

The PREHAB-study

Randomized multiple-baseline single-case study to test
preliminary effectiveness of preoperative exercise in
high-risk patients waiting for total hip replacement

Master thesis

Physiotherapy Science

Program in Clinical Health Sciences

Utrecht University

Name student: L. (Lieke) Sweerts

Student number: 4219414

Date: 1 July 2016

Internship supervisor(s): Dr. T.J. Hoogeboom
Prof dr. M.W.G. Nijhuis-van der Sanden
Jordi Elings, MSc

Internship institute: IQ Scientific Center for Quality of Healthcare,
Radboud University Medical Centre, Nijmegen,
the Netherlands

Lecturer/supervisor Utrecht University: Dr. M.F. Pisters

"ONDERGETEKENDE

Lieke Sweerts

bevestigt hierbij dat de onderhavige verhandeling mag worden geraadpleegd en vrij mag worden gefotokopieerd. Bij het citeren moet steeds de titel en de auteur van de verhandeling worden vermeld."

Examiner

Dr. M.F. Pisters

Assessors:

Dr. T.J. Hoogeboom

Dr. J. van der Net

Masterthesis, Physical Therapy Sciences, Program in Clinical Health Sciences, Utrecht
University, Utrecht, 2016

SAMENVATTING

Doelstelling: Het bepalen van een mogelijk effect van preoperatieve functionele oefentherapie op preoperatieve functionele status bij vier hoog-risico patiënten wachtend op hun eerste heupoperatie. Daarnaast is gekeken wat de ervaringen van deelnemers zijn en is onderzoek gedaan naar haalbaarheid een gerandomiseerd multipele-baseline single case studie design bij preoperatieve oefentherapie.

Methode: Voor deze studie zijn participanten, gedurende preoperatieve periode, in de eigen woonomgeving functioneel getraind. Om functionele mobiliteit te bepalen werd als primaire uitkomstmaat de Timed up and Go test gebruikt. Deelnemers voerden deze test om de dag zelfstandig uit. Na preoperatieve training zijn deelnemers geïnterviewd over hun ervaringen met de training en het onderzoeksdesign. Voor de beoordeling van de haalbaarheid van het onderzoeksdesign in deze studiepopulatie werd het toegepaste design en de datakwantiteit en kwaliteit geanalyseerd.

Resultaten: In de vier patiënten werd geen effect van functionele oefentherapie gevonden. De twee standaarddeviatie-band methode liet in één participant significante verbetering van functionele mobiliteit zien tijdens interventie periode. Randomisatie testen lieten geen significante verbeteringen zien voor de participanten($p=0.63$). Participanten vonden thuis trainen van meerwaarde; twee participanten gaven aan minder klachten te ervaren in dagelijks functioneren. Alle participanten hebben de training volledig doorlopen. 3.3% van herhaaldelijke metingen werd gemist. Geplande herhaaldelijke metingen van ≥ 20 heeft één participant gehaald(range 9-22). Participanten vonden herhaaldelijke metingen gemakkelijk uit te voeren in hun dagelijks leven. Preoperatieve periode varieerde van 4-9 weken. Herhaaldelijke metingen lieten forse fluctuaties en trends in baseline fase zien welke continueerden in interventie fase.

Conclusie: Preoperatieve functionele oefentherapie is niet effectief gebleken in deze vier patiënten voor het verbeteren van preoperatieve functionele status. Echter het gebruikte studie design is niet haalbaar gebleken in deze studiepopulatie. Hier staat tegenover dat patiënten de training positief ervoeren. Rekening houdend met onze aanbevelingen denken wij dat het studie design inzicht kan geven in haalbaarheid en effectiviteit van preoperatieve oefentherapie in geïncludeerde participanten.

Klinische relevantie: Met behulp van een risicostratificatie model worden patiënten voor de operatie gescreend op risico voor postoperatief vertraagd herstel. Het advies is om training in te zetten om patiënten fysiek beter de operatie in te laten gaan. Het effect hiervan is onbekend.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate effectiveness and to explore experiences of patients of preoperative functional exercise during waiting period for total hip replacement(THR). Furthermore, the aim was to determine feasibility of multiple-baseline single-case study design in this study population.

Design: Randomized non-concurrent multiple-baseline single-case design. During baseline- and intervention period, participants completed repeated-measures every other day.

Setting: Patients' living environment.

Participants: One man en three woman waiting primary THR and classified as high-risk for delayed inpatient recovery of activities.

Interventions: Patients trained functional activities in patients' living environment, supervised one time per week and independent every day according the Better in Better out-standard.

Primary outcome measure: To assess effectiveness of preoperative exercise in included participants, Timed up and Go test was performed as repeated-measure to determine functional mobility. Furthermore semi-structured interviews were performed.

Secondary outcome measures: To assess feasibility of the study design, number of drop-outs, number of missing values, participants' satisfaction with repeated-measures, number of non-participants, the occurrence of stable preoperative measurement and quality of the data was determined.

Results: Visual analysis showed significant improvement in functional mobility during intervention phase in one participant. Randomization testing showed no intervention effect for functional mobility($p=0.63$). All participants found it useful to exercise in their home environment; two participants experienced less problems in functioning in daily living. All participants completed preoperative exercise. Participants pointed out that repeated-measures were easy to perform in daily life. 3.3% of repeated-measures was missing. Of planned ≥ 20 repeated-measures, one participant achieved this goal(range 9-22). Preoperative period varied from 4-9 weeks. Repeated-measures showed large fluctuations and trends in baseline phase which continued throughout intervention phase.

Conclusions: No effect of preoperative functional exercise on functional mobility in included participants could be found. However, the used study design seems not feasible in this study population. Nevertheless, patients were all positive regarding preoperative exercise. The data obtained through this multiple-baseline have highlighted several recommendations. Taking these into account, we think the study design could be feasible for giving insight in preliminary effectiveness of preoperative functional exercise in included participants.

Trial registration: Protocol Record 2015-2038

Keywords: preoperative exercise therapy, total hip replacement, arthroplasty, frail elderly

INTRODUCTION

In 2011, prevalence of hip osteoarthritis(OA) in the Netherlands was approximately 43 per 1,000 persons.(1) This number is expected to increase substantially.(2) Costs for OA in the Netherlands are approximately 1.2% of total costs made for Dutch healthcare. The majority of costs are related to surgery(approximately 20,000 euro per total hip replacement(THR)) or elderly care.(2,3) Despite that, THR is considered a cost-effective surgery method, not all patients benefit from THR; around 20-50% of patients experience persistent pain and/or functional disability.(4-6) Scientific data demonstrate that outcome of surgery is related to patients' preoperative functional levels. For instance, Röder *et al*(2007) showed that rehabilitation is shorter in patients who are in better physical state before surgery compared to their less fit peers.(7) Moreover, Hawker *et al*(2013) and Elings *et al*(2016) demonstrated that preoperative fitness is an important contributor to patients' functional recovery after THR.(6,8) Given that preoperative functional status is an important – and modifiable – predictor of inpatient recovery of activities(IRoA) after THR,(7,9) preoperative exercise might be an intervention to optimize postoperative outcomes.

The "Better In, Better out advice"(BiBo) released by the Royal Dutch Physiotherapy Association(KNGF),(10) states that patients undergoing THR should be screened preoperatively for risk of delayed IRoA, according a clinical prediction rule.(8) Patients at high-risk for delayed IRoA are indicated for preoperative functional exercise therapy. However, to date no studies on the effect of preoperative exercise in this population have been performed in Dutch healthcare context.

Studies to effectiveness of preoperative exercise in THR structurally include healthy low-risk individuals, rather than individuals with poor preoperative fitness who might especially benefit from preoperative exercise.(11) Moreover, preoperative interventions were not tailored to the individual patient, which could result in suboptimal interventions and non-adherence.(11) The authors hypothesize that the utilized study design(i.e., randomized clinical trial(RCT)) is the underlying culprit, as researchers utilizing RCT are required to include a homogenous group of participants and introduce a highly standardized intervention.

Given the potential of this preoperative training concept, evaluation of feasibility and preliminary effect of structured and monitored individualized preoperative training on preoperative functional status in patients with an increased risk for delayed functional recovery is warranted. In order to evaluate and monitor an individually tailored intervention we will introduce and evaluate the randomized, non-concurrent multiple-baseline single-case study design. This study design allows researchers to make an assessment of its potential effectiveness with a very low number of participants. Moreover it eliminates the need for control groups.(12) Despite numerous advantages of this design over the RCT, it also holds a number of possible constraints in terms of feasibility and practicability in the unforeseeable day-to-day clinical care situation.

The primary aim of the study was to evaluate the potential effectiveness of preoperative functional exercise in four patients awaiting THR who are classified as high-risk for delayed IRoA on preoperative self-reported and performance-based functional status. We hypothesized, based on earlier pilot RCTs, that preoperative functional status in included patients will improve by preoperative functional exercise in patients' homes, reducing their preoperative risk below risk-ratio.(8,13,14) Our secondary aims were: 1) to explore experiences of patients with preoperative exercise and to identify possible modifiable factors for improving preoperative exercise; 2) to determine feasibility of the randomized, non-concurrent, multiple-baseline single-case study design in these individuals. We hypothesized that the study design is feasible for determining preoperative effect in included patients. It is expected that there are no dropouts during intervention, there will be <10% missing values and at least 50% of all eligible persons will participate.

METHODS

In this mixed-methods study, we combined quantitative and qualitative data to answer our research questions. Quantitative analysis is reported in accordance with Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT). The extension for reporting N-of-1 trials(CENT) 2015 Statement was used.(15) Qualitative analysis is reported in accordance with Consolidated criteria for reporting qualitative research(COREQ).(16)

Trial design

For determining preoperative effect of preoperative functional exercise in high-risk patients scheduled for primary THR, a randomized non-concurrent multiple-baseline single-case study design was applied.(17) Participants completed repeated-measurements during baseline- and intervention-phase. Baseline-phase served as control-phase and was compared with intervention-phase. By applying multiple-baselines of varying length, observed effects of treatment can be distinguished from effects due to chance.(17,18)

Individuals were randomly assigned to start of intervention using Wampold-Worsham method after baseline-period of 4 days, 8 days, 12 days or 16 days respectively.(18-20) During total study period of approximately six weeks, individuals completed repeated-measures every other day, resulting in total of 20 repeated-measures(see Figure 1).

Y₁ Y₂ (day 4) | Y₃ Y₄ (day 8) | Y₅ Y₆ (day 12) | Y₇ Y₈ (day 16) | Y₉ Y₁₀ | Y₁₁ Y₁₂ | Y₁₃ Y₁₄ | Y₁₅ Y₁₆ | Y₁₇ Y₁₈ | Y₁₉ Y₂₀

Figure 1. Randomization to the intervention, five possible time points for randomization are underlined; between parenthesis the day after start study is given.

To explore our understanding of experiences of preoperative exercise and to identify possible modifiable factors for improving preoperative exercise, explorative semi-structured telephone-interviews were performed with participants after preoperative functional exercise.

Participants

Persons classified at high-risk for delayed IRoA after primary THR(8) and referred for preoperative training, were eligible to participate in the study. The risk stratification model is based on sex, age, BMI, ASA, Charnley score and Timed up and Go test(TUG).(8) A score of ≥ 14.5 points indicates high-risk for postoperative delayed IRoA. For factor point distribution, see Appendix A.(8) Additional inclusion criteria were: living within <20 kilometer radius of hospital and scheduled for surgery within two months because of planning of repeated-measurements. Potential subjects were excluded when patient had a TUG score ≤ 8 sec(good functional mobility), or when patient was contra-indicated for physical therapy on basis of red flags described in KNGF-guideline Hip-Knee OA.(21,22) Likewise patients with a psychological disorder that influences capacity to practice independently were excluded for safety reasons.

Recruitment took place at the department physical therapy at Diakonessen Hospital Utrecht, the Netherlands. Informed consent was obtained before repeated-measures started.

The study protocol was reviewed by Institutional Review Board of University Medical Centre Nijmegen(protocol number 2015-2038)(Appendix B) and local Review Board of Diakonessen Hospital in Utrecht(research proposal 16.014)(Appendix C) and did not fall within the remit of Medical Research Involving Human Subjects Act. This study was conducted according the seventh revision of principles of Declaration of Helsinki.

Interventions

In this study, high-risk patients trained functional activities in patients' home, supervised once per week(30 min/session) by an experienced physical therapist in functional training in home environment.(10) Training was also monitored by telephone once per week. Patients were instructed to additionally train their individual exercise program six times per week.

