



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Uitdagingen bij onderzoek naar complexe interventies: het voorbeeld van leefstijlinterventies

Dekkers, O. M.; Wilmsen, N.; Geerlings, W.

Citation

Dekkers, O. M., Wilmsen, N., & Geerlings, W. (2023). Uitdagingen bij onderzoek naar complexe interventies: het voorbeeld van leefstijlinterventies. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775081>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775081>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Uitdagingen bij onderzoek naar complexe interventies

Het voorbeeld van leefstijlinterventies

Olaf M. Dekkers, Nathalie Wilmsen en Willem Geerlings

Samenvatting

Leefstijlinterventies dragen potentieel bij aan het voorkomen en de behandeling van een aantal veelvoorkomende chronische ziekten, zoals diabetes type 2 en overgewicht. Niemand twijfelt aan het nut van een gezonde leefstijl, maar tegelijkertijd is duidelijk dat de effectiviteit van leefstijlinterventies veelal niet is onderzocht in gerandomiseerd onderzoek, wat bij geneesmiddelenonderzoek wel gebruikelijk is. In dit artikel bespreken we de methodologische (on)mogelijkheden van het gebruik van randomized controlled trials bij de evaluatie van het effect van leefstijlinterventies op de gezondheid. We exploreren bovendien de waarde van andere onderzoeksmethoden, met name zorgvuldig opgezet niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek. Niet-gerandomiseerd 'real world'-onderzoek kan onder de juiste voorwaarden een valide bijdrage leveren aan het bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van leefstijlinterventies.

Het nut van een gezonde leefstijl lijkt duidelijk, maar goudenstandaardbewijs voor de effectiviteit van leefstijlinterventies is er nauwelijks. Een andere benadering van observationele data kan daar verandering in brengen.

Leefstijlinterventies dragen potentieel bij aan de preventie en behandeling van veelvoorkomende chronische ziekten als diabetes type 2 en obesitas. Dat leefstijl aandacht verdient in de spreekkamer, werd al eerder besproken in het NTvG.¹ Maar is er genoeg valide bewijs om mensen in de spreekkamer van een zinvol leefstijladvies te voorzien? Waar waarschijnlijk niemand twijfelt aan het nut van een gezonde leefstijl, is tegelijkertijd duidelijk dat de effectiviteit van veel leefstijlinterventies nauwelijks is onderzocht volgens de goudenstandaardmethode, in een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek ofwel RCT. Leefstijlonderzoek gaat veelal over complexe interventies. In dit artikel laten we zien dat voor onderzoek naar leefstijlinterventies de standaard – de RCT – beperkt inzetbaar is. De statistische aspecten laten we grotendeels buiten beschouwing. In dit artikel gebruiken we een hypothetisch voorbeeld van een onderzoek waarin 100 volgens de richtlijn behandelde mensen met diabetes mellitus type 2 een intensieve leefstijlinterventie krijgen, bestaande uit voedingsadviezen plus 3 keer per week bewegen onder begeleiding van een fysiotherapeut gedurende 6 maanden. De gematchte vergelijkingsgroep (n = 100) krijgt alleen de behandeling volgens richtlijn. De studie kent 3 uitkomstmaten: gewicht, HbA_{1c} en medicatiegebruik. Daarnaast wordt gekeken naar patiënttevredenheid en haalbaarheid.

Complexe interventies

Interventies worden complex genoemd wanneer meerdere soorten interventies tegelijkertijd worden toegepast of wanneer deze interventies niet tot in detail protocollair gedefinieerd zijn.² In het bovengenoemde voorbeeld zijn zowel de voedingsadviezen als het aangeboden bewegingsprogramma niet in detail vastgelegd in een protocol. In een studieprotocol kunnen echter wel degelijk grenzen worden aangegeven ten aanzien van de toegestane variatie. Andere voorbeelden van complexe interventies vinden we in studies naar het effect van groepsessies op stoppen met roken, of in studies naar de effecten van campagnes om de handhygiëne in het ziekenhuis te verbeteren.

