proefpersonen met negatieve kweekuitslagen scoorde een minimum van 1 punt met de OSI score en een maximum van 35 punten. De gemiddelde score van de OSI was 13 punten. De proefpersonen met positieve uitslagen scoorde een minimum van 4 punten met de OSI score en een maximum van 35 punten. De gemiddelde score van de OSI was 25 punten. Dit is te zien in figuur 2 en 3.

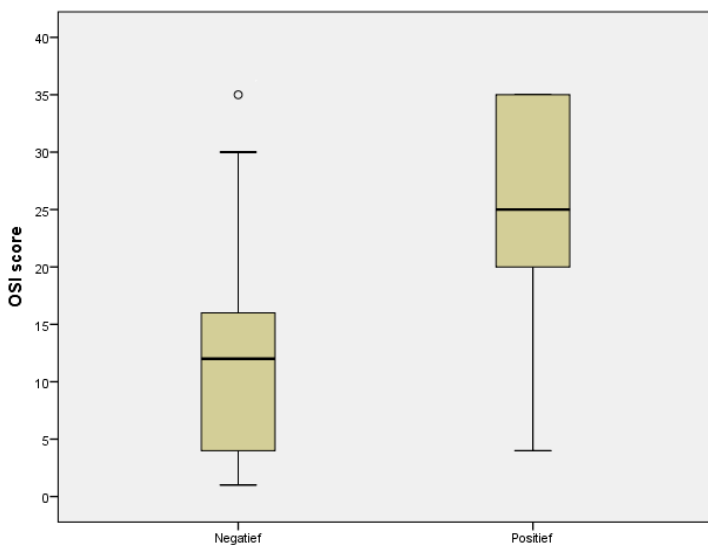
De sensitiviteit en de specificiteit zijn berekend met als afkappunt tussen de 17 en 18. De sensitiviteit is 85% en de specificiteit is 80%.



Figuur 2 simple scatterplot

Tabel 5 correlatiecoëfficiënt

r	sterkte
±0.81 tot ±1.00	sterk
±0.61 tot ±0.80	matig
±0.41 tot ±0.60	zwak
±0.21 tot ±0.40	zeer zwak
±0.00 tot ±0.20	geen verband



Figuur 3 boxplot

4. Discussie

Dit onderzoek bestudeert het verband tussen de score van de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose. Uit de data-analyse is gebleken dat het gevonden verband een zwak ($r = 0,414$) maar significant ($p = 0,001$) verband is. Het zwakke verband is wellicht te verklaren doordat de onderzoekspopulatie maar uit 57 personen bestond. Daarvan waren er maar 10 personen waarbij geen onychomycose is vastgesteld. Wanneer het onderzoek uitgebreid wordt met meer proefpersonen, bestaat de kans dat er meer negatieve of positieve kweekuitslagen uit het onderzoek naar voren komen. Dit zou kunnen aantonen dat het verband tussen de OSI en de laboratoriumdiagnostiek juist sterker aangetoond kan worden of er kan met meer zekerheid worden vastgesteld dat er een zwak verband blijft bestaan tussen de score van de OSI en de laboratoriumdiagnostiek.

Uit de data is ook gebleken dat de sensitiviteit 85% en de specificiteit 80% is. Er is gekozen voor een afkappunt tussen de 17 en 18, omdat dit het beste balans geeft tussen de sensitiviteit en de specificiteit. Hoe hoger de sensitiviteit van een test, hoe groter de kans dat iemand die waarschijnlijk de ziekte heeft, een positieve testuitslag krijgt (10). Aangezien de sensitiviteit 85% is, kan er vanuit gegaan worden dat hoe hoger de OSI score is, er een grotere kans bestaat op onychomycose. Echter is het niet zeker dat de sensitiviteit deze waarde blijft houden als er meer personen worden onderzocht. Ook is het een zwak verband en kan er bij een hoge OSI score niet geconcludeerd worden dat er daadwerkelijk sprake is van onychomycose. Dit geldt hetzelfde als bij de specificiteit.