Training was tailored to the patient and when possible to his/her relatives, according principles of functional task exercise.(23-25) Training was adjusted to pursue maximal progression and prevent side-effects; functional activities were made more challenging by combining physical tasks or by adding mental tasks. The physical therapist identified potential barriers for exercise by use of anamnesis and Dutch Patient Activation Measure(PAM13) scores(see over), and tried to solve them.(26)

Rather than standardizing types of exercise, intensity of preoperative exercise was standardized to be 15(level of effort 'hard') on Rate of Perceived Exertion-scale(RPE-scale).(27) High-risk patients can perform high trainings intensity without adverse side-effects provided that training is tailored to the individual.(13,14) Each patient was monitored thoroughly and preoperative training was tailored to ensure feasibility and safety.(28)

Outcomes

Repeated-measures

Repeated-measures comprised TUG and Dutch Patient Specific-Complaints(PSK). To evaluate preoperative effectiveness on performance-based functional status, we assessed TUG. This test measures time needed to rise from an armchair, walk three meter, turn, walk back and sit down on the chair again. A lower score indicates better functional mobility. TUG is found reliable and valid for quantifying functional mobility in frail older people.(29) Participants were instructed to perform TUG each time similarly with help of their relatives or by themselves. They used the stopwatch by hanging it around their neck and start time before raising from armchair, and stop time after sitting down on the chair again. If there was help from relatives, they were instructed how to determine time needed for the test. PSK assesses three specific complaints of each participant.(30) Repeated-measures were performed every other day by the patient.

Patients with the ability to fill in diary measures on the computer, received repeated-measures every other day by mail.

Pre- and post-intervention measures

At baseline, we collected data on age, sex, BMI, American Society of Anesthesiologists(ASA) score(1, 2 or 3 and higher, with higher score indicating less fitness for surgery)(31) , Charnley-score(score of A, B or C to indicate function of hip with regard to ability to walk, with A being more favorable than C)(32) for risk stratification.(8) Furthermore, self-reported knowledge, skills and confidence for self-management of participants' health or chronic condition was determined with PAM13. PAM13 identifies individual position on four different levels of activation, giving insight in needed support for each individual, see Appendix D.(26) For determining functioning in patients with OA, self-reported Hip Osteoarthritis Outcome Score(HOOS) is used, including five subscales; pain, symptoms, function in daily living, function in sport and recreation and hip related quality of live. A normalized score(100 indicating no symptoms and 0 indicating extreme symptoms) is calculated for each subscale. The Dutch HOOS has good internal consistency, construct validity, no floor and ceiling effects and have been found reliable.(33,34)

Qualitative data sampling

Semi-structured interviews were live-transcribed during interview, into notes. Interviews were performed by an experienced physical therapist/researcher in THR, not involved in preoperative exercise. Topics which were discussed included expectations of participants regarding preoperative exercise, experiences and appreciation of intervention and experience with performing repeated-measures. For complete overview of topics, see Appendix E.

Feasibility of the study design

To evaluate feasibility of multiple-baseline single-case study design, we assessed the 1) number of, and reasons for, dropouts during intervention, 2) number of missing repeated-measures, 3) participants' satisfaction with repeated-measurements and measurements in patients home, 4) number of eligible non-volunteers, 5) occurrence of a stable preoperative measurement and 6) quality of the data in terms of fluctuations and trends.

Data analysis

Multiple-baseline designs need much smaller sample sizes compared to RCT's.(35,36) Four to eight participants is typical for these types of study designs.(18,37,38) Based on previous work, preoperative effect size of 1.3 in TUG is found feasible, as we expect average improvement of 4.0 seconds(13,14) with standard deviation of 2.0 seconds in an older, community-dwelling population.(39)

All data were entered into Google-forms. Ten percent of the data was re-entered twice to establish quality of data entry.

Visual analysis was used to analyze single-subject repeated-measures. Data was analyzed in within-phase and between-phase characteristics. In within-phase, stability was described and between-phase served to evaluate research hypothesis. Repeated-measures were analyzed using 2-SD band method.(40) In this method, $\pm 2\text{-SD}$ from the mean(computed for baseline data) were plotted in a graph. If at least two consecutive data points in intervention-phase fall outside of 2-SD range, a significant change in performance had occurred.(40) We proposed a null-hypothesis(H_0) which states that there would be no difference between phases.

In addition, randomization tests for multiple-baseline single-case designs were carried out.(41,42) We proposed H_0 that there was no effect of intervention over time.(41) Missing data in intervention-phase were removed from database to ensure a valid p-value, missing data in baseline-phase were described. Mean difference between observations before and during intervention were calculated for each subject, see Appendix F. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. For pre- and post-measurements, we considered change scores of 20% as clinically relevant.(43) We used SPSS 20 for descriptive statistics and Graphpad Prism version 5.03 for graphs. Randomization tests were performed in statistical program R version 3.2.2. Because of multiple baselines wherein the number of repeated-measures were different, a beta version of SCRT package of KU Leuven was used and a statistician was consulted, see Appendix F-G.(41,42,44)

Qualitative data were coded and analyzed by using NVivo 10. Data was described and reduced into meaningful codes. Each code was categorized and combined into broader categories. Finally, categories were connected and the larger meaning was interpret. A second researcher checked analysis for credibility and accuracy.

RESULTS

Of 48 persons awaiting THR, fourteen persons were classified to be high-risk and were eligible to participate in the study. Of these potential participants, two persons were excluded because of high TUG(≤ 8 sec), two persons were excluded because of emergency surgery, two persons were unable to contact, one person had insufficient cognitive capacity for understanding tasks, one person was planned for surgery within four weeks and one person postponed surgery. Furthermore, one eligible non-volunteer was missed. Four persons gave written informed consent and were enrolled in the study, see Figure 2. Study participants characteristics are shown in Table 1. Out of four participants identified as being high-risk for postoperative delayed IRoA on basis of RSM, participant 3 and 4 were considered to be high-risk by the physical therapist. One participant scored level 2 of levels of activation determined with PAM13, two participants were level 3, and one participant was level 4. Patients were visited at home for preoperative training a mean of 5(range 4-8) times. No visits were cancelled. Median Borg score directly after preoperative training was 16(range 14-17). No severe adverse events occurred.

Recruited



Figure 2 Flow chart of enrollment and follow-up

Table 1

Characteristics of study participants												
Participant (baseline assessment)	sex	age	side (l/r)	length (m)	weight (kg)	BMI	ASA	charnley score	TUG	risk score	PAM13	Aggravated PSK
1 (Y4)	female	87	L	1.63	50	18.82	1	C	12.6	17.0	level 3	75
2 (Y6)	female	79	L	1.52	68	29.43	3	B	19.0	21.5	level 4	55
3 (Y8)	male	73	R	1.81	99	30.22	3	C	11.5	17.5	level 3	81
4 (Y2)	female	76	R	1.60	73	28.52	3	C	10.1	16.5	level 2	79

Abbreviations: l=left, r=right, m=meter, kg=kilogram, PAM-levels: level 1; disengaged and overwhelmed, level 2; becoming aware, but still struggling, level 3; taking action, level 4; maintaining behaviors and pushing further (for complete explanation see Appendix D).

Table 2

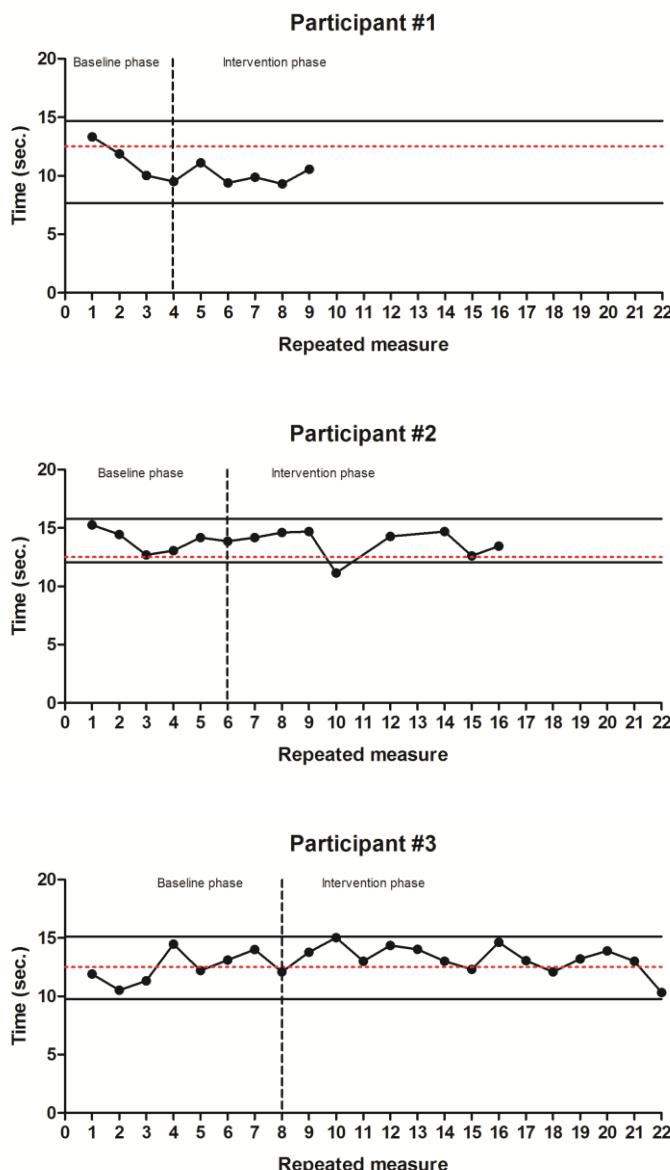
Differences between baseline- and post-intervention measures													
Participant	HOOS symptoms		HOOS pain		HOOS activities		HOOS sport and recreation		HOOS quality of life		6MWT		
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	
1	60	40	55.0	50.0	42.6	54.4	37.5	56.3	0	0	300	320	
2	30	35	30.0	32.5	39.7	39.7	18.8	6.25	25.0	0	301	310	
3	35	25	47.5	22.5	72.1	20.6	56.3	6.25	18.8	6.25	120	290	
4	35	50	55.0	52.2	47.1	54.4	93.8	37.5	50.0	265	270		

Abbreviations: bold values represent improvement; italics values represent deterioration

T0, baseline measurement; T1, post intervention measurement, HOOS subscales symptoms, pain, function in daily living (activities), function in sport and recreation (sport) and hip related quality of live; 6MWT, six minute walking test.

Effectiveness of preoperative exercise in participants

2-SD band method showed in participant 4 a visible, clinically significant improvement during intervention-phase for functional mobility using TUG. Randomization tests demonstrated no significant changes in functional mobility for all participants between baseline- and intervention-phase($p=0.63$). Participant 1 reduced during baseline-phase preoperative risk below risk-ratio of <12.5 sec of RSM. Other participants did not reduced preoperative risk below risk-ratio, see Figure 3.



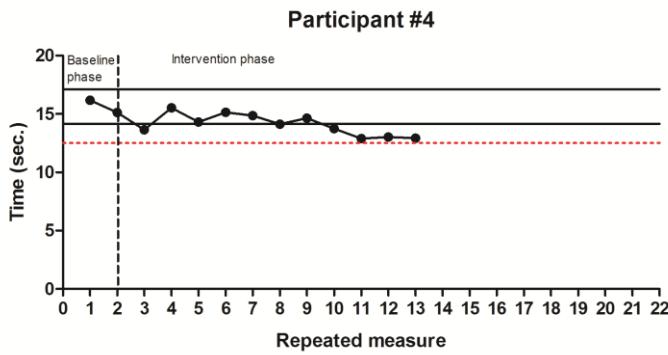
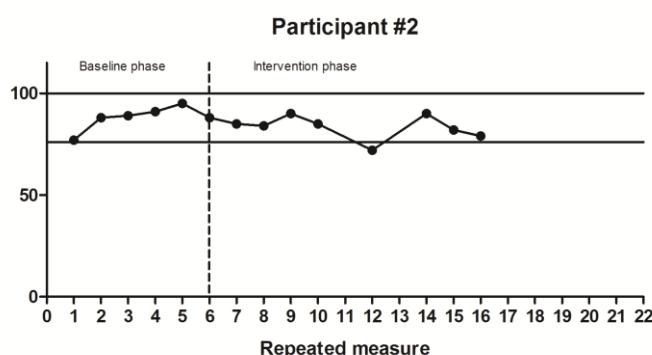
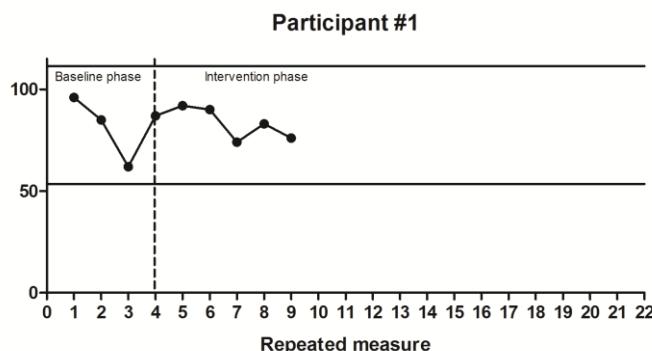


Figure 3 Diary measures for TUG with 2-SD horizontal band graph for baseline- and intervention phase. The red horizontal line indicates 12.5 sec; the cut-off value in the risk stratification model.

For experienced complaints determined with PSK1, participant four was breaking baseline status quo analyzed with 2-SD band method. For all PSK measures, see Appendix H. PSK measures showed no significant difference between baseline- and intervention-phase analyzed with randomization tests, see Figure 4. For PSK1 a p-value of 0.82 was found, for PSK2 a p-value of 0.81 was found respectively. Participant 3 missed PSK3. Therefore, randomization test for PSK3 was carried out for patient 1, 2 and 4 and a p-value of 0.11 was found.



