

# Effectiviteitsonderzoek in de huisartspraktijk

## 1. Niet-gerandomiseerd onderzoek

J. A. KNOTTNERUS EN H. C. W. DE VET

---

In dit eerste artikel worden de mogelijkheden en beperkingen besproken van casus-studies, patiëntenseries en prospectieve interventiestudies met en zonder controlegroep. Gezien wordt op het gevaar van vertekening door spontane veranderingen in de tijd, onvergelykbaarheid van groepen – onder meer door 'confounding by indication' en selectieve uitval – en onvergelykbaarheid van observatieprocedures.

---

### Casus-studies

Regelmatig verschijnen er publikaties in de vakpers, waarin de effectiviteit van een bepaalde behandeling wordt geëvalueerd naar aanleiding of op grond van één of enkele casus. Hierdoor kan klinische ervaring snel en eenvoudig worden meegedeeld en uitgewisseld.

Bedoeld of onbedoeld kan deze casuïstiek gaan functioneren als 'bewijsmateriaal' in plaats van als 'illustratie'. Als bewijsmateriaal is individuele casuïstiek slechts in zeer beperkte mate bruikbaar. Alleen als in korte tijd dramatische effecten worden bereikt, die vooraf ondenkbaar waren (waarop dus de a priori kans erg laag was), kan er sprake zijn van overtuigingskracht.<sup>4</sup> Te denken valt aan de genezing van een patiënt van een voordien fatale ziekte, zoals AIDS. Een casuïstische benadering is bovendien aanvaardbaar als het om zeer zeldzame gezondheidsproblemen gaat, die zich niet lenen voor bestudering in een groots opgezet onderzoek met een lange looptijd. Als zo'n onderzoek organisatorisch al haalbaar is, doet zich namelijk ook nog het probleem voor dat de toegepaste interventies en andere factoren die het ziektebeloop beïnvloeden, over zo'n lange periode moeilijk constant zijn te houden.

---

Dr. J. A. Knottnerus, arts-epidemioloog, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg; Ir. H. C. W. de Vet, epidemiologe, vakgroep Epidemiologie/Gezondheidszorgonderzoek, Rijksuniversiteit Limburg.

Correspondentie-adres: Dr. J. A. Knottnerus, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

In de huisartspraktijk is de methode van de onverwachte 'dramatische interventie' weinig bruikbaar om effectiviteit aannemelijk te maken. Er doen zich namelijk weinig aandoeningen voor waarbij voldaan is aan de volgende drie eisen:

- de a priori kans op herstel is zeer gering;
- er is niet verwezen (c.q. de behandeling is niet uit handen gegeven);
- er is een nieuwe, door de huisarts toepasbare en mogelijk succesvolle behandelingsmethode beschikbaar.

Een belangrijke vraag is verder, in hoeverre de beschreven casus representatief is voor andere patiënten met de aandoening. Men moet er op bedacht zijn dat de casus misschien juist dat geval is waarin het, temidden van vele mislukkingen, eindelijk eens gelukt is. Misschien gaat het om een toevalstreffer, of om een van de extremen van de biologische variabiliteit. Daarom is een duidelijke beschrijving van patiënt(en), wijze van selectie en behandeling(en) nodig, zodat reproductie van de studie mogelijk is.

Vooral bij de bestudering van therapeutica met weinig dramatische effecten wrekt zich het gebrek aan een vergelijkingsmogelijkheid: het is niet bekend, hoe het gegaan zou zijn zonder therapie, of met een andere therapie.

*De Jong* bespreekt met behulp van casuspresentaties de 'behandeling van hyperventilatie door de huisarts'. Hij beschrijft het effect van diverse typen interventie (geruststellen, informatie/inzicht verschaffen in het mechanisme, oefeningen en gesprekstherapie) bij acute en chronische hyperventilatieklachten.<sup>8</sup> Omdat het hier gaat om klachten die op zichzelf reversibel kunnen zijn, en omdat de interventies veel 'ruis' bevatten – de aandacht van de dokter kan een minstens zo belangrijke factor zijn als de oefeningen zelf – moet men terughoudend zijn met uitspraken over effectiviteit van specifieke interventies op basis van deze casuspresentaties.