In de recente epidemiologische literatuur is er veel aandacht voor het analyseren van observationele data alsof het een RCT zou zijn. Dit wordt 'target trial emulation' genoemd, oftewel nabootsing van een hypothetische RCT die bepaalde vragen kan beantwoorden als praktische of ethische bezwaren zo'n RCT in de praktijk verhinderden.³ Een dergelijke benadering behoedt de onderzoekers voor enkele methodologische valkuilen die resultaten van onderzoek kunnen vertekenen.

Een van de kenmerken van een target trial is dat de interventie, inclusief de interventie in de controlearm, goed gedefinieerd is. Een voorbeeld van een goed gedefinieerde interventie is de vergelijking van 80 mg aspirine versus geen aspirine.

Het zal helder zijn dat de in dit artikel geschetste, complexe interventie niet voldoet aan de eisen van de target trial. Op de betekenis

hiervan voor analyse en interpretatie van resultaten komen we nog terug.

RCT bij leefstijlinterventies

Er zijn verschillende RCT's uitgevoerd naar leefstijlinterventies. Een bekend voorbeeld is de Diabetes Prevention Program-studie waarin patiënten met diabetes type 2 werden gerandomiseerd tussen placebo, metformine of een leefstijlinterventie.⁴

Het voordeel van een RCT is dat de studie- of controle-interventie wordt toegewezen op basis van toeval, waardoor confounding door verschillen in prognostische factoren in principe vermeden wordt.⁵ De dubbelblinde RCT, waarbij het noch de deelnemer zelf, noch de behandelaar of onderzoeker bekend is in welke arm de deelnemer zit, geldt als de beste methode om een causaal effect van een interventie te schatten. Paradigmatisch wordt een RCT met een placebocontrole uitgevoerd. Het achterliggende idee is dat op die manier het enige verschil tussen interventie- en controlegroep is dat de interventiegroep de werkzame stof krijgt.

Het is direct duidelijk dat bij leefstijlonderzoek geen placebo kan worden toegepast. Er bestaat niet zoiets als placebo van bloemkool of wortels: iets wat eruit ziet en smaakt als groente, maar geen voedingsbestanddelen bevat. Een placebo van bewegingstherapie is fundamenteel onmogelijk.

Vooropgesteld, randomisatie is in principe mogelijk voor leefstijlonderzoek. Maar wanneer mensen gemotiveerd zijn om met behulp van een leefstijlinterventie hun gezondheid te verbeteren, kan loting tot de controlegroep ertoe leiden dat ze gedesillusioneerd raken, problemen hebben met compliantie of zelfs weigeren om aan de controlegroep deel te nemen.⁶ Wanneer mensen na randomisatie besluiten niet deel te nemen, komt de vergelijkbaarheid van de groepen (formeel: selectiebias) en daarmee de interpretatie van de resultaten in het geding.

In ons hypothetische voorbeeld zijn sommige patiënten waarschijnlijk minder gemotiveerd om te participeren in de controlegroep als ze daardoor niet drie keer per week onder begeleiding kunnen bewegen. Of, en in welke mate, dit selectie-effect ontstaat, hangt onder andere af van de communicatie rondom het onderzoek en ook de inhoud van de controle-interventie.

Het is veelal onmogelijk behandelaars en deelnemers aan een leefstijlinterventie-onderzoek te blinderen; zo ook in onze hypothetische studie. Dit kan leiden tot overschatting of onderschatting van het causale effect van de interventie. Bij leefstijlonderzoek kan de beoordeling van de uitkomstmaten wel geblindeerd plaatsvinden. Dat is vooral van belang voor uitkomstmaten die afhankelijk zijn van interpretatie (zoals ecg's en radiologische beelden) en minder voor labbepalingen (bijvoorbeeld HbA_{1c}). Opgemerkt dient te worden dat geblindeerde uitkomstmaatbeoordeling ook in observationele studies kan worden toegepast om misclassificatie te beperken.

RCT in perspectief

De dubbelblinde RCT is de meest geschikte onderzoeksopzet om met redelijke zekerheid en precisie antwoord te geven op de vraag naar de werkzaamheid van een precies gedefinieerde interventie. Bovenstaande overwegingen laten zien dat onderzoek naar leefstijlinterventies vaak niet kan voldoen aan centrale elementen van de RCT: randomiseren, blinderen en controleren.

