

Aanvullende toets Geneesmiddelenonderzoek Fa107

Farmaceutische wetenschappen

25 juli 2011, 9.00 – 12.00 uur

VERSIE 1

ALGEMENE OPMERKINGEN

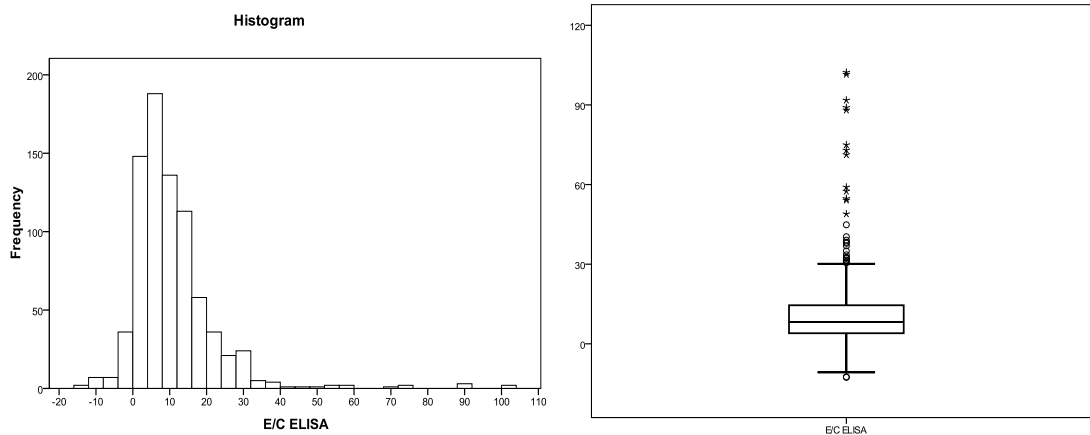
1. Dit tentamen bestaat uit 32 meerkeuzevragen, waarvan steeds 1 antwoord goed is.
2. Vul op het antwoordformulier je naam, studentnummer (registratienummer) en datum in.
Vul ook het versienummer van de toets in.
3. Kruis eerst de juiste antwoorden in het tentamen aan en pas op het einde de juiste antwoorden op het antwoordformulier.
4. Lees voor het invullen van het antwoordformulier de aanwijzingen aan de linkerkant.
5. De vragen 25 t/m 32 hebben betrekking op het artikel 'Botulinetoxine werkzaam tegen schrijfkrimp' (Kruisdijk et al., NTVG, 2009; 153, B41.INDD).
6. Fraude wordt bestraft.
7. Succes!

GEBRUIK TABELLEN

Als in één van de tabellen achterin het boek van Petrie & Sabin een waarde moet worden opgezocht, bijv. een z-waarde of het aantal vrijheidsgraden van de t-verdeling, en het blijkt dat het benodigde getal niet te vinden is, dan mag het dichtstbijzijnde getal gekozen worden.

VRAAG 1

De E/C ELISA test wordt gebruikt om de immuniteit tegen tuberculose te meten bij 800 olifanten. Met SPSS is er een beschrijvende statistiek uitgevoerd.



Welke kengetallen zijn de meest optimale om deze verdeling te beschrijven?

- A. mediaan met standaarddeviatie
- B. gemiddelde met standaarddeviatie
- C. mediaan met interkwartielafstand
- D. gemiddelde met interkwartielafstand

De verdeling is duidelijk rechts scheef en dan is de mediaan beter dan het gemiddelde en de interkwartielafstand beter dan de standaarddeviatie. Alternatief C is juist.

VRAAG 2

Een ziekenhuisapotheker heeft twee verschillende spectrofotometers gebruikt om het gehalte van doxorubicine (een antikanker middel) in een infuusvloeistof te controleren. Elk monster werd 2 keer gemeten, de eerste keer met meter-A, de tweede keer met meter-B. De resultaten (in absorptie eenheden, gemiddelde \pm S.D. van 10 metingen) waren de volgende: $0,2120 \pm 0,0034$ (meter-A) en $0,2138 \pm 0,0065$ (meter-B). Welk van de volgende uitspraken (A t/m D) is onjuist?