## Retrospectieve beschrijving van 'patiëntenseries'

In het verlengde van de casuïstische bespreking ligt de beschrijving van het klinische beloop bij een serie op dezelfde wijze behandelde patiënten met een zelfde probleem. Deze methode sluit goed aan bij de medische praktijk en is vooral aantrekkelijk als men beschikt over een systematische patiëntenregistratie. Ook van deze methode is de bewijskracht echter beperkt.

Indien men achteraf besluit tot het beschrijven van een serie van behandelde patiënten, zijn de gegevens al vastgelegd, voordat de vraagstelling werd geformuleerd. Het is dan de vraag of de procedures die zijn gebruikt voor het stellen van de diagnose en het bepalen van het resultaat, wel voor alle patiënten uniform zijn geweest. Ook het verschil tussen begin- en eindtoestand is moeilijk te beoordelen, wanneer voor en na de behandeling geen uniforme meetprocedures zijn gebruikt. Deze vorm van onderzoek heeft voorts het bezwaar dat zowel de arts-waarnemer als de patiënt op de hoogte is van de gevolgde behandelingsmethode. Vooral als de arts-waarnemer uitgesproken positief tegenover een bepaalde behandeling staat, en als de patiënten gemotiveerd voor een deze (nieuwe) methode kiezen, bestaat het gevaar van – bewuste of onbewuste – bevooroordeeldheid of suggestie. Onduidelijk is hoe het beloop zou zijn geweest, indien de behandeling *niet* was gegeven en er kan geen rekening worden gehouden met andere invloeden dan de interventie, en met het 'natuurlijk beloop'.

*Van Dijk* geeft een overzicht van de behandelingsresultaten van acupunctuur bij 44 patiënten met diverse klachten en diagnoses. De resultaten zijn gemeten met behulp van een vragenlijst die werd afgenomen op een moment dat 31 patiënten de behandeling hadden afgerond en 13 nog niet. Over het geheel genomen, meldde 74 procent van de patiënten minstens enige verbetering; van de patiënten die nog behandeld werden, constateerde zelfs 100 procent dat er verbetering was opgetreden. Zoals de auteur zelf aantekent, kan deze mening beïnvloed zijn door het feit dat de therapie nog in gang was.

Bij het ontbreken van een controlegroep zijn de interpretatieproblemen vooral groot bij de behandeling van klachten en aandoeningen die zonder interventie vaak een grillig of voorbijgaand verloop hebben, zoals 'migraine'

of lage rugklachten. Moeilijkheden treden ook op bij het opsporen van specifieke (bij)verschijnselen. In het onderzoek van *Van Dijk* werd hier gericht naar gevraagd tijdens of vlak na de behandeling, *nadat* echter tevoren was meegedeeld dat 'slaperigheid' en een 'ontspannen gevoel' konden optreden. Deze beide laatste verschijnselen werden inderdaad ook het meest frequent gemeld (in respectievelijk 41 en 52 procent van de gevallen). De auteur wijst in dit verband op het mogelijke suggestieve effect van de opmerkingen vooraf van de therapeut en op de beperkingen van de niet-dubbelblinde opzet.

Evenals dat geldt voor de casuïstische bespreking, geldt voor de patiëntenserie dat zij alleen doorslaggevende bewijskracht voor de effectiviteit van een (goed omschreven) behandeling in zich draagt, als het om zeer duidelijke, voorheen onbekende effecten gaat. Bekende voorbeelden zijn de ontdekking van de effectiviteit van insuline bij ernstige diabetes, van penicilline bij subacute bacteriële endocarditis en van methotrexaat bij chorioncarcinoom.<sup>10</sup>

In feite werkt men bij dergelijke observaties impliciet met een historische 'controlegroep', een groep patiënten die in het verleden niet of op een andere wijze werd behandeld.<sup>10-13</sup> Bij gebruik van zo'n historische controlegroep is het van belang dat het om identiek gedefinieerde, althans vergelijkbare gevallen gaat. Het gevaar bestaat bijvoorbeeld dat de resultaten van een interventie te gunstig worden beoordeeld, doordat de betreffende ziekte tegenwoordig in minder ernstige stadia wordt ontdekt, dankzij meer verfijnde diagnostische mogelijkheden.<sup>12</sup> Ook de indicatiestelling moet vergelijkbaar zijn. In de huisartspraktijk, waar het nu eenmaal vaak om minder ondubbelzinnig gedefinieerde aandoeningen, klachten en indicatiestellingen gaat dan in de kliniek, moet men verder bedacht zijn op veranderingen in de tijd ten aanzien van de aard van de gevallen en de kwaliteit van de diagnostiek. En tenslotte kan de prognose beïnvloed worden door externe factoren en culturele verschillen.