In het onderzoek naar complexe interventies probeert men veeleer een globaal effect van werkzaamheid te schatten. Dat maakt dat bij leefstijlonderzoek de effectschattingen inherent een grotere mate van onzekerheid kennen, en daarmee dat er minder nadruk zou moeten liggen op statistische hypothesetoetsen.

Aan de andere kant hoeft onderzoek naar complexe interventies zich ook niet te beperken tot het schatten van een effect van de interventie. De studie kan ook onderzoeken hoe lang de mensen in de dagelijkse praktijk de interventie volhouden, of wat factoren zijn die maken dat de interventie beter geïmplementeerd kan worden. Een dergelijke benadering, waarbij werkzaamheid en aspecten van implementatie samen worden onderzocht, wordt een hybride design genoemd.⁷

In ons hypothetische voorbeeld worden voedingsadviezen en fysiotherapie gegeven. Het is echter nagenoeg onmogelijk vast te stellen hoe groot de bijdrage van deze interventies afzonderlijk is. Daarnaast ligt het voor de hand dat een voedingsadvies leidt tot een complexe verandering van het voedingspatroon. In ons voorbeeld zal het advies om geraffineerde koolhydraten te vermijden waarschijnlijk leiden tot toename van de consumptie van complexe koolhydraten, vet of eiwit.

Bij de interpretatie van het resultaat van de interventie is het dus belangrijk te beseffen dat het onzeker is welke componenten van het veranderde voedingspatroon verantwoordelijk zijn voor het gemeten effect. In feite kan alleen de conclusie worden getrokken dat het opvolgen van het advies om consumptie van geraffineerde koolhydraten te beperken (in combinatie met fysiotherapie) tot het uiteindelijke studieresultaat leidt.

Evaluatie kan ook met niet-gerandomiseerd onderzoek

Stel: in ons hypothetische onderzoek met in totaal 200 deelnemers wordt de werkzaamheid van de complexe interventie getest via voor- en nameting, waarbij 100 mensen met diabetes type 2 de genoemde complexe interventie aangeboden krijgen naast de

behandeling volgens richtlijn. Na 6 maanden zijn er 28 patiënten die niet meer deelnemen. Bij de overige 72 is er een gemiddeld gewichtsverlies van 5,5 kg. Bij 52 patiënten is de medicatie gereduceerd, bij 12 patiënten kan de medicatie worden gestopt. Het HbA_{1c} is gemiddeld onveranderd. In de vergelijkingsgroep die behandeling volgens de richtlijn krijgt (n = 100) zijn deelnemers gemiddeld 0,5 kg aangekomen en is bij niemand medicatie gestopt of verminderd.

Levert dit onderzoek overtuigend bewijs voor de effectiviteit van de gekozen leefstijlinterventie in de dagelijkse praktijk? Met het korte antwoord – ‘nee, want het is geen RCT’ – doen we de resultaten tekort. Uit de klinische praktijk en cohortonderzoek weten we namelijk dat met de reguliere behandeling van diabetes type 2 gewichtsverlies en afbouw van medicatie uitzonderlijk is, en dat ziekteprogressie ondanks behandeling de regel is.⁸ De bevindingen in de vergelijkingsgroep bevestigen dit op kleine schaal. Het resultaat van ons hypothetische onderzoek is waarschijnlijk een overschatting van het gemiddelde effect van de interventie in de hele populatie van mensen met diabetes type 2, doordat er primair gemotiveerde mensen zijn gerekruteerd. En die oververtegenwoordiging van gemotiveerde mensen zal zich ook in de praktijk voordoen; een ongemotiveerd individu zal waarschijnlijk geen interventie aangeboden krijgen of daaraan deelnemen.

