

Handreiking onderzoeksmethoden leefstijlinterventies in de zorg

Mogelijkheden voor het evalueren van effectiviteit

Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Design moet passen bij (specifieke) leefstijlinterventie	4
3. Kiezen voor een onderzoeksdesign	6
Referenties	17

1. Inleiding

Methoden

Effectiviteitsonderzoek

Referenties

De Coalitie Leefstijl in de Zorg richt zich in het verlengde van het Integraal Zorgakkoord (IZA) op de implementatie van leefstijl in de curatieve zorg. Het team Onderzoek binnen de Coalitie, dat de kennisvragen identificeerde en een aanzet doet voor een duurzame kennis- en infrastructuur, brengt deze handreiking uit om onderzoekers, beleidsmakers, financiers, patiëntenorganisaties en zorgprofessionals te ondersteunen bij de keuze van de optimale methode voor de evaluatie van effectiviteit van een leefstijlinterventie in de curatieve zorg. Er bestaan veel verschillende evaluatiemethoden, elk met hun eigen mogelijkheden en beperkingen. Zo'n breed palet is gewenst vanwege de diversiteit aan leefstijlinterventies en de situatie waarin zij worden ingezet. Bij elke leefstijlinterventie moet worden bekeken welke onderzoeksopzet, analysemethode en uitkomstmaten het best geschikt zijn voor de evaluatie van de effectiviteit van een leefstijlinterventie.

Deze handreiking, die voor een belangrijk deel is gebaseerd op een verkenning door de afdeling Public Health & Eerstelijngeneeskunde/Health Campus Den Haag van het Leids Universitair Medisch Centrum in samenwerking met onderzoekers uit verschillende disciplines (epidemiologie, gedragswetenschappen, econometrie, implementatie- en datawetenschappen), is beknopt en pragmatisch van opzet. Wie meer wil weten, of daadwerkelijk aan de slag wil met een van deze methoden, kan aanvullende informatie vinden via de links en voetnoten. De Coalitie Leefstijl in de Zorg beoogt met deze handreiking onderzoekers, patiënten en zorgprofessionals te ondersteunen bij het kiezen van de juiste onderzoeksmethode voor hun onderzoeksvraag. Daarnaast helpt het beleidsmakers, financiers en beoordelaars van onderzoeksaanvragen bij het zetten van kaders, formuleren en toetsen. Dit alles met als doel de brede implementatie van zorgvuldig geëvalueerde leefstijlinterventies in de curatieve zorg te bevorderen, wat bijdraagt aan effectievere en toegankelijke zorg en de brede gezondheid van mensen met een (chronische) ziekte.

2. Design moet passen bij (specifieke) leefstijlinterventie

Methoden

Effectiviteitsonderzoek

Referenties

Effectiviteitsonderzoek is bedoeld om behandelaar en patiënt voldoende basis te bieden om 'evidence-informed' te kiezen voor een bepaalde interventie. De wetenschappelijke onderbouwing dient zo goed mogelijk aan te sluiten bij de praktijk en bij reële patiëntenpopulaties. De keuze voor een onderzoeksdesign wordt daarom bepaald door de vraagstelling en door methodologische, inhoudelijke en praktische afwegingen.

Bij leefstijlinterventies spelen soms andere overwegingen mee dan bij de evaluatie van andere interventies in de curatieve zorg. De complexiteit van leefstijlinterventies kan sterk variëren, van een eenvoudig advies (generieke leefstijladviezen) tot een combinatie van verschillende interventies op uiteenlopende terreinen (bijvoorbeeld een dieet, beweegpatroon, omgaan met stress, etc.). De vergelijking met 'gebruikelijke zorg' is niet altijd zinvol, omdat grote variatie kan bestaan in deze zorg, waarbij sommige patiënten al generieke leefstijladviezen krijgen en andere niet.

Leefstijlinterventies verschillen van andere medische interventies zoals geneesmiddelen of operatieve ingrepen omdat zij een werkzaamheid ontleen aan effecten op uiteenlopende biologische mechanismen. Beweging bijvoorbeeld beïnvloedt spierontwikkeling, stemming, cognitie, insulinegevoeligheid, cardiovasculaire gezondheid, verscheidene biochemische reacties in de mitochondriën en een groot aantal andere gedeeltelijk overlappende biologische processen. Vergeleken met een geneesmiddel dat vaak gericht is op een enkele receptor, is een leefstijlinterventie dus veel breder en complexer in zijn effecten op lichamelijke en geestelijke gezondheid.

Daarnaast onderscheiden leefstijlinterventies zich doordat de patiënt een veel grotere en actievere rol heeft en ook de rol van de zorgverlener vaak actiever is. Daar komen nog andere unieke kenmerken bij, zoals bijvoorbeeld de grote invloed van het seizoen bij de timing en toepassing

van leefstijlinterventies. Zo kan bij het aanleren van gewoonten zoals buiten bewegen, een gezonder dieet of gezond slaapgedrag en bij het afleren van ongezonde gewoonten, het seizoen van invloed zijn op de effectiviteit.

De genoemde verschillen tussen leefstijlinterventies en andere medische interventies hebben aanzienlijke gevolgen voor effectiviteitsonderzoek. Het kiezen van de juiste uitkomstmaten is complexer, omdat er zoveel processen worden beïnvloed. Daarnaast zijn de attitude, motivatie en mogelijkheden van de patiënt van groter belang, en kunnen invloeden zoals die van het seizoen niet genegeerd worden.

Het evalueren van leefstijlinterventies brengt verschillende uitdagingen met zich mee. Enerzijds is er het beoordelen van de effectiviteit van een interventie: werkt deze zoals bedoeld? Anderzijds is er de evaluatie van de implementatie, die niet alleen kijkt naar hoeveel zorgverleners de interventie aanbieden en hoeveel patiënten ervan gebruik maken, maar ook naar hoe zorgverleners de interventie uitvoeren en hoe patiënten deze in hun dagelijks leven integreren, en hoe het bredere gezondheidszorgsysteem de interventie al dan niet financieel borgt. Deze handreiking focust specifiek op het evalueren van de effectiviteit van enkelvoudige leefstijlinterventies en beschrijft daarbij de voor- en nadelen van dergelijke studies. Het evalueren van implementatie en complexe interventies (bijvoorbeeld door middel van systeem-analyse) valt buiten de scope van deze handreiking, al worden hybride onderzoeksdesigns, waarin effectiviteit en implementatie soms gecombineerd worden onderzocht, kort aangestipt.

