

# Single case research

## Een overzicht

P.L.B.J. LUCASSEN

**Grote randomized controlled trials (RCT) en kleinschalige N=1-onderzoeken sluiten elkaar niet uit. De beperkingen van een RCT kunnen gedeeltelijk worden overwonnen met N=1-onderzoek. Anderzijds kleeft aan de laatste methode het bezwaar van de beperkte generaliseerbaarheid. In de huisartspraktijk kan het N=1-onderzoek bij een aantal patiënten zorgen voor een exactere plaatsbepaling van medicamenteuze therapie.**

**Lucassen PLBJ. Single case research. Een overzicht. Huisarts Wet 1990; 33(3): 107-8.**

P.L.B.J. Lucassen, huisarts, lid CWO, Molenmakker 26, 5761 BT Bakel.

### Inleiding

Kennis omtrent de werkzaamheid van therapeutische interventies (medicatie, chirurgisch ingrijpen, etc.) kan worden verkregen op verschillende wijzen: casusbespreking, patiëntenserie, *case control*-studies, cohortstudies en *randomized clinical trials* (RCT). De laatste methode wordt algemeen erkend als de sterkste.<sup>1</sup>

Aan een RCT kunnen echter ook bezwaren kleven. De resultaten van een RCT zijn niet altijd toepasbaar in de huisartspraktijk: de individuele patiënt voldoet niet bij voorbaat aan de in- of exclusiecriteria van de RCT. Voldoet de patiënt er wel aan, dan nog kan hij bij de non-respondenten horen; niet alle patiënten hebben immers baat bij de door de RCT als succesvol aangewezen therapie. Afgezien daarvan bestaat de mogelijkheid dat de proef zo lang duurt dat de resultaten verouderd zijn als zij gepubliceerd worden, en dat verschillende experimenten tegenstrijdige uitkomsten hebben.<sup>2</sup>

Vervolgens is het lastig zelf een RCT uit te voeren in de huisartspraktijk. Naast praktische problemen als gebrek aan tijd, geld, mankracht en deskundigheid, spelen ook de te onderzoeken verschijnselen een rol: vaak zijn de te bestuderen problemen slecht te definiëren, onder andere doordat ze worden gepresenteerd in een nog niet uitgerijpt stadium. Tevens komen veel fenomenen voor die moeilijk kwantificeerbaar zijn, zoals huisbezoek, stervensbegeleiding en irrationeel gedrag.

Van oudsher werd in dit kader gebruik gemaakt van beschrijvingen van één patiënt of een klein aantal patiënten. Deze methoden zijn echter in diskrediet geraakt in dit tijdperk van RCT's. Een methode die gebruik maakt van onderzoek bij één patiënt en dit combineert met een aantal verworvenheden van de RCT, zou in de huisartspraktijk – en ook in de kliniek – een grote rol kunnen gaan spelen. Zo'n methode is *single case research*, ook wel N=1-onderzoek genoemd. Met deze methode kunnen zelden algemene conclusies worden getrokken, maar wel vaak goed gefundeerde conclusies betreffende individuele patiënten.

In dit artikel wordt de N=1-methode beschreven aan de hand van een literatuur-

onderzoek via Medline onder de trefwoorden 'single case research', 'N=1 design' en 'single case studies'.

### Methode

Wanneer tijdens een behandeling verbetering optreedt, zijn daar een aantal mogelijke verklaringen voor.<sup>4</sup> De verbetering kan een gevolg zijn van de volgende factoren: het natuurlijk beloop, regressie naar het gemiddelde (de initiële toestand van de patiënt was een tijdelijk extreem van aard en zou ook zonder interventie naar een gewonere waarde zijn gedaald), placebo-effect, meetfouten (arts of patiënt hebben de meetresultaten in gunstige richting beïnvloed), toeval of werkelijke verbetering ten gevolge van de interventie.