Ter vermindering van de vertekeningen die kunnen optreden als gevolg van veranderingen in de tijd, kan men een controlegroep kiezen van patiënten die in dezelfde periode een andere (bijvoorbeeld de traditionele) behandeling hebben ondergaan. Men zou bijvoorbeeld achteraf een vergelijking kunnen maken tussen het klinische beloop van otitis media bij kinderen die in een

bepaald jaar medicamenteus zijn behandeld, en het beloop bij patiëntjes bij wie in dat jaar paracentese heeft plaatsgevonden.

De belangrijkste valkuil waarin men nu kan vallen, is die van de 'confounding by indication': de twee groepen waren waarschijnlijk al vóór de behandeling verschillend in klachtenpatroon, want er waren bepaalde redenen om de ene of juist de andere soort therapie in te stellen. De paracentesegroep was er waarschijnlijk a priori slechter aan toe en dat vertekent de uitkomst ten gunste van conservatieve behandeling. Hiervoor is achteraf in de regel niet te corrigeren: meestal gaat het om subtiele verschillen, die niet zijn genoteerd, zoals fijne nuances in het trommelvliesbeeld, de begeleidende verschijnselen of de onrust van het kind.

Deze 'confounding by indication' kan optreden bij alle onderzoeken, ook prospectieve, indien er sprake is van een niet op grond van randomisatie samengestelde controlegroep.

### Prospectieve interventiestudies zonder controlegroep

De informatieve waarde van een effectiviteitsonderzoek wint sterk in waarde, als er vóór het verzamelen van de gegevens een duidelijk onderzoeksprotocol is: vooraf worden afspraken gemaakt over toelatingscriteria voor patiënten, indicatiestellingen, observatiemethoden en therapeutische procedures<sup>10-13</sup> en deze afspraken blijven in principe gelden gedurende de looptijd van het onderzoek. Gestreefd kan worden naar het opnemen in het onderzoek van (een representatieve steekproef van) alle patiënten die aan de toelatingscriteria voldoen, om selectieve waarnemingen te voorkomen.<sup>14</sup> Tevens kunnen verstoringe variabelen worden gemeten, om hiervoor achteraf te kunnen corrigeren.

Al deze zaken zijn het best te realiseren in een volledig prospectieve studieopzet. Om het effect van een interventie te kunnen evalueren wordt in de geneeskunde dan ook bij voorkeur een prospectieve interventiestudie verricht. Daarbij zijn er minstens twee meetpunten in het kader van het onderzoek, één voor en één na de interventie.

De belangrijkste beperkingen van prospectieve interventiestudies *zonder* controlegroep liggen op hetzelfde vlak als die van achteraf-beschrijvingen van patiëntenseries:

- Er kan geen vergelijking worden gemaakt tussen het beloop mét en het

beloop zonder de bestudeerde interventie. Door het ontbreken van een controlegroep, blijft de invloed van algemene veranderingen in de onderzoeksperiode (van het beloop van de ziekte, van nieuwe diagnostische en therapeutische technieken) verscholen.

- Door het niet 'blind' zijn van de arts-waarnemers en patiënten ten aanzien van de gevolgde behandelingsmethode kunnen suggestie en waarnemersvertekening een belangrijke rol gaan spelen.

Wellicht dankzij haar in principe eenvoudige opzet, blijkt de 'ongecontroleerde' interventiestudie een populaire onderzoeksvorm te zijn in het Nederlandse huisartsgeneeskundige onderzoek. We zullen enkele voorbeelden bespreken.