In de praktijk blijken leefstijlinterventies echter vaak complex en bestaan ze uit combinaties van maatregelen, zoals beschreven in het MRC-framework (1). Dit vraagt om andere

onderzoeksbenaderingen, zoals hybride of realistische designs, waarin het systeem en de praktijk nadrukkelijk worden betrokken. Hoewel deze complexe aanpakken van groot belang zijn, worden ze in deze handreiking niet verder uitgewerkt. **Deze handreiking beperkt zich bewust tot enkelvoudige interventies.**

3. Kiezen voor een onderzoeksdesign

Methoden

Effectiviteitsonderzoek

Referenties

Deze handreiking beschrijft een aantal benaderingen voor effectiviteitsonderzoek, waarbij kort de belangrijkste voor- en nadelen worden benoemd. Dit helpt onderzoekers te bepalen, welke methode in hun specifieke situatie het best geschikt is. De lijst met benaderingen kan in de komende jaren verder aangevuld worden, bijvoorbeeld met inzichten uit andere domeinen zoals economisch of beleidskundig onderzoek. De lijst biedt een overzicht en is niet bedoeld als sturend of adviserend.

Vanwege de grote verschillen tussen leefstijlinterventies (bijvoorbeeld in termen van complexiteit, inspanningen van patiënt en de betrokken disciplines) is het niet mogelijk om één methode te benoemen die in alle gevallen de beste manier is om de effectiviteit van een interventie te evalueren. De gebruikelijke hiërarchie voor *evidence*, waarbij de gerandomiseerde klinische studie (RCT) altijd bovenaan staat, is bij leefstijlinterventies in het algemeen daarom niet te geven. Wel kunnen we hier afwegingen beschrijven waarmee onderzoekers kunnen bepalen welke methode in een gegeven situatie de beste is. Deze afwegingen zijn samengevat in de beslisboom in Figuur 1. In alle gevallen verdient die aanpak de voorkeur die de grootste mate van (externe) validiteit heeft en die het beste aansluit bij de realiteit van de (meeste) patiënten. Het heeft immers weinig zin als een interventie methodologisch loepzuiver getoetst wordt in een populatie die sterk afwijkt van de realiteit in de spreekkamer.

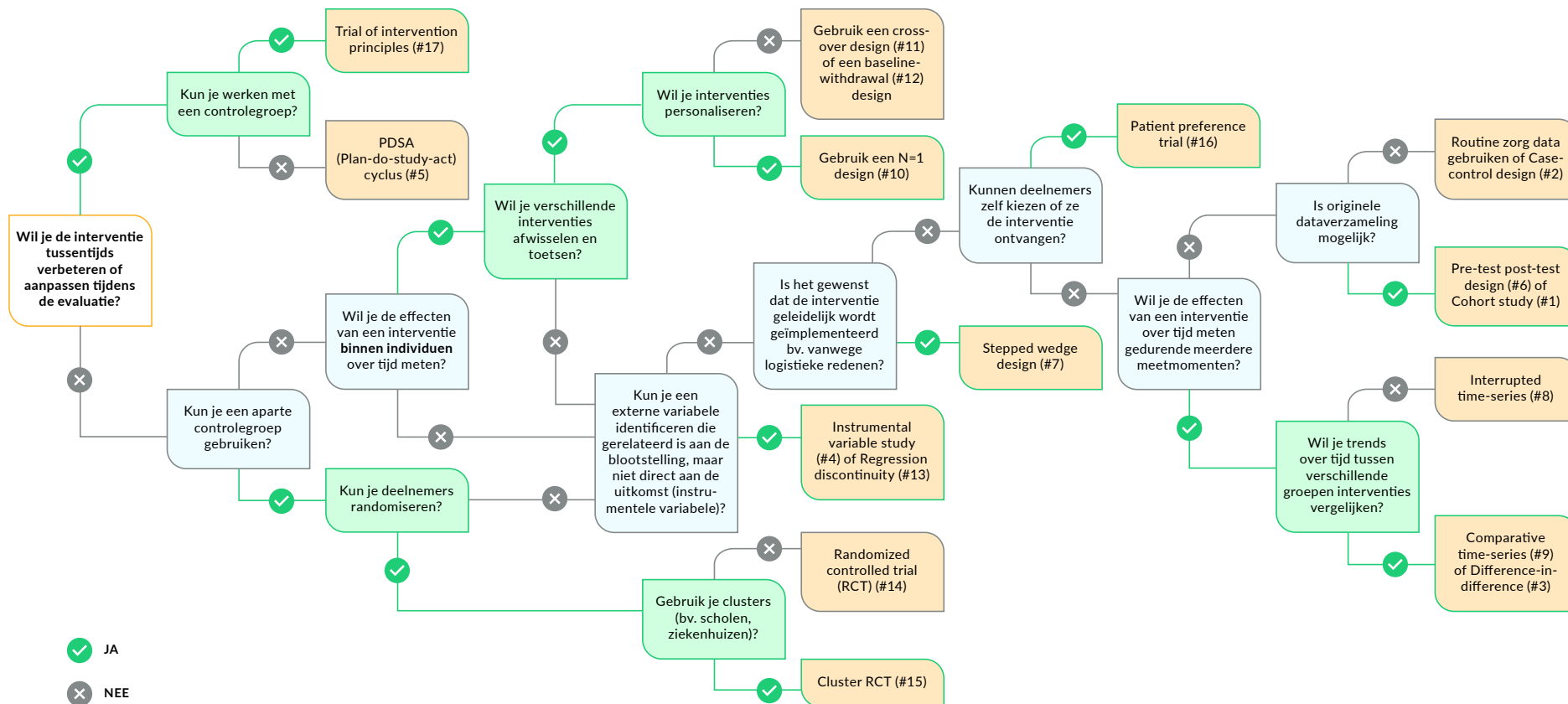
Afwegingen bij de keuze voor een design

Een eerste afweging betreft de vraag of een **experimentele** opzet haalbaar is en past bij de doelstelling van het onderzoek. Wanneer het een enkelvoudige helder uitgekristalliseerde interventie betreft die weinig personalisatie behoeft, is een experimentele opzet mogelijk. In een

experimentele opzet worden twee of meer groepen prospectief vergeleken, waarbij de condities (interventies, gebruikelijke zorg, eventuele placebo) in beide groepen tevoren zijn vastgelegd, evenals de gekozen uitkomstmaten en de analysemethode. In sommige experimentele designs zoals de *trial of intervention principles* (zie onder voor een omschrijving) is er vervolgens nog wat ruimte voor het aanpassen van de condities, maar een experiment wordt vooral gekenmerkt door het beheersen van relevante variabelen.