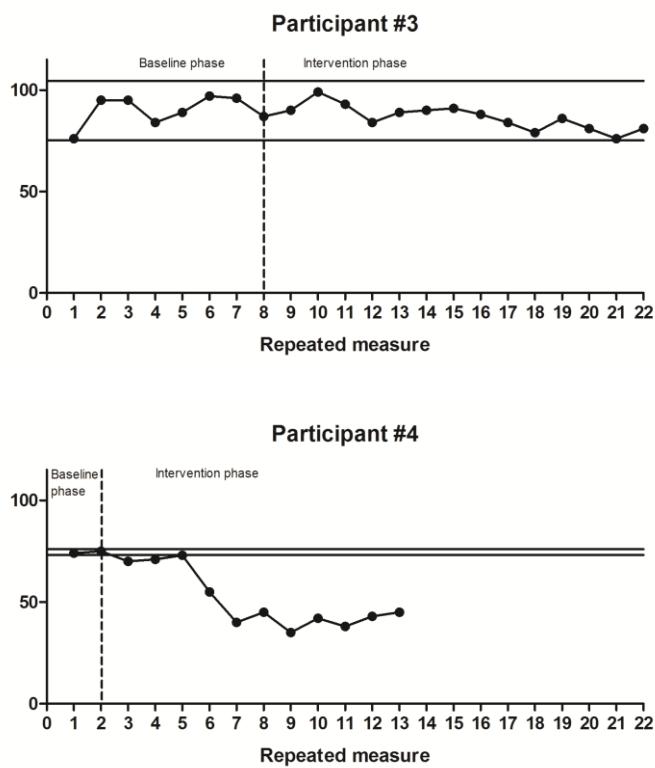


Figure 4 Diary measures for PSK 1 with 2-SD horizontal band graph for baseline- and intervention phase.

Pre-measurements and post-measurements

Clinically relevant changes from baseline for all participants were depicted in Table 2. Participant 1 reported >20% improvement in function in daily living and function in sport and recreation, furthermore she reported >20% decrease in experienced symptoms. Participant 2 experienced >20% decrease in subscale sport and recreation and hip related quality of life. Participant 3 showed improvement of 170meter in walking capacity determined with 6MWT and he reported decrease of >20% in all subscales of HOOS. Participant 4 experienced >20% improvement in symptoms and hip related quality of life. Other measurements in all participants remained stable.

Feasibility of the study design

No dropouts during baseline- and intervention-phase were reported. Of possible 60 repeated-measures, 58 measures were completed. Two complete repeated-measures(3.3%) were missing due to lack of time because of care for relatives. One eligible non-volunteer was not approached for the study. Number of non-participants was 0. Of planned 20 repeated-measures in six weeks preoperative period, only one participant achieved ≥ 20 repeated-measures. All other participants did not achieve this(range 9-22) due to earlier planned surgery, resulting in too few time points. Preoperative period varied from 4-9 weeks, mean training period was 2.9 weeks(range 1.5-4). All participants showed large fluctuations within

their repeated-measurements and trends in baseline-phase which continued throughout intervention-phase. For our primary outcome measure TUG, no stable preoperative measurement was found, determined by celeration line, see Appendix I. During baseline-phase, participants demonstrated an improving trend except for participant 3, showing an increasing worsening trend.

Experiences of participants

All participants were interviewed by telephone. They were at home at the moment of interview. Interviews lasted about 20-30 minutes.

All participants were positive regarding preoperative exercise training. Participant 2 pointed out she experienced improved physical fitness and less problems in functioning in daily living. Training was tailored to her problems.

"Very good project. I experience improved physical fitness and less problems in muscle power for daily functioning during the training period."

"The training was tailored to my problems." *Participant 2*

All participants found it useful to exercise in their home environment. Participant 1 remarked the individual advices in her home situation as positive and participant 2 noted the direct applicability of the exercise program in her home environment. Participant 4 noted the opportunity to practice in a rehabilitation center, although she and also participant 1 found it convenient that the physical therapist visited them in their home environment because both were not able to visit rehabilitation center.

"After surgery I go home, so it was nice to perform functional activities in that situation"

"Exercises were directly applicable in my daily living situation" *Participant 2*

Hip problems did not prevent participants in performing exercises. Participant 1, 2 and 3 experienced muscle pain after preoperative exercise, this lasted a maximum of 2-4 days. All participants did not use additional medication.

"The next day after we practiced walking stairs, my ankle became swollen for 3-4 days. This did not limited me during other activities." *Participant 3*

All participants would recommend preoperative exercise training to other patients.

"Yes, I would recommend it to other participants" *Participant 1*

"Yes, I certainly recommend it" *Participant 2*

"Yes, for sure" *Participant 3*

"I will always recommend it to others" *Participant 4*

Three participants would pay for training if they had to pay it themselves. One participant would not pay for it because of limited financial resources.

Participant 1 and 4 recommend longer training period and recommended supervision of physical therapist two times per week. The other participants deemed once per week supervision and once a week telephone supervision as satisfactory. Participant 1 and 3 indicated that the intensity of exercises supervised by physical therapist was hard. No participant pointed out that the recommended exercises took a lot of time.

"I will recommend a longer training period and supervision of a physical therapist twice per week.
The intensity was good" *Participant 1*

All participants indicated that repeated-measures were easy to perform. Participant 4 told it was easy to implement in daily life, and participant 1 was encouraged by noticing she was doing better over time. Participant 2 pointed out she was less motivated by doing it when there was no supervision.

"The measures by myself were easy to perform and were easy to implement in daily living and practice." *Participant 4*

DISCUSSION

This randomized non-concurrent multiple-baseline study showed no effect of preoperative functional exercise on preoperative self-reported and performance-based functional status, and for reducing the preoperative risk in included participants. Only one participant reduced her preoperative risk below the risk-ratio, however, this trend already started in baseline-phase and could therefore not be attributed to an intervention-effect. Visual inspection and randomization testing did not demonstrate effects on preoperative self-reported and performance-based functional status. Furthermore, pre- and post-intervention measures showed inconsistent findings compared with repeated-measures. Our a priori hypothesis concerning improvement of preoperative functional status can be rejected. Qualitative analysis could not confirm findings. On the other hand the feasibility of study design could be discussed. Only one participant achieved contemplated 20 repeated-measures and the mean duration of preoperative intervention was 2.8 weeks. It could be discussed whether intervention-effects could be expected in this period. The study design seems feasible in terms of inclusion rate, drop-outs, low number of missing values and satisfaction of participants, however contemplated repeated-measures ≥ 20 , occurrence of a stable baseline-phase and quality of the data seems to make the design not feasible for this research purpose. Our hypothesis concerning expectation of no drop-outs, $\leq 10\%$ missing values and participation of $\geq 50\%$ of eligible persons was correct, however preoperative effect could not be found.

As far as we know, this is the first multiple-baseline study performed in preoperative care context. An earlier pilot study including high-risk patients demonstrated 3-6 weeks preoperative training at home feasible for frail elderly awaiting THR and showed clinically relevant results on functional performance-based measures.(14) We could not reproduce these results, possibly due to mean intervention-period of 2.8 weeks. It was stated that 3-4 weeks of training could improve preoperative functional status. In the current study only two participants reached this goal since a baseline-phase was needed.(10) Furthermore, Oosting *et al*(2012) performed supervised preoperative exercise twice per week. In our study we executed one supervised session per week, supplemented with individual training. Two of our participants recommended more supervised sessions per week, for the other two participants it was sufficient. Therefore, it could be argued to base the frequency of supervision on individual needs. The experiences of preoperative exercise were similar as found in the study of Oosting *et al*(2012); participants indicated that preoperative exercise at home was useful, they appreciated the exercises and felt better prepared for surgery.(14) Other studies regarding preoperative exercise in patients' home in THR did not include high-risk patients and found no effect on preoperative functional exercise.(11)

Regarding pre- and post-intervention measures, conflicting results were found. For instance, participant 3 reported deterioration in all subscales of self-reported HOOS, although he showed major improvement in walking capacity. In qualitative analysis, patient 3 reported experienced improvement in daily functioning. It is known that discrepancies between self-

reported and performance-based measures exist and we found this in all participants.(45) In the current study we encouraged patients to exercise at high intensity, this could have raised awareness of their functioning level. Other research demonstrated that assessment of functioning based on self-reported measures does not fully describe the recovery process because it depends on patient perception and they can over- or under-estimate functional disability based on presence of absence of pain.(46) Nevertheless, both performance-based and self-reported measures provided a more comprehensive representation of preoperative exercise.(46)

A strength of this study and research design is the possibility to perform preoperative exercise at home, so training could be individualized and adapted to the specific context. Moreover, the mixed-method approach provided us a clear overview of the impact of preoperative exercise.

However, several limitations should be taken into account when interpreting our data. It is prescribed, when performing randomized non-concurrent multiple-baseline design, not to start intervention until stable baseline is recorded and should not finish until measures regain stability.(41) Nevertheless, in this study no stable baseline- and intervention-phase was found, because the moment intervention starts is randomized and in this study population the surgery is already planned, so there was no time to wait for stability in intervention-phase. High-risk patients have a lower level of functioning, probably due to co-morbidities or other illnesses influencing functioning, and therefore recovery potential could be different in these participants. Repeated-measures showed us variably in functioning and could give insight in recovery potential.

Another limitation, due to pragmatic considerations, was that the structured interviews were not recorded. This could have resulted in inaccurate participant' views, so possibly we could have missed important findings and the transcript could not be checked for accuracy by a second researcher. Although, patients were interviewed regarding their experiences in preoperative exercise training and repeated-measures. In this type of topics we expect no underlying findings. Moreover, interviews were transcribed during interview, so it is unlikely that data was missed.

All-in all we think a multiple-baseline single-case study design has potential, provided that planning of surgery and planning of repeated-measurements are optimized in collaboration with the patient, to ensure enough repeated-measures. The design requires a substantial contribution from participants, however patients found repeated-measures easy to perform and to implement in daily living. Furthermore, to determine experiences of participants in preoperative exercise, semi-structured interviews should be audio-recorded. Moreover, it is important to find an optimal outcome measure, which takes the patient perception and over- or under-estimation into account, to close the gap we found between quantitative and qualitative analysis.

CONCLUSION

In conclusion, no effect of preoperative functional exercise on preoperative functional status in included participants was found. The most important finding was that the used study design seems not feasible in the current study. Nevertheless, all participants recommended preoperative exercise. When our recommendations are taken into account, we think a randomized non-concurrent multiple-baseline study could give insight into feasibility and preliminary effectiveness of interventions. Provided that frequency of supervised sessions is based on the individual and the participant has recovery potential.

Acknowledgements

We thank prof. dr. Onghena of KU Leuven for performing the randomization test in the beta version of the SCRT package in R.

REFERENCES

- (1) Poos M GA. Hoe vaak komt artrose voor en hoeveel mensen sterven er aan? Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. 2014; Available at: <http://www.nationaalkompas.nl>. Accessed 12/11, 2015.
- (2) Poos M GA. Neemt het aantal mensen met artrose toe of af? Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. 2014; Available at: <http://www.nationaalkompas.nl>. Accessed 12/11, 2015.
- (3) Poos M, Bijenhof A, Slobbe L. Artrose: Hoeveel zorg gebruiken patiënten en wat zijn de kosten? Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. 2014; Available at: <http://www.nationaalkompas.nl>. Accessed 12/11, 2015.
- (4) Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Dardennes C, Reginster J. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(5):963-74.
- (5) Nilsdotter A, Toksvig Larsen S, Roos EM. A 5 year prospective study of patient-relevant outcomes after total knee replacement. *Osteoarthr Cartil* 2009;17(5):601-6.
- (6) Hawker G, Badley E, Borkhoff C, Croxford R, Davis A, Dunn S, et al. Which patients are most likely to benefit from total joint arthroplasty? *Arthritis Rheum* 2013;65(5):1243-1252.
- (7) Röder C, Staub L, Eggli S, Dietrich D, Busato A, Müller U. Influence of preoperative functional status on outcome after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(1):11-7.
- (8) Elings J, van der Sluis G, Goldbohm RA, Galindo Garre F, de Gast A, Hoogeboom T, et al. Development of a Risk Stratification Model for Delayed Inpatient Recovery of Physical Activities in Patients Undergoing Total Hip Replacement. *J Orthop Sports Phys Ther* 2016;46(3):135-143.
- (9) Coudeyre E, Jardin C, Givron P, Ribinik P, Revel M, Rannou F. Could preoperative rehabilitation modify postoperative outcomes after total hip and knee arthroplasty? Elaboration of French clinical practice guidelines. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50(3):189-97.
- (10) Hoogeboom T, Janssen I, De Wit F, Verweij L, Engbers L, Rijken E, Van der Klaauw D, Olthof S, Molema H. Advies aan fysiotherapeuten: 'BiBo bij totale heup- en knieoperaties'. 2012.
- (11) Hoogeboom T, Oosting E, Vriezekolk J, Veenhof C, Siemonsma P, de Bie R, et al. Therapeutic validity and effectiveness of preoperative exercise on functional recovery after joint replacement: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(5):e38031.
- (12) Bulkeley K. ASD intervention research in real world contexts: Refining single case designs. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2013;7(10):1257.
- (13) Hoogeboom T, Dronkers J, van den Ende, Cornelia H M, Oosting E, van Meeteren NLU. Preoperative therapeutic exercise in frail elderly scheduled for total hip replacement: a randomized pilot trial. *Clin Rehabil* 2010;24(10):901-10.
- (14) Oosting E, Jans M, Dronkers J, Naber R, Dronkers Landman C, Appelman-de Vries SM, et al. Preoperative home-based physical therapy versus usual care to improve functional health

of frail older adults scheduled for elective total hip arthroplasty: a pilot randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93(4):610-6.

