

# Effectiviteitsonderzoek in de huisartspraktijk

## 2. Gecontroleerd interventie-onderzoek op basis van randomisatie

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

In dit tweede deel komen negen interventie-onderzoeken op basis van randomisatie aan de orde: een onderzoek naar de invloed van de huisarts op de duur van het ziekteverzuim, twee onderzoeken naar het therapeutisch beleid bij otitis media acuta, twee onderzoeken naar de behandeling van urineweginfecties, en drie onderzoeken met betrekking tot risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Deze onderzoeken hebben niet alleen betrekking op de effectiviteit van geneesmiddelen en welomschreven medische handelingen, maar ook op niet-beoogde iatrogene effecten en op de effectiviteit van sociaal-geneeskundige interventies en zorgvormen.

### Inleiding

Het uitschakelen van storende invloeden bij de evaluatie van interventies kan het beste worden gerealiseerd door tegelijkertijd een groep patiënten te behandelen en een tweede, op relevante punten vergelijkbare groep anders of niet te behandelen.

Vergelijkbaarheid kan men trachten te bereiken door de twee groepen door middel van stratificatie vergelijkbaar te maken ten aanzien van de factoren die een storende invloed zouden kunnen hebben. Men moet dan deze factoren eerst meten en dat betekent dat men ze van tevoren moet kennen (of althans vermoeden). Omdat aan deze voorwaarden zelden kan worden voldaan, wordt bij voorkeur randomisatie toegepast.

Randomisatie houdt in dat door het lot wordt bepaald of een patiënt in de interventiegroep of in de controlegroep valt. Bij voldoende grote aantallen mag men er dan van uitgaan dat de samenstelling van beide groepen vergelijkbaar is, ook ten aanzien van onbekende storende variabelen. Bij zeer kleine aantal-

len zal men er door randomisatie vaak niet in slagen de groepen op alle relevante kenmerken vergelijkbaar te maken; in dat geval verdient het de voorkeur om vooraf zoveel mogelijk te stratificeren op die kenmerken.

Daarnaast is het van belang dat de toegepaste procedures (behalve uiteraard de onderzochte interventie) zoveel mogelijk voor beide groepen gelijk zijn.

Indien de onderzoeker weet tot welke groep een patiënt behoort, kan daarvoor het beloop (of de observatie daarvan) worden beïnvloed. In dat geval is een dubbelblinde opzet gewenst: noch de patiënt, noch de waarnemer weet welke behandeling door het lot is toegewezen. Dit is met name van belang als het effect wordt gemeten met behulp van subjectieve parameters, zoals: 'voelt de patiënt zich beter?', of 'is de pijn minder geworden?'. Doordat de arts positieve resultaten wil zien, en de patiënt de arts niet wil teleurstellen, kan zonder blinding gemakkelijk vertekening optreden.

Soms wordt, terwille van de blinding, een placebo-behandeling geïntroduceerd. Dat is realiseerbaar als de effectiviteit van een bepaald geneesmiddel ten opzichte van 'geen behandeling' wordt bestudeerd. Placebo-therapie is moeilijker of zelfs onmogelijk als de interventie een chirurgische ingreep of een bepaald advies betreft. Maar ook dan is blinding van de onderzoeker vaak mogelijk, bijvoorbeeld door het uitvoeren van de interventie en het vaststellen van het effect te verdelen over twee verschillende personen. Ook door alle patiënten dezelfde vragen (bij voorkeur schriftelijk) te laten beantwoorden, kan men vertekening door bevooroordeeldheid van de onderzoeker te gengaan.

Of men wel of niet een placebo-therapie geeft aan de controlegroep, hangt af van de vraagstelling. Als men de specifieke werkzaamheid (het netto-effect) van de therapie wil weten, is een placebo aangewezen. Als men wil weten hoeveel de onderzochte therapie beter is dan de gebruikelijke therapie (dit kan

ook 'niets doen' zijn), dan dient men de controlegroep deze therapie aan te bieden. Als men tenslotte (ook) wil weten hoe groot het bruto-effect is – dat wil zeggen ten opzichte van in het geheel niet behandelen – dan mag men de controlegroep noch behandelen, noch een placebo-behandeling geven.