Als een experimentele opzet in de vorm van een gerandomiseerde trial niet mogelijk is, bijvoorbeeld omdat de interventie nog in ontwikkeling is en regelmatig moet worden aangepast of omdat randomisatie niet ethisch wordt bevonden, kan er in sommige gevallen worden gekozen voor een **quasi-experimentele** opzet. Deze wordt vaak gekenmerkt door een vergelijking tussen tijdsperiodes waarin een interventie wel of niet gegeven wordt en/of tussen een interventiegroep en een controlegroep. De controlegroep wordt dan vaak samengesteld uit vergelijkbare individuen (gematcht) in plaats van random toegewezen. Een quasi-experimentele aanpak kan betrouwbare uitkomsten opleveren als er geen versturende factoren zijn, zoals bijvoorbeeld seizoensinvloeden.

Waar een (quasi-)experimentele opzet niet mogelijk, haalbaar of passend is, kan een **observatieve** studie nog zeer waardevolle informatie opleveren over de effectiviteit van een interventie. Observatief onderzoek maakt gebruik van beschikbare data (zorgdata, cohortstudies en eventuele door deelnemers verzamelde data, bijvoorbeeld uit e-health apps en wearables). Observatief onderzoek door middel van routinezorg data of wearables sluit bovendien nauwer aan bij de alledaagse (zorg)praktijk omdat gebruik gemaakt kan worden van de gegevens van alle patiënten ('real life data'), niet slechts een selectie die voldoet aan de inclusiecriteria.



Figuur 1: Beslisboom

Ook bij een observationele opzet kan gekozen worden voor een aanpak die twee of meer groepen vergelijkt. Deze aanpak biedt minder mogelijkheden voor het controleren voor onbekende of ongemeten versturende factoren, maar kan wel een indruk geven van effectiviteit. Bij de analyse verdient het de aanbeveling om extra aandacht te besteden aan individuen met extreem hoge of lage meetwaarden bij aanvang, omdat deze waarden vaak spontaan terug gaan in de richting van het gemiddelde (*regression to the mean*).

De keuze voor een opzet met een **controlegroep** hangt af van verschillende factoren. Een interventie die veel personalisatie vraagt, is bijvoorbeeld minder geschikt om in een vergelijkende studie onderzocht te worden. Ook als het onethisch is om patiënten de interventie te onthouden, is een controlegroep niet mogelijk. Het eerdergenoemde probleem dat de gebruikelijke zorg een te grote variatie vertoont kan eveneens aanleiding zijn om af te zien van gecontroleerde studieopzet. Wanneer wel gekozen wordt voor een opzet met een controlegroep, is vervolgens de afweging of **randomisatie** mogelijk en gewenst is. Aangezien bij leefstijlinterventies een dubbelblinde opzet vaak niet mogelijk is, kan de voorkeur van patiënten randomisatie bemoeilijken. Andere factoren zoals het beschikbare budget kunnen tot gevolg hebben dat randomisatie geen haalbare optie is.

Aan de hand van de onderstaande omschrijvingen van verschillende benaderingen kan vervolgens de keuze voor een specifiek onderzoeksdesign verder worden ingevuld. Daarbij spelen naast methodologische afwegingen ook praktische aspecten een rol, zoals de lokale situatie, de betrokken zorgverleners, de beschikbare tijd en het budget.

Veel van de hier benoemde methoden zijn zowel geschikt voor het evalueren van de effectiviteit van een interventie als voor het evalueren van de implementatie ervan. Sommige methoden, zoals een cyclische evaluatie (bijvoorbeeld de klassieke Plan-Do-Study-Act cyclus), zijn met name geschikt voor onderzoek waarbij tussentijdse aanpassingen aan de interventie gewenst zijn of waarbij de implementatie wordt onderzocht. De onderstaande hybride aanpak combineert de evaluatie van effectiviteit met implementatieonderzoek.

Hybride designs

Om een optimale aansluiting tussen effectevaluatie en implementatie-evaluatie te realiseren, kan gebruik worden gemaakt van een zogeheten hybride design, dat elementen van beide heeft. Er bestaan drie soorten hybride designs: type 1, type 2 en type 3. Op deze hybride designs wordt in deze handreiking niet nader ingegaan.

In **type 1 hybride designs** staat de evaluatie van de effectiviteit voorop. Voor de effectiviteitsonderzoek kan gebruik worden gemaakt van een van de bovenstaande onderzoeksdesigns. Tegelijkertijd worden ook gegevens verzameld die relevant zijn voor de latere implementatie en voor het implementatieonderzoek. Naast metingen die het effect van de interventie op het functioneren van de deelnemer evalueren (effectonderzoek) worden ook de haalbaarheid en aanvaardbaarheid van implementatie in kaart gebracht door middel van kwalitatieve, procesgerichte of gemengde methoden.

Type 2 hybride designs zijn eveneens gericht op de effectiviteit, maar onderzoeken tevens de geschiktheid en eventuele impact van een implementatiestrategie. Om dit laatste mogelijk te maken is het vaak aan te raden om dezelfde of vergelijkbare populaties en settings te kiezen als in het oorspronkelijke effectiviteitsonderzoek.

Type 3 hybride designs testen voornamelijk de impact van een implementatiestrategie. Een secundair onderzoekdoel is het in kaart brengen van de klinische uitkomsten na implementatie. Dit levert relevante informatie op over de effecten van de leefstijlinterventie in de dagelijkse praktijk. Deze designs zijn met name bruikbaar om na te gaan of er nog steeds effect wordt gevonden na aanpassingen in de context.

Naam	Soort	Voorbeeld referentie
1 Cohort	Observationeel	[2]
2 Case-control	Observationeel	[3]
3 Difference-in-difference	Observationeel	[4]
4 Instrumental variable	Observationeel	[5]
5 Cyclische evaluatie (PDSA)	Observationeel	[6]
6 Pre-test Post-test study	Quasi-experimenteel	[7]
7 Stepped wedge design	Quasi-experimenteel	[8]
8 Interrupted time-series	Quasi-experimenteel	[9]
9 Comparative time-series	Quasi-experimenteel	
10 N=1	Quasi-experimenteel	[10]
11 Crossover design (AB/BA)	(Quasi-) experimenteel	[11]
12 Baseline withdrawal (ABA)	Quasi-experimenteel	
13 Regression discontinuity	Quasi-experimenteel	[12]
14 Randomised controlled trial (RCT)	Experimenteel	[13]
15 Cluster RCT	Experimenteel	[14]
16 Patient Preference trial	Experimenteel	[15]
17 Trial of intervention principles (TIPs)	Experimenteel	[16]

Tabel 1: Methoden voor evaluatie van effectiviteit van enkelvoudige leefstijlinterventies (met de referentie van een voorbeeld waarin het design is gebruikt).