(15) Vohra S, Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, Schmid C, Tate R, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *BMJ* 2015;350:h1738.

(16) Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care* 2007;19(6):349-357.

(17) Christ TJ. Experimental control and threats to internal validity of concurrent and nonconcurrent multiple baseline designs. *Psychology in the schools* 2007;44(5):451.

(18) Ferron J. Statistical power of randomization tests used with multiple-baseline designs. *The Journal of Experimental Education* 2002;70(2):165.

(19) Wampold BE, Worsham NL. Randomization tests for multiple-baseline designs. *Behavioral Assessment* 1986.

(20) Tyrrell P, Corey P, Feldman B, Silverman E. Increased statistical power with combined independent randomization tests used with multiple-baseline design. *J Clin Epidemiol* 2013;66(6):691-4.

(21) Peter WFH, Jansen MJ, Bloo H, Dekker-Bakker LMMCJ, Dilling RG, Hilberdink WKHA, Kersten-Smit C, de Rooij M, Veenhof C, Vermeulen HM, de Vos I, Vliet-Vlieland TPM. KNGF-richtlijn; artrose heup-knie. 2010.

(22) Peter WF, Jansen MJ, Hurkmans EJ, Bloo H, Dekker J, Dilling RG, et al. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis: development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation. *Acta Reumatol Port* 2011;36(3):268-81.

(23) Fleuren MAH, Vrijkotte S, Jans M, Pin R, van Hespen A, van Meeteren NLU, et al. The implementation of the functional task exercise programme for elderly people living at home. *BMC Musculoskeletal Disord* 2012;13:128-128.

(24) de Vreede P, van Meeteren N, Samson M, Wittink H, Duursma S, Verhaar H. The effect of functional tasks exercise and resistance exercise on health-related quality of life and physical activity. A randomised controlled trial. *Gerontology* 2007;53(1):12-20.

(25) de Vreede P, Samson M, van Meeteren, Nico L U, Duursma S, Verhaar HJJ. Functional-task exercise versus resistance strength exercise to improve daily function in older women: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(1):2-10.

(26) Rademakers J, Nijman J, van der Hoek L, Heijmans M, Rijken M. Measuring patient activation in The Netherlands: translation and validation of the American short form Patient Activation Measure (PAM13). *BMC Public Health* 2012;12:577.

(27) Chodzko Zajko W, Proctor D, Fiatarone Singh M, Minson C, Nigg C, Salem G, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(7):1510-1530.

- (28) Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ* 2005;330(7492):644-8.
- (29) Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142-8.
- (30) Beurskens AJ, de Vet HC, Koke AJ, Lindeman E, van der Heijden, G J, Regtop W, et al. A patient-specific approach for measuring functional status in low back pain. *J Manipulative Physiol Ther* 1999;22(3):144-148.
- (31) Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49(4):239-43.
- (32) Charnley J. The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. 1972. *Clin Orthop Relat Res* 1995(319):4-15.
- (33) de Groot IB, Reijman M, Terwee CB, Bierma-Zeinstra SMA, Favejee M, Roos EM, et al. Validation of the Dutch version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(1):104-109.
- (34) Hoogeboom T, de Bie R, den Broeder A, van den Ende, Cornelia H M. The Dutch Lower Extremity Functional Scale was highly reliable, valid and responsive in individuals with hip/knee osteoarthritis: a validation study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:117-117.
- (35) Rhoda D, Murray D, Andridge R, Pennell M, Hade E. Studies with staggered starts: multiple baseline designs and group-randomized trials. *Am J Public Health* 2011;101(11):2164-9.
- (36) Hawkins N, Sanson Fisher R, Shakeshaft A, D'Este C, Green L. The multiple baseline design for evaluating population-based research. *Am J Prev Med* 2007;33(2):162-8.
- (37) Backman CL, Harris SR, Chisholm JA, Monette AD. Single-subject research in rehabilitation: a review of studies using AB, withdrawal, multiple baseline, and alternating treatments designs. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(10):1145-53.
- (38) Hoogeboom T, Kwakkenbos L, Rietveld L, den Broeder A, de Bie R, van den Ende, Cornelia H M. Feasibility and potential effectiveness of a non-pharmacological multidisciplinary care programme for persons with generalised osteoarthritis: a randomised, multiple-baseline single-case study. *BMJ Open* 2012;2(4).
- (39) Steffen T, Hacker T, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82(2):128-37.
- (40) Nourbakhsh MR, Ottenbacher KJ. The statistical analysis of single-subject data: a comparative examination. *Phys Ther* 1994;74(8):768-776.
- (41) Bulté I, Onghena P. Randomization tests for multiple-baseline designs: an extension of the SCRT-R package. *Behav Res Methods* 2009;41(2):477-485.
- (42) Bulté I, Onghena P. An R package for single-case randomization tests. *Behav Res Methods* 2008;40(2):467-478.

- (43) Escobar A, Gonzalez M, Quintana JM, Vrotsou K, Bilbao A, Herrera Espiñeira C, et al. Patient acceptable symptom state and OMERACT-OARSI set of responder criteria in joint replacement. Identification of cut-off values. *Osteoarthr Cartil* 2012;20(2):87-92.
- (44) R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2015;R Foundation for Statistical Computing(Vienna, Austria):<https://www.R-project.org/>.
- (45) Stevens Lapsley J, Schenkman M, Dayton M. Comparison of self-reported knee injury and osteoarthritis outcome score to performance measures in patients after total knee arthroplasty. *PM R* 2011;3(6):541-9; quiz 549.
- (46) Dayton M, Judd D, Hogan C, Stevens Lapsley J. Performance-Based Versus Self-Reported Outcomes Using the Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score After Total Hip Arthroplasty. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95(2):132-138.

APPENDIX

Appendix A: Risk stratification model

Table 1. Factor point distribution for the final model for prediction of clinical postoperative recovery(8)

Risk Factors	Score (points)
Sex male	1
Age \geq 70 years	1
BMI \geq 25 kg/m ³	4.5
ASA = 3	1
Charnley score B/C	10
TUG \geq 12.5 sec	6.5

Appendix B: METC

Van: Swinkels, Dana namens Postbus Commissie Mensgebonden Onderzoek

Verzonden: maandag 1 februari 2016 14:48

Aan: Hoogeboom, Thomas

Onderwerp: 2015-2038 NIET WMO

Titel: To investigate the effect of Preoperative Exercise in Hip Arthroplasty: a multiple-Baseline study design (PREHAB-study)

Dossiernummer: 2015-2038

Geachte heer Hoogeboom,

In antwoord op uw brief van 18 januari 2016 bericht ik u namens de CMO als volgt.

In artikel 1 WMO wordt het toetsplichtige medisch-wetenschappelijke onderzoek omschreven als onderzoek waarin personen aan bepaalde handelingen worden onderworpen of aan hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd. Zoals dit het geval is bij elke omschrijving roept ook deze omschrijving vragen met betrekking tot de afbakening ervan op. De CMO is gewoon bij de vraag of een medisch-wetenschappelijk onderzoek onder de WMO valt primair aansluiting te zoeken bij het doel van de WMO: het beschermen van (kwetsbare) proefpersonen tegen gezondheidsrisico's of andere (noemenswaardige) bezwaren die verbonden kunnen zijn aan het deelnemen aan onderzoek. Zijn die er niet, dan concludeert de CMO dat het onderzoek niet onder de WMO valt, ofschoon het zo kan zijn dat proefpersonen in een onderzoek aan bepaalde handelingen worden onderworpen of aan hen een bepaalde gedragingen worden opgelegd. Welnu, de commissie is op grond hiervan van oordeel dat uw onderzoek niet onder de WMO valt en dat voor de uitvoering ervan dan ook geen positief oordeel van een erkende toetsingscommissie vereist is.

In uw onderzoek wordt geen (nader) gebruik gemaakt van lichaamsmateriaal. Dit betekent dat met inachtneming van de Code Goed Gebruik voor de uitvoering van het onderzoek ook geen goedkeuring vereist is van de CMO in haar hoedanigheid van lokale toetsingscommissie.

Dit oordeel is tot stand gekomen na bestudering van de volgende documenten:

- A Aanbiedingsbrief van dhr. T. Hoogeboom d.d. 30 december 2015
Aanbiedingsbrief van dhr. T. Hoogeboom d.d. 18 januari 2016 (in reactie op commissievragen d.d. 5 januari 2016)
- C Samenvatting onderzoek, versie 2 d.d. 18 januari 2016
- E Proefpersoneninformatie incl. toestemmingsformulier, ontvangen d.d. 18 januari 2016

Het bovenstaande laat onverlet dat u bij uw onderzoek de toepasselijke (rechts)regels, bijvoorbeeld ter bescherming van de privacy, in acht moet nemen. Dit betekent bijvoorbeeld in beginsel dat personen die niet behoren tot de kring van degenen die rechtstreeks betrokken zijn bij de behandeling van de betreffende patiënten, niet bevoegd zijn niet-gecodeerde

patiëntgegevens in te zien. Voor zover het onderzoek ook zal worden uitgevoerd in andere centra, doet u er verstandig aan per ziekenhuis na te gaan of er (anders dan op dit moment nog het geval is in het Radboudumc) een lokale toetsingsprocedure geldt voor uw onderzoek en wat het lokale beleid is met betrekking tot bijvoorbeeld het nader gebruiken van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek.

Ten slotte nog het volgende. Met betrekking tot de werving menen wij dat het overigens het meest zuiver is om eerst in de reguliere setting het normale behandelingsvoorstel op tafel te leggen, en dan vervolgens bij patiënten die dit wensen het onderzoek ter sprake te brengen en bij patiënten die hier niets voor voelen te achterhalen wat de reden hiervoor is. Blijkt er een financiële reden te spelen, dan zou bij hen het onderzoek ter sprake kan worden gebracht.

Ik vertrouw erop u met deze e-mail van dienst te zijn.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. E. van Leeuwen, voorzitter

Concernstaf Kwaliteit en Veiligheid

Commissie Mensgebonden Onderzoek

cmo@iwickv.umcn.nl

T (024) 3613154

Radboud universitair medisch centrum
Geert Grooteplein (route 627), Nijmegen

www.radboudumc.nl

www.cmoregio-a-n.nl

Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629.

The Radboud university medical center is listed in the Commercial Register of the Chamber of Commerce under file number 41055629.

Appendix C: Local approval Diakonessenhuis

Diakonessenhuis

1001

De heer J. Elings,
Fysiotherapeut
Diakonessenhuis Utrecht/Zeist/Doorn

Datum	Kenmerk	Behandeld door	Telefoonnummer
Utrecht, 29 februari 2016	JT/gk/16.00127	Secretariaat Raad van Bestuur	088 250 6774

Betreft: reactie van de Raad van Bestuur op positief advies van de Diakademie inzake onderzoeksvoorstel 16.014, PREHAB studie

Geachte heer Elings,

Per brief van 22 februari 2016 heeft de Diakademie van het Diakonessenhuis een positief advies uitgebracht inzake het onderzoeksvoorstel "de Prehab studie: het effect van preoperatieve training voorafgaand aan een heupoperatie, uitgevoerd met een gerandomiseerde multipele baseline studie" (De PREHAB-studie) dat door u is ingediend.

Deze multicenter studie wordt door de Diakademie uitvoerbaar geacht in het Diakonessenhuis.

De CMO Arnhem Nijmegen heeft op 1 februari 2016 zich op het standpunt gesteld dat het onderzoeksvoorstel niet in de zin van de WMO getoetst hoeft te worden.

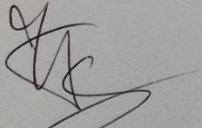
Voor deze studie hoeft door het Diakonessenhuis geen proefpersonenverzekering te worden afgesloten.

Aan de studie zijn geen kosten verbonden.

U verwacht voor deze studie 5 patiënten te kunnen includeren.

Op grond van de mij ter beschikking staande informatie geeft de Raad van Bestuur met dit schrijven toestemming tot uitvoering van genoemde studie in het Diakonessenhuis.