Van belang is echter dat de studie informatie kan verzamelen over haalbaarheid en over factoren die implementatie bevorderen. Voor de beoordeling van ons hypothetische onderzoek is verder het volgende van belang: het gevonden effect is groot, en de uitkomstmaten kunnen causaal worden gelinkt aan de interventie. De resultaten zijn vooral ook overtuigend doordat verandering van de gekozen uitkomstmaten (gewichtsreductie, HbA_{1c} en medicatiegebruik) theoretisch heel goed verklaard kan worden door voeding en beweging. Deze theoretische onderbouwing is een belangrijk element van complexe interventies.² Welke causale relaties daar precies onder liggen, blijft echter onzeker. De hypothetische studie toont aan dat het opvolgen van de adviezen als geheel werkzaam is. Niets meer, maar ook niets minder.

Er is veel discussie over de waarde van zogenaamd ‘real world evidence’. Vooropgesteld, resultaten worden niet ‘waar’ door het label ‘real world’-data dat eraan hangt. Tegelijkertijd wordt steeds meer erkend dat er een spectrum aan onderzoeksvormen bestaat: van een standaard-RCT in een gecontroleerde setting via quasi-experimentele studies tot aan het gebruik van routinematig verzamelde data met veel inherente onzekerheid en vertekening.^{9,10} Afhankelijk van de vraagstelling, de studieopzet, de gebruikte analyse en datavaliditeit kunnen studies wel of geen zinnige bijdrage leveren aan een wetenschappelijke discussie. Dat zal per geval moeten worden beoordeeld.

Conclusie

Leefstijladviezen zijn bij voorkeur wetenschappelijk onderbouwd. De klassieke RCT is veelal niet haalbaar voor complexe leefstijlinterventies: Dubbele blindering is veelal onmogelijk, een placebo-leefstijl bestaat niet en randomisatie is soms haalbaar, maar kan leiden tot praktische problemen die de interpretatie van de resultaten bemoeilijken. Wij betogen dat niet-gerandomiseerd onderzoek een bijdrage kan leveren aan de bewijskracht voor werkzaamheid en mogelijkheden tot implementatie bij leefstijlinterventies, ook al zal er meer onzekerheid zijn dan bij een klassieke RCT.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7418
- Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde: prof.dr. O.M. Dekkers, endocrinoloog en klinisch epidemioloog.
- Voeding Leeft, Amsterdam: N. Wilmsen MSc, voedingswetenschapper; W. Geerlings, oud-internist-nefroloog, adviseur Voeding Leeft.
- Contact: O.M. Dekkers (o.m.dekkers@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aan dit artikel hebben verder significant bijgedragen: prof.dr. H. Pijl (internist-endocrinoloog, LUMC) en prof.dr. E.F.C. (Liesbeth) van Rossum (internist-endocrinoloog en hoogleraar obesitas, Erasmus MC).

Aanvaard op 24 mei 2023

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7418

Literatuur

1. Smulders YM. [Leefstijlinterventie in de spreekkamer](#): Hooghangend fruit. Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D3809.
2. Skivington K, Matthews L, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. BMJ. 2021;374:n2061. [doi: 10.1136/bmj.n2061](https://doi.org/10.1136/bmj.n2061). [Medline](#)

3. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol*. 2016;79:70-5. [doi:10.1016/j.jclinepi.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.04.014). [Medline](#)
4. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86. [doi:10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4). [Medline](#)
5. Groenwold RHH. [Verstoring in observationeel onderzoek](#): 'confounding'. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156:A4221.
6. De Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, et al; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun*. 2020;11:3083. [doi:10.1038/s41467-020-16138-3](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3). [Medline](#)
7. Landes SJ, McBain SA, Curran GM. Reprint of: An introduction to effectiveness-implementation hybrid designs. *Psychiatry Res*. 2020;283:112630. [doi:10.1016/j.psychres.2019.112630](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112630). [Medline](#)
8. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151-6. [doi:10.2337/dc09-S301](https://doi.org/10.2337/dc09-S301). [Medline](#)
9. Tugwell P, Kottner JA, McGowan J, Tricco A. Big-5 Quasi-Experimental designs. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:1-3. [doi:10.1016/j.jclinepi.2017.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.09.010). [Medline](#)
10. Concato J, Corrigán-Curay J. Real-world evidence: where are we now? *N Engl J Med*. 2022;386:1680-82. [doi:10.1056/NEJMp2200089](https://doi.org/10.1056/NEJMp2200089). [Medline](#)