1. Cohortstudie

Dit is een observationeel design. Bij dit design wordt de onderzochte groepen (cohort) gedurende langere tijd gevolgd en worden op verschillende tijdstippen (bijvoorbeeld jaarlijks) metingen uitgevoerd. In sommige cohortstudies is de opzet onbepaald (geen nadruk op een bepaald gezondheidsprobleem), bij anderen wordt prospectief gekeken naar specifieke uitkomsten. Een cohort kan zowel gesloten als open zijn. In het geval van een open cohort kunnen deelnemers het cohort in- en uitstromen, bijvoorbeeld wanneer het cohort bestaat uit een of meer huisartsenpraktijken of inwoners van een bepaalde regio. Vaak zijn alle deelnemers bij aanvang gezond (populatiecohorten), tenzij anders aangegeven, zoals in het geval van patiëntcohorten.

Voordelen

Er worden gegevens verzameld over langere tijd, waardoor onderzoekers zicht krijgen op de lange termijn gevolgen van risicofactoren, beschermende factoren en eventuele interventies. Bestaande langlopende cohortstudies vormen dan ook een belangrijke bron van informatie. Daarnaast kunnen bij volgende meetrondes nieuwe onderzoeksvragen worden toegevoegd, wat de flexibiliteit van dit design vergroot: Wanneer de effecten van een interventie worden geëvalueerd door veranderingen in de uitkomstvariabelen vóór en na de interventie te analyseren, is er sprake van een interrupted time-series. Desgewenst kan ook besloten worden dat een vergelijkende groep uit hetzelfde cohort niet de interventie aan te bieden, waarbij het mogelijk kan zijn dat een comparative time-series wordt uitgevoerd. Een andere mogelijkheid is een case-control studie binnen het cohort uit te voeren waarbij mensen die ziek zijn worden vergeleken met mensen die niet ziek zijn en dat wordt teruggekeken in de tijd wat hun leefstijlgedrag is geweest in een nested case-control study.

Nadelen

Het opzetten en onderhouden van een cohort vereist een langdurige investering in zowel mensen als middelen. Binnen de huidige financieringsstructuur van wetenschappelijk onderzoek is het vaak een grote uitdaging om gedurende langere tijd voldoende middelen te verwerven om

een cohort in stand te houden en de benodigde metingen te verrichten. Daarnaast bestaat het risico op confounding waardoor echte causaliteit lastig te bepalen is.

2. Case-control

Dit is een observationeel onderzoeksdesign, waarbij een groep deelnemers met een bepaalde ziekte/uitkomst wordt vergeleken met een groep deelnemers zonder deze ziekte/uitkomst die op overige variabele zo veel mogelijk op de eerste groep lijkt. In deze vergelijking kan retrospectief een indruk worden verkregen van de gevolgen van blootstelling aan risicofactoren of van beschermende factoren. Deze opzet is vooral geschikt om bij een relatief zeldzame uitkomst 'terug te kijken' naar (leefstijl)factoren die hierop van invloed waren.

Voordelen

Doordat uitgegaan wordt van een duidelijk meetbaar kenmerk, levert deze aanpak informatie op over factoren die mogelijk bijdragen aan dat kenmerk. Dit design is dus zeer geschikt om te verkennen welke factoren bijdragen aan een bepaalde uitkomst. Dit kan een ongewenste uitkomst (ziekte, overlijden) zijn, of een gewenste uitkomst, zoals resilience of genezing van een chronische aandoening. Case control onderzoek is van grote waarde bij het identificeren van risicofactoren zoals roken of blootstelling aan asbest. Een prospectieve experimentele studie bij mensen is in zulke gevallen uiteraard niet mogelijk.

Nadelen

Het is moeilijk vast te stellen of de beide groepen alleen op het relevante kenmerk verschillen, of dat er ook andere verschillen bestaan die van invloed zijn op de uitkomsten. De bewijskracht van een case control studie is dan ook minder groot dan die van een prospectieve experimentele studie. Om causaliteit aan te tonen is meestal aanvullend bewijs nodig, bijvoorbeeld uit experimentele studies.

3. Difference-in-difference analyse

Deze vorm van observationeel onderzoek is mogelijk als er binnen een bepaalde groep patiënten een subgroep bestaat die de interventie ondergaat en een subgroep die deze interventie niet ondergaat (bijvoorbeeld doordat in een regio een zorginstelling een interventie implementeert terwijl anderen dit niet doen). Zo'n situatie ontstaat bijvoorbeeld wanneer een (leefstijl)interventie in een bepaalde regio al is ingevoerd en in en andere (nog) niet. Er vindt dus geen formele randomisatie plaats, maar er is ook geen actieve toewijzing door de onderzoekers aan de interventiegroep of de controlegroep. Bij de difference-in-difference analyse wordt uitgegaan van longitudinale panel data (een serie metingen bij hetzelfde individu in de loop van de tijd) of herhaalde cross-sectionele metingen op groeps- of organisatieniveau. Voor de statistische analyse zijn minimaal twee pre-interventie metingen en één post interventie meting nodig.

In de analyse wordt gekeken naar de trend in de data (bijvoorbeeld een geleidelijke achteruitgang in de lichamelijke conditie bij patiënten met een chronische aandoening, of een gelijkblijvend bloedsuikergehalte in een groep diabetespatiënten). Als de trends in beide groepen parallel lopen voorafgaand aan de invoering van de interventie, zijn beide groepen voldoende vergelijkbaar en kan een difference-in-difference analyse worden uitgevoerd. Het verdient aanbeveling om ook nog te verifiëren dat beide groepen niet op andere variabelen sterk verschillen (bijvoorbeeld sociaaleconomische factoren of leeftijd). De controlegroep wordt vervolgens gebruikt om te kijken hoe de trend in de interventiegroep zich voortgezet zou hebben als de interventie niet was ingevoerd. De groepen wordt dus niet rechtstreeks met elkaar vergeleken.

Voordeel

Met deze methode kan prospectief of in een bestaande dataset een goede indruk worden verkregen van het effect van een interventie. Door te kijken naar de parallelle trends in interventiegroep en onderzoeksgroep is er een controle op de vergelijkbaarheid van beide groepen. De methode is tevens zeer geschikt om interventies op beleid-, wijk- of organisatieniveau te toetsen.

Nadeel

Er zijn relatief veel metingen nodig, met name voor de start van de interventie om een parallelle trend tussen beide groepen vast te kunnen stellen en na de start om een verschil te kunnen vaststellen. Liefst wordt gebruik gemaakt van metingen die routinematig en met vaste regelmaat worden bepaald, zoals bijvoorbeeld de bloeddruk bij hypertensiepatiënten. Het is belangrijk dat de controlegroep zo veel mogelijk vergelijkbaar is met de interventiegroep.