Er zijn diverse variaties op dit ideaal. Een ervan is het *cross-over* experiment waarbij de patiënten hun eigen controlepersoon zijn. In *random*-volgorde krijgen zij de te vergelijken therapieën toegediend, en telkens wordt het effect vastgelegd. Zo'n opzet is alleen zinvol als:

- het ziektebeeld gedurende de looptijd van het onderzoek onveranderd blijft;
- de therapieën een relatief korte werkingsduur hebben;
- de therapieën geen (neven)effecten op lange termijn met zich meebrengen (de patiënt moet dus na het staken van een bepaalde therapie weer terugkeren naar de begintoestand).

Omdat aan deze voorwaarden zelden met zekerheid voldaan kan worden, is het *cross-over design* minder populair geworden. Het wordt vooral toegepast in onderzoek naar de effectiviteit van analgetica bij lijders aan chronische pijn.

In dit tweede artikel geven wij een indruk van ervaringen met experimenteel onderzoek in Nederlandse huisartspraktijken.

### Ziekteverzuim

Een zeer origineel onderzoek, met name qua vraagstelling, voerden Crul *e.a.* uit naar de invloed van de huisarts op de duur van het ziekteverzuim.<sup>1</sup> Gedurende een maand verdeelden zesentwintig huisartsen alle werknemers die hen consulteerden in verband met ziekte – en die tevoren normaal hadden gewerkt – aselekt in twee groepen. Voor alle patiënten werd vooraf een schatting gemaakt van het aantal te verwachten verzuimdagen. In groep A werd tijdens het consult het werk niet door de huisarts ter sprake gebracht, en de betreffende patiënt kreeg ook de schatting van de huisarts niet te horen. In groep B werd wel over het werk gesproken, en er werd ook een datum genoemd waarop de patiënt volgens de huisarts weer aan het werk zou kunnen gaan.

Uiteindelijk werden in groep A 78 en in groep B 71 patiënten opgenomen. In groep A duurde het ziekteverzuim ge-

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

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

middeld vier dagen langer dan de schatting, in groep B slechts één dag.

Het ontbreken van een blinde opzet is in dit geval geen groot bezwaar, gezien de harde en onafhankelijk gemeten uitkomstparameter: het aantal dagen feitelijk ziekteverzuim werd verkregen uit de GAK-administratie.

Er is echter een ander punt van discussie. Er waren 13 mensen in groep A die een werkadvis vroegen (en dus ook kregen). *Crul e.a.* hebben deze personen uit de analyse gelaten. Als dit juist patiënten betrof die extra gemotiveerd waren om het werk snel te hervatten, zijn de resultaten van groep A door deze uitsluiting wellicht ongunstig beïnvloed.

Men kan zich afvragen of deze 13 niet in groep A hadden moeten blijven. In de praktijk is 'nooit over werk praten' immers geen reële optie. De vergelijking waar het om gaat, is niet zozeer 'nooit iets zeggen over werk' versus 'altijd over het werk beginnen', als wel: 'alleen op verzoek over het werk praten' versus 'altijd over het werk beginnen'.

## Otitis media

### Eerste onderzoek

Onder leiding van *Van Buchem* werd een experiment uitgevoerd betreffende 'het therapeutisch beleid bij otitis media acuta'. Tien huisartsen verwezen gedurende elf maanden alle kinderen van 2-12 jaar met een nieuwe, ongecompliceerde otitis media naar de KNO-arts, die de diagnose verifieerde. Van de aldus geselecteerde 202 kinderen werden er 31 op verschillende gronden niet bij het onderzoek betrokken. De 171 overblijvende kinderen werden door de KNO-arts via randomisatie ingedeeld in vier groepen:

- geen paracentese en geen antibiotica (n=40);
- paracentese (n=36);
- antibiotica (n=47);
- paracentese én antibiotica (n=48).