Met vriendelijke groet,

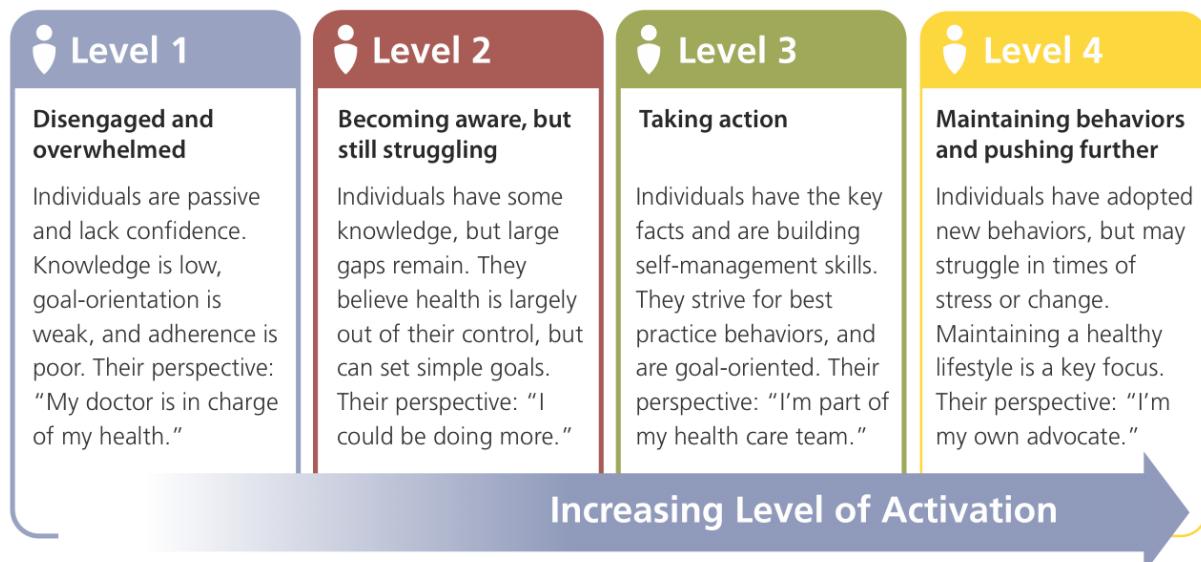


Drs. J.M.M. Taks,
Voorzitter Raad van Bestuur

c.c. mevrouw H. Gaasbeek – Boerhout, wetenschapscoördinator

www.diakonessenhuis.nl	telefoon 088 250 50 00		
Utrecht	Bezoekadres	Bosboomstraat 1	Postbus 80250
Zeist	Bezoekadres	Prof. Lorentzlaan 76	Postbus 1002
Doorn	Bezoekadres	Bergweg 2	Postbus 1002
			3508 TG Utrecht
			3700 BA Zeist
			3700 BA Zeist

Appendix D: Patient Activation Measure (PAM) Survey Levels



©2016 Insignia Health. Patient Activation Measure® (PAM®) Survey Levels. All rights reserved.

Appendix E: Topic list

Topics	Questions
Experiences with preoperative exercise <i>Experiences</i> <i>Expectations</i> <i>Tax</i> <i>Side effects</i> <i>Medication</i>	<ul style="list-style-type: none"> • What were your experiences regarding preoperative exercise? Can you explain why? • How did you find it to conduct training? • Was the supervision during training period sufficient? • Did the training yield your expectations? • What was the experienced tax during and after the training? • Did you experience any discomfort due to the training? (pain/...) How long did these symptoms persisted? • Did you use more pain medication during training period? • Would you recommend the training to other patients? • Would you follow a similar training in any other surgery again?
Intervention <i>Training in living environment</i> <i>Goals</i> <i>Bias</i> <i>Recommendations regarding preoperative exercise</i>	<ul style="list-style-type: none"> • What were your experiences regarding training in your home? Where there advantages or disadvantages? • Did the training match your experienced problems? • Did the training set unwelcome or desired unforeseen processes in motion? • Did any events occurred during the training period which could biased the results? • Do you have recommendations regarding preoperative exercise? • How was the time spent? • How was the training intensity? • What were reactions of your relatives regarding exercise training before surgery?
Repeated-measures <i>Experiences with study design</i> <i>Barriers and facilitators</i>	<ul style="list-style-type: none"> • What were your experiences regarding performing repeated-measurements every other day? • In performing repeated-measures, what were barriers and facilitators?

Appendix F: R-script

Mean difference between observations before and during intervention were calculated for each subject, according the formula in Figure 1. (20) The test-statistic W is the sum of these differences. To determine statistical significance, the value of obtained test-statistic was compared with values expected from a randomization distribution. One constructs the randomization distribution empirically by calculating test-statistic for all possible assignments. For this design, there were $4! (=24)$ possible assignments and thus 24 values in randomization distribution. Distribution was obtained by calculating W-statistic for all 24 possible permutations. The p-value of test of significance is the proportion of permutations with W-values as large or larger than observed W-statistic. (20) A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

$$Treatment\ Effect\ W = \frac{\sum_{i=1}^{i=2} Y_i + \sum_{i=3}^{i=4} Y_i + \sum_{i=5}^{i=6} Y_i + \sum_{i=7}^{i=8} Y_i}{8} - \frac{\sum_{i=9}^{i=10} Y_i + \sum_{i=11}^{i=12} Y_i + \sum_{i=13}^{i=14} Y_i + \sum_{i=15}^{i=16} Y_i + \sum_{i=17}^{i=18} Y_i + \sum_{i=19}^{i=20} Y_i}{12}$$

Figure 1. Formula for calculating mean difference

R-script:

```
library("RcmdrPlugin.SCDA", lib.loc="~/R/win-library/3.3")

D1 <- read.table(inlezen van de gegevens voor de eerste patiënt)
D2 <- read.table(inlezen van de gegevens voor de tweede patiënt)
D3 <- read.table(inlezen van de gegevens voor de derde patiënt)
D4 <- read.table(inlezen van de gegevens voor de vierde patiënt)

A1 <- D1$V2
MeanA <- mean(A1[1:2])
MeanB <- mean(A1[3:9])
ABSDIFF1 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A1[1:4])
MeanB <- mean(A1[5:9])
ABSDIFF2 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A1[1:6])
MeanB <- mean(A1[7:9])
ABSDIFF3 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A1[1:8])
MeanB <- mean(A1[9:9])
ABSDIFF4 <- abs(MeanA - MeanB)
X1 <- c(ABSDIFF1,ABSDIFF2,ABSDIFF3,ABSDIFF4)

A2 <- D2$V2
MeanA <- mean(A2[1:2])
```

```

MeanB <- mean(A2[3:14])
ABSDIFF1 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A2[1:4])
MeanB <- mean(A2[5:14])
ABSDIFF2 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A2[1:6])
MeanB <- mean(A2[7:14])
ABSDIFF3 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A2[1:8])
MeanB <- mean(A2[9:14])
ABSDIFF4 <- abs(MeanA - MeanB)
X2 <- c(ABSDIFF1,ABSDIFF2,ABSDIFF3,ABSDIFF4)

```

```

A3 <- D3$V2
MeanA <- mean(A3[1:2])
MeanB <- mean(A3[3:22])
ABSDIFF1 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A3[1:4])
MeanB <- mean(A3[5:22])
ABSDIFF2 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A3[1:6])
MeanB <- mean(A3[7:22])
ABSDIFF3 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A3[1:8])
MeanB <- mean(A3[9:22])
ABSDIFF4 <- abs(MeanA - MeanB)
X3 <- c(ABSDIFF1,ABSDIFF2,ABSDIFF3,ABSDIFF4)

```

```

A4 <- D4$V2
MeanA <- mean(A4[1:2])
MeanB <- mean(A4[3:13])
ABSDIFF1 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A4[1:4])
MeanB <- mean(A4[5:13])
ABSDIFF2 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A4[1:6])
MeanB <- mean(A4[7:13])
ABSDIFF3 <- abs(MeanA - MeanB)
MeanA <- mean(A4[1:8])
MeanB <- mean(A4[9:13])
ABSDIFF4 <- abs(MeanA - MeanB)
X4 <- c(ABSDIFF1,ABSDIFF2,ABSDIFF3,ABSDIFF4)

```

```

OBS1 <- observed(design = "AB", statistic = "|A-B|", data = D1)
OBS2 <- observed(design = "AB", statistic = "|A-B|", data = D2)
OBS3 <- observed(design = "AB", statistic = "|A-B|", data = D3)
OBS4 <- observed(design = "AB", statistic = "|A-B|", data = D4)

```

```
OBS <- OBS1 + OBS2 + OBS3 + OBS4
counter <- 0
for (i in 1:4) {
  for (j in 1:4) {
    for (k in 1:4) {
      for (l in 1:4) {
        MBsum <- X1[i] + X2[j] + X3[k] + X4[l]
        if (MBsum >= OBS) { counter <- counter+1 }
      }}}
P <- (counter) / (4*4*4*4)
P
```

Appendix G: Raw data

Timed up and Go

A	13,33	A	15,25	A	11,91	A	16,17
A	11,87	A	14,45	A	10,52	A	15,12
A	10,02	A	12,7	A	11,32	B	13,65
A	9,5	A	13,05	A	14,48	B	15,52
B	11,11	A	14,18	A	12,21	B	14,31
B	9,4	A	13,85	A	13,11	B	15,14
B	9,88	B	14,18	A	14,01	B	14,86
B	9,3	B	14,6	A	12,09	B	14,13
B	10,55	B	14,7	B	13,78	B	14,65
			11,15	B	15,03	B	13,74
				B	13	B	12,89
			14,27	B	14,35	B	13,02
				B	14,03	B	12,92
			14,7	B	13,01		
				B	12,6	12,31	
			13,44	B	14,62		
				B	13,06		
				B	12,09		
				B	13,21		
				B	13,89		
				B	13,01		
				B	10,32		

PSK 1

A	96	A	77	A	76	A	75
A	85	A	88	A	95	A	75
A	62	A	89	A	95	B	70
A	87	A	91	A	84	B	71
B	92	A	95	A	89	B	73
B	90	A	88	A	97	B	55
B	74	B	85	A	96	B	40
B	83	B	84	A	87	B	45
B	76	B	90	B	90	B	35
			85	B	99	B	42
				B	93	B	38
			72	B	84	B	43
				B	89	B	45
			90	B	90		
				B	82	91	
			79	B	88		
				B	84		
				B	79		
				B	86		
				B	81		
				B	76		
				B	81		

PSK 2

A	52	A	56	A	85	A	84
A	54	A	76	A	90	A	76
A	67	A	73	A	91	B	74
A	69	A	74	A	95	B	71
B	65	A	82	A	96	B	74
B	69	A	63	A	97	B	80
B	62	B	69	A	83	B	41
B	59	B	72	A	90	B	48
B	61	B	62	B	90	B	42
		B	70	B	99	B	43
		B		B	86	B	41
		B	64	B	93	B	49
		B		B	91	B	52
		B	81	B	93		
		B	71	B	81		
		B	67	B	89		
				B	92		
				B	91		
				B	90		
				B	95		
				B	89		
				B	93		

PSK 3

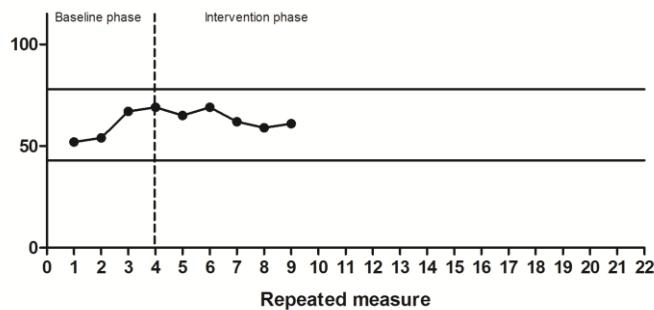
A	78	A	32	A		A	79
A	58	A	23	A		A	41
A	72	A	39	A		B	37
A	65	A	45	A		B	38
B	70	A	30	A		B	42
B	65	A	18	A		B	39
B	71	B	32	A		B	71
B	55	B	52	A		B	76
B	62	B	67	B		B	45
		B	60	B		B	43
		B		B		B	39
		B	28	B		B	56
		B		B		B	42
		B	22	B			
		B	25	B			
		B	23	B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

Intervention start points

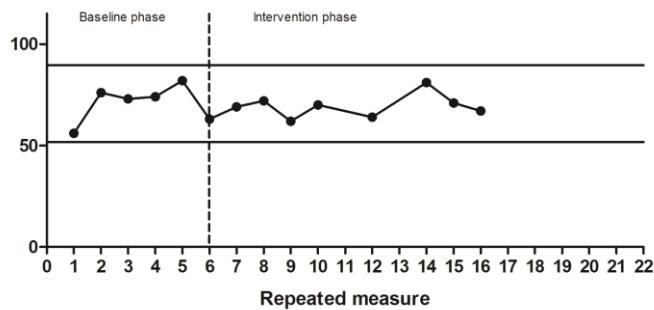
1	2	4	6	8
2	2	4	6	8
3	2	4	6	8
4	2	4	6	8

Appendix H: Repeated-measures PSK 2 and 3 and aggravated PSK.