Wil men zeker weten of de opgetreden verbetering te danken is aan de interventie, dan kan een N=1-experiment worden gedaan (*kader*). De opzet van dit onderzoek moet zodanig zijn dat de invloed van het natuurlijk beloop, regressie naar het gemiddelde en beïnvloeding van de meetresultaten uitgesloten wordt (interne validiteit). Statistische methoden moeten gebruikt worden om de invloed van het toeval te kwantificeren.<sup>3</sup>

In een N=1-experiment ondergaat de patiënt afwisselend perioden met en zonder therapie, of met afwisselend de ene en de andere therapie; de onafhankelijke variabele wisselt dus. De volgorde van de perioden wisselt en wordt door het toeval bepaald. Arts noch patiënt zijn op de hoogte van de volgorde van de perioden. Het aantal perioden moet voldoende groot zijn om de invloed van het toeval te minimaliseren. Het effect van de interventie wordt regelmatig gemeten.

De effectmaat kan gekozen worden in overleg met de patiënt. De gedachte achter deze opzet is dat men er vrij zeker van kan zijn dat er een verband bestaat tussen het effect en de therapie, als het effect bijna altijd optreedt in de therapieperiode en bijna nooit in de placeboperiode. Hoe groot die zekerheid is, kan bepaald worden met een statistische test.<sup>5,6</sup> De gerandomiseerde volgorde en het blinderen van arts en patiënt zijn essentieel in de opzet.

Het N=1-experiment lijkt sterk op een

RCT, doch het heeft ook trekken van een *cross-over* model. Een verschil met deze methode is echter dat er meer dan slechts één wisselingen in de therapie- en placebo-perioden is.<sup>7</sup>

Voorwaarden voor het mogen toepassen van een single case experiment zijn:

- het beloop van de aandoening moet voorspelbaar zijn;
- het resultaat van de interventie moet snel merkbaar zijn; ingrepen die inwerktijd nodig hebben zijn minder geschikt;
- de interventie mag niet doorwerken in de placeboperiode (*carry over-effect*); in dat geval moet een *wash-out*-periode worden ingelast;\*
- gebruikte medicamenten mogen geen al te duidelijke neveneffecten hebben; hierdoor zou de dubbelblinde situatie kunnen worden doorbroken.

De analyse van een N=1-experiment zal analoog verlopen aan analyse bij een RCT. Een eerste visuele inspectie van de resultaten kan in een aantal gevallen voldoende zijn. In de overige gevallen is statistische analyse noodzakelijk. Hiervoor is een groot aantal methoden beschikbaar.<sup>6</sup>

## Toepassing

Het N=1-experiment is makkelijk uitvoerbaar en kan op de patiënt worden toegesneden. De besluiten over de werkwijze kunnen in overleg worden genomen, de patiënt kan zelf de effectvariabelen kiezen en vaststellen hoe groot de verbetering moet zijn om van werkelijke effectiviteit te kunnen spreken.<sup>8</sup> De methode is geschikt voor vele huisartsgeneeskundige en klinische doeleinden.<sup>4 7 9 10</sup>

- Het bepalen van de optimale therapie. Men kan de methode bijvoorbeeld gebruiken bij patiënten met chronische aandoeningen die veel medicamenten gebruiken, terwijl arts en patiënt eraan twifelen of dit alles wel nodig is. Zo kan men beoordelen of staken van een deel van de medicatie de toestand werkelijk

\* Een goed voorbeeld hiervan is de mogelijkheid dat bij mevrouw S in de casusbespreking op de pp. 109-11 een vitamine-B6-gebrek zou zijn gevonden. In dat geval zou het tekort na één of twee perioden behandeling met vitamine B6 zijn aangevuld en zou er theoretisch geen verschil meer zijn tussen placebo- en behandelperioden.