Bij de kinderen die geen paracentese kregen, werd een schijn-paracentese verricht, en in de niet-antibioticagroepen werd een placebo gegeven. Alle kinderen mochten neusdruppels en/of een analgeticum gebruiken.

De groepen bleken vergelijkbaar op relevante demografische en klinische kenmerken. Het beloop werd door de huisarts gecontroleerd op vaste tijdstippen tot 14 dagen na de behandeling. De huisarts was niet op de hoogte van de behandeling. De KNO-arts onderzocht de patiëntjes na één en twee maanden, en na één en twee jaar.

Er werden tussen de vier behandelingsmethoden geen relevante verschillen gevonden ten aanzien van het beloop van de klachten, het klinische beloop en de audiografische resultaten. Complicaties (met name mastoiditis) deden zich niet voor. *Van Buchem e.a.* concluderen dat bij kinderen met otitis media in eerste instantie volstaan kan worden met de goedkoopste en minst ingrijpende therapie: neusdruppels en analgetica.<sup>2</sup>

Dit onderzoek maakt duidelijk dat huisartsen in samenwerking met elkaar en met de specialist belangrijke medisch-wetenschappelijke kennis over de doeltreffendheid en doelmatigheid van interventies kunnen leveren. Een algemene beperking bij dergelijk onderzoek is, dat met relatief kleine aantallen per groep niet veel valt te zeggen over de *kans op zeldzame complicaties* (zoals mastoiditis) bij de verschillende therapeutische strategieën. In dit geval beroept de auteur zich op de literatuur, waaruit blijkt dat de incidentie van mastoiditis bij acute otitis media erg laag is (0,2-2 procent), zowel na symptomatische behandeling als na paracentese.

Als men zou uitgaan van 2 procent bij alleen symptomatisch behandelen, en de hypothese zou willen toetsen dat de kans op mastoiditis twee maal zo klein wordt na paracentese of antibiotica, zou men 7400 patiënten moeten randomiseren, bij een  $\alpha$  van 5 procent en een  $\beta$  van 10 procent.\* Een experiment van een dergelijke omvang zou wellicht niet uitvoerbaar zijn geweest; de wel uitvoerbare, kleinere opzet geeft in elk geval goede informatie over de primaire effecten. Het is voorts nog maar de vraag, of de kans op mastoiditis, gezien de toch al lage incidentie, wel een rol speelt bij de besluitvorming omtrent de behandeling van acute otitis media.

Een tweede kanttekening is, dat ongeveer een derde van de gerandomiseerde patiëntjes geen bomberend, doch slechts een rood trommelvlies had. Als men een bomberend trommelvlies beschouwt als de enige reële indicatie voor paracentese, is er dus enige ruis in dit onderzoek. Voorts is het de vraag in hoeverre een dubbelblinde opzet in een dergelijk opzet kan slagen. Wist de KNO-arts na een of twee maanden bij het beoordelen van het lange-termijnbeloop echt niet meer of hij een patiën-

\*  $\alpha$  = de maximaal acceptabel geachte kans dat de nulhypothese ten onrechte wordt verworpen;  $\beta$  = de maximaal acceptabel geachte kans dat de alternatieve hypothese ten onrechte niet wordt bevestigd.

tje al of niet had geparacenteerd? Heeft de huisarts op de tweede dag niet gespiekt of er geparacenteerd was? Vertekening van de resultaten door dergelijke factoren blijft echter zeer onwaarschijnlijk, want daarvoor zou het nodig zijn, dat de arts op de hoogte waren van de gegeven behandeling, én bevooroordeeld waren ten gunste van bepaalde therapievormen, en bovendien dat hun observaties hierdoor systematisch zouden zijn beïnvloed.