- A. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde absorptie, gemeten met meter-A, is kleiner dan het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde absorptie, gemeten met meter-B.
- B. Uit de resultaten kan worden geconcludeerd dat er sprake is van systematische meetfouten bij het gebruik van meter-B.
- C. De reproduceerbaarheid van de metingen met meter-A is groter dan die van de metingen met meter-B.
- D. Uit de resultaten kan niet worden afgeleid welke meter (A of B) de meest betrouwbare (valide) schatting geeft van het daadwerkelijke doxorubicine gehalte in de infuusvloeistof.

B is onjuist. Omdat het werkelijke gehalte onbekend is kun je niet zeggen welke meter de beste schatting geeft en dus ook niet of een van de meters een systematische fout geeft.

VRAAG 3

Welke bewering over de 'standard error of the mean' (SEM) is **JUIST**?

- A. Een grote SEM betekent dat het populatiegemiddelde met een grote onzekerheid geschat wordt.
- B. Bij een grote steekproef ligt ongeveer 95% van de waarnemingen tussen het gemiddelde min tweemaal de SEM en het gemiddelde plus tweemaal de SEM.
- C. De SEM is een betere schatting van de populatiestandaarddeviatie dan de steekproefstandaarddeviatie.
- D. Een negatieve SEM betekent dat het gemiddelde beter wordt geschat dan je op basis van het toeval zou verwachten.

De SEM is te vergelijken met de SD hoe kleiner hoe betrouwbaarder de schatting. Alternatief A is juist. Alternatief B is pas juist als je de SEM vervangt door de SD. Alternatief C is onjuist omdat de SEM is een schatting van de standaarddeviatie van het gemiddelde en dus niet van een individuele waarneming. Alternatief D is onjuist want de SEM is altijd groter dan 0

VRAAG 4

In het preklinische onderzoek naar de veiligheid van een nieuw geneesmiddel wordt het effect van het geneesmiddel op de hartslag en bloeddruk van een proefdier onderzocht. Binnen welke studie zal dit onderzoek vooral worden verricht?

- A. Carcinogeniteit
- B. Reproductie Toxiciteit
- C. Veiligheids Farmacologie
- D. Acute toxiciteit

De vragen 5 en 6 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende SPSS uitvoer.

Morley et al. (2003) hebben gekeken naar de effectiviteit van een dagelijkse dosis orale methadon bij patiënten met chronische zenuwpijn. De maximale pijn intensiteit is dagelijks gemeten met een 'visual analog scale' (VAS, 0-100 mm, waarbij een hogere score meer pijn betekent). Gedurende 5 dagen nam elke patiënt of 20 mg methadon of een placebo. Daarna kreeg de patiënt vijf dagen lang de andere behandeling. Bij elke patiënt is de gemiddelde maximale pijn intensiteit voor de vijf dagen methadon en voor de vijf dagen placebo geregistreerd. De onderzoekers willen weten of de pijn intensiteit *minder* is bij methadon. De onderzoekers hebben met SPSS twee verschillende *t*-toetsen uitgevoerd.

Analyse 1

T-Test

Group Statistics					
	Behandeling	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pijn	Methadon	11	64.355	22.8810	6.8989
	Placebo	11	74.018	15.4931	4.6713

	t-test for Equality of Means				
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Equal variances assumed	-1.160	20	.260	-9.6636	8.3316
Equal variances not assumed	-1.160	17.577	.262	-9.6636	8.3316

Analyse 2

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Methadon	64.355	11	22.8810	6.8989
Placebo	74.018	11	15.4931	4.6713

Paired Samples Test

	Paired Differences			t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Dev	Std. Error Mean			
Pair 1 Methadon – placebo	-9.6636	10.0863	3.0411	-3.178	10	.010

VRAAG 5

Wat is het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de gemiddelde pijn intensiteit bij methadon gebruik?

- A. [48.97; 79.74]
- B. [49.18; 79.53]
- C. [50.83; 77.88]
- D. [63.74; 84.29]

95% BHI : $64.355 \pm 2.23 * 6.8989 \rightarrow$ alternatief A en die is juist.