### Casusbeschrijving

Een gedetailleerde beschrijving van klachten, verschijnselen, bevindingen bij aanvullend onderzoek, diagnose, behandeling en reactie van de patiënt. In feite heeft de casusbeschrijving tijdens de hele geschiedenis van de geneeskunde bestaan. De wetenschappelijke waardering is de laatste jaren minder geworden, maar vanwege het educatieve aspect komen casusbeschrijvingen nog steeds voor in medisch-wetenschappelijke tijdschriften. De methode kan een hulpmiddel zijn bij het genereren van hypothesen voor verder onderzoek.

### Single case study

Eenzelfde gedetailleerde beschrijving van een patiënt als bij de casusbeschrijving, echter aangevuld met een overzicht van de

relevante literatuur. Ook deze methode kan gebruikt worden voor scholing en het genereren van hypothesen. Met geen van beide methoden kan een uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van een medische interventie.

### Single case randomized trial

(N=1-studie, single case experimental research)

Bij deze vorm van onderzoek zijn maatregelen getroffen om invloeden van het placebo-effect, het natuurlijk beloop en het toeval te elimineren. Met deze methode kan wel een uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van een medische interventie; deze uitspraak is echter meestal niet generaliseerbaar.<sup>12</sup>

doet verslechteren. Ook kan de methode worden gebruikt bij patiënten die medicatie gebruiken waaraan ze sterk gehecht zijn, doch waarvan de arts het nut betwijfelt; een *single case*-experiment kan een uitweg zijn uit een dergelijk dilemma.

- Het beoordelen van de effectiviteit van een medicament bij een zeldzame ziekte.
- Het hanteren van (herhaalde) irrationele verzoeken van een patiënt, bijvoorbeeld bij herhaalde verzoeken om een medicament waarvan de werking dubieus is (vitamines, homeopatische middelen, etc.).
- De introductie van nieuwe medicamenten.
- Het identificeren van subgroepen die wel/geen baat hebben bij een bepaalde therapie. Hierbij kunnen een aantal N=1-experimenten worden gedaan. Indien juist opgezet, kan toch een bepaalde mate van generaliseerbaarheid worden bereikt.
- Scholingsdoeleinden. Met name diegenen die zich willen wijden aan grootschalig onderzoek, zouden 'in het klein' kunnen oefenen.

### Dankbetuiging

Met dank aan mw. H. Rothuis-ter Haar en mw. M. Stoop-van den Boom, Medische Bibliotheek, Streekziekenhuis Helmond-Deurne

### Literatuur

- 1 Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. Boston: Little, Brown and Company, 1985.
- 2 Feinstein AR. Clinical epidemiology. Philadelphia: Saunders, 1985.
- 3 Sjoden PO. Single case studies in psychology and psychiatry. Scand J Gastroenter 1988; 147(Suppl): 11-21.
- 4 Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, et al. Determining optimal therapy; randomized trials in individual patients. N Engl J Med 1986; 314: 889-92.
- 5 Sandvik L. Single case studies from a statistician's point of view. Scand J Gastroenter 1988; 147(suppl): 38-9.
- 6 Edgington ES. Statistics and single case analysis. Progress in Behavior Modification 1984; 16: 83-119.
- 7 Lindberg G. Single case studies in clinical trials. Scand J Gastroenter 1988; 147(suppl): 30-2.
- 8 McLeod RS, Taylor DW, Cohen Z, Cullen JB. Single patient randomised clinical trial. Lancet 1986; i: 726-8.
- 9 Wulff HR. Single case studies. Scand J Gastroenter 1988; 147(Suppl): 7-10.
- 10 Johannessen T, Fosstvedt D, Petersen H. Experience with a multi crossover model in dyspepsia. Scand J Gastroenter 1988; 147(Suppl): 33-7.
- 11 Wilson B. Single case experimental designs in neuropsychological rehabilitation. J Clin Exp Neuropsychol 1987; 9: 527-44.
- 12 Connolly BH, Craik RL, Krebs DE. Single-case research: when is it valid? Phys Ther 1983; 63: 1767-8. ■