*Baselier* identificeerde binnen een groep van 288 patiënten met het syndroom van de acuut pijnlijke frequente mictie 168 maal een significante bacteriurie. De vraag was, in hoeverre bij therapie kan worden volstaan met een kuur van tweemaal 24 uur met een antimicrobiëel middel. Bij 158 patiënten werd tot zo'n korte kuur besloten (met nitrofurantoin). Van de 148 patiënten die voor het na-onderzoek beschikbaar waren, waren er 123 (83 procent) hersteld na een korte kuur. Van de overige patiënten herstelden er 24 (16 procent) na in tweede instantie nog een lange kuur te hebben gekregen. Eén persoon herstelde ook na de tweede kuur niet. Op grond hiervan concludeert de onderzoeker dat in veel gevallen met een korte kuur kan worden volstaan.<sup>15</sup>

Hoewel er geen duidelijke controlegroep is, gaat de onderzoeker er waarschijnlijk van uit, dat de lange kuur vrijwel altijd effectief is. In feite gaat het hier dus om een kwestie van doelmatigheid: is een kortdurende kuur even effectief als een lange kuur? Het is zonder duidelijke controlegroep moeilijk hieromtrent een definitieve conclusie te trekken.

Er zijn vanuit de huisartspraktijk verschillende 'voor/na-vergelijkingen' gepubliceerd betreffende de vroege opsporing en behandeling van hypertensie.<sup>16-19</sup> De meeste studies laten een daling zien van de bloeddruk na een kortere of langere periode van controle en eventueel behandeling.

Een probleem dat bij de beoordeling van het beloop van hoge bloeddruk een rol speelt, is de 'regressie naar het gemiddelde'.<sup>3</sup> <sup>20</sup> Deze regressie is een statistisch fenomeen, gebaseerd op de toe-

valsvariatie van de bloeddruk van een onderzocht individu. Soms valt de bloeddruk wat hoger uit (bijvoorbeeld net boven de norm) en soms weer wat lager (bijvoorbeeld net onder de norm). Als men bij herhaald onderzoek alleen de in eerste instantie boven de norm vallende personen betreft (hetgeen gebruikelijk is), zal men dus altijd in een – soms niet onaanzienlijk – deel van de gevallen een ‘teruggang’ naar een ‘normale’ bloeddruk vinden, geheel onafhankelijk van de behandeling. *Hofman en Valkenburg* melden – bij heronderzoek na 2 en/of 4 weken – een regressie tot onder de grenswaarde bij 74 procent van de onderzochten die in eerste instantie een te hoge bloeddruk hadden.<sup>21</sup>

Over de vraag in hoeverre de gevonden verschillen bij voor/na-vergelijkingen in werkelijkheid ‘regressie’ zijn, kan men van mening verschillen. Bovendien kunnen zich niet aan de bloeddrukbehandeling gerelateerde algemene trends in de tijd voordoen (bijvoorbeeld een verandering in zoutconsumptie of bewegingspatroon in de regio waar het onderzoek plaatsvindt). Deze trends kunnen het ‘interventie-effect’ zowel produceren als maskeren. Zonder een vergelijkbare, doch niet aan het interventieprogramma blootgestelde controlegroep kan voor deze verstoringen niet bevredigend worden gecorrigeerd.

Een originele oplossing voor het ontbreken van een controlegroep werd toegepast door *Van Duijn e.a.*. Zij probeerden vast te stellen welk effect het verwijderen van spaanplaat uit een complex woningen had op een aantal klachten van de bewoners.<sup>22</sup> Daartoe stuurden zij een deel van de voor het onderzoek geselecteerde bewoners dezelfde vragenlijst tweemaal vóór het verwijderen van het spaanplaat en eenmaal erna; de andere proefpersonen kregen de lijst éénmaal ervoor en tweemaal erna. Hierdoor zou een daling of stijging van de klachten reeds vóór of pas geruime tijd ná de spaanplaatverwijdering kunnen worden vastgesteld of uitgesloten. Min of meer toevallige veranderingen rond het tijdstip van verwijdering konden daardoor worden gerelativeerd.

De beantwoording van de vraag of de bewoners minder klachten krijgen door het verdwijnen van de spaanplaat-expositie of door bijvoorbeeld de emotionele opluchting daaromheen, mag men van een veldstudie niet verwachten. Daarvoor zou immers een, niet goed denkbare, ‘placebo-spaanplaatverwijdering’ hebben moeten plaatsvinden.