Alternatief C is met 1.96 ipv 2.23

Alternatief B is met df=11 ipv df=10

Alternatief D 95% BHI voor placebo en df=11

VRAAG 6

Wat is de overschrijdingskans die hoort bij de *correcte* t-toets?

- A. 0.005
- B. 0.010
- C. 0.130
- D. 0.260

We hebben hier te maken met een gepaard design (analyse 2) en een eenzijdige toets. Dus A is juiste alternatief

VRAAG 7

Beschouw de volgende twee beweringen:

- I. In het fase 1 onderzoek wordt meestal gebruik gemaakt van de parallele studie-opzet
 - II. In het fase 2 onderzoek wordt meestal de werkzaamheid van een geneesmiddel vastgesteld
- A. Bewering I is juist, bewering II is onjuist
 - B. Bewering I is onjuist, bewering II is juist**
 - C. Beweringen I en II zijn juist
 - D. Beweringen I en II zijn onjuist

De vragen 8 t/m 11 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende SPSS uitvoer.

Blootstelling aan lood heeft een effect op neuromusculaire verbindingen en veroorzaakt myopathie (ziekte van het spierweefsel). Antioxidanten zoals ascorbinezuur beschermen mogelijk tegen myopathie. Om het effect van ascorbinezuur op door lood veroorzaakte myopathie te onderzoeken voert een onderzoeker het volgende experiment uit. In het onderzoek worden 24 aan lood blootgestelde ratten gebruikt. De ene helft krijgt een behandeling met ascorbinezuur en de andere helft krijgt geen behandeling. Bij alle ratten wordt de isometrische spierspanning in de tibialis anterior gemeten. Hoewel de onderzoeker verwacht dat de gemiddelde spierspanning als gevolg van het geven van ascorbinezuur lager zal zijn, gaat hij toch *tweezijdig* toetsen. Hieronder staan de door de onderzoeker verzamelde gegevens.

Niet behandeld	3	2	4	3	3	4	2	4	4	3	3	3
Behandeld	3	3	3	2	3	3	1	4	5	0	1	1

VRAAG 8

Welke van de volgende statistieken is **NIET JUIST**? Bij de niet behandelde ratten is

- A. De gemiddelde spierspanning gelijk aan 3.17.
- B. De mediaan van de spierspanning gelijk aan 3.
- C. De standaarddeviatie van de spierspanning gelijk aan 0.718.
- D. De variantie van de gemiddelde spierspanning gelijk aan 0.207.**

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
nietbehandeld	12	2,00	4,00	3,1667	,71774	,515

Alternatief A en C zijn dus juist en ook alternatief B is juist.

Als D is fout want de variantie van het gemiddelde is $SEM^2 = 0.515/12 = 0.043$ De SEM zelf is 0.207.

VRAAG 9

In een eerste analyse gebruikt de onderzoeker de ongepaarde t-toets. Gezien de resultaten van de analyse concludeert hij dat er geen significante verschil is in spierspanning tussen beide behandelingen. ($\alpha = 5\%$). Wat bedoelt hij dan precies?

- A. Er is tenminste 5% kans dat er geen reëel verschil in spierspanning is tussen de gemiddelden in de beide populaties.
- B. De overschrijdingskans voor de nulhypothese $H_0: \mu_{\text{niet behandeld}} = \mu_{\text{behandeld}}$ is 5% of meer.
- C. Het waargenomen verschil 0.367 minder dan 5% af van het farmaceutisch relevante verschil.
- D. Er is een verschil van minder dan 5% tussen de steekproefgemiddelden:

Alternatief B is juist

VRAAG 10

In een tweede analyse gebruikt de onderzoeker een chi-kwadraat toets.

spierspanning * behandeld Crosstabulation

		behandeld		Total
		Nee	Ja	
spierspanning	0	0	1	1
	1	0	3	3
	2	2	1	3
	3	6	5	11
	4	4	1	5
	5	0	1	1
Total		12	12	24

Wat is, onder de nulhypothese, het verwachtte aantal behandelde ratten met een spierspanning van 3?