Voor de praktijk betekent dit dat de OSI methode geen goede indicatie is voor het diagnosticeren van onychomycose op basis van klinisch beeld. Echter blijkt wel dat hoe hoger de OSI score is, er een grotere kans bestaat op onychomycose. Doordat dit verband zwak is, kan er bij een hoge OSI score niet geconcludeerd worden dat er daadwerkelijk sprake is van onychomycose.

Aangezien er nog geen onderzoek gedaan is naar de bruikbaarheid van de OSI om de aanwezigheid van onychomycose aan te tonen, bestaat er geen referentiekader. Wel is er onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van de OSI score voor de ernst van onychomycose. In eerder onderzoek is al aangetoond dat de OSI een betrouwbare methode is wanneer deze uitgevoerd wordt door ervaren dermatologen, beginnende dermatologen en studenten (1). Er kan geconcludeerd worden dat de OSI classificatie een betrouwbare methode is om de ernst van onychomycose te classificeren.

De kweek is door middel van een PCR apparaat gediagnosticeerd in het Radboud UMC te Nijmegen. Dit is een snelle, goedkope en nieuwere methode om onychomycose te diagnosticeren (7). Er kan dus van uitgegaan worden dat de diagnostiek van onychomycose goed is uitgevoerd.

Een positief punt van dit onderzoek is dat de foto's van de nagels, allemaal onder dezelfde hoek, via een standaardopstelling, genomen zijn. Door deze methodiek zijn alle foto's identiek aan elkaar met dezelfde kwaliteit. Een ander sterk punt van dit onderzoek is dat er nog geen verdere onderzoek gedaan is naar de bruikbaarheid van de OSI om de aanwezigheid van onychomycose aan te tonen.

Een negatief punt van dit onderzoek is dat de dikte van de nagel, oftewel de subunguale hyperkeratose, geschat is. Het is belangrijk dat alleen de opeenhoping van zachte, gele keratine gemeten wordt en niet de nagelplaat zelf. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat de uitkomst van de berekening van de OSI score niet geheel juist is. In het artikel van Carney et al. (1) waarin de OSI methode geïntroduceerd en uitgelegd wordt, wordt niet aangegeven hoe dat de subunguale hyperkeratose is gemeten.

Een ander negatief punt van dit onderzoek is dat er niet veel proefpersonen aan het onderzoek hebben deelgenomen. Hierdoor zijn er relatief weinig negatieve kweekuitslagen uit voortgekomen, waardoor de data niet goed met elkaar vergeleken kon worden. Het laatste negatieve punt van dit onderzoek is dat de OSI score door één persoon is vastgesteld. Hierdoor kan het zijn dat de OSI score niet geheel juist is doordat de nagel verkeerd is geïnterpreteerd.

Een suggestie voor vervolgonderzoek zou kunnen zijn om het onderzoek groter aan te pakken met meer proefpersonen. Dit omdat er dan meer kweekuitslagen komen en wellicht ook meer negatieve uitslagen. Hierdoor zal het onderzoek dan ook beter en betrouwbaarder worden. Een andere suggestie voor vervolgonderzoek is dat de kweek van onychomycose op verschillende manieren wordt gediagnosticeerd. Dit kan worden gedaan door middel van een KOH-preparaat, de PCR-diagnostiek, histologisch onderzoek en Periodic Acid-Schiff (PAS) reactie (11). Hierdoor is er geen twijfel mogelijk over de uitslag van de kweek waardoor het onderzoek betrouwbaarder wordt.

Nog een andere suggestie voor vervolgonderzoek is dat de dikte van de nagel, oftewel de subunguale hyperkeratose, met een valide meetinstrument gemeten wordt. Hierdoor wordt de subunguale hyperkeratose betrouwbaarder vastgesteld, waardoor er geen fout in de uiteindelijke OSI score zal komen.

Een laatste suggestie voor vervolgonderzoek is dat meerdere personen de nagels beoordelen door middel van de OSI score. Hierdoor wordt de OSI score objectiever.

5. Conclusie

In dit onderzoek is nader gekeken naar het verband tussen de score van de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose, bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose. Uit de resultaten is gebleken dat er een zwak verband bestaat tussen de score van de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose. Echter blijkt wel dat hoe hoger de OSI score is, er een grotere kans bestaat op onychomycose. Doordat dit verband zwak is kan de OSI methode niet ingezet worden als goede indicatie voor het diagnosticeren van onychomycose. Laboratoriumonderzoek is nog altijd nodig voor het diagnosticeren van onychomycose.