### Prospectieve interventiestudies met een niet-gerandomiseerde controlegroep

Het ligt voor de hand de in het voorafgaande besproken beperkingen te ondervangen door gebruik te maken van een controlegroep die in dezelfde periode de onderzochte interventie *niet* ondergaat. Een belangrijke eis daarbij is, dat de controlegroep en de interventiegroep vergelijkbaar zijn met betrekking tot alle factoren die de uitkomst van het onderzoek kunnen beïnvloeden, behalve de interventie zelf. Het verschil dat tussen de behandelde en niet-behandelde groep wordt waargenomen, is dan maatgevend voor het effect.

Zo'n controlegroep kan door *randomisatie* van de patiënten worden samengesteld; daarop gaan wij in het volgende artikel in. Hier bespreken wij enkele voorbeelden van studies met een controlegroep die op een andere wijze dan randomisatie is samengesteld.

*Van Ree* kon in zijn voor/na-vergelijking ten aanzien van het lange-termijneffect van een opsporings- en interventieprogramma voor hoge bloeddruk een min of meer kunstmatige controlegroep betrekken. In slechts één van de vier oorspronkelijke interventiepraktijken was namelijk een stringente controle- en behandelingsroutine blijven bestaan.<sup>19</sup> Juist in deze praktijk waren de behandelingsresultaten gunstig, terwijl in twee van de drie ‘controlepraktijken’ een verslechtering ten opzichte van de start van de interventie was opgetreden. De conclusie dat het verschil in bloeddrukverandering is toe te schrijven aan het opsporings- en interventieprogramma, mag echter alleen worden getrokken als de vier huisartspraktijken vergelijkbaar zijn op alle andere relevante kenmerken.

Een ander type controlegroep koos *Van Ree* voor zijn voor/na-onderzoek naar de effectiviteit van nicotinehoudende kauwgom bij pogingen om van het roken af te komen.<sup>23</sup> De interventiegroep bestond uit personen die speciaal voor het experiment waren uitgenodigd, omdat de huisarts vond dat zij moesten ophouden met roken, bijvoorbeeld omdat ze bronchitis of hypertensie hadden. De controlegroep bestond uit mensen die in het kader van het Nijmeegs Interventieproject een staakt-het-roken-advisie zonder verstrekking van kauwgom hadden gekregen.

Ook in een dergelijk onderzoek is de vergelijkbaarheid van de twee groepen

aan de orde. Het is denkbaar dat de interventiegroep extra sterk gemotiveerd is om van het roken af te komen, of misschien juist uit zeer verstokte rokers bestaat. Eventuele verschillen kunnen hierdoor in positieve of negatieve zin worden gemaskeerd.

Het laatste voorbeeld van een interventiestudie met een niet-gerandomiseerde controlegroep ontleen wij aan een onderzoek van *Van Reek e.a.* naar de effectiviteit van een systematische bijdrage van huisartsen aan de vermindering van cardiovasculaire risicofactoren.<sup>24</sup> Na een prescreening van de praktijkbevolking werd een indeling gemaakt in een hoge-bloeddrukgroep en een ‘controlegroep’ zonder hoge bloeddruk. Op grond van de waarden van de te bestuderen risicofactoren (bloeddruk, roken, cholesterol en gewicht) werd de hoge-bloeddrukgroep onderverdeeld in een groep die speciale adviezen en intensieve begeleiding kreeg, en een groep die alleen regelmatig werd gecontroleerd. Later werd de advies- en begeleidingsgroep nog opgesplitst in twee groepen die respectievelijk wel en niet antihypertensiva hadden gekregen. Tenslotte werd de analyse beperkt tot alleen die personen die gedurende de hele onderzoeksperiode van vier jaar alle vooraf geplande periodieke metingen hadden ondergaan. Hierdoor viel van de hypertensiegroep 65 procent af en van de controlegroep 40 procent.

Na vier jaar constateerde men een lichte daling van de bloeddruk in de groep met hoge bloeddruk zonder antihypertensiva en een iets sterkere daling in de groep met hoge bloeddruk met antihypertensiva. In de groepen met een jaarlijkse c.q. halfjaarlijkse check-up en in de groep normotensieven vertoonde de bloeddruk geen daling.