- A. 4
- B. 5
- C. 5.5
- D. 6

De verwachtte waarde is $12 \cdot 11 / 24 = 5.5$. Alternatief C is dus juist.

VRAAG 11

Wat is de kritieke waarde voor de toetsingsgrootheid T bij deze chi-kwadraat toets bij een significantie nivo van 5%?

- A. 1.96
- B. 2.776
- C. 3.84
- D. 9.488

Het aantal vrijheidsgraden is $(5-1)*(2-1) = 4$ en dat geeft een kritieke waarde van 9.488 (tabel A3).

VRAAG 12

Welke bewering over enzymatische en non-enzymatische anti-oxidantia is juist?

- A. enzymatische zijn efficiënter dan non-enzymatische anti-oxidantia
- B. non-enzymatische zijn efficiënter dan enzymatische anti-oxidantia
- C. er bestaan geen enzymatische anti-oxidantia
- D. er bestaan geen non-enzymatische anti-oxidantia

VRAAG 13

Om stofjes te testen op kankerverwekkende werking, worden ze vaak op de ruggen van muizen aangebracht. Een vraag die naar boven komt is dan of de muizen extra stof binnen kunnen krijgen doordat ze hun kooigenoten likken of bijten. Om deze vraag te beantwoorden is benzo(a)pyreen op de ruggen van 10 muizen aangebracht. Vijf muizen zijn individueel gehuisvest en vijf zijn samen in een kooi gezet. Na 48 uur wordt de concentratie benzo(a)pyreen in de maagweefsel van elke muis vastgesteld. Welke toets kunnen de onderzoekers het beste gebruiken?

- A. een gepaarde t-toets
- B. een ongepaarde t-toets
- C. een chi-kwadraat toets
- D. toets op regressie

Hier worden 2 situaties met elkaar vergeleken: individueel gehuisvest of in een woongroep. Het design is dus ongepaard. De waarneming is de concentratie benzo(a)pyreen en is dus continu. De beste toets is dan ook de ongepaarde t-toets. Alternatief B is dus juist

VRAAG 14

Waarom ontbreekt er vaak kennis over de werkzaamheid van geneesmiddelen op het moment dat ze voor het eerst op de markt komen?

Omdat:

- A. Randomised Clinical Trials te klein zijn
- B. er dan voornamelijk dierproeven zijn gedaan
- C. de populatie die meedoet aan Randomized Clinical Trials verschilt van de klinische praktijk
- D. er dan voornamelijk veiligheidsonderzoek is gedaan

VRAAG 15

Uit onderzoek is gebleken dat het cadmiumgehalte in de urine van een man (mg/l) lineair is gerelateerd aan het aantal gewerkte jaren in de cadmiumfabriek. De schatting voor de helling van de lijn was 0.0009 mg/l per jaar, met een 95% betrouwbaarheidsinterval (0.0006, 0.0012) mg/l. Het intercept was niet significant verschillend van nul. Welke uitspraak is **NIET JUIST**?

- A. Beide grenzen van het betrouwbaarheidsinterval zijn positief waaruit blijkt dat de helling significant verschillend is van nul ($p < 0.05$).
- B. Gemiddeld gesproken zou bij een man die 10 jaar werkt in de fabriek het gehalte cadmium in zijn urine zijn toegenomen met 0.009 mg/l.
- C. Verwacht mag worden dat bij een man die een jaar werkt in de fabriek het cadmium gehalte in zijn urine gelijk zijn aan 0.0009 mg/l.
- D. Wij zijn 95% zeker dat de schatting van de helling van de lijn ligt tussen 0.0006 en 0.0012 mg/l per jaar.