### Follow-up onderzoek

Om alle onzekerheden weg te nemen verrichtten *Van Buchem e.a.* een *follow-up* studie bij patiëntjes van 2-12 jaar bij 60 huisartsen in Tilburg en omgeving. Alle kinderen werden primair behandeld met neusdruppels en analgetica.

Nu was er in 2,8 procent van de gevallen een ernstig beloop in de eerste dagen. Daarnaast had 1,5 procent na veertien dagen een loopoor, terwijl zich bij 2 van de circa 4860 otitiden (0,04 procent) een - overigens goed te behandelen - mastoiditis had ontwikkeld.

De patiëntjes met een ernstig beloop in de eerste dagen werden aansluitend opgenomen in een gerandomiseerd experiment waarin paracentese (n=34), antibiotica (n=30) en paracentese plus antibiotica (n=36) werden vergeleken. Voor zowel de paracentese als de antibiotica werd weer een placebo gebruikt. Bij de kinderen die alleen paracentese (dus geen antibioticum) kregen, was het beloop duidelijk ongunstiger.<sup>3</sup>

In deze studie werd de dubbelblinde opzet nog geperfectioneerd: slechts in zes van de honderd gevallen werd het klinische beloop beoordeeld door dezelfde KNO-arts die - na randomisatie - ook de therapie had ingesteld.

Op grond van de onderzoeken van *Van Buchem e.a.* kon een aanbeveling ('protocol') worden opgesteld voor de therapeutische strategie bij acute otitis media bij kinderen: over de waarde van analgetica en neusdruppels als primaire behandeling kan na deze degelijke onderzoeken weinig twijfel meer bestaan.

## Urineweginfecties

### Eenmalige dosis sulfafurazol

*Hirschfeld e.a.* verrichtten een experimenteel onderzoek met de vraagstelling of een eenmalige dosis sulfafurazol bij acute urineweginfecties een beter resultaat geeft dan een zevendaagse kuur.<sup>4</sup> Een groep van de 98 niet-zwangere vrouwen met mictieklachten en sedi-

mentafwijkingen werd opgenomen in het onderzoek. Om en om kregen zij een eenmalige dosis sulfafurazol per os, of een potje met een kuur van zeven dagen. Tevens werd een urinekweek afgenomen.

Naderhand werden 23 vrouwen uitgesloten, omdat zij geen positieve kweek hadden, zodat de analyse betrekking heeft op de gegevens van 75 vrouwen (84 episodien). De resultaten werden na ongeveer een week vergeleken op grond van controlekweken. De zevendaagse kuur bleek duidelijk betere resultaten op te leveren, met name bij infectie met Gram-positieve kokken.

De om-en-om randomisatie heeft plaatsgevonden na vaststelling van het klinische beeld (klachten en sediment), maar vóór het bekend worden van de eerste kweekuitslag. Gezien het medische probleem waarom het gaat, was dit ook niet anders mogelijk.

Naar aanleiding van dit onderzoek komt een – vooral voor de huisarts belangrijk – methodologisch vraagstuk naar voren. Vaak wil men, terecht, op grond van de klachten randomiseren, maar verricht men de analyse op grond van de uiteindelijke diagnose. Hierdoor kan de randomisatie verstoord worden, in die zin dat de indeling in beide groepen later nog beïnvloed is door andere factoren. In dit onderzoek zijn 23 van de oorspronkelijke 98 gerandomiseerde patiënten niet in de analyse betrokken, omdat zij geen positieve kweek hadden. Het zou informatief zijn geweest, als het klachtenbeloop van *alle* patiënten bij beide strategieën vergeleken was; men wordt immers behandeld naar aanleiding van de klachten, en niet vanwege het latere kweekresultaat. Bovendien zijn fout-negatieve kweekresultaten denkbaar. Eventueel kan men in zo'n geval nog stratificeren naar de uitslag van de kweek: men vergelijkt dan de effecten van beide kuren, apart bij de patiënten met een positieve kweek en bij de patiënten met een negatieve kweek.