De resultaten en trends die de auteurs presenteren voor de diverse (sub)groepen, zijn moeilijk te interpreteren, met name door de volgende omstandigheden:

- de verschillende groepen zijn niet a priori vergelijkbaar wat betreft de risicofactoren;
- selectiebias kan zijn opgetreden door het uitsluiten van degenen die niet alle periodieke metingen ondergingen: wellicht zijn dit juist degenen die die een ‘slechte’ uitkomst hebben en bijvoorbeeld bij de cardioloog zijn terechtgekomen; de uitval is in elk geval veel groter in de hoge-bloeddrukgroep;

## Beschouwing

Bij de bestudering van de Nederlandse huisartsgeneeskundige literatuur blijken er veel voorbeelden te zijn van niet-gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van medische behandelingen.

Casuïstiek en beschrijvende studies van patiëntenseries kunnen nuttig zijn voor het – eventueel in korte tijd – ontwikkelen en exploreren van hypothesen betreffende behandelingsvormen en voor het bevorderen van de communicatie hierover met beroepsgenoten. Zij bevatten echter veel valkuilen en kunnen geen definitieve antwoorden opleveren over de effectiviteit. Alleen bij het waarnemen van voorheen onbekende, dramatische veranderingen die zich kort na de behandeling voltrekken, is er sprake van overtuigingskracht.

Patiëntenseries winnen aan waarde als men zich vanaf het begin heeft gehouden aan een vast protocol waarin criteria voor diagnostiek en behandeling en voor de beschrijving van het beloop zijn vastgelegd. Het aanhouden van een dergelijk protocol heeft bovendien meer kans van slagen als men kiest voor een *prospectieve* interventiestudie.

In studies zonder controlegroep is geen vergelijking mogelijk met wat er zonder interventie zou zijn gebeurd. Bij metingen waarbij toevalsvariantie een grote rol speelt (zoals de bloeddruk), moet men er bovendien mee rekenen dat er verbetering optreedt ten gevolge van 'regressie naar het gemiddelde' en dus niet ten gevolge van de interventie. Als het maar enigszins mogelijk is, zal men daarom zorgen voor een controlegroep.

Indien de controlegroep niet door middel van randomisatie is samengesteld, moet men bedacht zijn op diverse vormen van vertekening. De belangrijkste is onvergelykbaarheid van de onderzoeksgroepen, met name als gevolg van 'confounding by indication': de vergeleken groepen zijn al bij het begin van de interventie niet vergelijkbaar, doordat er in de regel met de klinische toestand samenhangende redenen waren om de interventie bij bepaalde personen wel of juist niet toe te passen.

Als de observatoren en/of de patiënten kennis hebben van de behandeling die zij al dan niet krijgen (hetgeen vaak het geval is), dient men verder rekening te houden met de mogelijke invloed van deze kennis op het onderzoeksresultaat.

Een punt van zorg is ook de vergelijkbaarheid van procedures en observa-

ties. Deze dienen, behoudens de toegepaste interventie, zoveel mogelijk voor alle patiënten gelijk te zijn. Onvergelykbaarheid op dit punt kan, ook ongemerkt, de waarneming van het effect beïnvloeden.

Tenslotte bestaat bij vergelijking van een behandelde groep en controlegroep het gevaar, dat selectieve uitval is opgetreden: mensen in de ene groep hebben een groter kans zich aan follow-up te onttrekken dan mensen in de andere groep. Als deze uitval dan ook nog samenhangt met het bestudeerde effect, gaat het om een ernstige vorm van vertekening. Dit gevaar is vooral groot bij retrospectieve studies waarbij men niet meer precies weet wie aanvankelijk allemaal in de beide groepen zaten.

De hier besproken bronnen van vertekening zijn nooit geheel uit te schakelen, zeker niet in niet-gerandomiseerd onderzoek: men kent niet alle verstorende factoren van te voren, of men kan ze niet altijd op bevredigende wijze meten. Daarom dient men niet al te gauw te besluiten tot niet-gerandomiseerd onderzoek.