Uit de literatuur blijkt dat de OSI bij reeds gediagnosticeerde onychomycose wel betrouwbaar is in het classificeren van de ernst van de onychomycose.

Literatuur

1. Carney C, Tosti A, Elewski B, Scher R. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Area Severity Index Score (OASIS). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):AB92-AB.
2. Toonstra J, Groot ACd. Nagelaandoeningen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2010.
3. Gupta A, Simpson F. Device-based therapies for onychomycosis treatment. *Skin therapy letter*. 2012;17(9):4.
4. Pajaziti L, Vasili E. Treatment of Onychomycosis - a Clinical Study. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2015;69(3):173-6.
5. Tchernev G, Penev PK, Nenoff P, Zisova LG, Cardoso JC, Taneva T, et al. Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013;163(1):1-12.
6. Mekkers JR. KOH-preparaat 2012 [05-04-2016]. Available from: <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ktxt/KOH-preparaat.htm>.
7. Litz CE, Cavagnolo RZ. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis: a large, single-institute study. *The British journal of dermatology*. 2010;163(3):511.
8. Wiersema I. Polymerase Chain Reaction [07-04-2016]. Available from: <http://www.microbiologie.info/PCR.html>.
9. Brouns M. PCR [07-04-2016]. Available from: <http://www.allesoverdna.nl/woordenboek/pcr.html>.
10. Wikipedia. Sensitiviteit en specificiteit 2016 [updated 25-04-2016 02-06-2016]. Available from: https://nl.wikipedia.org/wiki/Sensitiviteit_en_specificiteit.
11. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis - epidemiology, diagnosis and management. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2008;26(2):108-16.

6. Bijlagen

Bijlage 1 Voorwoord en algemene informatiebrief voor de deelnemers van het onderzoek



Voorwoord en informatiebrief

Geachte heer/mevrouw,

Ik vraag u vriendelijk om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek, naar de laserbehandeling voor onychomycose (schimmelnagel). U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees daarom de algemene informatiebrief rustig door. Bespreek het eventueel met partner, vrienden of familie. U kunt ook terecht bij een onafhankelijke persoon, die veel weet van het onderzoek.

Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker. Hieronder vindt u haar contactgegevens.

Met vriendelijke groet,

Linda Meulenbroeks

06-26820503

Diagnostiek van onychomycose: De OSI beoordelingsmethode vs. Laboratoriumonderzoek.

Wat is het doel van het onderzoek?

Het doel van dit onderzoek is om te kijken of er een verband is tussen de score op de Onychomycose Severity Index (OSI) en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose, bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose.

Welke behandeling wordt onderzocht?

Dit onderzoek is een deel van een groter onderzoek. De nagels met verdenking op onychomycose (schimmelnagel) wordt onderzocht of er een verband is tussen de score van het meetinstrument OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose. Later zal Michiel Flipse de handmatige laserbehandeling en de geautomatiseerde laserbehandeling onderzoeken.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek wordt uitgevoerd in het podotherapeutische praktijk 'Voetencentrum Flipse' te Elst. Er zal eerst een kweek van de nagel gemaakt worden om te kijken of dat er schimmel aanwezig is. Dit ga

ik dan verder onderzoeken (zie doel). Verder zal Michiel Flipse de laserbehandelingen uitvoeren. U krijgt dan een laserbehandeling toegewezen. Dit kan de handmatige behandeling, of de geautomatiseerde behandeling zijn.

Wat zijn mogelijk voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Een voordeel aan dit onderzoek kan zijn dat de laserbehandeling voor de schimmelnagel het gewenste effect heeft. Dit betekent dat na de behandelingen de schimmelnagel verbetering laat zien. Er zijn geen nadelen aan dit onderzoek.

Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u deelneemt aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen, u hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en stoppen met het onderzoek.

Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Na het onderzoek zullen alle gegevens uit het onderzoek worden verzameld en zal deze geanalyseerd worden. Mocht u na het onderzoek de resultaten willen inzien, dan kunt u uw contactgegevens doorgeven aan de onderzoeker.