### **Eenmalige dosis trimethoprim**

*Sturm* vergeleek het effect van een eenmalige dosis trimethoprim bij de behandeling van ongecompliceerde acute urineweginfecties met het effect van een zevendaagse kuur.<sup>5</sup>

Door tien huisartsen werden 83 niet-zwangere vrouwen met de klinische verschijnselen van een acute urineweginfectie in het onderzoek betrokken. Er werd een urinekweek afgenomen en direct daarna werden de vrouwen ase-

lect verdeeld over twee therapiegroepen: de ene groep kreeg een eenmalige dosis trimethoprim, de andere een zevendaagse kuur. Het percentage negatieve kweekresultaten na de behandeling (waarvoor in dit geval de kweek na 6 weken is gekozen) was in beide groepen even gunstig. Geconcludeerd werd dat een eenmalige dosis trimethoprim een goede behandeling is.

Bij dit onderzoek kunnen dezelfde opmerkingen worden gemaakt als bij het onderzoek van *Hirschfeld e.a.* Van de 83 patiënten met verschijnselen van een acute urineweginfectie bleken er namelijk slechts 47 een aantoonbare bacteriurie te hebben gehad. Vervolgens werden alleen de gegevens van deze 47 vrouwen verder geanalyseerd: 21 van hen kregen de eenmalige dosis en 26 de kuur.

### **Risicofactoren voor hart- en vaatziekten**

#### **Effectiviteit en iatrogene schade**

*Van Weel* verrichtte bij 142 patiënten een interventiestudie op basis van randomisatie om de eventuele *iatrogene schade* van de behandeling van *borderline* hypertensie na te gaan. Tevens bepaalde hij de *effectiviteit* van de behandeling.<sup>6</sup>

De patiënten werden *at random* ingedeeld in een interventiegroep en een controlegroep die werd benaderd als een groep patiënten met een normale bloeddruk. De iatrogene invloeden werden gemeten in termen van het aantal contacten met de huisarts, probleemgedrag, bijwerkingen van geneesmiddelen en de score op de Vragenlijst Over Ervaren Gezondheid (VOEG). De conclusie was dat er ten aanzien van geen van deze uitkomstmaten aanwijzingen zijn voor een iatrogeen effect. Screening en interventie door middel van een anticiperende benadering lijken in dit opzicht dus niet nadelig. Daartegenover staat dat de behandeling geen relevante verbetering van de bloeddruk opleverde.

Het onderzoek van *Van Weel* laat zien, dat bij een experimenteel onderzoek ook veel voorkomende bijwerkingen en iatrogene effecten kunnen worden bestudeerd.

De beslissing om de controlegroep wel of geen placebo-therapie te geven, is in zo'n onderzoek moeilijk. Met betrekking tot de evaluatie van de behandeling zou een placebo-therapie gewenst zijn; als men vooral geïnteresseerd is in de iatrogene effecten, is dat juist niet het

geval: iatrogene effecten worden bepaald door de gehele behandelingsprocedure (waaronder bijvoorbeeld het geven van een tablet) en niet uitsluitend door bijvoorbeeld een farmaceutisch agens. Op dit punt bestaat dus een potentieel conflict tussen de twee doelstellingen van een dergelijk onderzoek.

### **Systematische interventie bij risicofactoren**

Een belangrijke studie is ook het Nijmeegs Interventieproject.<sup>7</sup> Een van de doelstellingen was de bestudering van het effect van systematische interventie door de huisarts ten aanzien van cardiovasculaire risicofactoren.

Na een *pilot study* in één huisartspraktijk werden door middel van loting zes praktijken verdeeld in twee groepen: vier studiepraktijken en twee controlepraktijken. Via een basisscreening vond een selectie plaats van patiënten die voldeden aan een aantal criteria op het gebied van risicofactoren. In de studiepraktijken kregen deze patiënten begeleiding en behandeling volgens een bepaald interventieprotocol; in de controlepraktijken werd de behandeling aan de huisartsen overgelaten.