Indien een gerandomiseerd onderzoek niet haalbaar is, zal men ernaar moeten streven de kans op vertekeningen tot een minimum te reduceren. Hieraan zal men bij de opstelling van het onderzoeksontwerp bijzondere aandacht dienen te besteden.

<sup>1</sup> De Melker RA. Moet er nog wel geneesmiddelen onderzoek in de kliniek plaatsvinden? *Practitioner (Ned)* 1985; 2: 1167-8.

<sup>2</sup> Sturmans F. *Epidemiologie. Theorie, methoden en toepassingen*, 2e dr. Nijmegen: Dekker en Van de Vegt, 1984.

<sup>3</sup> Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. Philadelphia: Saunders, 1985.

<sup>4</sup> Wulff HR. *Rational diagnosis and treatment*. Oxford: Blackwell, 1976.

<sup>5</sup> Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown & Co., 1985.

<sup>6</sup> Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1976; 34: 585-612; 1977; 35: 1-39.

<sup>7</sup> Van Eijk JThM, Gubbels JW. *Wetenschappelijk onderzoek in de huisartsgeneeskunde*. Utrecht: Commissie Wetenschappelijk Onderzoek, Nederlands Huisartsen Genootschap, 1983.

<sup>8</sup> De Jong CAJ. Behandeling van hyperventilatie door de huisarts. *Huisarts Wet* 1982; 25: 15-8.

<sup>9</sup> Van Dijk W. Acupunctuur, prikactie in

het gezondheidscentrum Ommoord. *Huisarts Wet* 1978; 21: 287-90.

<sup>10</sup> Moses LE. The series of consecutive cases as a device of intervention. *New Engl J Med* 1984; 311: 705-10.

<sup>11</sup> Lasagna L. Historical controls. The practitioner's clinical trials. *New Engl J Med* 1982; 307: 1339-1340.

<sup>12</sup> Feinstein AR. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *New Engl J Med* 1985; 312: 1604-8.

<sup>13</sup> Feinstein AR. The role of observational studies in the evaluation of therapy. *Stat Med* 1984; 3: 341-5.

<sup>14</sup> Blackburn H. Commentary: observation versus experiment. *Stat Med* 1984; 3: 401-3.

<sup>15</sup> Baselier PJAM. *Acute bacteriële urineweginfecties in de huisartspraktijk [Dissertatie]*. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1983.

<sup>16</sup> Boot CPM. *Risicofactoren voor coronaire hartziekten. Screening en interventie in een huisartspraktijk [Dissertatie]*. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1979.

<sup>17</sup> Bekker JP, Prins A. Bloeddrukdaling na interventie door de huisarts. *Huisarts Wet* 1981; 24: 177-82.

<sup>18</sup> Van der Feen JAE. Zes jaar later. Een herhalingsonderzoek naar hypertensie in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1982; 25: 389-93.

<sup>19</sup> Van Ree JW, Van Gerwen W, Van den Hoogen H. *Interventie bij een verhoogd risico op hart-en vaatziekten. 2. Resultaten op langere termijn bij de behandeling van hypertensie*. *Huisarts Wet* 1985; 28: 53-8.

<sup>20</sup> Rümke CL. De teruggang (= regressie) naar het gemiddelde. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 158-60.

<sup>21</sup> Hofman A, Valkenburg HA. Een epidemiologisch onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten (EPOZ) II. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980; 124: 189-95.

<sup>22</sup> Van Duijn NP, De Haan J, Kanis HW. Een onderzoek naar het bestaan van een spanplaatsyndroom. *Huisarts Wet* 1985; 28: 260-3.

<sup>23</sup> Van Ree JW. Nicotine houdende kauwgom om van het roken af te komen; ervaringen in een huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1931-3.

<sup>24</sup> Van Reek J, Diederiks JPM, Van Zutphen WM. Cardiovasculaire risicofactoren in een huisartspraktijk. *Med Contact* 1985; 40: 1163-7.

## Nota bene

Elk geneesmiddel in de zelfzorgsector is veilig.

F. Cancrinus, lid van de Beleidsadviesgroep Zelfzorg van Nefarma, en J. Molenaar, lid van het bestuur van de Associatie, in: *Bijsluiters* 1986; 3(6): 26.