Alternatief A is gewoon juist. Per jaar stijgt het cadmium gehalte in de urine met 0.0009 mg/l en aan het begin van de loopbaan van de werknemer is het gehalte 0 (intercept was immers niet significant verschillend van nul.) Dus na 1 jaar is zijn cadmium gehalte gestegen naar 0.0009 (alternatief C is juist) en na 10 jaar is zijn cadmium gemiddeld toegenomen met $10 \cdot 0.0009 = 0.009$ mg/l (alternatief B is juist). Alternatief D is onjuist omdat de grenzen van een betrouwbaarheidsinterval geen vaste waarden zijn maar afhangen van de steekproef. Een dergelijke uitspraak als bij alternatief D mag je dus nooit doen.

VRAAG 16

De belangrijkste morele principes in het huidige ethische kader van geneesmiddelenonderzoek zijn:

- A. Respect voor autonomie en rechtvaardigheid
- B. Welzijn van de proefpersoon en rechtvaardigheid
- C. Bescherming van de proefpersoon tegen onnodige schade en rechtvaardigheid
- D. Respect voor autonomie en bescherming van de proefpersoon tegen onnodige schade

De vragen 17 en 18 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende SPSS uitvoer.

In een steekproef van 30 vrouwen van middelbare leeftijd is gekeken naar de samenhang tussen de systolische bloeddruk (mm Hg) en de leeftijd (jaren). De geschatte Pearson correlatie coëfficiënt was $r = 0.72$ ($p < 0.001$).

Vraag 17

Er is een correlatie toets toegepast om bij een significantie nivo van 5% te gaan toetsen of de correlatie in de populatie afwijkt van nul. De toetsingsgrootte was gelijk

- A. 5.49
- B. 5.68
- C. 7.20
- D. 13.61

$T = r/\sqrt{(1-r^2)/(n-2)} = 5.49$. Alternatief A is juist. Alternatief B krijg je als je n gebruikt ipv $n-2$. Alternatief C als je r gebruikt ipv r^2 en alternatief D als je $(1-r)^2$ ipv $1-r^2$.

VRAAG 18

Welke van onderstaande uitspraken is **JUIST**?

- A. Er is substantieel bewijs dat de systolische bloeddruk en leeftijd bij deze vrouwen lineair zijn gerelateerd.
- B. 72% van de variabiliteit van de systolische bloeddruk bij deze vrouwen kan worden verklaard door de lineaire relatie met de leeftijd.
- C. We kunnen concluderen dat het ouder worden een oorzaak is van de stijgende systolische bloeddruk bij deze vrouwen.
- D. De nulhypothese dat is getest is dat er geen verband tussen de systolische bloeddruk en leeftijd bij deze vrouwen.

Alternatief B is onjuist want de proportie verklaarde variantie is R^2 (wat rekentechnisch gelijk is aan r^2) en dus niet r .

Dat er een lineaire samenhang is tussen 2 continu variabelen wil nog niet meteen zeggen dat er dan ook een oorzakelijk verband is. Alternatief C is dus ook onjuist.

Bij correlatie kijk je naar de lineaire samenhang tussen 2 continue variabelen. Alternatief D is dus onjuist omdat daar wordt gesproken over een verband in het algemeen (lineair of niet-lineair).

Alternatief A is dus wel juist, omdat de correlatie ook significant afwijkt van 0 en de correlatie ook redelijk sterk is.

VRAAG 19

Beschouw de volgende twee beweringen:

- I. Door een geneesmiddel in een gerandomiseerde dubbelblinde studie met een placebo te vergelijken kan van dit geneesmiddel het placebo-effect worden vastgesteld.
 - II. Indien in een "cross over" studie de "wash out" periode onvoldoende lang is ontstaan er "carry over" effecten.
- A. Bewering I is juist, bewering II is onjuist
 - B. Bewering I is onjuist, bewering II is juist
 - C. Beweringen I en II zijn juist
 - D. Beweringen I en II zijn onjuist

Om het placebo-effect vast te stellen moet je placebo vergelijken met natuurlijk verloop, in deze opzet meet je het farmacologisch effect. II is gewoon correct.