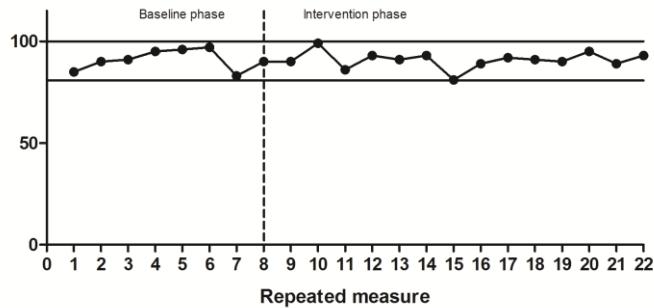
Participant #1



Participant #2



Participant #3



Participant #4

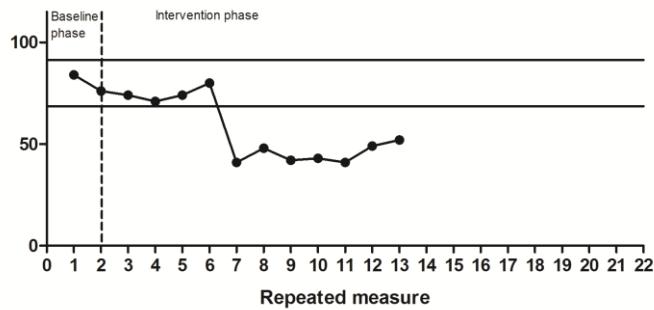
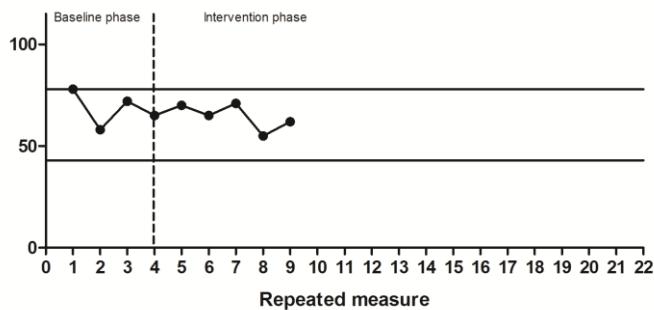
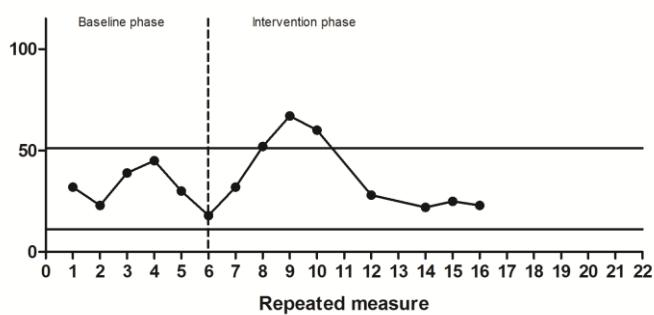


Figure S1 Diary measures for PSK 2 with 2-SD horizontal band graph for baseline- and intervention phase.

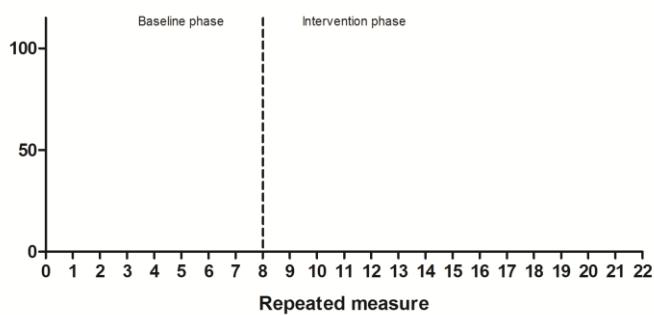
Participant #1



Participant #2



Participant #3



Participant #4

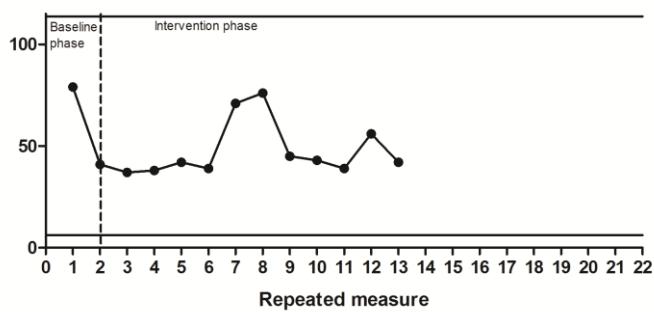
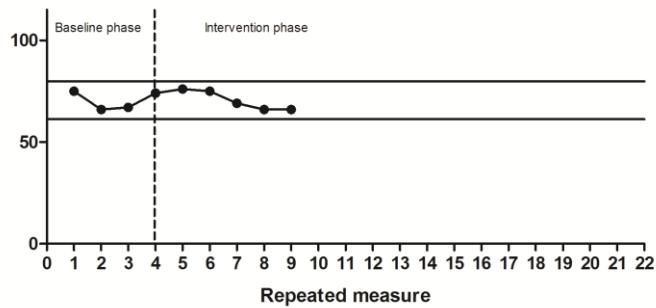
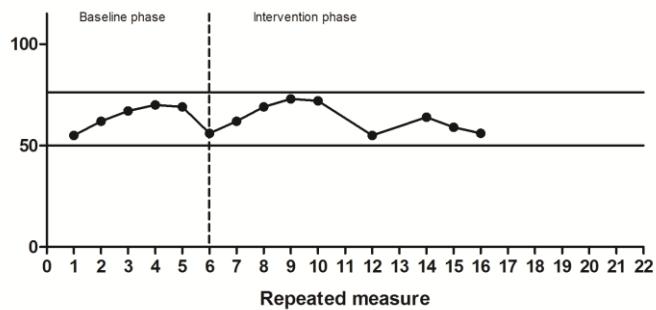


Figure S2 Diary measures for PSK 3 with 2-SD horizontal band graph for baseline- and intervention phase.

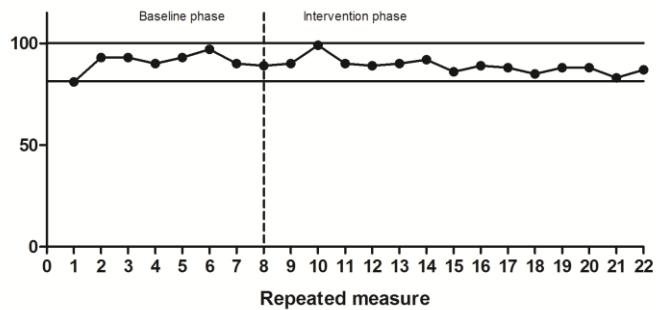
Participant #1



Participant #2



Participant #3



Participant #4

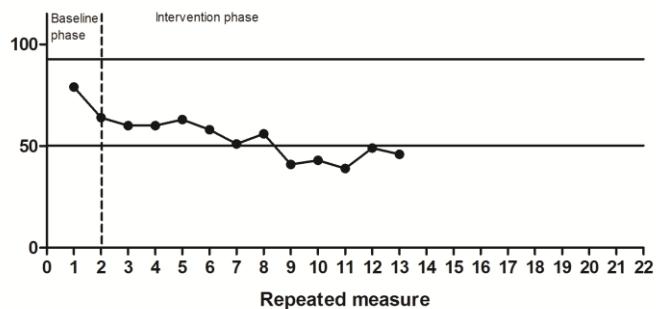


Figure S3 Diary measures for aggravated PSK with 2-SD horizontal band graph for baseline- and intervention phase.

Appendix I: Repeated-measures TUG and celeration line

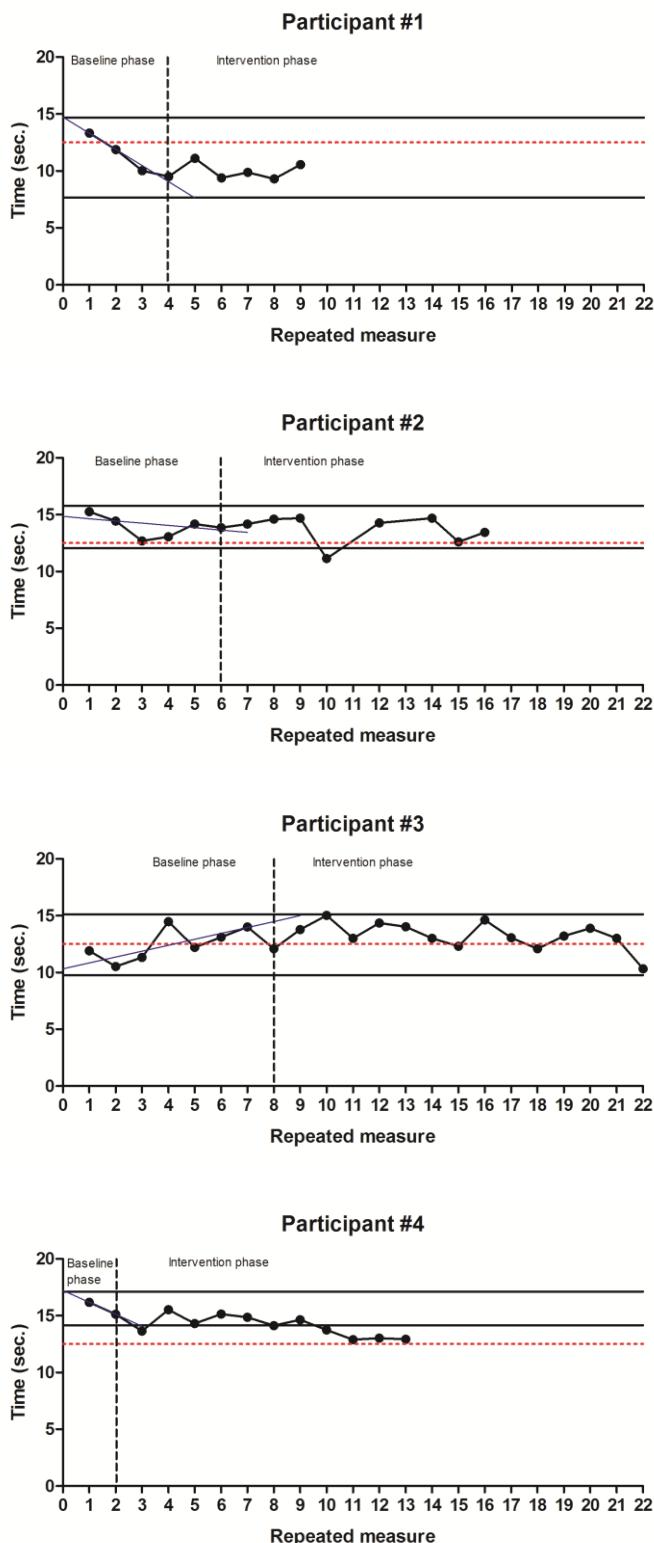


Figure S4 Diary measures for TUG 2 with 2-SD horizontal band graph for baseline- and intervention phase. The red horizontal line indicates 12.5 sec; the cut-off value in the risk stratification model. The blue line indicates the trend in baseline phase.

Appendix J: Research proposal

Titel. De PREHAB-study: het effect van preoperatieve training voorafgaand aan een heupoperatie, uitgevoerd met een gerandomiseerde multipele baseline studie.

Onderzoekers. dr. T.J. Hoogeboom (Radboudumc, IQ healthcare, Nijmegen)

drs. J. Elings (Diakonessenhuis, afdeling Fysiotherapie, Utrecht)

L. Sweerts (student Klinische Gezondheidswetenschappen, UMC Utrecht, Utrecht)

Prof. dr. N.L.U. van Meeteren (Maastricht UMC+, afdeling Epidemiologie, Maastricht)

Prof. dr. M.W.G. Nijhuis - van der Sanden (Radboudumc, IQ healthcare, Nijmegen)

Algemene beschrijving. Sinds enige tijd krijgen patiënten die een totale heupprothese operatie ondergaan binnen het Diakonessenhuis te Utrecht, het advies om voorafgaand aan de operatie fysiek te trainen onder leiding van een fysiotherapeut. Dit advies komt voort uit de evidence statement van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (1). In deze evidence statement wordt een preoperatief oefenprogramma geadviseerd voor patiënten met een verhoogd risico op vertraagd herstel na totale heupprothese (2). Door preoperatief te trainen, geraken patiënten zowel functioneel als conditioneel in betere conditie voorafgaand aan de geplande operatie en doorstaan zij de operatie beter. Sinds het verschijnen van de evidence statement, worden patiënten in verschillende Nederlandse ziekenhuizen, waaronder dus het Diakonessenhuis, voorafgaand aan de heupoperatie gescreend voor risico op postoperatief vertraagd herstel (2). Patiënten met een verhoogd risico worden doorverwezen voor preoperatieve functionele oefentherapie gedurende de wachtperiode vóór operatie.

Ondanks de het verschijnen van de evidence statement, bestaan er twijfels over de effectiviteit van preoperatief trainen voorafgaand aan een totale heupprothese. Er zijn onderzoeken die suggereren dat preoperatieve voorbereiding het herstel op de korte termijn kan verbeteren (3) en kostenverlagend kan werken (4), met name bij patiënten met een verhoogd risico op vertraagd functioneel herstel door bijvoorbeeld hogere leeftijd, verminderd fysiek functioneren en/of co-morbiditeit (5,6). Echter er zijn ook studies die laten zien dat preoperatieve training geen effect sorteert. Daarnaast is het de vraag of een interventie onderzocht in de ene omgeving (USA, Denemarken) even succesvol is als in de andere; in dit geval het Diakonessenhuis te Utrecht.