Wat gebeurt er met uw gegevens?

Fontys Paramedische Hogescholen Podotherapie en Voetencentrum Flipse zijn verplicht om uw onderzoeksgegevens 15 jaar te bewaren. Daarvoor geeft u toestemming als u meedoet aan dit onderzoek. Als u dat niet wilt, kan u niet meedoen aan dit onderzoek.

Zijn er extra kosten/ is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

De behandeling van het onderzoek zal gratis zijn. Echter wordt er wel een kweek van de schimmel gemaakt. Dit zal door de basisverzekering vergoed worden, als de eigenrisico al betaald is. Is dit niet het geval? Dan zullen de kosten van de kweek ongeveer €35,- zijn.

Welke medisch- ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?

Dit onderzoek is voorgelegd aan de Fontys ethische commissie en is niet Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) plichtig bevonden.

Wilt u verder nog iets weten?

Wilt u graag een onafhankelijk advies over dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij een onafhankelijke deskundige. Hieronder kunt u zijn gegevens vinden.

Dhr. Drs. H.M. Bronts

Docent Fontys Paramedische Hogeschool

Te bereiken via het algemene nummer 088-5406262

Bijlage 2 Informed Consent



Informed Consent/ toestemmingsformulier

Diagnostiek van onychomycose: De OSI beoordelingsmethode vs. Laboratoriumonderzoek.

Ik heb de informatiebrief voor de proefpersoon gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord.

Ik neem geheel vrijwillig deel aan het onderzoek en weet dat ik op elk moment kan stoppen met het onderzoek, zonder opgave van redenen.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, ten aanzien van het onderzoek.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

Hierbij verklaar ik dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum: ____ / ____ / ____

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker:

Handtekening:

Datum: ____ / ____ / ____

Bijlage 3 Geheimhoudingsverklaring



Geheimhoudingsverklaring

Naam: Linda Meulenbroeks

Studentnr°: 2180595

Titel:

Welk verband is er tussen de score op de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose, bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose?

Inhoud (omschrijving):

In dit onderzoek ga ik onderzoeken of er een verband is tussen de score op de OSI en de laboratoriumdiagnostiek van onychomycose, bij nagels waarbij er een verdenking is op de aanwezigheid van onychomycose.

1. Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven verbindt zich door ondertekening van deze verklaring, informatie met betrekking tot de verstrekte gegevens en uit onderzoek verkregen resultaten waarvan in het kader van bovengenoemd project praktijkgericht onderzoek kennis wordt genomen en waarvan bekend is of redelijkerwijs begrepen kan worden dat dit als geheim of vertrouwelijk wordt beschouwd, strikt geheim te houden.
2. Tevens geldt deze geheimhoudingsverplichting voor de werknemers van Fontys Paramedische Hogeschool, evenals voor anderen die op enigerlei wijze uit hoofde van hun functie toegang hebben of kennis nemen van bedoelde informatie.
3. Bovenstaande laat onverlet dat de student het project praktijkgericht onderzoek kan uitvoeren volgens geldende voorschriften en regels.

Student:

Naam: Linda Meulenbroeks

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Meulenbroeks", with a stylized flourish at the end.

(handtekening) Datum: 16/03/2016

Begeleider:

Naam: Henk Bronts

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Bronts", with a large, sweeping flourish.

(handtekening) Datum: 30/05/2016

PGO-coördinator: voor ontvangst

Naam: _____

(handtekening) Datum: __/__/____

Bijlage 4 Overeenkomst overdracht rechten



OVEREENKOMST

houdende overdracht van rechten en de plicht tot
overdracht/retournering van data, software en andere middelen

Ondergetekenden:

1. Mevrouw Linda Wilhelmina Antoinette Meulenbroeks, woonachtig te 5694 CR, Son en Breugel aan de Thorbeckelaan 20, hierna aan te duiden als **"Student"**

en

2. Stichting Fontys h.o.d.n. Fontys Hogescholen, Rachelsmolen 1, 5612 MA Eindhoven, hierna **"Fontys"**

CONSIDERANS

- A. Student studeert aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven en heeft in het kader van zijn/haar studie, al dan niet tezamen met derden en/of in opdracht van derden, (diverse) activiteiten verricht, of zal deze nog verrichten, in het kader van onderzoeken die onder supervisie staan van het lectoraat van Fontys Paramedische Hogeschool. Voornoemde activiteiten zullen hierna worden aangeduid als **"Lectoraat Studieactiviteiten"**. Ten tijde van ondertekening van deze verklaring superviseert het lectoraat van Fontys Paramedische Hogeschool in ieder geval de onderzoeken die zijn opgesomd in bijlage 1, maar deze opsomming is niet uitputtend en kan in de toekomst veranderen.
- B. Het is voor Fontys Paramedische Hogeschool van essentieel belang dat (uitwerkingen van) de Lectoraat Studieactiviteiten ongehinderd en zonder enige beperking verder kunnen worden ontwikkeld en toegepast door Fontys Paramedische Hogeschool en/of voor onderwijs van andere studenten kunnen worden gebruikt. Fontys wil in ieder geval – maar niet uitsluitend – (uitwerkingen van) de Lectoraat Studieactiviteiten (i) kunnen delen met en/of over te dragen aan derden, (ii) op eigen naam kunnen publiceren, waarbij Student mogelijk als co-auteur kan worden vernoemd mits dit gezien de omstandigheden redelijk is, (iii) kunnen gebruiken als basis voor nieuwe onderzoeksprojecten.

- C. Als op (uitwerkingen van) Lectoraat Studietoelichtingen intellectuele eigendomsrechten (komen te) rusten en/of daaraan verwante aanspraken van Student, wensende partijen – het onder (B) genoemde in aanmerking nemende – dat Fontys Paramedische Hogeschool de enige rechthebbende ten aanzien van deze rechten en aanspraken is. Student wenst dan ook al zijn/haar huidige en toekomstige intellectuele eigendomsrechten alsook daaraan verwante aanspraken met betrekking tot (uitwerkingen van) de Lectoraat Studietoelichtingen aan Fontys over te dragen, onder de hierna te noemen voorwaarden;
- D. Student wenst voorts de verplichting op zich te nemen – wederom het onder (B) genoemde in aanmerking nemende – om alle door hem/haar in het kader van (uitwerkingen van) de Lectoraat Studietoelichtingen door hem/haar verzamelde data aan Fontys over te dragen en geen kopieën daarvan te bewaren, en eveneens alle in het kader van (uitwerkingen van) de Lectoraat Studietoelichtingen aan hem/haar door Fontys verstrekte eerder verzamelde data, software en/of andere middelen, zoals meet- en testapparatuur, aan Fontys te retourneren zonder kopieën daarvan te bewaren, dit alles onder de hierna te noemen voorwaarden.

KOMEN OVEREEN ALS VOLGT

1. Overdracht intellectuele eigendomsrechten

1.1 Student draagt hierbij over aan Fontys Paramedische Hogeschool al zijn/haar huidige en toekomstige intellectuele eigendomsrechten en aanverwante aanspraken met betrekking tot (uitwerkingen van) de Lectoraat Studietoelichtingen, voor de volledige duur van die rechten.

1.2 Onder intellectuele eigendomsrechten en/of daaraan verwante aanspraken wordt tenminste – maar niet uitsluitend – verstaan het auteursrecht, het databankenrecht, het octrooirecht, het merkenrecht, het handelsnamenrecht, het tekeningen- en modellenrecht, het kwekersrecht, bescherming van knowhow en bescherming tegen oneerlijke mededinging.

1.3 De in 1.1 omschreven overdracht is onbeperkt. Zodoende omvat de overdracht alle aan de overgedragen rechten en aanspraken verbonden bevoegdheden, en geldt de overdracht voor alle landen ter wereld.

1.4 Voor zover enige nationale wetgeving enige nadere medewerking van Student vereist voor de overdracht genoemd onder 1.1, zal Student deze medewerking op eerste verzoek van Fontys Paramedische Hogeschool onmiddellijk en zonder enig voorbehoud verlenen.

