

Eindtoets Geneesmiddelonderzoek Fa107

Farmaceutische wetenschappen

27 juni 2011, 9.00 – 12.00 uur

antwoorden

vraagnr.	antwoord	vraagnr. in versie 2	vraagnr. in versie 3	vraagnr. in versie 4
1	C	3	2	4
2	C	4	3	1
3	B	1	4	2
4	C	2	5	3
5	B	6	6	7
6	D	5	7	8
7	C	8	1	5
8	A	9	10	6
9	B	7	11	10
10	C	11	9	12
11	C	12	8	13
12	C	13	16	9
13	B	10	17	11
14	C	15	12	15
15	B	14	13	16
16	B	17	14	20
17	C	16	15	14
18	C	20	19	18
19	B	18	20	19
20	C	19	18	17
21	D	22	24	23
22	D	23	21	24
23	C/D	24	22	21
24	B	21	23	22
25	A	26	27	29
26	C	27	28	30
27	B	28	29	31
28	B	25	31	32
29	C	30	32	25
30	B	31	25	26
31	A	32	26	27
32	B	29	30	28

VRAAG 1

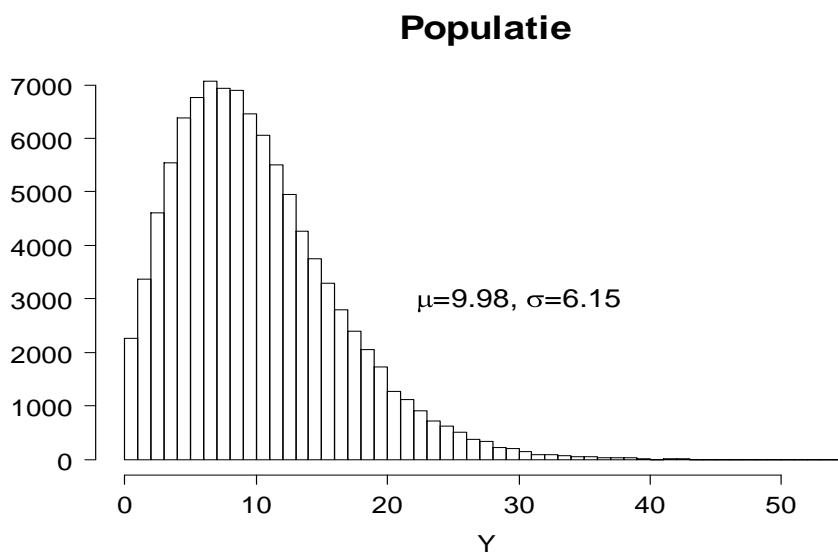
Welke bewering over de kwartielen bij een rechts scheve verdeling is JUIST?

- A. Het verschil tussen het eerste en tweede kwartiel is groter dan het verschil tussen het derde en tweede kwartiel.
- B. Het verschil tussen het eerste en tweede kwartiel is gelijk aan het verschil tussen het derde en tweede kwartiel.
- C. Het verschil tussen het eerste en tweede kwartiel is kleiner dan het verschil tussen het derde en tweede kwartiel.
- D. alternatieven A, B en C kunnen allen waar zijn.

Als een verdeling rechts scheef verdeeld is dan zitten de meeste waarnemingen links met een staart naar de rechter kant toe. In de regel is dan ook het verschil tussen het eerste en tweede kwartiel kleiner dan het verschil tussen het tweede en derde kwartiel. Het juiste alternatief is dus C.

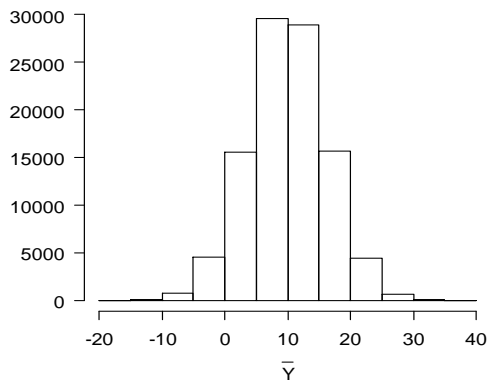
VRAAG 2

Stel dat we geïnteresseerd zijn in een karakteristiek van een populatie, die verdeeld is zoals geïllustreerd met onderstaand histogram:

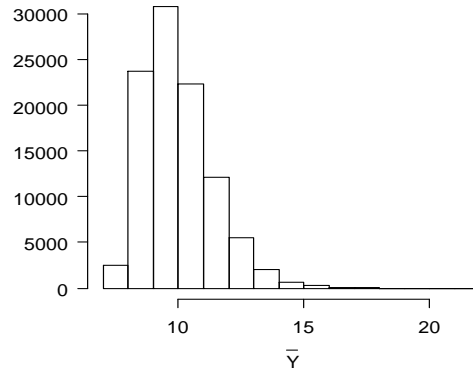


Kies uit onderstaande plaatjes het histogram dat aangeeft hoe de verdeling van 100.000 steekproefgemiddelden van steekproeven van grootte $n = 20$ er waarschijnlijk uit zal zien.

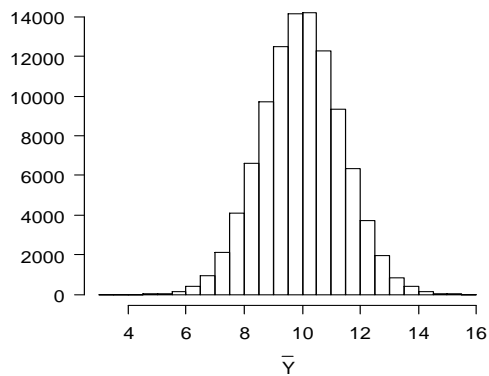
Histogram A



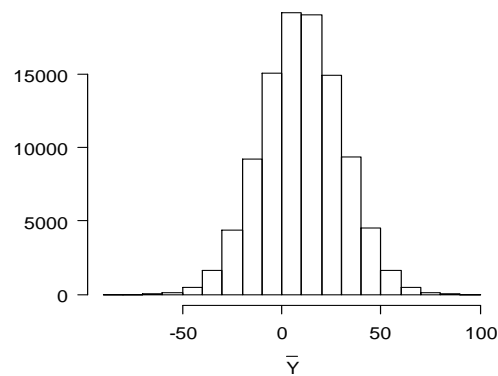
Histogram B



Histogram C



Histogram D



- A. histogram A
- B. histogram B
- C. histogram C
- D. histogram D

Volgens de centrale limietstelling zal het gemiddelde van een groot aantal steekproeven normal verdeeld zijn met een sd van $6.15/\sqrt{20} = SEM$. Alternatief C is dan het juiste alternatief. A is fout omdat de sd gelijk blijft, D is fout omdat de sd daar juist groter wordt en B is fout hij daar nog steeds scheef verdeeld is.

VRAAG 3

Een belangrijk doel van preklinisch geneesmiddelenonderzoek is het bepalen van de startdosering van het geneesmiddel voor klinisch onderzoek. Welke waarde is hiervoor vooral van belang?

- A. IC50
- B. No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)
- C. Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)
- D. IC10

Het goede antwoord is B. Klinisch onderzoek wordt gestart met een dosering waarvan men verwacht dat die geen bijwerkingen zal geven.

VRAAG 4

Welke stellingen zijn juist?

1. Toestemming om mee te doen aan geneesmiddelenonderzoek is niet noodzakelijk bij onderzoek bij gezonde vrijwilligers.
 2. Een patiënt mag zich op elk moment uit het onderzoek terugtrekken zonder daarvoor een nadere verklaring te geven.
- A. Beide stellingen zijn juist.
B. Stelling 1 is juist en stelling 2 is onjuist.
C. Stelling 1 is onjuist en stelling 2 is juist.
D. Beide stellingen zijn onjuist.

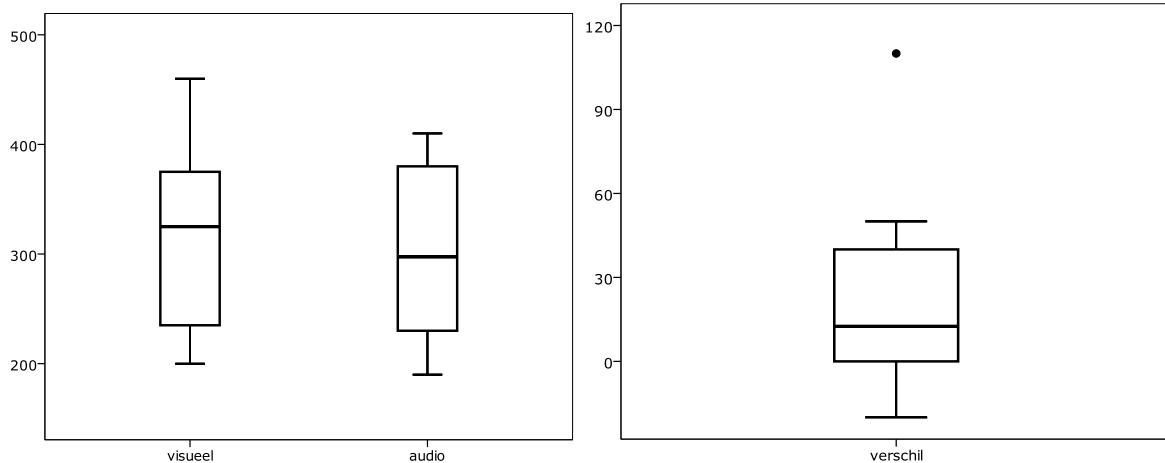
C is het juiste antwoord.