VRAAG 20

Een ongewenste bijwerking van sommige antihistamines is slaperigheid. Dit is het gevolg van het effect van het geneesmiddel op het centrale zenuwstelsel. In een experiment kregen 9 vrijwilligers op twee achtereenvolgende dagen een antihistamine middel en een placebo in willekeurige volgorde. Met behulp van SPSS wordt de uitkomstvariabele als een maat voor de slaperigheid beschrijvende statistiek uitgevoerd: .

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Antihistamine	9	24,00	31,25	27,8122	2,71557
Placebo	9	25,50	33,12	28,3889	2,57892
Difference	9	-1,87	1,62	-,5767	1,24158
Valid N (listwise)	9				

Toets met een gepaarde t-toets of er verschil is in slaperigheid tussen de placebo en de antihistamine. De toetsingsgrootheid is gelijk aan

- A. -0.4619
- B. -0.4645
- C. -0.6533
- D. -1.3935**

De toetsingsgrootheid is gelijk aan $T = -0.5767 / (1.24158/3) = -1.3935$. Alternatief D is dus juist. Alternatief B krijg je als je de SD gebruikt ipv SEM. Alternatief A is de toetsingsgrootheid volgens de ongepaarde t-toets. Alternatief C krijg je als je niet de SD van het verschil ($=1.24158$) gebruikt maar de gepoolde SD $\sqrt{(2.71557^2 + 2.57892^2)/2} = 2.6481$

VRAAG 21

Welk van de volgende geneesmiddelen is een voorbeeld van rationeel 'drug discovery'?

- A. Codeïne als semi-synthetische prodrug van morfine.
- B. Het gebruik van het voormalig anti-hypertensivum sildenafil voor het bestrijden van erectiestoornissen.
- C. De ontdekking van de cholesterolverlager lovastatin in paddestoelen
- D. De ontwikkeling van angiogenese-remmers (Macugen) voor de bestrijding van macula degeneratie.**

D is het goede antwoord, alle andere gevallen zijn voorbeelden van 'toevalstreffers' of producten uit natuurlijke bron en als zodanig dus niet specifiek ontwikkeld om aan te grijpen op een bepaald target.

VRAAG 22

Welke bewering omtrent de voorwaarden bij een regressie analyse is **JUIST**?

- A. Het gemiddelde van de residuen is gelijk aan nul.
- B. De variantie van de residuen is gelijk aan 1.
- C. De residuen zijn lineair gerelateerd aan de onafhankelijke variabele.
- D. De residuen normaal verdeeld zijn.

Alternatief D is juist

VRAAG 23

Welke stellingen zijn juist?

- I. Onderzoek bij kinderen is alleen toegestaan als dat de proefpersoon zelf ten goede kan komen.
 - II. Als een 17-jarige student deelneemt aan geneesmiddelenonderzoek moeten ook zijn ouders schriftelijk toestemming geven.
- A. Beide stellingen zijn juist.
 - B. Stelling A is juist en stelling B is onjuist.
 - C. Stelling A is onjuist en stelling B is juist.
 - D. Beide stellingen zijn onjuist.

Stelling II is juist, de ouders moeten altijd toestemming geven als de deelnemer minderjarig is. Stelling I is onjuist, er hoeft geen direct voordeel te zijn voor de proefpersoon, ook niet als die minderjarig is.

VRAAG 24

Onderzoekers waren geïnteresseerd naar het effect van nicotine pleisters op het de kans om binnen een jaar te stoppen met roken. Voor het onderzoek willen ze 2 groepen rokers óf gedurende een half jaar nicotine pleisters laten gebruiken óf placebo pleisters. Na een jaar willen ze de percentages gestopte rokers van beide groepen met elkaar vergelijken. Uit literatuur was al bekend dat zonder nicotine pleister (de placebo groep) ongeveer 10% van de rokers stopt met roken. De onderzoekers verwachten dat met de nicotine pleister 30% van de rokers zal gaan stoppen met roken. Ze willen dit verschil aantonen met een power van 90% en een tweezijdig significantie nivo van 5%. Hoeveel rokers hebben ze per groep nodig?