1.5 Fontys aanvaardt de in 1.1 omschreven overdracht.

2. Afstand van persoonlijkheidsrechten

2.1 Voor zover toegestaan onder artikel 25 Auteurswet, en andere eventueel toepasselijke nationale wetgeving, doet Student afstand van zijn/haar persoonlijkheidsrechten, waaronder begrepen – maar niet uitsluitend – het recht op vermelding van de naam van Student en het recht zich te verzetten tegen wijzigen van (uitwerkingen van) de Lectoraat Studieactiviteiten. Indien en voor zover aan Student onder enige nationale wetgeving een beroep toekomt op persoonlijkheidsrechten ondanks het bovenstaande, zal Student zich niet op onredelijke gronden op deze persoonlijkheidsrechten beroepen.

2.2 In afwijking van hetgeen in 2.1 is bepaald kan Fontys Paramedische Hogeschool besluiten de naam van Student wel te vermelden als dit gezien de omvang van zijn/haar bijdrage en werkzaamheden redelijk is.

3. Vergoeding

Student gaat ermee akkoord dat hij/zij geen vergoeding voor de in deze verklaring omschreven rechtenoverdracht en -afstand van Fontys zal ontvangen.

4. Garantie ten aanzien van intellectuele eigendomsrechten

Student verklaart bevoegd te zijn tot de overdracht en afstand, en verklaart geen licentie(s) tot enigerlei wijze van gebruik van (uitwerkingen van) de Lectoraat Studieactiviteiten aan enige derde(n) te hebben verleend of in de toekomst te zullen verlenen. Student vrijwaart Fontys voor iedere aanspraak van derden in dit kader.

5. Plicht tot overdracht/retournering van data, software en andere middelen

5.1 Op het moment dat Student niet langer Lectoraat Studieactiviteiten verricht en/of niet langer student van Fontys is, verplicht Student zich tot overdracht aan Fontys van alle in het kader van (uitwerkingen van) de Lectoraat Studieactiviteiten door hem/haar verzamelde data, in de ruimste zin van het woord, daaronder begrepen – maar niet uitsluitend – onderzoeken en onderzoeksresultaten, tussentijdse notities, documenten, afbeeldingen, tekeningen, modellen, prototypes, specificaties, productiemethoden, procesbeschrijvingen en techniekbeschrijvingen.

5.2 Student garandeert op geen enkele wijze, in welke vorm dan ook, kopieën van de in 5.1 bedoelde data bewaard te hebben.

5.3 Student verplicht zich om aan Fontys te retourneren alle in het kader van de Lectoraat Studieactiviteiten aan hem/haar door Fontys verstrekte data, software en/of andere middelen, en garandeert op geen enkele wijze, in welke vorm dan ook, kopieën van de verstrekte software en/of andere middelen bewaard te hebben.

5.4 Student gaat ermee akkoord dat indien hij in strijd met de verplichtingen en garanties genoemd onder 5.1 tot en met 5.3 handelt en/of gehandeld blijkt te hebben, (a) hij/zij aansprakelijk is voor alle schade die Fontys hierdoor heeft geleden en/of nog zal lijden, en (b) dat dit als fraude kwalificeert en Fontys daaraan passende sancties mag verbinden. De door Fontys op te leggen sancties kunnen onder meer bestaan uit het niet toekennen van studiepunten, het tijdelijk uitsluiten van Ondergetekende van deelname aan examens, maar ook uit het definitief uitschrijven van Ondergetekende als student van Fontys.

6. Afstand

Student doet afstand van het recht op ontbinding van deze overeenkomst.

7. Overig

7.1 Voor zover deze overeenkomst afwijkt van het studentenstatuut geldt dat deze overeenkomst voor gaat.

7.2 Deze overeenkomst wordt beheerst door Nederlands recht. Alle uit deze verklaring voortvloeiende geschillen zullen worden voorgelegd aan de bevoegde rechter te Amsterdam.

Student:

Naam: Linda Meulenbroeks



(handtekening)

Datum: 25/05/2016

Plaats: Son en Breugel

Stichting Fontys

h.o.d.n. Fontys Hogescholen

begeleider:

Naam: _____

(handtekening)

Datum: __/__/____

Plaats: _____