4. Instrumental variable

Bij deze vorm van observationeel onderzoek worden patiënten die de interventie krijgen, vergeleken met patiënten die de interventie niet krijgen. Daarbij wordt de keuze wie de interventie krijgt aangeboden bepaald door een zogeheten instrumentele variabele: een factor die geen verband heeft met de prognose of andere patiëntkenmerken. Voorbeelden van dergelijke variabelen zijn verschillen tussen zorgaanbieders en praktijken, of de tweede letter van de achternaam. De groepsindeling is daardoor grotendeels willekeurig. De analyse vindt plaats op het niveau van de instrumentele variabele, zoals behandelcentra of wijken. Ook kan het gebruiken van specifieke genetische variant worden gebruikt als instrumentele variabele (Mendelian randomization). Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer deze variant invloed heeft op een bepaalde voedingstoestand of een aspect van leefstijlgedrag.

Voordelen

Net als echte randomisatie kan deze pseudorandomisatie helpen bij het verminderen van het probleem van ongemeten versturende variabelen (confounders).

Nadelen

Het blijft mogelijk dat er sprake is van ongemeten versturende variabelen, bijvoorbeeld verschillen in sociaaleconomische positie of leeftijdsopbouw tussen de groepen. Slechts een aantal genetische varianten hebben daadwerkelijk verband met leefstijlgedrag.

5. Cyclische evaluatie (Plan-Do-Study-Act, PDSA)

De implementatie van een leefstijlinterventie vraagt vaak een cyclische aanpak, waarbij de toepassing steeds verder verfijnd wordt en afgestemd op de lokale behoeften en mogelijkheden. Een geformaliseerde manier om dit te doen is de Plan-Do-Study-Act (PDSA) cyclus. In de 'plan'-fase wordt een mogelijke verbetering geïdentificeerd, in de 'do'-fase wordt deze verandering getest, in de 'study'-fase wordt het succes van de verandering onderzocht en in de 'act'-fase wordt vastgesteld welke mogelijke verbeteringen in de volgende cyclus aan de orde kunnen komen.

6. Pre-test Post-test study

Dit is een quasi-experimenteel onderzoeksdesign waarin deelnemers zonder voorafgaande loting worden toegewezen aan een interventiegroep of een controlegroep. Er wordt een nulmeting uitgevoerd voorafgaand aan de interventie en er vinden één of meer nametingen plaats. Dit design wordt ook wel nonrandomised trial of nonrandomised before and after study genoemd.

Voordelen

Het is een eenvoudig design zonder loting of blinding, waarmee gemakkelijk een indruk verkregen kan worden van de effectiviteit van een interventie. In zijn eenvoudigste vorm is het zelfs mogelijk om een pre-test post-test study uit te voeren zonder controlegroep. Dat gebeurt vaak in een cohort. Men spreekt dan vaak van een interrupted time-series.

Nadelen

Door de niet gerandomiseerde toewijzing aan interventiegroep of controlegroep kunnen systematische verschillen ontstaan tussen beide groepen, die van invloed zijn op de uitkomst. Als bijvoorbeeld patiënten met een ernstiger ziektebeeld of minder motivatie vaker in de controlegroep belanden, kan de uitkomst geflatteerd zijn.

Bijzondere vormen van pre-test post-test studies

De drie onderzoeksdesigns die hierna besproken worden (stepped wedge design, interrupted time-series en comparative time-series) zijn voorbeelden van pre-test post-test studies.

De interrupted time-series is de eenvoudigste variant, waarbij geen controlegroep gevormd wordt. Bij het stepped wedge design en de comparative time-series is er een controlegroep. Bij het stepped wedge design gaat de controlegroep geleidelijk over in de interventiegroep, bij de comparative time-series blijven beide groepen dezelfde gedurende het onderzoek.

7. Stepped wedge design

Bij dit quasi-experimentele onderzoeksdesign wordt de interventie stapsgewijs ingevoerd bij verschillende groepen (clusters), bijvoorbeeld verschillende locaties van een ziekenhuis of verschillende huisartsenpraktijken. De metingen beginnen als alle clusters nog in de uitgangssituatie (controleconditie) zitten. Geleidelijk starten clusters één voor één met de interventieconditie. Bij elke stap worden de deelnemers in alle clusters gemeten. Uiteindelijk krijgen alle clusters de interventie, maar 'vroegere' clusters hebben meer interventiemetingen en 'late' clusters meer controlemetingen. Bij de start bevinden alle deelnemers zich dus nog in de 'controlegroep', aan het eind van de studie zijn alle deelnemers geïncorporeerd in de 'interventiegroep'.

Voordelen

Deze opzet maakt elegant gebruik van de mogelijkheden van een implementatieproces op verschillende locaties. Vaak bestaan er organisatorische redenen om de implementatie stapsgewijs door te voeren, bijvoorbeeld de beschikbaarheid van implementatiedeskundigen. De gegevens van alle patiënten kunnen worden gebruikt, zodat een realistisch beeld wordt verkregen van de implementatie en de effecten ervan. Eventuele verschillen tussen de locaties (aantal patiënten, sociaaleconomische achtergrond, etc.) worden eveneens zichtbaar in de data. Doordat van alle deelnemende patiënten uiteindelijk gegevens beschikbaar zijn van voor en na de implementatie, is elke patiënt als het ware zijn eigen controlepersoon. Daardoor neemt de statistische power sterk toe en kan met minder deelnemers volstaan worden.

Nadelen

De situatie leent zich niet altijd voor toepassing van dit onderzoeksdesign. Bij een pragmatische stapsgewijze implementatie op verschillende locaties is het denkbaar dat zorgverleners die enthousiast zijn voor de interventie tot de kopgroep behoren en zorgverleners die wat terughoudender zijn als laatste de interventie implementeren. Om dit tegen te gaan kan ook gekozen worden voor randomisatie van de clusters: een stepped wedge cluster RCT. In alle gevallen verdient het aanbeveling om te toetsen in hoeverre de clusters vergelijkbaar zijn, bijvoorbeeld in grootte en globale samenstelling (leeftijd, sociaaleconomische positie, etc.).

8. Interrupted time-series

Dit is een quasi-experimenteel onderzoeksdesign, waarbij op meerdere momenten in de tijd metingen plaatsvinden terwijl een interventie geïmplementeerd wordt (op groepsniveau) of op individueel niveau wordt ingezet. De 'interruptie' betreft dus de toepassing van de interventie. Bij deze onderzoeksopzet is er geen controlegroep.

Voordelen

Door de herhaalde metingen is er zicht op de variatie in de uitkomstmaten voorafgaand aan de interventie en wordt duidelijk of er door de interventie een trendbreuk optreedt en of deze in de gewenste richting gaat. Deze benadering is dus betrouwbaarder dan een enkelvoudige pre-test post-test opzet, zeker als er sprake is van een variatie in de uitkomstmaten (bijvoorbeeld ontstekingsactiviteit bij reumatoïde artritis of benauwdheid bij COPD).

Nadelen

Doordat een controlegroep ontbreekt, is het niet mogelijk om te corrigeren voor het placebo-effect, voor bias van de onderzoeker/behandelaar en voor andere factoren die de uitkomst van de interventie beïnvloeden.

9. Comparative time-series

Dit quasi-experimentele onderzoeksdesign lijkt op het vorige design, maar maakt wel gebruik van een controlegroep. In de interventiegroep en in de controlegroep worden dezelfde metingen uitgevoerd op meerdere momenten voor en na de interventie.

Voordelen

Naast de voordelen die onder interrupted time-series genoemd staan, bestaat hier het additionele voordeel van een controlegroep.

Nadelen

Omdat bij deze opzet veelal geen randomisatie plaatsvindt, kunnen verschillen tussen de interventiegroep en de controlegroep van invloed zijn op de uitkomst.

10. N=1

Het onderzoek vindt plaats bij één enkele persoon. In beginsel zijn er verscheidene mogelijkheden: observationeel onderzoek, al dan niet in een tijdserie (zie interrupted time-series), of (quasi-)experimenteel. In dat laatste geval kan een gerandomiseerd, gecontroleerd en soms zelfs geblindeerd onderzoek plaatsvinden. De deelnemer ondergaat door het lot bepaald afwisselend meerdere interventies en controleperiodes. De deelnemer dient als eigen controle. Door het zorgvuldig verzamelen van gegevens van individuele N=1 studies ontstaat een waardevolle dataverzameling die gebruikt kan worden voor hypothesevorming en voor een eerste onderbouwing van een hypothese.

Voordelen

Met deze aanpak kan voor de individuele patiënt goed duidelijk worden welke interventie de meeste gezondheidswinst oplevert. Dit kan een krachtige motivatie zijn om een effectieve interventie vervolgens vol te houden. Een N=1 experiment kan ook een eerste pilot zijn om de toegevoegde waarde van een interventie te verkennen. Bij een enkele deelnemer kunnen bovendien zeer veel verschillende variabelen worden gemeten, inclusief metingen uit wearables

bij leefstijlinterventies. N=1 studies kunnen ook worden uitgevoerd bij (zeer) zeldzame aandoeningen.

Nadelen

De uitkomsten bij een enkele onderzoekdeelnemer(s) zijn niet te generaliseren naar alle mensen met dezelfde aandoening. Een gunstige uitkomst bij een N=1 onderzoek is hooguit een aanwijzing dat men op het goede spoor zit. In de context van leefstijlonderzoek zal een enkele N=1 studie dan ook zelden relevant zijn, hooguit in een vroege exploratieve fase. Gecombineerde gegevens uit een aantal N=1 studies kunnen zoals gezegd van grotere waarde zijn.

11. Crossover design (AB/BA)

Dit onderzoeksdesign wordt ook wel 2X2 design genoemd. In deze opzet krijgen twee groepen in de loop van het experiment een interventie en een controle conditie of andere interventie. De ene groep krijgt eerst de interventie en daarna de controleconditie, bij de andere groep is de volgorde omgekeerd. Deelnemers worden door loting toegewezen aan een van de twee groepen en de opzet is zo mogelijk geblindeerd. Soms is een pauze (uitwasperiode) nodig, bijvoorbeeld bij een geneesmiddel dat eerst het lichaam moet verlaten. Voor en na elke periode vindt een meting plaats. Hoewel deze aanpak voor veel leefstijlinterventies ongeschikt is (zie nadelen) kan deze soms wel worden ingezet, bijvoorbeeld bij het evalueren van dieetmaatregelen of voedingssupplementen.

Voordelen

Doordat alle deelnemers uiteindelijk de interventie en de controleconditie ondergaan, is elke deelnemer zijn eigen controlepersoon. Daardoor zijn minder deelnemers nodig om statistisch significante resultaten te bereiken. Alle onderzoeksdeelnemers profiteren bovendien van de eventuele voordelen van de interventie.

Nadelen

Het experiment duurt langer dan de vergelijking tussen twee groepen. De methode is ongeschikt voor leefstijlinterventies die gebaseerd zijn op gedragsverandering, omdat het praktisch onuitvoerbaar is om gedrag in de loop van de studieperiode aan te leren en weer af te leren.

12. Baseline withdrawal (ABA)

Deze quasi-experimentele onderzoeksozpet bestaat meestal uit drie fases: 1) baseline fase met meting, 2) fase waarin de interventie wordt toegepast met een meting, 3) opnieuw een fase zonder interventie met een meting. Hiermee wordt beoordeeld wat het effect is van de interventie op de afhankelijke variabele (uitkomstmaat).

Bij de opzet moet rekening worden gehouden met de gevoeligheid van de uitkomstmaat voor verandering en de frequentie van metingen (de HbA1c meting bij diabetes bijvoorbeeld geeft een beeld van de bloedsuikerwaarden over een langere periode en wordt niet frequent bepaald).

Voordelen

Onderzoeksdeelnemers fungeren als hun eigen controle. Dit onderzoeksdesign kan daarom zelfs gebruikt worden in een individuele casus.

Nadelen

Door het ontbreken van een controlegroep kunnen relatief lange meetperioden en/of grote groepen nodig zijn om statistische significantie te bereiken. Met name als er weinig metingen plaatsvinden (bijvoorbeeld slechts jaarlijkse metingen zoals bij controles van patiënten met cardiovasculaire risicofactoren) duurt het soms geruime tijd voor er duidelijkheid bestaat.

13. Regression discontinuity

Bij deze vorm van quasi-experimenteel onderzoek worden onderzoeksdeelnemers toegewezen aan de interventieconditie of de controleconditie op grond van de uitkomst van een meting. Iedereen met een uitkomst boven een bepaalde afkapwaarde wordt toegewezen aan de ene

groep, iedereen met een uitkomst onder deze waarde komt in de andere groep. Zo ontstaan rond de afkapwaarde goed vergelijkbare groepen, die alleen verschillen in de toewijzing van de interventie. (Patiënten met bijvoorbeeld een systolische bloeddruk van 120 mm Hg verschillen niet wezenlijk van patiënten met een bloeddruk van 121).

Voordelen

Er is geen loting nodig, terwijl toch voorkomen wordt dat er bias optreedt bij de toewijzing aan een van de twee groepen.

Nadelen

Deze opzet levert minder informatie op naarmate er meer individuen een uitkomst hebben die ver van de afkapwaarde af ligt. (Als bloeddruk gemeten wordt, ontstaat dan bijvoorbeeld een vergelijking tussen patiënten met een lage/normale bloeddruk en patiënten met een hoge bloeddruk, twee groepen die waarschijnlijk op veel variabelen niet vergelijkbaar zijn).

14. Randomised controlled trial

Een randomised controlled trial (RCT) is een experimenteel onderzoeksdesign waarin twee of meer groepen individuele deelnemers worden vergeleken. Zo kunnen bijvoorbeeld één of meer interventies worden vergeleken met een controleconditie. Deze controleconditie kan gebruikelijke zorg zijn of een placeboconditie, bijvoorbeeld algemene psycho-educatie over het onderwerp van de studie. Deelnemers worden door loting (gerandomiseerd) toegewezen aan een van de onderzoeksgroepen (armen). Het effect wordt gemeten door vergelijking tussen de uitkomsten van een voormeting en een (of meer) nameting(en) in alle armen van de studie.

Voordelen

De toewijzing aan de onderzoeksgroepen wordt niet beïnvloed door (ongemeten) verschillen tussen onderzoekdeelnemers. Verschillen tussen deze groepen berusten puur op toeval (randomisatie). Door de lotingsprocedure spelen factoren zoals de voorkeur van de onderzoeker/behandelaar of de patiënt evenmin een rol van betekenis. Dat geldt met name bij

interventies zoals toediening van geneesmiddelen die 'dubbelblind' gegeven kunnen worden, met andere woorden geen van de betrokkenen weet welke deelnemer welke behandeling (of placebo) krijgt toegediend. Bij leefstijlinterventies is een dubbelblinde opzet niet mogelijk.

Nadelen

Een RCT is duur en bewerkelijk, zeker als er grote groepen nodig zijn om statistisch significante verschillen te meten. Er worden daarom nauwelijks RCT's uitgevoerd voor de evaluatie van complexere interventies zoals (langdurige) psychosociale interventies gericht op gedragsverandering. Omdat een dubbelblinde opzet onmogelijk is, kunnen bias bij de onderzoeker en teleurstelling bij de patiënt een rol spelen. Een RCT meet groepseffecten; het is niet altijd mogelijk om te generaliseren naar andere populaties. Het is ook niet goed mogelijk om te corrigeren voor omgevingseffecten en seizoenseffecten.

15. Cluster RCT

Een cluster randomised controlled trial (cRCT) is een experimenteel onderzoeksdesign waarin gerandomiseerd wordt op het niveau van groepen (clusters) in plaats van individuele deelnemers. Een cluster wordt door loting (gerandomiseerd) toegewezen aan een interventie- of controlegroep. Het effect wordt op het niveau van elke individuele deelnemende patiënt gemeten door vergelijking tussen de uitkomsten van een voormeting en een (of meer) name-ting(en) in alle armen van de studie. Deze individuele uitkomsten worden nog gecorrigeerd voor het cluster, omdat patiënten binnen een cluster meer op elkaar lijken.

Voordelen

Dit design heeft voor leefstijlinterventies het voordeel dat de behandelaar, die in één cluster werkt, bij alle patiënten dezelfde aanpak kan volgen, waardoor meer homogeniteit in de toepassing mogelijk is. Zeker bij complexere interventies die uitgebreide instructie vereisen, is dat een duidelijk voordeel. Vanwege die homogeniteit zullen de voorkeuren van behandelaar en patiënt ook minder invloed hebben dan bij een gewone RCT. Ook organisatorisch kan het haalbaarder

zijn om een vergelijkende studie uit te voeren op het niveau van groepen, bijvoorbeeld zorginstellingen, gemeenten of woonwijken.

Nadelen

Het aantal individuen dat moet deelnemen om statistische significantie te bereiken, is meestal groter, zodat een cluster RCT vaak nog duurder is dan een klassieke RCT. Verschillen tussen de clusters die niets met de interventie te maken hebben, kunnen de uitkomsten beïnvloeden, zeker als er niet goed gekeken wordt naar de correlatie van uitkomsten binnen elke cluster of wanneer er grote verschillen zijn tussen de aantallen geïncludeerde patiënten per cluster.

16. Patient preference trial

Een patient preference trial is een experimenteel onderzoeksdesign waarin twee of meer groepen individuele deelnemers worden vergeleken. Indeling van deelnemers aan interventie- of controlegroepen is (mede) afhankelijk van de voorkeuren van deelnemers. Het effect wordt gemeten door vergelijking tussen de uitkomsten van een voormeting en een (of meer) name-ting(en) in alle armen van de studie.

Voordelen

Met name bij leefstijlinterventies is therapietrouw vaak een beperkende factor. Als deelnemers niet gemotiveerd zijn om de interventie gedurende langere tijd uit te voeren, is de kans groot dat zij afhaken. Dit probleem wordt (enigszins) ondervangen door deelnemers toe te wijzen op grond van hun eigen voorkeur. Zeker bij gedragsinterventies, waarbij persoonlijkheidskenmerken een rol spelen, zou het volgen van de voorkeur van patiënten de generaliseerbaarheid ten goede kunnen komen. Als de interventie (niet) werkt bij mensen die kiezen voor deze interventie, is dat vermoedelijk ook voorspellend voor anderen die kiezen voor deze interventie. In implementatie-onderzoek is een voordeel dat dit design goed aansluit bij de praktijk, waarin immers de voorkeur van de patiënt wordt meegewogen in de beslissing (shared decision making).

Nadelen

Door de voorkeur van patiënten te volgen, ontstaan groepen die niet in alle opzichten vergelijkbaar zijn. In het effectiviteitsonderzoek kan een uitkomst dus (mede) veroorzaakt worden door verschillen in natuurlijk beloop en verschillen in andere (leefstijl)factoren die geen onderdeel uitmaken van de interventie. De keuze van de deelnemer hangt mede af van de informatie die voorafgaand aan de studie verstrekt wordt en de manier waarop dit gebeurt. De (onbewuste) bias van de onderzoeker/zorgverlener kan dus van invloed zijn op de samenstelling van de groepen en daarmee de uitkomsten van een effectmeting.

17. Trial of intervention principles (TIPs)

Een trial of intervention principles (TIPs) is een experimenteel onderzoeksdesign waarin twee of meer groepen individuele deelnemers worden vergeleken, waarbij de onderzochte interventie in de loop van de studie kan veranderen. Met dit design worden theoretische concepten (gedragsveranderingstechnieken) getest die ten grondslag liggen aan de interventie. Ook kan een interventie worden onderzocht die verder wordt ontwikkeld, bijvoorbeeld een e-health applicatie. De onderliggende principes (soort strategie, type interventie, doel, uitkomstmaten) worden tevoren vastgelegd en veranderen niet. Aanpassingen worden alleen doorgevoerd wanneer zij niet in strijd zijn met deze vastgelegde basisprincipes. In de concrete uitvoering zijn verschillende benaderingen mogelijk, waaronder sequentiële sub-trials, waarna zelfs opnieuw kan worden gerandomiseerd of deelnemers opnieuw worden ingedeeld op grond van tussentijdse uitkomsten.

Voordelen

Het grote voordeel van deze aanpak is de flexibiliteit. Met name in het onderzoek van e-health toepassingen neemt de relevantie daardoor enorm toe. Bij een starre RCT aanpak bestaat immers het risico dat de uitkomsten niet meer relevant zijn als de studie is afgerond, omdat de applicatie inmiddels vernieuwd is of vervangen door een beter programma. Een onderzoek naar de onderliggende principes blijft relevant, ook als de applicatie verandert.

Nadelen

De analyse van de resultaten is complexer en vraagt gedegen statistische en methodologische kennis. Zorgprofessionals en zorgverzekeraars zullen extra kritisch kijken naar de uitkomsten van een TIPs studie, zodat zorgvuldige uitleg van de gevolgde methode van extra groot belang wordt. Flexibiliteit en het bijsturen op grond van tussentijdse uitkomsten kunnen immers de schijn van beïnvloeding werken. Gedetailleerde documentatie vooraf en heldere afspraken over wat wel en niet aangepast kan worden moeten dit voorkomen.

Referenties

1. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, Boyd KA, Craig N, French DP, McIntosh E, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ* (2021)n2061. doi: 10.1136/bmj.n2061
2. van Lanen A, Kok DE, Wesselink E, Derksen JWG, May AM, Smit KC, Koopman M, de Wilt J, Kampman E, van Duijnhoven FJB. Associations between low- and high-fat dairy intake and recurrence risk in people with stage I-III colorectal cancer differ by sex and primary tumour location. *Int J Cancer* (2024) 155:828-838. doi: 10.1002/ijc.34959
3. Pourhabibi-Zarandi F, Kahrizsangi MA, Eskandarzadeh S, Mansouri F, Vali M, Jalali S, Heidari Z, Shateri Z, Nouri M, Rashidkhani B. Dietary quality index and the risk of breast cancer: a case-control study. *BMC Womens Health* (2023) 23:469. doi: 10.1186/s12905-023-02588-6
4. Strombotne KL, Lum J, Ndugga NJ, Utech AE, Pizer SD, Frakt AB, Conlin PR. Effectiveness of a ketogenic diet and virtual coaching intervention for patients with diabetes: A difference-in-differences analysis. *Diabetes Obes Metab* (2021) 23:2643-2650. doi: 10.1111/dom.14515
5. Xu W, Ouyang M, Peng D, Jiang Z. Bidirectional Mendelian randomization explores the causal relationship between dietary habits and rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* (2024) 103:e39779. doi: 10.1097/MD.00000000000039779
6. Wongsala M, Rosendahl S, Manasatchakun P, Anbäcken E-M. Applying the PDSA cycle to a group activity promoting lifestyle change for the active ageing of older Thai adults - a focused ethnography. *BMC Geriatr* (2022) 22:117. doi: 10.1186/s12877-022-02775-4
7. Schutte BAM, Haveman-Nies A, Preller L. One-Year Results of the BeweegKuur Lifestyle Intervention Implemented in Dutch Primary Healthcare Settings. *Biomed Res Int* (2015) 2015:484823. doi: 10.1155/2015/484823
8. Nieuwenhuijse EA, Vos RC, van den Hout WB, Struijs JN, Verkleij SM, Busch K, Numans ME, Bonten TN. The Effect and Cost-Effectiveness of Offering a Combined Lifestyle Intervention for the Prevention of Cardiovascular Disease in Primary Care: Results of the Healthy Heart Stepped-Wedge Trial. *Int J Environ Res Public Health* (2023) 20: doi: 10.3390/ijerph20065040
9. Stuber JM, Mackenbach JD, de Bruijn G-J, Gillebaart M, Hoenink JC, Middel CNH, de Ridder DTD, van der Schouw YT, Smit EG, Velema E, et al. Real-world nudging, pricing, and mobile physical activity coaching was insufficient to improve lifestyle behaviours and cardiometabolic health: the Supreme Nudge parallel cluster-randomised controlled supermarket trial. *BMC Med* (2024) 22:52. doi: 10.1186/s12916-024-03268-4
10. Tian Y, Ma Y, Fu Y, Zheng J-S. Application of n-of-1 Clinical Trials in Personalized Nutrition Research: A Trial Protocol for Westlake N-of-1 Trials for Macronutrient Intake (WE-MACNUTR). *Curr Dev Nutr* (2020) 4:nzaa143. doi: 10.1093/cdn/nzaa143
11. Connolly EL, Liu AH, Radavelli-Bagatini S, Shafaei A, Boyce MC, Wood LG, McCahon L, Koch H, Sim M, Hill CR, et al. Cruciferous vegetables lower blood pressure in adults with mildly elevated blood pressure in a randomized, controlled, crossover trial: the VEgetableS for vaScular hEalth (VESSEL) study. *BMC Med* (2024) 22:353. doi: 10.1186/s12916-024-03577-8
12. Li Y, Babazono A, Jamal A, Liu N, Fujita T, Zhao R, Maeno Y, Su Y, Liang L, Yao L. The impact of lifestyle guidance intervention on health outcomes among Japanese middle-aged population with metabolic syndrome: A regression discontinuity study. *Soc Sci Med* (2022) 314:115468. doi: 10.1016/j.socscimed.2022.115468
13. van den Burg EL, Schoonakker MP, van Peet PG, van den Akker-van Marle EM, Lamb HJ, Longo VD, Numans ME, Pijl H. Integration of a fasting-mimicking diet programme in primary care for type 2 diabetes reduces the need for medication and improves glycaemic control: a 12-month randomised controlled trial. *Diabetologia* (2024) 67:1245-1259. doi: 10.1007/s00125-024-06137-0
14. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, et al. Primary care-led weight

management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* (2018) 391:541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1

15. Iannuzzelli K, Suzuki S, Karavolos K, Powell LH. Patient Preferences for Lifestyle Management in a Multi-site Randomized Lifestyle Trial for Remission of the Metabolic Syndrome. *Int J Behav Med* (2024) doi: 10.1007/s12529-024-10278-2
16. Fitzsimmons-Craft EE, Taylor CB, Graham AK, Sadeh-Sharvit S, Balantekin KN, Eichen DM, Monterubio GE, Goel NJ, Flatt RE, Karam AM, et al. Effectiveness of a Digital Cognitive Behavior Therapy–Guided Self-Help Intervention for Eating Disorders in College Women. *JAMA Netw Open* (2020) 3:e2015633. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15633

Auteurs

Prof. dr. Jessica Kieffe (LUMC)

Dr. Myrthe Boelens (LUMC)

Dr. Rimke Vos (LUMC)

Drs. Pieter van Megchelen

Drs. Marjo Knapen (NFU)

Dr. Jolanda van Bilzen (TNO)

In opdracht van

Coalitie Leefstijl in de Zorg, Team Onderzoek

Dr. Jolanda van Bilzen, drs. Marjo Knapen