- A. 32
- B. 42
- C. 64
- D. 84

$n = 21 / [(0.30 - 0.10)^2 / (.20 * .80)] = 84$. Alternatief D is dus juist. Alternatief B is als je hiervan de helft neemt. Alternatief A en C zijn zelfde situaties maar dan bij een power van 80%

Onderstaande vragen hebben betrekking op het artikel:

'Botulinetoxine werkzaam tegen schrijfkrimp' (Kruisdijk et al., NTvG, 2009; 153, B41.INDD).

Je kunt dit artikel achteraan deze toets vinden.

VRAAG 25

Voorafgaand aan het onderzoek hebben de onderzoekers de minimale aantal benodigde patiënten bepaald. Op basis van de aanname dat BoNT-A een gunstig effect zou hebben bij 50% van de patiënten en placebo bij 10% van de patiënten, waren 40 patiënten nodig om een significant verschil te kunnen detecteren met een onderscheidend vermogen van 80% en een tweezijdig significantie nivo van 5%. Welke uitspraak is **JUIST**?

- A. Als de onderzoekers een kleinere toename van het effect van BoNT-A hadden verwacht dan was de vereiste steekproefgrootte kleiner geworden.
- B. Als de verwachte percentages 55% respectievelijk 15% waren, dan was de vereiste steekproefgrootte kleiner geworden.
- C. Verhoging van het onderscheidend vermogen naar 90% zou een verlaging van de vereiste steekproefgrootte geven.
- D. Verhoging van het significantie naar 10%-niveau zou een verlaging van de vereiste steekproefgrootte geven.

Alternatief A is onjuist want bij een kleiner verschil heb je in de regel meer personen nodig.

Bij alternatief B blijft het verschil gelijk maar de gemiddelde kans wordt nu 35% ipv 30% waardoor de noemer in de standardized difference groter wordt en dus de standardized difference kleiner en daardoor de sample size groter. Alternatief B is dus onjuist.

Verhogen van de gewenste power vraagt om een grotere sample size. Alternatief C is dus ook onjuist.

Verhogen van het significantie nivo geeft een lagere z-waarde en daardoor een lagere sample size.

Alternatief D is dus juist

VRAAG 26

Beschouw de volgende twee beweringen:

- I. De onderzoekers hadden de vraagstelling van het onderzoek ook kunnen beantwoorden met een cross-over studie-opzet
 - II. Door gebruik te maken van een placebogroep kunnen de onderzoekers het farmacologisch effect van het botulinetoxine schatten.
- A. Bewering I is juist, bewering II is onjuist
 - B. Bewering I is onjuist, bewering II is juist
 - C. Beweringen I en II zijn juist
 - D. Beweringen I en II zijn onjuist

Beide bewering zijn juist; cross-over is mogelijk als je maar voldoende 'wash-out' tijd in acht neemt en het farmacologisch effect wordt inderdaad geschat mbv de placebogroep.

VRAAG 27

Op pagina 4 van het artikel wordt vermeld dat “voor de secundaire uitkomstmaten berekenden wij, per groep, de gemiddelde verandering van de scores (Y) aan het begin van de behandeling (T0) en na 8 weken (T8)”. Als ze tweezijdig willen gaan toetsen of die verandering afwijkt van 0, welke toets moeten ze dan gebruiken en welke hypothesen horen daarbij?

- A. ongepaarde t-toets; $H_0: \mu_{T0} = \mu_{T8}$ vs $H_1: \mu_{T0} \neq \mu_{T8}$
- B. gepaarde t-toets; $H_0: \mu_{T0} = \mu_{T8}$ vs $H_1: \mu_{T0} \neq \mu_{T8}$
- C. ongepaarde t-toets; $H_0: \bar{Y}_{T0} = \bar{Y}_{T8}$ vs $H_1: \bar{Y}_{T0} \neq \bar{Y}_{T8}$
- D. gepaarde t-toets; $H_0: \bar{Y}_{T0} = \bar{Y}_{T8}$ vs $H_1: \bar{Y}_{T0} \neq \bar{Y}_{T8}$

Ze kijken naar het verschil tussen een voormeting en nameting dus de opzet is gepaard. Alternatief A en C zijn niet juist. De hypothesen noteer je altijd in termen van de populatie dus alternatief B is juist.