Ten aanzien van de bloeddruk, het serumcholesterol, het gewicht, het rookgedrag en de lichaamsbeweging werd in de studiepraktijken telkens een sterkere verbetering bereikt dan in de controlepraktijken.

Wat betreft de opzet kan worden opgemerkt, dat terecht is gekozen voor randomisatie per praktijk en niet per patiënt; het hanteren van een bepaald interventieprogramma is immers huisartsgebonden. In zo'n geval is echter een groot aantal praktijken nodig om voldoende zeker te kunnen zijn, dat de randomisatie slaagt; bij kleine aantallen is de kans op onvergelykbaarheid op relevante punten groot. Zo hadden in het Nijmeegs Interventieproject de interventiepraktijken een sterker platte-landskarakter dan de controlepraktijken, hetgeen van belang zou kunnen zijn voor de beïnvloeding van cardiovasculaire risicofactoren. Verder is denkbaar dat tussen de huisartsen meer verschillen bestonden dan alleen het wel of niet hanteren van een interventieprotocol, bijvoorbeeld op het gebied van de gespreksvaardigheid. Dit zou het interventieresultaat beïnvloeden kunnen hebben.

Er was verder wel wat voor te zeggen geweest, als de praktijk waarin de *pilot study* had plaatsgevonden, was uitgesloten van de randomisatie. Indien deze

praktijk controlepraktijk zou zijn geworden, had de betreffende huisarts de voorafgaande ervaring met interventie niet licht kunnen negeren.

Het is verder onvermijdelijk dat huisartsen die op de hoogte zijn van de vraagstelling van een interventie-onderzoek, maar deel uitmaken van de controlegroep, geneigd zijn toch enige vorm van extra interventie uit te voeren. Dat kan het gemeten effect (verschil tussen interventie- en controlegroep) reduceren ten opzichte van het werkelijke effect, zoals overigens ook door de onderzoeker wordt opgemerkt.

### Rol wijkverpleegkundige

Seelen *e.a.* onderzochten de rol van de wijkverpleegkundige bij de interventie bij een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.<sup>(8)</sup>

Honderdvijftig patiënten bij wie tevoren in het kader van een screeningsproject in een huisartspraktijk een verhoogd risico op hart- en vaatziekten was vastgesteld, werden *at random* verdeeld over de huisarts en de wijkverpleegkundige. Beiden begeleiden de patiënten gedurende twee jaar, ieder vanuit de eigen professionele mogelijkheden. Indien nodig consulteerde de wijkverpleegkundige de huisarts.

Na twee jaar werden de interventieresultaten bepaald met behulp van een *follow-up* onderzoek door het Consultatieproject Hartziekten te Maastricht. Gegevens waren beschikbaar over cholesterol, bloeddruk, roken, lichaamsgewicht en het algemeen risicopatroom. In totaal waren er na de start van de interventie 26 uitvallers, van wie 15 aan de kant van de huisarts. De twee interventiegroepen waren redelijk vergelijkbaar op relevante demografische en klinische kenmerken, waarbij het risicopatroom in de door de wijkverpleegkundige begeleide groep aanvankelijk iets ongunstiger leek.

De uitkomstparameters hadden betrekking op zowel de consumptie van zorg als de medische toestand. De patiënten uit de wijkverpleegkundige groep bleken minder vaak naar de specialist te zijn verwezen dan de patiënten uit de huisartsgroep. Er waren verder iets grotere verbeteringen opgetreden

in de wijkverpleegkundige groep ten aanzien van het roken en het algemeen risicoprofiel, terwijl in beide groepen een lichte verslechtering was te bespeuren voor de andere risicofactoren. De auteurs concluderen dat de wijkverpleegkundige in staat is de interventie bij risicopatiënten zelfstandig op zich te nemen, mits zij kan samenwerken met de huisarts.

De onderzoekers zijn er goed in geslaagd om twee vormen van zorg te vergelijken in een onderzoek met een niet eenvoudig te realiseren opzet.