In deze studie willen we de reguliere zorg – d.w.z., fysiek trainen voorafgaand aan een totale heupprothese, zoals uitgevoerd in het Diakonessenhuis te Utrecht – evalueren bij vijf patiënten, middels het gerandomiseerde multiple-baseline single-case en het cohort nested n=1 studie design. Deze twee studiedesigns maken voornamelijk gebruik van bestaande dataverzamelingen, zodat de additionele lasten voor de vijf deelnemers t.a.v. dit onderzoek minimaal zijn. Bovendien behoeven beide onderzoeksdesigns geen (additionele) controlegroep, waardoor iedere deelnemer dus de standaard behandeling ontvangt (7).

Doei. Het primaire doel van deze studie is om, in het Diakonessenhuis, het effect van preoperatieve functionele training bij vijf patiënten wachtend op hun eerste totale heupprothese met een verhoogd risico op postoperatief vertraagd herstel te bepalen. Hierbij zal gekeken worden naar de preoperatieve effecten op het fysieke functioneren van deze patiënten (middels de Timed Up and Go test) en postoperatief zal gekeken worden naar terugkeer van activiteiten bij deze patiënten in het ziekenhuis (middels de modified Iowa Levels of Assistance Scale) en zes weken na ontslag (op de Timed Up and Go test). Alle metingen worden structureel in de reguliere behandeling verzameld.

Hypothesen. De verwachting is dat de preoperatieve functionele status bij patiënten met een verhoogd risico op postoperatief vertraagd herstel zal verbeteren met preoperatieve functionele training. Daarnaast is de verwachting dat de postoperatieve terugkeer van activiteiten bij deze patiënten verbeterd wordt door preoperatieve functionele training.

Beoogde start- en einddatum:	Startdatum	01-02-2016
	Einddatum	01-07-2016

Design

Gerandomiseerd multipele baseline single case design. Het design is geënt op herhaaldelijk meten en kan ingezet worden in dagelijkse zorg. De participanten dienen als eigen controle, waartegen het effect van de interventie wordt getoetst. Door het toepassen van baseline-fases van verschillende duur, kunnen geobserveerde effecten onderscheiden worden van behandel effect en effecten door situatieveranderingen. Het design staat toe dat de interventie geïndividualiseerd wordt aangeboden en daarmee afgestemd op het functieniveau en de hulpvraag patiënt kan worden toegepast; zoals dat in de praktijk nu ook gebeurd.

Cohort nested n=1 design. De herstelcurve van de deelnemer wordt vergeleken met gematchte controles (leeftijd en risico-gematcht) uit registratie data van het Diakonessenziekenhuis voordat preoperatief trainen tot de reguliere zorg behoorde (vóór 2012). Deze analyse zal inzicht geven in het postoperatieve effect van de preoperatieve training.

Randomisatie

Voor het studiedesign is het noodzakelijk dat het moment dat de interventie start, wordt gerandomiseerd. De interventie zal voor iedere patiënt binnen 3 weken na het starten van de studie beginnen (zie Figuur 1). Het ‘BiBo-advies’ adviseert een preoperatief trainingsprogramma van minimaal drie weken, en dat wordt voor ieder patiënt gehaald (1).

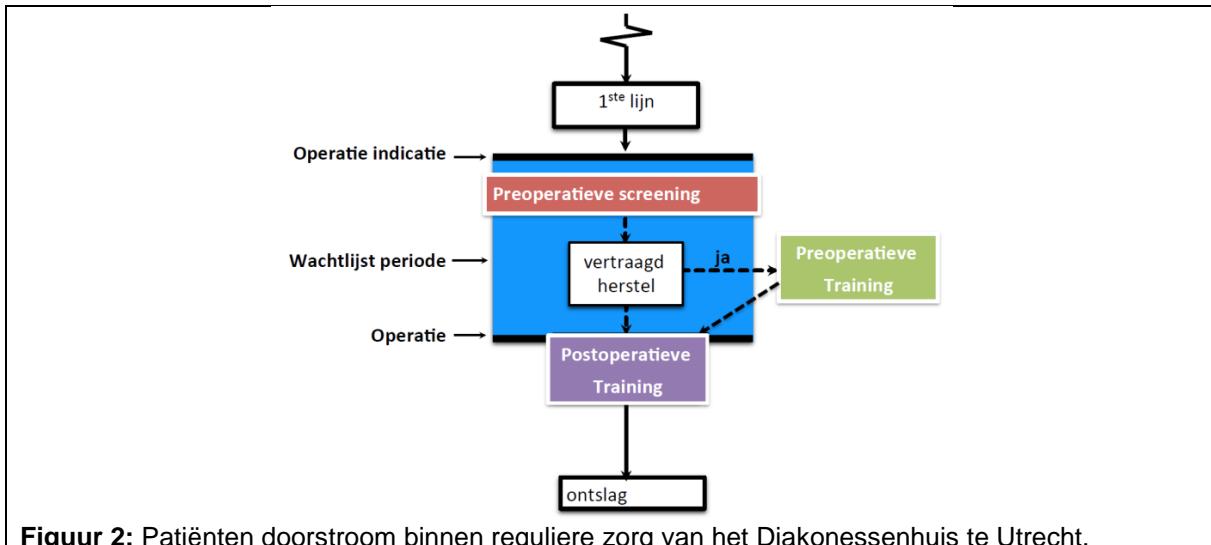
$Y_1 Y_{\underline{2}(\text{dag } 4)}$	$ Y_3 Y_{\underline{4}(\text{dag } 8)}$	$ Y_5 Y_{\underline{6}(\text{dag } 12)}$	$ Y_7 Y_{\underline{8}(\text{dag } 16)}$	$ Y_9 Y_{\underline{10}(\text{dag } 20)}$	$ Y_{11} Y_{12}$	$ Y_{13} Y_{14}$	$ Y_{15} Y_{16}$	$ Y_{17} Y_{18}$	$ Y_{19} Y_{20}$
Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6				

Figuur 1: De vijf mogelijke opties voor start van de interventie zijn onderstreept.

Proefpersonen

Voor deze evaluatie van de zorg includeren we vijf patiënten die doorverwezen zijn voor preoperatief trainen voorafgaand aan hun eerste totale heuprothese met een verhoogd risico op postoperatief vertraagd herstel. Patiënten worden in reguliere zorg (zie Figuur 2) preoperatief gescreend voor risico op vertraagd herstel volgens het risicomodel van Elings et al. (2015) (2). Indien zij een verhoogd risico hebben krijgen ze het advies om preoperatief te trainen. De preoperatieve periode in het Diakonessenhuis beslaat ongeveer zes weken.

Om als patiënt deel te kunnen nemen aan de studie moet de patiënt binnen twee maanden gepland staan om geopereerd te worden en binnen een straal van 20 km vanaf het ziekenhuis wonen. De proefpersonen zijn niet betrokken bij een ander al lopend (niet) WMO-plichtig onderzoek.



Figuur 2: Patiënten doorstroom binnen reguliere zorg van het Diakonessenhuis te Utrecht.

Werving

Vijf opeenvolgende patiënten die voldoen aan de eerder vernoemde inclusiecriteria worden geworven in het Diakonessenhuis in Utrecht. Vanuit het Diakonessenhuis wordt aan hoogrisko patiënten het advies gegeven om preoperatief te trainen volgens het KNGF advies, onder leiding van een gespecialiseerde fysiotherapeut. Na de preoperatieve screening in het ziekenhuis worden de patiënten met een verhoogd risico geïnformeerd door de screenend fysiotherapeut over de studie en wordt hen mondeling uitgelegd wat de studie inhoudt en wordt de informatiebrief uitgedeeld. Er wordt toestemming gevraagd of de patiënt het toestaat dat de onderzoeker over drie dagen contact opneemt voor mogelijke deelname. Na het lezen van de informatiebrief, het nagaan of alle informatie is begrepen, het beantwoorden van de resterende vragen en het mondeling toezeggen van deelname door de patiënt, wordt de patiënt gevraagd het informed consent te ondertekenen. Nadat dit is ondertekend wordt er afspraak gemaakt voor het starten van de studie en de preoperatieve training.

Te evalueren reguliere zorg

Patiënten ontvangen reguliere zorg in de thuissituatie volgens het 'BiBo-advies'. Binnen dit advies traint de patiënt gedurende de preoperatieve fase deels zelf, al dan niet met partner en/of (andere) mantelzorgers, en deels onder begeleiding van de fysiotherapeut. Trainingsdoelen zijn gekoppeld aan hetgeen de patiënt in de thuissituatie en leefomgeving aan activiteiten en participatie kan en moet kunnen voor de operatie, en momentaan functieniveau en conditie van de patiënt. Zo nodig is er aandacht voor angstreductie en coping. Om het effect van de training te monitoren, houdt de patiënt zoals geadviseerd in het 'BiBo-advies', zelfstandig de voortgang van de training bij. In deze evaluatie wordt de patiënt gevraagd om dit te monitoren door het om de dag uitvoeren van een Timed up and Go Test (TUG). Daarnaast wordt de patiënt gevraagd om op hetzelfde moment de ervaren pijn (VAS) en klachten (PSK) aan te geven in een dagboek. Doordat patiënten hun eigen progressie monitoren tijdens het zorgproces, kunnen de gegevens van meerdere patiënten gebruikt worden voor de evaluatie van de zorg, middels het multiple-baseline single-case design. Een onderzoeksdesign dat geënt is op het herhaald meten (7). Om de inhoud van de training nauwgezet te kunnen monitoren en therapievariabelen te minimaliseren, biedt het onderzoeksteam de behandeling (kosteloos) aan.

Postoperatief wordt eveneens reguliere zorg geboden. Geen additionele testen worden toegevoegd. Postoperatief wordt het herstel van activiteiten dagelijks beoordeeld door middel van de modified Iowa Level of Assistance Scale (mILAS). Patiënten gaan met ontslag als er geen noodzaak meer is voor medische behandeling, de mILAS score ≤ 1 en de noodzakelijke zorg is geregeld op de ontslagbestemming. Het postoperatieve beloop van de geïncludeerde patiënten gemeten met de mILAS zal vergeleken worden met het beloop van cohort data (8). In het cohort zijn postoperatieve metingen op functie- en activiteitenniveau, persoonsfactoren en contextuele factoren opgenomen.

Om het proces te kunnen analyseren worden na het beëindigen van de preoperatieve training de patiënten preoperatief telefonisch benaderd voor een kort semigestructureerd interview waarin patiënten gevraagd worden naar hun ervaringen en bevindingen over het preoperatieve programma. Zes weken na de operatie zullen de patiënten telefonisch benaderd worden voor een kort semigestructureerd interview waarin patiënten gevraagd worden naar hun bevindingen over de postoperatieve terugkeer van activiteiten in combinatie met het preoperatieve programma. Beide interviews zijn additioneel aan de reguliere zorg. De korte interviews zullen niet-belastende vragen betreffen.

Metingen

In de reguliere zorg worden voorafgaand aan de preoperatieve training de volgende metingen structureel afgenoem bij de patiënten om tot een risicoprofiel te komen:

- Fysieke testen:
 - o Functionele mobiliteit (Timed up and go test)
 - o Fysieke conditie (Zes minuten wandel test)
 - o Flexibiliteit en spierkracht van de heup
- Vragenlijsten:
 - o Fysiek functioneren (Lower Extremity Functional Scale)
 - o Ervaren pijn, stijfheid en kwaliteit van leven (Patiënt Specifieke Klachten)
 - o Pijn (Hip Osteoarthritis Outcome Score)
- Screening door behandelaar:
 - o Heupfunctie i.r.t. andere heup (Charnley-score)
 - o Fysieke fitheid van de patiënt (ASA-score)
- Woonsituatie en ontslagbestemming

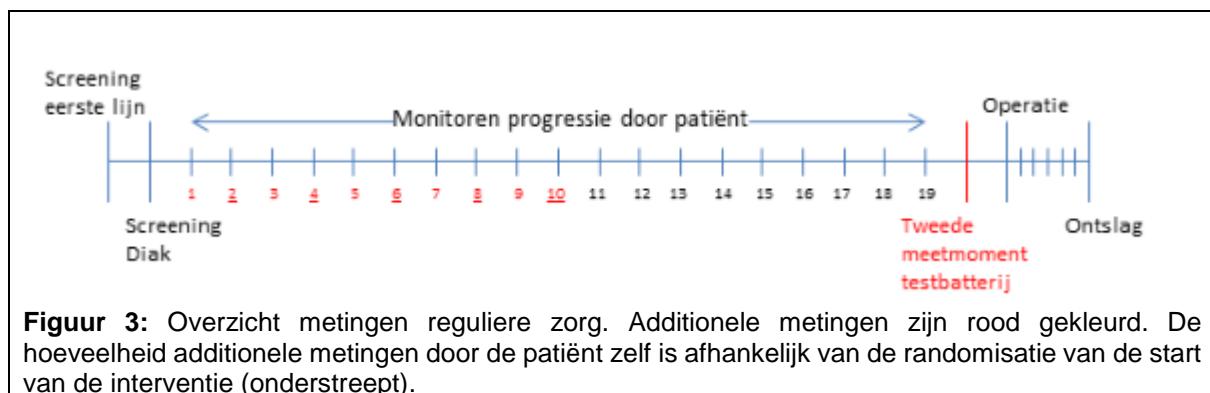
Tijdens de preoperatieve training, zoals uitgevoerd in de reguliere zorg, worden de volgende metingen structureel en herhaaldelijk afgenoem:

- Fysieke testen:
 - o Functionele mobiliteit (Timed up and go test)
- Vragenlijsten:
 - o Fysiek functioneren (Patient specifieke klachten)
 - o Pijn (Numeric Rating Scale)

Voor deze evaluatie van bestaande zorg maken we voornamelijk gebruik van bovenstaande, structureel verzamelde data. Preoperatief is onze primaire uitkomstmaat functionele mobiliteit, gemeten met de Timed Up and Go test. De patiënt wordt gevraagd om zelfstandig, al dan niet met hulp van de mantelzorger, op te staan uit een stoel, drie meter te lopen, te draaien, terug te lopen naar de stoel en opnieuw te gaan zitten. De tijd die de patiënt hiervoor nodig heeft wordt opgenomen.