VRAAG 28

In Tabel 3 worden de secundaire uitkomsten weergegeven. Als we veronderstellen dat de variantie in de populatie gelijk is aan de gevonden variantie in de steekproef, wat is de kans dat een patiënt uit de placebo groep na 8 weken toch een verbetering merkt in de schrijfsnelheid?

- A. $0.159 < \text{kans} < 0.236$
- B. $0.382 < \text{kans} < 0.421$
- C. $0.580 < \text{kans} < 0.618$
- D. $0.764 < \text{kans} < 0.841$

Gevraagd wordt $P(\text{wel verbetering}) = P(\text{verschil} > 0) = P(Z > 0.27/1.33) = P(Z > 0.203) = 1 - P(Z > 0.203)$. $P(Z > 0.2) = 0.841/2 = 0.421$ en $P(Z > 0.3) = 0.764/2 = 0.382 \rightarrow 1 - 0.421 < P(Z > 0.203) < 1 - 0.382 \rightarrow 0.579 < P(Z > 0.203) < 0.618$. Alternatief C is juist.

VRAAG 29

Beschouw de volgende twee beweringen:

- I. Doordat het onderzoek gerandomiseerd is uitgevoerd, zullen de effectschattingen weinig last hebben van informatiebias.
- II. Omdat er geen sprake is van loss to follow up in het onderzoek is er weinig kans op selectiebias.

- A. Bewering I is juist, bewering II is onjuist
- B. Bewering I is onjuist, bewering II is juist
- C. Beweringen I en II zijn juist
- D. Beweringen I en II zijn onjuist

Informatiebias wordt voorkomen door het onderzoek te blinderen, stelling I is dus onjuist. Stelling II is wel juist.

VRAAG 30

Bij iedere controle werd gevraagd naar bijwerkingen, zoals pijn, spierzwakte, griepachtige verschijnselen en andere negatieve effecten. Eventuele spierzwakte werd ook vastgelegd op de schaal volgens de Medical Research Council (MRC). Zwakte van de hand en pijn op de injectieplaats waren de enige bijwerkingen die werden gemeld. Deze waren steeds tijdelijk en herstelden volledig. In de BoNT-A groep meldden 18 patiënten zwakte van de hand tegenover 2 in de placebogroep; zwakte werd vastgesteld bij 15 patiënten respectievelijk 1 patiënt.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,250 ^a	1	,264		
Continuity Correction ^b	,035	1	,852		
Likelihood Ratio	1,023	1	,312		
Fisher's Exact Test				,368	,368
Linear-by-Linear Association	1,188	1	,276		
N of Valid Cases	20				

a. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,40.

b. Computed only for a 2x2 table

De overschrijdingskans voor het toetsen of de kans dat een patient terecht zegt dat er spierzwakte is opgetreden is

- A. 0.264
- B. 0.276
- C. 0.368**
- D. 0.852

Het gaat hier om een 2x2 tabel waarvan 3 van 4 cellen een verwachte frequentie hebben van lager dan 5. De juiste toets is dan een Fisher exact toets en die geeft een p-waarde van 0.368. Alternatief C is dus juist.

VRAAG 31

In het artikel worden twee categorieën van schrijfkramp onderscheiden: "eenvoudige schrijfkramp, waarbij de dystonie alleen optreedt tijdens het schrijven, en complexe schrijfkramp, waarbij de dystonie zich, meestal in de loop van de tijd, ook tijdens andere manuele taken manifesteert." Het meetnivo van de variabele die de vorm van de schrijfkramp weergeeft kan je het beste aangeven als

- A. nominaal
- B. ordinaal**
- C. discreet
- D. continu

De variabele is categoriaal met 2 geordende klassen. Alternatief B is dus juist.

VRAAG 32

Op basis van welke figuur of tabel kan worden nagegaan in hoeverre de randomisatie het beoogde resultaat heeft bereikt.

- A. Figuur 3
- B. Tabel 1
- C. Tabel 2**
- D. Tabel 3