Opvallend is het feit dat de effectiviteit van de interventies op zichzelf niet groot was: soms traden geringe verbeteringen op en soms verslechtingen. In het kader van een vervolgonderzoek zou daarom een vergelijking met een non-interventiegroep interessant zijn; op die manier zou kunnen worden vastgesteld of de bestudeerde interventievormen effectiever zijn dan non-interventie.

Dit onderzoek had niet tot doel de effectiviteit van een bepaalde therapievorm te onderzoeken; het ging om een vergelijking van twee vormen van zorg. Als men wil onderzoeken welke specifieke kenmerken van de werkwijzen van huisarts en wijkverpleegkundige verantwoordelijk zijn voor de verschillen, is een andere opzet nodig.

### Beschouwing

Voor het wetenschappelijk toetsen van de effectiviteit van interventies en zorgvormen kan men kiezen voor een experimentele en een niet-experimentele onderzoeksofzet. Een gerandomiseerd dubbelblind experiment heeft de voorkeur, omdat dit de meeste bewijskracht levert. Het is echter lang niet altijd mogelijk om een onderzoek dubbelblind uit te voeren of om te randomiseren. In dat geval moet men een stapje terug doen en bijvoorbeeld voor een niet-gerandomiseerd onderzoek kiezen. Speciale aandacht verdient dan de vergelijkbaarheid van de onderzochte groepen, zoals in het eerste artikel reeds is benadrukt.<sup>9</sup>

In de Nederlandse literatuur is inmid-

dels een redelijk aantal onderzoeken op basis van randomisatie gepubliceerd. Daaruit blijkt dat het mogelijk is op deze wijze de effectiviteit van geneesmiddelen en welomschreven medische handelingen te bestuderen. Men kan deze methode echter evengoed hanteeren voor het onderzoeken van eventuele iatrogene neveneffecten, of van de effectiviteit van sociaal-geneeskundige interventies (werkadviezen) c.q. van verschillende vormen van zorg.

Naast de primaire effect-evaluatie zijn grotere *follow-up* studies van waarde voor de beschrijving van het algemene beloop van aandoeningen en voor het vaststellen van de kans op zeldzame complicaties en/of bijwerkingen. De tweede studie van *Van Buchem e.a.* is hiervan een goed voorbeeld.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Crul BVM. De invloed van de huisarts op het kortdurend ziekteverzuim, een vergelijkend onderzoek. *Huisarts Wet* 1982; 25: 102-5.

<sup>2</sup> Van Buchem FL, Dunk JHM, Van 't Hof MA. Acute otitis media: paracentese, antibiotica of geen van beide. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 462-7.

<sup>3</sup> Van Buchem FL, Peeters MF, Van 't Hof MA. Aanpassing van therapie aan het verloop van otitis media acuta. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 1093-9.

<sup>4</sup> Hirschfeld H, Rietra PJGM, Meijman FJ. De behandeling van urineweginfecties met sulfa furazol; eenmalige dosis of 7-daagse kuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1839-42.

<sup>5</sup> Sturm AW. Trimethoprim bij acute ongecompliceerde urineweginfecties; eenmaal toedienen of een kuur van zeven dagen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 543-6.

<sup>6</sup> Van Weel C. Anticiperende geneeskunde in de praktijk [Dissertatie]. Utrecht: Huisartsenpers, 1981.

<sup>7</sup> Van Ree JW. Het Nijmeegs Interventieproject [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1981.

<sup>8</sup> Seelen AMR, Van Zutphen WM, Diederiks JPM. Een rol voor de wijkverpleegkundige bij de interventie bij een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. *Huisarts Wet* 1985; 28: 129-32.

<sup>9</sup> Knottnerus JA, De Vet HCW. Effectiviteitsonderzoek in de huisartspraktijk 1. Niet-gerandomiseerd onderzoek. *Huisarts Wet* 1987; 30: 50-3.