Additioneel aan deze standaard zorgevaluatie is de PAM13, een vragenlijst voor het inzichtelijk krijgen van hoe de patiënt staat tegenover zelfmanagement ten aanzien van zijn aandoening, preoperatief aan de screening in het Diakonessenhuis toegevoegd. Evenals één extra meetmoment preoperatief na de interventie (in de thuissituatie) van bovenstaande instrumenten, om te kunnen beoordelen wat het effect van de training op het preoperatief functioneren is geweest. Zie Figuur 3.

Postoperatief is de primaire uitkomstmaat de assistentie die een patiënt nodig heeft bij het uitvoeren van vijf activiteiten uit het dagelijks leven (lig-zit, zit-lig, zit-stand, lopen en waar nodig traplopen) gemeten met de mILAS. Het herstel van activiteiten over de tijd zal worden beoordeeld.



Figuur 3: Overzicht metingen reguliere zorg. Additionele metingen zijn rood gekleurd. De hoeveelheid additionele metingen door de patiënt zelf is afhankelijk van de randomisatie van de start van de interventie (onderstreept).

Belasting proefpersonen

Omdat de beschreven interventie reguliere zorg betreft binnen het Diakonessenhuis is de inschatting dat de belasting voor de patiënten niet anders is dan geboden door reguliere zorg. De additionele metingen zoals het monitoren van de functionele status voorafgaand aan de interventie meer tijdsinvestering van de patiënt vragen. Dit is per participant verschillend, zie stuk over randomisatie. Tevens zal het semigestructureerde interview hooguit een half uur van de patiënt in beslag nemen. Tot slot vullen de vijf deelnemers twee keer een additionele vragenlijst in van 13 items. Gezien de gebruikelijk tijdsinvestering van patiënten voorafgaand aan een totale heup prothese achten wij de additionele belasting minimaal.

De preoperatieve interventie geboden in de reguliere zorg wordt normaliter niet vergoed vanuit de basis verzekering. In deze zorgevaluatie zal de interventie voor de participant vergoed worden.

Data-analyse

De preoperatieve gegevens zullen worden geanalyseerd door middel van randomisatie testen, waarbij gekeken wordt naar statistische significantie d.m.v. verkregen en verwachte waarden, volgens de methode van Tyrrell et al (2013) (9). Daarnaast analyseren we deze gegevens middels visuele analyse en het gebruik van een ‘celeration line’. Het postoperatieve beloop van de geïncludeerde patiënten wordt vergeleken met het beloop van 25 gematchte controles uit cohort data door middel van de MatchIt applicatie binnen het softwarepakket R (8). Daarnaast, beoordelen drie onafhankelijke en geblindeerde onderzoekers welke case preoperatief getraind heeft. Er wordt gesproken van causaliteit tussen preoperatieve training en verbetering in postoperatieve terugkeer van activiteiten wanneer in meer dan 70% van de gevallen de juiste curve gevonden wordt. Als expert is Stef van Buuren geraadpleegd voor het beschreven principe van curve matching. In het vervolg van de evaluatie bestaat de mogelijkheid om hem opnieuw te raadplegen.

De interviews worden getranscribeerd in het programma F4 en gecodeerd en geanalyseerd met behulp van het programma Atlas.ti.

Gegevensbehandeling en dataverwerking

Alle verzamelde gegevens worden gecodeerd en de onderzoeker slaat de gegevens op onder een code. Deze gegevens zijn tot de persoon herleidbaar middels een code. Gegevens, die de onderzoeker tijdens het onderzoek verzamelt, blijven geheim. In alle rapporten over het onderzoek wordt de code gebruikt. Alleen de onderzoeker weet welke code de patiënt heeft en deze beheert de code. De opnamen van de interviews worden weggeschreven naar een beveiligde netwerkschijf en daarna verwijderd van het opnameapparaat. De onderzoeksgegevens zijn alleen beschikbaar voor het onderzoeksteam en de toetsingscommissie.

Referenties

- (1) Hoogeboom T, Janssen I, De Wit F, Verweij L, Engbers L, Rijken E, Van der Klauw D, Olthof S, Molema H. Advies aan fysiotherapeuten: 'BiBo bij totale heup- en knieoperaties'. 2012.

- (2) Elings J, van der Sluis, G, Goldbohm, RA, Galindo Garre, F, de Gast, A, Hoogeboom, TJ, van Meeteren, NLU. Development of a risk stratification model for length of stay according to inpatient recovery of physical activities in patients undergoing total hip replacement. 2015;JOSPT([accepted]).
- (3) Hansen T, Bredtoft H, Larsen K. Preoperative physical optimization in fast-track hip and knee arthroplasty. *Dan Med J* 2012;59(2):A4381.
- (4) Snow R, Granata J, Ruhil AVS, Vogel K, McShane M, Wasielewski R. Associations between preoperative physical therapy and post-acute care utilization patterns and cost in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(19):e165.
- (5) Röder C, Staub L, Eggli S, Dietrich D, Busato A, Müller U. Influence of preoperative functional status on outcome after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(1):11-7.
- (6) Coudeyre E, Jardin C, Givron P, Ribinik P, Revel M, Rannou F. Could preoperative rehabilitation modify postoperative outcomes after total hip and knee arthroplasty? Elaboration of French clinical practice guidelines. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50(3):189-97.
- (7) Christ TJ. Experimental control and threats to internal validity of concurrent and nonconcurrent multiple baseline designs. *Psychology in the schools* 2007;44(5):451.
- (8) van Buuren S. Curve matching: a data-driven technique to improve individual prediction of childhood growth. *Ann Nutr Metab* 2014;65(2-3):227-33.
- (9) Tyrrell P, Corey P, Feldman B, Silverman E. Increased statistical power with combined independent randomization tests used with multiple-baseline design. *J Clin Epidemiol* 2013;66(6):691-4.

Appendix K: Patient information letter and informed consent

Het effect van preoperatieve training voorafgaand aan een heupoperatie

U bent vandaag in ons ziekenhuis geweest voor de informatiedag over uw geplande heupoperatie. Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek. U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u een beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met uw partner, familie of vrienden. Ook kunt u terecht voor informatie bij een onafhankelijk persoon, die veel weet van het onderzoek. Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker die aan het eind van deze informatiebrief staat genoemd.

Wat is het doel van het onderzoek?

Binnen het Diakonessenhuis is op basis van een nationale richtlijn besloten om patiënten die een totale heupprothese krijgen te adviseren voor de operatie te gaan trainen. Immers, uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat mensen die voor de operatie een betere conditie hebben, na de operatie sneller herstellen en minder klachten overhouden. Dit is nieuwe zorg binnen het Diakonessenhuis en daarom willen we meten wat de uitkomsten zijn. In dit onderzoek kijken we of de training voor de operatie daadwerkelijk uw conditie heeft verbeterd en willen we u vragen hoe u de geboden training heeft ervaren.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

In het ziekenhuis heeft u verschillende testen ondergaan om te beoordelen hoe uw conditie is. De fysiotherapeut heeft u geadviseerd voorafgaand aan de totale heup operatie te trainen om uw conditie te verbeteren. Daarom komt U in aanmerking mee te doen.

Indien u besluit mee te doen, komt zoals gebruikelijk één keer per week een fysiotherapeut bij u thuis om te trainen tijdens de periode dat u wacht op uw heupoperatie. Na de operatie krijgt u eveneens de normale zorg zoals die gepland is na een heupoperatie.

Wat wordt er van u verwacht?

Van u wordt verwacht dat u bereid bent uw om te noteren hoe de resultaten van de training zijn. Daarvoor vragen wij van u dat u om de dag vier vragen invult en één korte test uitvoert. Dit kost u minder dan vijf minuten.

Wat is meer of anders dan de reguliere behandeling(en) die u krijgt?

Wanneer u besluit om deel te nemen aan deze studie komt niet uw eigen fysiotherapeut, maar een fysiotherapeut vanuit het Diakonessenhuis die u tijdens de periode voor de operatie begeleid. Daarnaast zal er één extra meetmoment bij u thuis plaatsvinden om te kijken wat het effect van de training is geweest en wordt één extra vragenlijst afgenoem. Ook wordt u gevraagd om voordat de behandeling gestart is voor een periode van maximaal 3 weken om de dag vier vragen in te vullen en één korte test uit te voeren zodat deze resultaten vergeleken kunnen worden met uw resultaten tijdens en na de behandeling. Om u tegemoet te komen, bekostigen wij daarom de geleverde fysiotherapeutische zorg voorafgaand aan de heupoperatie.

Wat zijn mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Door deel te nemen aan dit onderzoek levert u een belangrijke bijdrage aan de verbetering van de behandeling voorafgaand aan een heupoperatie. Een bijkomend voordeel is dat uw behandeling fysiotherapie voor uw heupoperatie wordt vergoed door het ziekenhuis.

Nadelen bij deelname aan dit onderzoek zijn dat 1) u tijd moet vrijmaken voor het extra meetmoment bij u thuis en het invullen van een extra vragenlijst, en 2) dat u niet bij uw gebruikelijke fysiotherapeut maar een fysiotherapeut uit het Diakonessenhuis als trainer toegewezen krijgt.

Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

Uw deelname aan dit onderzoek is helemaal vrijwillig en u kunt zich op ieder moment uit het onderzoek terugtrekken. Wanneer u uw deelname wilt beëindigen dan zegt u dat tegen de onderzoeker zonder dat u daar een reden voor op hoeft te geven. Wel of niet meedoen heeft ook geen gevolgen voor uw verdere behandeling of begeleiding.

Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Na uw operatie zijn wij benieuwd hoe u het ervaren hebt om voor uw heupoperatie te trainen om uw conditie te verbeteren. Hierover zullen wij u zes weken na de operatie benaderen om een aantal vragen te stellen.

Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?

In dit onderzoek wordt de standaard zorg geëvalueerd en daarvoor geldt de normale verzekering voor beroepsbeoefenaren.

Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over de studie bekend wordt?

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreken we dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek. De voortgang van het onderzoek zal schriftelijk aan u gerapporteerd worden.

Wat gebeurt er met uw gegevens?

Voor uw operatie is het nodig dat er medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Deze gegevens worden ook gebruikt in dit onderzoek. Al uw gegevens blijven vertrouwelijk en worden uitsluitend gebruikt door de medewerkers aan dit onderzoek en altijd volgens de Wet Bescherming Persoonsgegevens. Geen van deze gegevens zal worden verstrekt aan derden. Uw persoonsgegevens worden vervangen door een codenummer. Voor wetenschappelijke publicaties worden de gegevens altijd zonder uw naam gebruikt. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens.

De onderzoeker bewaart uw gegevens 15 jaar.

Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?

Uw huisarts wordt op de hoogte gebracht van uw heupoperatie. Wij laten uw huisarts schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Als u besluit mee te doen aan het onderzoek zijn hier geen extra kosten aan verbonden. De fysiotherapeut zal u thuis bezoeken. U ontvangt geen vergoeding voor deelname aan dit onderzoek.

Wilt u verder nog iets weten?

U kunt met al uw vragen terecht bij de onderzoeker of uw behandelend fysiotherapeut. Als u vragen heeft of meer informatie wilt over het onderzoek kunt u daarvoor terecht bij de onderzoeker, Thomas Hoogeboom, via telefoonnummer: (024) 3619529 of via e-mail: thomas.hoogeboom@radboudumc.nl.

Indien u behoeft heeft aan een onafhankelijk advies over dit onderzoek, kunt u terecht bij M.A.H. Brouwers, revalidatiearts De Hoogstraat. Hij is bereikbaar via het secretariaat van revalidatiecentrum De Hoogstraat, telefoonnummer: (030) 2561279.

Wij verwachten u met deze informatiebrief naar tevredenheid geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Jordi Elings, MSc

Junioronderzoeker,

Fysiotherapeut Diakonessenhuis Utrecht

Dr. Thomas Hoogeboom

senioronderzoeker,

IQ healthcare, Radboudumc Nijmegen

Toestemmingsverklaring

Titel onderzoek: Het effect van preoperatieve training voorafgaand aan een heupoperatie.

Ik heb de informatiebrief over het onderzoek gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen en deze zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik mee wil doen. Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om te stoppen. Daarvoor hoeft ik geen reden te geven.

Ik geef toestemming om mijn huisarts en de behandelend specialist te vertellen dat ik meedoe aan dit onderzoek.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen zien. Die mensen staan vermeld in de informatiebrief.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan. Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik bovengenoemde proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __
