

# Werkwijze bij de evaluatie van literatuur

Nr. 2018/23A Den Haag 17 december 2018

Achtergrond document bij:

Alcohol en hersenontwikkeling bij jongeren

Nr. 2018/23, Den Haag 17 december 2018

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>01</b>	<b>Inleiding</b>	<b>3</b>
<b>02</b>	<b>Selectie van onderzoek</b>	<b>5</b>
2.1	Zoekstrategie naar individuele studies	6
2.2	Uitgaan van observationeel onderzoek	6
2.3	Eerst blootstelling meten, dan uitkomst bepalen	8
2.4	Herhaalde metingen uitkomstmaat	8
<b>03</b>	<b>Kwaliteit geselecteerd onderzoek</b>	<b>10</b>
3.1	Enkele aandachtspunten en kanttekeningen	11
3.2	Onderdelen Newcastle Ottawa-schaal	12
<b>04</b>	<b>Rapporteren en wegen van de bevindingen</b>	<b>19</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>21</b>



# 01 inleiding



In dit document beschrijft de commissie hoe zij de stand van de wetenschap heeft geëvalueerd met betrekking tot alcoholgebruik bij jongeren en de gevolgen daarvan op de hersenen.

De commissie heeft zich gericht op de volgende korte- en langetermijn-uitkomstmaten:

- *Veranderingen in de hersenen*
  - Anatomische veranderingen zoals volumes van witte of grijze stof;
  - Functionele veranderingen zoals hersenactiviteit als gevolg van een prikkel of taak.
- *Hersenvuncties* in de vorm van cognitieve processen zoals (werk) geheugen, aandacht, responsinhibitie (remming van ongewenst gedrag), besluitvorming, leervermogen en planning.  
Alcoholgerelateerde cognitieve bias – het hypergevoelig zijn voor signalen van drank in de omgeving – is hierbij ook meegenomen. Deze cognitieve bias kan automatische reacties in gang zetten die tot meer drankgebruik leiden.<sup>1</sup>
- *Schoolprestaties*. Alcohol zou een rol kunnen spelen op het gebied van schoolprestaties, hetzij via kortetermijneffecten zoals een kater of verslechterde nachtrust, hetzij als gevolg van veranderingen in hersenontwikkeling en/of cognitieve functies. Verslechterde schoolprestaties kunnen zich doorvertalen in verminderde ontwikkelingskansen, kansen op de arbeidsmarkt en kwaliteit van leven.

*Problematisch alcoholgebruik (alcohol use disorder) op latere leeftijd.*

In dit document beschrijft de commissie hoe ze te werk is gegaan bij het selecteren (hoofdstuk 2), kwalificeren (hoofdstuk 3), en wegen (hoofdstuk 4) van onderzoek. Voor elk van de vier uitkomstdomeinen is een Engelstalig achtergronddocument opgesteld waarin de resultaten van de geselecteerde onderzoeken kwalitatief worden beschreven.



# 02 selectie van onderzoek



In dit hoofdstuk geeft de commissie aan hoe ze te werk is gegaan bij het zoeken naar onderzoek over alcoholgebruik en hersenontwikkeling en -functie bij jongeren en jongvolwassenen (zie voor de uitkomst domeinen in hoofdstuk 1) en welke selectiecriteria zij daarbij heeft gehanteerd.

## 2.1 Zoekstrategie naar individuele studies

De commissie had de voorkeur voor het werken vanuit bestaande *peer reviewed* systematische reviews (SR's) omdat SR's een volledige samenvatting zijn van de literatuur over een bepaald onderzoek, gepubliceerd in een bepaalde tijdsperiode, volgens vooraf vastgestelde objectieve in- en exclusiecriteria. Het merendeel van de beschikbare reviews was echter niet systematisch van opzet, wat als risico heeft dat de literatuur selectief is beschreven en dat conclusies daardoor vertekend zijn. Van het geringe aantal beschikbare SR's was bovendien slechts een aantal bruikbaar wat betreft doelgroep en uitkomstmaten.<sup>2-6</sup> Daar kwam bij dat het overgrote deel van het ingesloten onderzoek van SR's cross-sectioneel onderzoek betrof, dat de commissie niet wil includeren (zie selectiecriteria).<sup>2,3,5</sup>

De commissie heeft er daarom voor gekozen om zelf systematisch te zoeken naar individuele studies. Er is gezocht naar *peer-reviewed* publicaties in het Engels in Pubmed en PsychInfo verschenen tot en met mei 2018. Aanvullende studies zijn gevonden via referentielijsten van individuele studies en reviews, door notificaties van nieuwe publicaties in Pubmed en PsychInfo en door contacten met belangrijke onderzoeks-

groepen in dit vakgebied. Meer informatie over de zoekstrategieën per uitkomst domein staat in de betreffende achtergrond documenten.

De commissie heeft gezocht aan de hand van de volgende criteria:

- Studiepopulatie: Jongeren of jongvolwassenen
- Blootstellingsmaten: Frequentie van alcoholconsumptie of hoeveelheid van alcoholconsumptie of startleeftijd van alcoholconsumptie.
- Uitkomstmaten: Anatomische (structurele) hersenveranderingen of functionele hersenveranderingen of cognitieve processen of schoolprestaties (waar- onder cijfers en schooluitval) of *alcohol use disorder*.
- Onderzoeksopzet: Humaan prospectief longitudinaal onderzoek met herhaalde metingen van de uitkomstmaat.

## 2.2 Uitgaan van observationeel onderzoek

In experimenteel onderzoek wordt nagegaan wat er gebeurt als de onderzoeker de blootstelling aan een bepaalde determinant (bijvoorbeeld het gebruik van een bepaald geneesmiddel of andersoortige interventie) bepaalt ten opzichte van een groep die deze blootstelling niet krijgt. Met dit type onderzoek, mits goed uitgevoerd, zou vast te stellen zijn wat het *effect* is van het gebruik van alcohol op de hersenontwikkeling en -functie. Met andere woorden of alcohol *causaal* samenhangt met veranderingen in



hersenenontwikkeling of -functie. Experimenteel onderzoek naar alcoholgebruik en uitkomstmaten bij mensen, en zeker bij jongeren, is echter vrijwel niet beschikbaar vanwege ethische bezwaren. Het is immers niet mogelijk om kinderen op basis van loting wel of geen alcohol te laten drinken.

Bij proefdieren is wel experimenteel onderzoek uitgevoerd.<sup>7-11</sup> Een belangrijk voordeel van experimenteel onderzoek is dat, in tegenstelling tot observationeel onderzoek, geconcludeerd kan worden of een verband *causaal* of *oorzakelijk* is. Verder kan het effect van alcohol separaat bestudeerd worden van andere factoren die samenhangen met alcoholgebruik en de gevolgen ervan, zoals omgevingsvariabelen en het gebruik van andere (verdovende) middelen. Nadelen van dierexperimenteel onderzoek zijn, dat gevonden effecten in dieren niet direct te vertalen zijn naar effecten bij mensen. Bovendien zijn de onderzochte doseringen soms onrealistisch hoog en zijn de gebruikte uitkomstmaten soms lastig te vertalen naar mensen.<sup>8</sup> Momenteel zijn er geen overzichtsartikelen beschikbaar die al het dieronderzoek systematisch op een rij hebben gezet. Hierdoor is de volledigheid van het huidige dierexperimentele onderzoek onduidelijk. Omdat de staatssecretaris specifiek vraagt naar gevolgen van alcohol voor de hersenen van jongeren, heeft de commissie zich primair gericht op humaan onderzoek.

Vanwege de afwezigheid van experimenteel onderzoek naar de effecten van alcohol op de hersenenontwikkeling en -functie bij jongeren, moet de commissie zich baseren op onderzoek dat observationeel van aard is. Het verband tussen blootstelling en ziekte wordt dus onderzocht in de situatie

zoals die zich in de praktijk ook voordoet. Dit zogenaamde cohortonderzoek kan vele jaren en zelfs meerdere decennia beslaan, waarmee het onderzoek een beeld geeft van het verband tussen de onderzochte blootstelling en uitkomstmaten op de lange termijn. De onderzochte relatie, alcoholgebruik en hersenenontwikkeling en -functie op latere leeftijd, vergt ook vaak dergelijk langdurig onderzoek.

Observationeel onderzoek naar het verband tussen een blootstelling en een uitkomstmaat poogt, net als experimenteel onderzoek, bewijs voor causaliteit te leveren, maar dit bewijs is minder sterk omdat confounding (verstoring door andere factoren) in dit type onderzoek nooit uitgesloten kan worden. Een confounder is een factor die gecorreleerd is met zowel de blootstelling (in dit advies de consumptie van alcohol) als met de uitkomstmaat (in dit geval hersenenontwikkeling of -functie op latere leeftijd), terwijl deze factor geen ‘tussenschakel’ is tussen de blootstelling en de uitkomstmaat. Door confounders kan de relatie tussen blootstelling en uitkomstmaat verkeerd worden ingeschat of kan zelfs ten onrechte de indruk ontstaan dat er een relatie is tussen blootstelling en uitkomstmaat. Het is dus van groot belang dat eventuele confounders geïdentificeerd worden en dat hiermee rekening wordt gehouden bij de opzet, analyse en interpretatie van de onderzoeksresultaten. Maar zelfs als er bij de analyses wordt gecorrigeerd voor confounding, kan er nog steeds sprake zijn van zogenaamde restconfounding, door niet gemeten confounders of door het onvolledig of onjuist kunnen meten van confounders.



Er zijn specifieke voorbeelden waarin causaliteit op basis van de resultaten van cohortonderzoek wel overtuigend is aangetoond, maar over het algemeen levert cohortonderzoek onvoldoende houvast voor definitieve uitspraken over causaliteit. Bij evidentie uit observationeel onderzoek spreekt de commissie daarom verbanden en niet over effecten.

### 2.3 Eerst blootstelling meten, dan uitkomst bepalen

Om effecten van alcohol op uitkomstmaten rondom hersenontwikkeling te bestuderen is een tijdsperiode nodig tussen de eerste blootstelling aan alcohol en het meten van de uitkomstmaten (longitudinaal onderzoek). De commissie heeft daarom alleen onderzoeken geïnccludeerd waarin de blootstelling aan alcohol werd vastgesteld *voorafgaande* aan het meten of optreden van de uitkomstmaten. Cross-sectioneel onderzoek is niet geschikt, omdat oorzaak en gevolg niet kunnen worden onderzocht vanwege het afwezig zijn van een tijdsrelatie.

Onderzoek waarin eerst de uitkomstmaat is gemeten en daarna alcoholgebruik uit het verleden is nagevraagd (retrospectief) bevat wel een tijdsrelatie, maar hier speelt *recall bias* een grote rol, gegeven de type blootstelling (alcoholconsumptie). *Recall bias* verwijst naar het fenomeen van verstoring van de resultaten doordat ‘patienten’ zich hun eigen consumptie anders herinneren dan ‘niet-patienten’.<sup>12</sup> Het risico op *recall bias* is een belangrijke reden waarom retrospectief onderzoek minder geschikt is voor de vraagstellingen van de commissie. Retrospectief onderzoek is daarom uitgesloten.

Ook onderzoek waarin de startleeftijd van alcoholconsumptie pas is vastgesteld vele jaren nadat iemand al drinkt heeft de commissie buiten beschouwing gelaten. Deze retrospectieve gegevens zijn onvoldoende betrouwbaar. Mensen herinneren zich deze startleeftijd vaak niet goed of rapporteren hier onjuist over. Hoe verder er wordt teruggevraagd, hoe groter de afwijking met de werkelijke startleeftijd is. Bovendien rapporteren mensen die veel drinken hier soms meer onjuist over dan mensen die veel minder drinken.<sup>13</sup>

### 2.4 Herhaalde metingen uitkomstmaat

De commissie beperkt zich tot longitudinaal onderzoek waarbij er ten minste sprake is van een voor- en nameting van de uitkomstmaat zodat, in aanvulling op verschillen *tussen* personen, individuele veranderingen over de tijd *binnen* personen geïdentificeerd kunnen worden. Het grote voordeel hiervan is dat hiermee duidelijk wordt of er al aan het begin van het onderzoek verschillen waren tussen personen voor de uitkomstmaat, waarmee inzicht verkregen kan worden in eventuele *reverse causation*. *Reverse causation* is het fenomeen dat de blootstelling (in dit geval alcohol) en de uitkomstmaat samenhangen, maar dat het verband ‘omgekeerd’ is. In dit geval voorspelt het gebruik van alcohol niet de uitkomstmaat, maar de uitkomstmaat voorspelt het gebruik van alcohol. Het is belangrijk om zoveel mogelijk rekening te houden met *reverse causation* in het onderzoek naar effecten van alcohol omdat er ook voor de omgekeerde verbanden aanwijzingen zijn. Het gaat hierbij bijvoorbeeld





om onderzoek met de vraag of de hersenen van latere alcoholgebruikers of alcoholverslaafden er anders uitzien dan die van andere jongeren. Of onderzoek naar de vraag of scholieren die slechter presteren op school meer gaan drinken. Informatie uit deze laatstgenoemde typen onderzoek kunnen helpen bij het definiëren van kwetsbare groepen met betrekking tot latere alcoholproblemen.

De commissie richt zich dus op het gebruik van alcohol en het vervolgens optreden van verschillen in hersenontwikkeling of -functie. De commissie hecht daarom de grootste waarde aan studies die een baselinemeting van de uitkomstmaat hebben voordat de studiestudiepopulatie aan alcohol is blootgesteld, omdat in deze studies *reverse causation* geen rol speelt. Voor de uitkomstmaat schooluitval zijn alle studies meegenomen omdat er voor die uitkomstmaat per definitie nog geen uitval was op baseline. Ten behoeve van de consistentie binnen het hoofdstuk 'schoolprestaties' is dezelfde aanpak gevolgd voor de uitkomstmaat 'behaalde cijfers'.

Wanneer een baselinemeting voor problematisch alcoholgebruik ontbrak, zijn alleen die onderzoeken geïnccludeerd waarin jongeren op baseline maximaal 16 jaar oud waren. Onder die leeftijd vindt de commissie het aannemelijk dat de deelnemers geen *alcohol use disorder* hebben.

In de achtergronddocumenten bespreekt de commissie alle studies die voldoen aan de vooraf vastgestelde inclusiecriteria.



# 03 kwaliteit geselecteerd onderzoek



De commissie heeft de kwaliteit van het geïnccludeerde onderzoek in relatie tot de onderzoeksvragen op een systematische manier beoordeeld met behulp van de Newcastle Ottawa-schaal (NOS).<sup>14</sup> Hiermee wordt per onderzoek inzicht verkregen in mogelijke bronnen van bias ('vertekening van de gepubliceerde resultaten'). Een lage kwaliteitsscore betekent niet direct dat een onderzoek in zijn algemeenheid van slechte kwaliteit is. Een onderzoek kan met een ander doel (een andere onderzoeksvraag) zijn opgezet en daardoor laag scoren in relatie tot de onderzoeksvragen van de commissie.

### 3.1 Enkele aandachtspunten en kanttekeningen

In deze paragraaf benoemt de commissie enkele algemene aandachtspunten en kanttekeningen die niet (volledig) tot uitdrukking komen in de NOS-score.

#### *Op baseline nog geen alcoholconsumptie*

De commissie hecht vooral veel waarde aan die onderzoeken waarbij het eerste meetmoment van de uitkomstmaat ligt voordat de jongeren zijn begonnen met alcoholconsumptie. In die situatie zijn de baselinemetingen van de uitkomstmaat (nog) niet beïnvloed door alcoholconsumptie. In andere situaties kan het zijn dat er al verschillen zijn opgetreden door alcoholgebruik, of dat de reeds bestaande verschillen hebben geleid tot (meer) alcoholgebruik. Bij het bespreken van de studies wordt daarom

specifiek aandacht besteed aan verschillen die reeds op baseline aanwezig waren.

#### *Tweelingonderzoeken*

Er is een aantal cohorten beschikbaar op basis van tweelingen. Het grote voordeel van onderzoek binnen deze cohorten is dat tweelingen veel genetische en omgevingsfactoren delen. Verschillen die binnen tweelingparen ontstaan na het drinken van alcohol door één van de twee (discordant pairs), geven dus een sterkere aanwijzingen voor een causaal effect van alcohol dan verschillen tussen individuen die genetisch niet verwant zijn.

#### *Steekproefgrootte en statistisch onderscheidingsvermogen*

De steekproefgrootte heeft een directe invloed op de het statistische onderscheidingsvermogen (de power) van een studie. Bij grote aantallen proefpersonen worden kleine verschillen sneller opgepikt. Als ook het aantal uitkomstmaten groot is, neemt de kans op toevalsbevindingen toe. Bij studies naar structurele en functionele verschillen in hersenstructuur (MRI, fMRI, etc.), maar ook bij studies met vele cognitieve uitkomstmaten is het dan ook gebruikelijk dat er wordt gecorrigeerd voor *multiple testing* door een strengere p-waarde voor significantie te hanteren. Een andere aanpak kan zijn dat onderzoekers voorafgaand aan de studie bepaalde *regions of interest (ROI)* definiëren. Het aantal statistische testen kan dan sterk verminderd worden. Voorwaarde is wel dat deze ROI's *a priori* zijn



gedefinieerd en dat deze niet gebaseerd zijn op bevindingen uit dezelfde dataset (wat vooral bij de oudere literatuur moeilijk te verifiëren is).

#### *Onafhankelijke gegevens*

De commissie heeft bij het trekken van de conclusies meegewogen of de gegevens gebaseerd waren op onafhankelijke gegevens, dat wil zeggen, gebaseerd op verschillende onderzoekspopulaties.

#### *Cluster van risicovol gedrag*

Het drinken van (grote hoeveelheden) alcohol kan onderdeel zijn van een cluster van risicovol gedrag zoals roken, drugsgebruik en spijbelen.

Hoewel de commissie, als onderdeel van de NOS-score, heeft gekeken naar ander middelengebruik en externaliserend gedrag als belangrijke versturende variabelen (confounders), blijft het lastig om de specifieke gevolgen van alcoholconsumptie los te zien van ander geclusterde factoren, zeker als de variabelen veel samen voorkomen.

#### *Publicatiebias*

Bij de analyse van wetenschappelijk onderzoek kan zogenoemde publicatiebias een rol spelen. Dat wil zeggen dat de uitkomsten van de gevonden onderzoeken een vertekend (uitvergroot) beeld geven omdat onderzoeken die (grote) verbanden laten zien, gemakkelijker gepubliceerd worden dan onderzoeken die geen of onverwachte verbanden laten zien.<sup>4,5,15-18</sup> Bij

kwantitatieve meta-analyses wordt publicatiebias in beeld gebracht, maar voor dit (kwalitatieve) advies was dit niet mogelijk.

### **3.2 Onderdelen Newcastle Ottawa-schaal**

In deze paragraaf worden de acht verschillende onderdelen van de Newcastle Ottawa-schaal (NOS) met betrekking tot selectie (vragen 1 tot en met 4), vergelijkbaarheid (vraag 5) en uitkomsten (vragen 6 tot en met 8) beschreven, en de manier waarop de commissie hieraan invulling heeft gegeven voor dit advies. De maximale te behalen score is 9 punten. Hoe hoger de score, hoe lager het risico op bias. Zeven vragen leveren 0 of 1 punt op en één vraag levert 0, 1 of 2 punten op.

De onderzoeken zijn op de acht onderdelen gewaardeerd op basis van consensus tussen de twee wetenschappelijk secretarissen, of tussen een extern onderzoeksbureau en één van de secretarissen. Vervolgens zijn de scores voorgelegd aan de commissie. Overzichten van de door de commissie geaccordeerde NOS-scores per studie staan in de achtergronddocumenten.

#### **1) Representativiteit van het aan alcohol blootgestelde cohort**

Een cohort is een groep personen die gedurende een bepaalde periode wordt bestudeerd. De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) of de omschrijving onder b) van toepassing is op



het blootgestelde cohort, en 0 punten als de omschrijving zoals onder c) of d) van toepassing is.

- a. Representatief voor de gemiddelde jongere/jongvolwassene of voor een smallere leeftijdsgroep daarbinnen (voorbeelden: geboortecohort, cohort van middelbare scholieren). (1 punt)
- b. Gedeeltelijk representatief voor de gemiddelde jongere/jongvolwassene of voor een smallere leeftijdsgroep daarbinnen (voorbeelden: studenten aan HBO of universiteit, tweelingcohorten). (1 punt)
- c. Een specifieke selectie van jongeren/jongvolwassenen of voor een smallere leeftijdsgroep daarbinnen (voorbeelden: risicogroepen voor alcoholproblemen zoals studiebevolkingen uit gebieden met een hoge mate van criminaliteit). (0 punten)
- d. Een omschrijving van de afkomst van het cohort ontbreekt. (0 punten)

#### *Toelichting*

De commissie heeft hier beoordeeld in hoeverre aan alcohol blootgestelde personen binnen een studiebevolking representatief zijn voor jongeren en jongvolwassenen in het algemeen, op wie het advies zich richt. Studenten zijn over het algemeen een selectie van bevolkingen met een hogere sociaaleconomische status. Verder is het veel drinken van alcohol als student vaak de norm en van tijdelijke aard. Deze bevolkingen zijn dus minder representatief ('gedeeltelijk representatief') voor de algemene jongeren

dan bijvoorbeeld een geboortecohort met daarin alle sociaaleconomische lagen van de bevolking. Vandaar dat deze cohorten verschillend zijn ingedeeld, hoewel ze beide een punt scoren. De commissie heeft zich bij dit onderdeel vooral gericht op de bevolking waaruit gerekruteerd is, en niet in hoeverre deze rekrutering succesvol was (*response rates*).

#### **2) Representativiteit van het niet aan alcohol blootgestelde deel van het cohort**

De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) van toepassing is, en 0 punten als de omschrijving zoals onder b) of c) van toepassing is.

- a. Geselecteerd uit dezelfde bevolking als de blootgestelden. (1 punt)
- b. Geselecteerd uit een andere bevolking dan de blootgestelden. (0 punten)
- c. Een omschrijving van de afkomst van de niet-blootgestelden ontbreekt. (0 punten)

#### *Toelichting*

Uiteindelijk zijn alle geselecteerde studies hier ingedeeld in categorie a, omdat blootgestelden en niet-blootgestelden in de beoordeelde studies altijd uit dezelfde bevolking afkomstig waren.



### 3) Het vaststellen van de blootstelling aan alcohol

De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) of de omschrijving onder b) van toepassing is, en 0 punten als de omschrijving zoals onder c) of d) van toepassing is.

- a. Er is gebruikgemaakt van een gevalideerde alcoholvragenlijst, die door de jongere zelf of door *peers* is ingevuld of er is gebruikgemaakt van een vragenlijst waarbij veel aandacht was voor privacy. (1 punt)
- b. Er is gebruikgemaakt van een gevalideerd interview naar alcoholgebruik, op basis van zelfrapportage of rapportage door *peers* of van een methode waarbij veel aandacht was voor het verkrijgen van betrouwbare informatie over de alcoholconsumptie. (1 punt)
- c. De gebruikte methode voor het vaststellen van alcoholconsumptie was niet gevalideerd of de gegevens zijn gebaseerd op rapportage door ouders of docenten (in afwezigheid van andere, meer betrouwbare, blootstellingsgegevens). (0 punten)
- d. Informatie over de validiteit van de alcoholgegevens of over de onderzoeksmethode naar het gebruik van alcohol in het algemeen ontbreekt. (0 punten)

#### Toelichting

De kwaliteit van de gegevens over alcoholconsumptie is van groot belang voor de conclusies van een onderzoek. Alcoholconsumptie in observationeel onderzoek kan nooit perfect vastgesteld worden, want

de informatie is meestal gebaseerd op zelfrapportage door de onderzoeksdeelnemers, welke onder andere beïnvloed wordt door het geheugen. Verder kan alcoholconsumptie variëren over de tijd. Uit uitgebreid onderzoek blijkt echter dat het voor de betrouwbaarheid van de zelfgerapporteerde informatie over alcoholinname vooral belangrijk is dat de informatie wordt verzameld op basis van objectieve vragen, dat het duidelijk is gemaakt dat de informatie vertrouwelijk wordt behandeld, en dat de deelnemers nuchter waren tijdens de dataverzameling.<sup>19</sup> Als de blootstellingsgegevens zijn verkregen op basis van een gevalideerde methode, dan krijgt de studie daarvoor een punt. De commissie is van mening dat informatie van ouders en docenten over het alcoholconsumptie van kinderen niet betrouwbaar is, maar informatie van vrienden (*peers*) wel. Daarom is dit aspect meegewogen in de beoordeling. Als een onderzoek naar een gepubliceerde onderzoeksmethode verwijst, dan heeft de commissie dit gewaardeerd als een gevalideerde methode. Als een onderzoeksgroep duidelijk maakt dat er veel aandacht is besteed aan het zo goed mogelijk verkrijgen van betrouwbare informatie (door bijvoorbeeld de privacy van de deelnemers te benadrukken) dan heeft de commissie hiervoor ook een punt toegekend.

Bij de blootstellingsmaat '*age of first drink*' heeft de commissie altijd een punt toegekend. Als deze informatie retrospectief was bepaald in onderzoeken, dan is het onderzoek geëxcludeerd. Onderzoeken die '*early use*' als blootstellingsmaat hanteren, hebben geen punt gekregen. *Early use* is vaak een dichotome variabele waarbij de onderbouwing voor het afkap-





punt ontbreekt (en zou selectief gekozen kunnen zijn). Bij een dergelijke variabele is daarom geen punt gescoord.

#### 4) De vergelijkbaarheid met betrekking tot de uitkomst aan het begin (baseline) van het onderzoek

De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) van toepassing is, en 0 punten als de omschrijving zoals onder b) van toepassing is.

- a. Op baseline was de (dichotome) uitkomstmaat niet aanwezig, of op baseline waren de verschillende blootstellingsgroepen gelijk met betrekking tot de uitkomstmaat (in geval van een continue uitkomstmaat). (1 punt)
- b. Bovenstaande (categorie a) geldt niet, of de auteurs geven geen inzicht in bovenstaande. (0 punten)

#### Toelichting

Bij een studie met een dichotome ziekteuitkomstmaat (*'first event'*) is van belang dat de ziekte of aandoening nog niet aanwezig was aan het begin van het onderzoek. Als een ziekte al wel aanwezig is (of is geweest) is er vaak een hoger risico om de ziekte of aandoening, nogmaals te krijgen. Idealiter zijn de groepen met betrekking tot ziektestatus op baseline (nog) gelijk. Bijvoorbeeld deelnemers met (een geschiedenis) van problematisch alcoholgebruik worden daarom uitgesloten van deelname. Als het gaat om een continue uitkomstmaat zoals hersenvolume, werd gekeken of de

groepen op baseline een gelijke verdeling (of gelijke gemiddelde waarden) van de uitkomstmaat hadden. De veranderingen tijdens de looptijd van het onderzoek geven dan een indicatie over de mogelijke rol van alcohol bij de ontwikkeling of verandering van de uitkomstmaat.

Bij de uitkomstmaat 'schooluitval' binnen een scholierencohort is per definitie op baseline nog niemand uitgevallen. Deze studies krijgen daardoor altijd een punt. Binnen het domein van de psychopathologie en schoolprestaties wordt vaak gebruik gemaakt van *path models* (bijvoorbeeld *structural equation modelling*). Deze modellen hebben als doel om inzichtelijk te maken hoe relaties liggen tussen verschillende variabelen. Is alcoholgebruik bijvoorbeeld een voorspeller voor schoolprestaties, zijn schoolprestaties een voorspeller voor alcoholgebruik, of verschillen deze relaties over de tijd? Daarbij is dus niet per se sprake van één uitkomstmaat of één voorspeller en de analysemethode houdt hier rekening mee. Om die reden heeft de commissie ook studies met deze aanpak een punt gewaardeerd.

#### 5) Vergelijkbaarheid van de blootgestelden en niet-blootgestelden op basis van de onderzoeksopzet of de statistische analyse.

De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) van toepassing is, 2 punten als de omschrijving onder b) van toepassing is en 0 punten als de omschrijving zoals onder c) van toepassing is.

- a. De studie controleert voor (in elk geval) leeftijd en geslacht, en aanvullend voor óf externaliserend gedrag óf gebruik van andere middelen



dan alcohol zoals sigaretten of marihuana. (1 punt)

- b. De studie controleert aanvullend (bovenop factoren genoemd bij a) voor familiegeschiedenis van alcoholmisbruik of een andere belangrijke in het betreffende onderzoek geïdentificeerde confounder. (2 punten)
- c. Het is onduidelijk in hoeverre de blootgestelde en niet-blootgestelde groepen vergelijkbaar zijn voor andere factoren dan alcohol, of ze voldoen niet aan de minimale eisen om één punt te krijgen (antwoord a). (0 punten)

#### *Toelichting*

Het gaat er hier om in hoeverre er vertekening van de resultaten kan plaatsvinden door andere factoren dan alcohol. Een studie kan dit proberen te beperken door daarin te voorzien in de onderzoeksopzet of de statistische analyse. Dit kan door het hanteren van inclusie- of exclusiecriteria, door gebruik te maken van matching (het bij elkaar zoeken van proefpersonen met gelijke baselinekarakteristieken, afgezien van de alcoholconsumptie), gestratificeerde analyse (bijvoorbeeld geslachtsspecifieke rapportage van de resultaten), sensitiviteitanalyses, of door het opnemen van covariabelen in de analyse ('corrigeren').

Vanuit de literatuur is bekend dat geslacht, leeftijd, gebruik van andere middelen, externaliserend gedrag, een familiegeschiedenis van alcoholmisbruik samenhangen met zowel alcoholgebruik door jongeren als met de uitkomstmaten gedefinieerd voor het advies.<sup>20-22</sup> Daarom zijn deze variabelen geselecteerd als belangrijke bronnen van confounding. Om 1

punt te behalen moet een onderzoek in elk geval controleren voor geslacht en leeftijd, en één van de twee volgende factoren: externaliserend gedrag of gebruik van andere middelen. Als er aanvullend wordt gecontroleerd voor familiegeschiedenis van alcoholmisbruik of voor andere binnen een specifiek onderzoek geïdentificeerde confounders, dan kan een studie 2 punten scoren.

#### **6) Het vaststellen van de uitkomstmaat**

De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) van toepassing is, en 0 punten als de omschrijving zoals onder b) of c) van toepassing is.

- a. Er is een gevalideerde meetmethode gebruikt (het instrument meet wat het geacht wordt te meten). (1 punt)
- b. Er is een gevalideerde meetmethode gebruikt, maar de commissie heeft geconstateerd dat de meting niet goed is uitgevoerd. (0 punten)
- c. Er is niet gerapporteerd of een meetmethode gevalideerd is, er is niet gerapporteerd over de meetmethode, of de commissie is van mening dat een (gevalideerde) meetmethode niet geschikt is. (0 punten)

#### *Toelichting*

De kwaliteit van de gegevens over de uitkomstmaat of –maten zijn van groot belang voor de conclusies van een onderzoek. Als gegevens over de uitkomstmaat zijn verkregen op basis van een gevalideerde methode, dan krijgt de studie daarvoor een punt. Als een onderzoek naar een gepu-





bliceerde onderzoeksmethode verwijst, dan heeft de commissie dit gewaardeerd als een gevalideerde methode. Als het gaat om uitkomstmaten zoals hoogst behaalde opleiding of schooluitval, dan is de eis van validatie vervallen omdat dit duidelijke gedefinieerde uitkomstmaten zijn. Uitkomstmaten op basis van MRI, MEG en EEG hebben ook altijd een punt gekregen, tenzij de commissie van mening was dat de metingen niet correct zijn uitgevoerd (categorie b). Binnen het domein van *alcohol use disorder* zijn studies die uitkomstmaten hebben gedefinieerd op basis van DSM, ICD of AUDIT-score met een punt gewaardeerd.

### 7) Was de follow-up langdurig genoeg voor het kunnen ontstaan van verschillen in de uitkomstmaat.

De commissie heeft 1 punt toegekend als het antwoord ja is (a), en 0 punten als het antwoord nee is (b).

- a. Ja (1 punt)
- b. Nee (0 punten)

#### *Toelichting*

Gezien de grote variëteit in uitkomstmaten is de minimale onderzoeksduur per uitkomstmaat door de commissie bepaald.

### 8) Uitval van onderzoeksdeelnemers tijdens de duur van het onderzoek

De commissie heeft 1 punt toegekend in het geval de omschrijving onder a) of de omschrijving onder b) van toepassing is, en 0 punten als de omschrijving zoals onder c) of d) van toepassing is.

- a. Een laag risico op bias vanwege een geringe uitval van deelnemers (0-10%). (1 punt)
- b. Een meer dan geringe uitval van deelnemers (11-30%), maar een laag geschat risico op bias op basis van de omschrijving van de uitvallers, met name wat betreft de variabelen gespecificeerd als belangrijke confounders in onderdeel 5 en/of andere door de auteurs op basis van het betreffende onderzoek gedefinieerde confounders. (1 punt)
- c. Een aanzienlijk risico op bias vanwege de karakteristieken van de uitvallers, met name wat betreft de variabelen gespecificeerd als belangrijke confounders in onderdeel 5 en/of andere door de auteurs op basis van het betreffende onderzoek gedefinieerde confounders en/of een uitval van deelnemers die hoger is dan 30%. (0 punten)
- d. De mate van bias is onduidelijk omdat er een omschrijving mist van de mate van uitval en/of de karakteristieken van de uitvallers (bij een uitval >10%). (0 punten)

#### *Toelichting*

Als er veel onderzoeksdeelnemers uitvallen tijdens de duur van het onderzoek, neemt het risico van bias toe (*attrition bias*). Vaak zijn analyses



gebaseerd op een selectie van deelnemers zonder ontbrekende metingen. Dit wordt dan als inclusie criterium vermeld door de onderzoekers. Het is echter van belang hoeveel personen om die reden buiten de analyse zijn gelaten en wat de kenmerken van die personen zijn. Het is aannemelijk dat de uitgevallen deelnemers in bepaalde opzichten afwijken van de rest. De uitval is dan niet *random* wat bias kan introduceren bij de resultaten.



# 04

## rapporteren en wegen van de bevindingen



Studiekenmerken zoals studiepopulatie, groepering en bepaling van blootstellings- en uitkomstmaten, statistische analyse (inclusief covariabelen, stratificatie, matching, subgroepanalyses), resultaten, studiebeperkingen, en onderzoeksfinanciering zijn opgenomen in extractietabellen. Een selectie van die extractietabellen is opgenomen in de achtergronddocumenten. Alle relevante blootstellingsmaten en uitkomstmaten staan daar in. Als er analyses zijn gedaan op basis van verschillende regressiemodellen, dan zijn alleen de resultaten op basis van het meest uitgebreide statistische model vermeld.

Resultaten uit dezelfde cohorten worden zoveel mogelijk bij elkaar geplaatst. Ten eerste om het beoordelen van consistentie van de bevindingen tussen studies op basis van hetzelfde cohort gemakkelijker te maken. Ten tweede omdat de kans op toevalsbevindingen groter wordt als studies rapporteren over meerdere vergelijkbare uitkomstmaten. Deze uitkomstmaten zijn soms verdeeld over verschillende publicaties.

Per onderzoek worden de volgende zaken expliciet vermeld:

- totale NOS-score als maat voor studiekwaliteit;
- grootte van de studie (het aantal deelnemers), aard en leeftijd van de steekproef, en het land van oorsprong;
- baseline-alcoholconsumptie en de blootstelling aan alcohol tijdens follow-up;
- onderzochte uitkomstmaten en baselineverschillen van de uitkomstmaten;

- richting en grootte van de verbanden (bijvoorbeeld op basis van Cohen's d of relatieve risico's met betrouwbaarheidsintervallen), voor zover er sprake was van statistisch significante verbanden;
- mate waarin er rekening werd gehouden met multiple testing.

Per uitkomstmaat worden de bevindingen samengevat in een tabel.

De commissie baseert haar conclusies primair op onderzoeken met een voldoende NOS-score. Een voldoende NOS-score is als volgt gedefinieerd: een score van  $\geq 7$  (uit maximaal 9), tenzij er 0 punten zijn gescoord voor correctie voor confounding. Dit gegeven de opdracht aan de commissie om naar etiologische verbanden van alcohol te kijken (in tegenstelling tot studies waarbij de nadruk ligt op de rol van alcohol bij het definiëren van risicogroepen (predictiestudies)).

De commissie leidt conclusies af als er ten minste drie onderzoeken van voldoende kwaliteit beschikbaar zijn, afkomstig uit drie verschillende onderzoekspopulaties. Daarbij plaatst zij specifieke additionele kanttekeningen, die zij meeneemt in het wegen van de bevindingen.

De commissie hecht de meeste waarde aan studies die een baselinemeting hebben voordat de studiepopulatie aan alcohol is blootgesteld, omdat *reverse causation* dan geen rol speelt.

De resultaten van de overige onderzoeken, dus met een lagere NOS-score, worden kort beschreven, maar niet meegewogen.



# literatuur



- <sup>1</sup> Wiers RW, Boelema SR, Nikolaou K, Gladwin TE. *On the Development of Implicit and Control Processes in Relation to Substance Use in Adolescence*. *Curr Addict Rep* 2015; 2(2): 141-55.
- <sup>2</sup> Baker ST, Yucel M, Fornito A, Allen NB, Lubman DI. *A systematic review of diffusion weighted MRI studies of white matter microstructure in adolescent substance users*. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(8): 1713-23.
- <sup>3</sup> Ewing SW, Sakhardande A, Blakemore SJ. *The effect of alcohol consumption on the adolescent brain: A systematic review of MRI and fMRI studies of alcohol-using youth*. *Neuroimage Clin* 2014; 5: 420-37.
- <sup>4</sup> Maimaris W, McCambridge J. *Age of first drinking and adult alcohol problems: systematic review of prospective cohort studies*. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68(3): 268-74.
- <sup>5</sup> McCambridge J, McAlaney J, Rowe R. *Adult consequences of late adolescent alcohol consumption: a systematic review of cohort studies*. *PLoS Med* 2011; 8(2): e1000413.
- <sup>6</sup> Cairns KE, Yap MB, Pilkington PD, Jorm AF. *Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *J Affect Disord* 2014; 169: 61-75.
- <sup>7</sup> Spear LP. *Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs: Studies using rodent models*. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 70: 228-43.
- <sup>8</sup> Spear LP. *Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour*. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(4): 197-214.
- <sup>9</sup> Spear LP, Swartzwelder HS. *Adolescent alcohol exposure and persistence of adolescent-typical phenotypes into adulthood: a mini-review*. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 1-8.
- <sup>10</sup> Novier A, Diaz-Granados JL, Matthews DB. *Alcohol use across the lifespan: An analysis of adolescent and aged rodents and humans*. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 133: 65-82.
- <sup>11</sup> Crews FT, Vetreno RP, Broadwater MA, Robinson DL. *Adolescent Alcohol Exposure Persistently Impacts Adult Neurobiology and Behavior*. *Pharmacol Rev* 2016; 68(4): 1074-109.
- <sup>12</sup> Neugebauer R, Ng S. *Differential recall as a source of bias in epidemiologic research*. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(12): 1337-41.
- <sup>13</sup> Rossow I. *Inferences of associations and implications for prevention: the case of early drinking onset*. Editor: Elster J, Gjelsvik O, Hylland A and K M. *Understanding choice and explaining behavior*: 259-72. Oslo: UniPub; 2006.
- <sup>14</sup> Wells GS, B, O'Connell, D Peterson, J Wells, V Losos, M Tugwell P Wells, GA. *Newcastle-Ottawa Scale*. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Geraadpleegd: 14 mei 2018.
- <sup>15</sup> Ioannidis JP. *Excess significance bias in the literature on brain volume abnormalities*. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(8): 773-80.



- <sup>16</sup> David SP, Ware JJ, Chu IM, Loftus PD, Fusar-Poli P, Radua J, e.a. *Potential reporting bias in fMRI studies of the brain*. PLoS One 2013; 8(7): e70104.
- <sup>17</sup> McCambridge J. *A case study of publication bias in an influential series of reviews of drug education*. Drug Alcohol Rev 2007; 26(5): 463-8.
- <sup>18</sup> McCambridge J. *A response to the commentaries: look away now or face up to the profound problem of publication bias in drug education research*. Drug Alcohol Rev 2008; 27(4): 352-6.
- <sup>19</sup> Sobell LC, Sobell MB. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Alcohol consumption measures*. Bethesda, MD; NIH Publication NO. 03-3745. <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/assessingalcohol/index.pdf>. Geraadpleegd: 6 september 2018.
- <sup>20</sup> Elofson J, Gongvatana W, Carey KB. *Alcohol use and cerebral white matter compromise in adolescence*. Addict Behav 2013; 38(7): 2295-305.
- <sup>21</sup> Finn PR, Rickert ME, Miller MA, Lucas J, Bogg T, Bobova L, e.a. *Reduced cognitive ability in alcohol dependence: examining the role of covarying externalizing psychopathology*. J Abnorm Psychol 2009; 118(1): 100-16.
- <sup>22</sup> Kumar R, Kumar KJ, Benegal V. *Cognitive and behavioural dispositions in offspring at high risk for alcoholism*. Asian J Psychiatr 2018; 35: 38-44.





De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Werkwijze bij de evaluatie van literatuur. Achtergronddocument bij het advies Alcohol en hersenontwikkeling bij jongeren.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/23A.

Auteursrecht voorbehouden