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

Een onderzoeker is geïnteresseerd in de vraag of de reactie tijd na een visueel signaal verschillend is van de reactie tijd na een auditief signaal. Tien proefpersonen worden getest met zowel een visueel signaal en met een auditief signaal. De volgorde van de beide signalen was willekeurig. De reactietijden (in milliseconden) zijn geanalyseerd met SPSS.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Visueel	319,5	10	87,76389	27,75338
Auditief	296,5	10	78,31737	24,76613

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Visueel - auditief	23	36,98	11,70	-3,46	49,46	1,97	9	,081



VRAAG 5

De nulhypothese en conclusie van de analyse zijn:

- A. H_0 : gemiddeld verschil in reactietijd = 0; nulhypothese wordt verworpen
- B. H_0 : gemiddeld verschil in reactietijd = 0; nulhypothese wordt niet verworpen
- C. H_0 : mediaan verschil in reactietijd = 0; nulhypothese wordt verworpen
- D. H_0 : mediaan verschil in reactietijd = 0; nulhypothese wordt niet verworpen

Bij een t-toets worden de gemiddelden met elkaar vergeleken (dus alternatief C en D fout) en gemiddelden en de p-waarde bij de tweezijdige toets is groter dan 0.05 dus mag de nulhypothese niet worden verworpen. Alternatief B is dus juist.

VRAAG 6

De onderzoeker heeft een gepaarde t-toets gebruikt. Als je kijkt naar de boxplots, was dat een verstandige keuze?

- A. reactietijd bij visueel en audio zijn beiden redelijk normaal verdeeld; dus hij mag de gepaarde t-toets gebruiken
- B. reactietijd bij audio is redelijk normaal verdeeld maar reactietijd bij visueel is niet normaal verdeeld; dus hij mag de gepaarde t-toets niet gebruiken
- C. verschil in reactietijd is normaal verdeeld; dus hij mag de gepaarde t-toets gebruiken
- D. verschil in reactietijd is niet normaal verdeeld; dus hij mag de gepaarde t-toets niet gebruiken

Bij de gepaarde t-toets geldt als voorwaarde dat het verschil normaal verdeeld moet zijn (alternatief A en B vallen af) en op basis van de tweede boxplot kan je concluderen dat deze verschillen niet normaal verdeeld zijn. Alternatief D is dus juist

VRAAG 7

Welke van de volgende onderzoeksopzetten is niet observationeel?

- A. Cross-sectioneel onderzoek
- B. Case-control onderzoek
- C. Gerandomiseerde klinische studie (RCT)
- D. Cohort, of followup onderzoek

C is het goede antwoord, een RCT is een interventie-studie

VRAAG 8

Beschouw de volgende twee beweringen:

Bewering 1:

In het fase 3 onderzoek wordt in principe gebruik gemaakt van de parallele studie-opzet

Bewering 2:

In het meeste fase 1 onderzoek wordt de werkzaamheid van het geneesmiddel vastgesteld

- A. Bewering 1 is juist, bewering 2 is onjuist
- B. Bewering 1 is onjuist, bewering 2 is juist
- C. Beweringen 1 en 2 zijn juist
- D. Beweringen 1 en 2 zijn onjuist

Antwoord A is juist. In fase 3 onderzoek worden twee groepen met verschillende behandelingen met elkaar vergeleken. Deze groepen worden parallel behandeld, een goede blinding is anders onmogelijk. In fase 1 onderzoek wordt gewerkt met gezonde vrijwilligers, werkzaamheid is dus niet vast te stellen.

VRAAG 9

Met behulp van een tweezijdige toets wordt getoetst of de gemiddelde lengte gelijk is aan 75.

Onderzoeker A gebruikt 5% als significantie nivo en onderzoeker B echter 1%. Welke bewering is dan **JUIST**?

- A. Als onderzoeker A de nulhypothese mag verwerpen dan mag onderzoeker B dat ook
- B. Als onderzoeker A de nulhypothese niet mag verwerpen dan onderzoeker B ook niet
- C. Als onderzoeker A de nulhypothese mag verwerpen dan mag onderzoeker B dat niet
- D. Als onderzoeker A de nulhypothese niet mag verwerpen dan mag onderzoeker B dat wel.

Als onderzoeker A de nulhypothese verwerpt dan is de p-waarde lager dan 5% maar dat hoeft nog niet te betekenen dat de p-waarde ook lager is dan 1% zodat onderzoeker B ook de nulhypothese kan verwerpen. Alternatief A en C zijn dus fout.

Als onderzoeker A de nulhypothese niet mag verwerpen dan is de p-waarde groter dan 5% en dus ook groter dan 1% en dus mag onderzoeker B ook de nulhypothese niet verwerpen. Alternatief B is dus juist en alternatief D niet juist.

VRAAG 10

Een onderzoeker is geïnteresseerd naar factoren die het gewicht (GB) van pasgeborenen kunnen voorspellen. Mogelijke voorspellers waren onder andere het gewicht van de moeder voordat ze zwanger werd (GMvoor), de gewichtstoename van de moeder tijdens de zwangerschap (GMtijdens), het aantal sigaretten dat de moeder per dag rookte tijdens de

zwangerschap (RMtijdens), en hoe ver in de zwangerschap van de moeder was toen ze de eerste prenatale zorg kreeg (PM). Gegeven is een correlatie matrix van de correlaties tussen alle paren van variabelen. Welke van de 4 factoren is de beste voorspeller voor het gewicht van de pasgeborene?

	GB	GMvoor	RMtijdens	GMtijdens	PM
GB	1.000				
GMvoor	0.674	1.000			
RM tijdens	-0.962	-0.947	1.000		
GMvoor	0.239	0.258	-0.442	1.000	
PM	-0.173	-0.214	0.002	0.211	1.000

- A. gewicht van de moeder voordat ze zwanger werd
- B. gewichtstoename van de moeder tijdens de zwangerschap
- C. aantal sigaretten dat de moeder per dag rookte tijdens de zwangerschap
- D. hoe ver in de zwangerschap van de moeder was toen ze de eerste prenatale zorg kreeg

De beste voorspeller is de variabele met de sterkste samenhang (hoogste absolute correlatie) met geboortegewicht (GB) en dat is RMtijdens. Alternatief C is dus juist.

VRAAG 11

Een arts heeft twee verschillende bloeddrukmeters gebruikt om bij 21 patiënten de bloeddruk te meten. Elke patiënt werd 2 keer gemeten, de eerste keer met meter-A, de tweede keer met meter-B. De resultaten (mm Hg-druk, gemiddelde \pm S.D.) waren de volgende: $112,2 \pm 3,4$ (meter-A) en $113,8 \pm 6,5$ (meter-B). Welk van de volgende uitspraken (A t/m D) is onjuist?

- A. De S.E.M. van de gemiddelde bloeddruk, gemeten met meter-A, is kleiner dan de S.E.M. van de gemiddelde bloeddruk, gemeten met meter-B.
- B. De reproduceerbaarheid van de metingen met meter-A is groter dan die van de metingen met meter-B.
- C. De betrouwbaarheid (validiteit) 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 meting het beste overeenkomt met de daadwerkelijke bloeddruk in de patiënten populatie.

Antwoord C is het juiste antwoord. A en B zijn beide correct, volgen uit de genoemde getallen, bovendien sluiten C en D elkaar uit. Omdat we niet weten wat de werkelijke gemiddelde bloeddruk van deze patiënten is kunnen we niet zeggen welke meter betrouwbaarder is en dus ook niet welke meting het beste overeenkomt met het ware gemiddelde.

VRAAG 12

Onlangs werden de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde studie ter voorkoming van ziekenhuisinfecties (The Lancet, 2010). De onderzoekers wilden aantonen dat toepassing van mupirocine + chloorhexidine (= de interventie) in patiënten die drager waren van *Staphylococcus aureus* de kans op een infectie zou worden gereduceerd. Het resultaat van de studie was dat van de 504 patiënten in de interventie groep 17 (3.4%) een infectie kregen en in de placebo groep kregen 32 (7.7%) van de 413 patiënten een infectie.

Hoe groot is de juiste toetsingsgrootheid als de onderzoekers tweezijdig willen gaan toetsen of er een effect is van de interventie?

- A. 1.539
- B. 2.405
- C. 7.747
- D. 8.591

Maak eerst een contingency tabel

	observed		totaal	expected	
	ja	nee		ja	nee
Interventie	17	487	504	26.93	477.07
placebo	32	381	413	22.07	390.93
totaal	49	868	917		

De toetsingsgrootheid is dan $(|17-26.93|-.5)^2/26.93 + \dots + (|381-390.39|-.5)^2/390.93 = 9.43^2*(1/26.93 + 1/22.07 + 1/477.07 + 1/390.93) = 7.747$

Alternatief C is dus juist

VRAAG 13

Waarom geven publicaties van klinisch onderzoek in medische tijdschriften soms een vertekend beeld van de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen?

- A. de farmaceutische industrie bedriegt
- B. negatieve resultaten worden minder vaak gepubliceerd
- C. er wordt teveel aangeboden aan tijdschriften waardoor er soms ondeugdelijk onderzoek tussendoor glipt
- D. resultaten van geneesmiddelenonderzoek bij farmaceutische industrie zijn vaak geheim

Antwoord B is hier correct.

De vragen 14 en 15 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende SPSS uitvoer.

Een onderzoekster gaat de werkzaamheid van een groeihormoon preparaat onderzoeken: ze verwacht door het preparaat een **groter** gewicht te vinden. Een groep van genetisch gelijke ratten wordt aselekt in twee groepen verdeeld. De eerste groep ratten krijgt 3 maanden lang een placebo, de tweede groep krijgt 3 maanden lang het groeipreparaat. Na 3 maanden worden de ratten gewogen om te kijken of de ratten in de tweede groep inderdaad *meer gegroeid* zijn dan de ratten in de eerste groep. Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden is de 2 steekproeven t-toets gebruikt.

Group Statistics						
	Groep	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Toename gewicht	Placebo	10	257,6609	11,91587	3,76813	
	Groeipreparaat	10	266,4125	9,52502	3,01208	

t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Toename gewicht	Equal variances assumed	-1,815	18	,086	-8,7543	4,82404
	Equal variances not assumed	-1,815	17,167	,087	-8,7543	4,82404

VRAAG 14

De gepoolde standaarddeviatie is gelijk aan

- A. 4.82
- B. 10.72
- C. 10.79
- D. 3.41

De gepoolde variantie is $(9 \cdot 11.91587^2 + 9 \cdot 9.52502^2) / 18 = (9 \cdot 11.91587^2 + 9 \cdot 9.52502^2) / 2 = 116.357$ en dus gepoolde standaarddeviatie is 10.79. Dus alternatief C is juist.

Alternatief B krijg je als je gewoon de gemiddelden neemt van de beide standaarddeviaties.

Alternatief A en D krijg je als de SEM wordt gebruikt.

VRAAG 15

Er is geen enkele reden om te veronderstellen dat de varianties in de beide populaties ongelijk zijn.

De overschrijdingskans voor het toetsen of de gemiddelden gelijk zijn is

- A. 0.086
- B. 0.043
- C. 0.087
- D. 0.050

De toets is eenzijdig en het gemiddelde gewicht bij het preparaat is inderdaad groter dan het gewicht bij placebo dus de p-waarde wordt $0.086/2 = 0.043$. Alternatief B is dus juist.

VRAAG 16

Welke bewering over de luchtwegfunctie bij astma en COPD is juist?

- A. De luchtwegfunctie (FEV1) bij astma patienten neemt in de tijd meer af in vergelijking met gezonde personen.
- B. De luchtwegfunctie (FEV1) bij COPD patienten neemt in de tijd meer af in vergelijking met gezonde personen.
- C. De luchtwegfunctie (FEV1) bij astma- en COPD-patienten neemt in de tijd meer af in vergelijking met gezonde personen.
- D. De luchtwegfunctie (FEV1) bij COPD patienten is alleen maar verstoord tijdens de aanvallen van benauwdheid veroorzaakt door een infectie.

B is hier het juiste antwoord. De beperking van de luchtwegfunctie is irreversibel bij COPD maar tijdelijk bij astma.

VRAAG 17

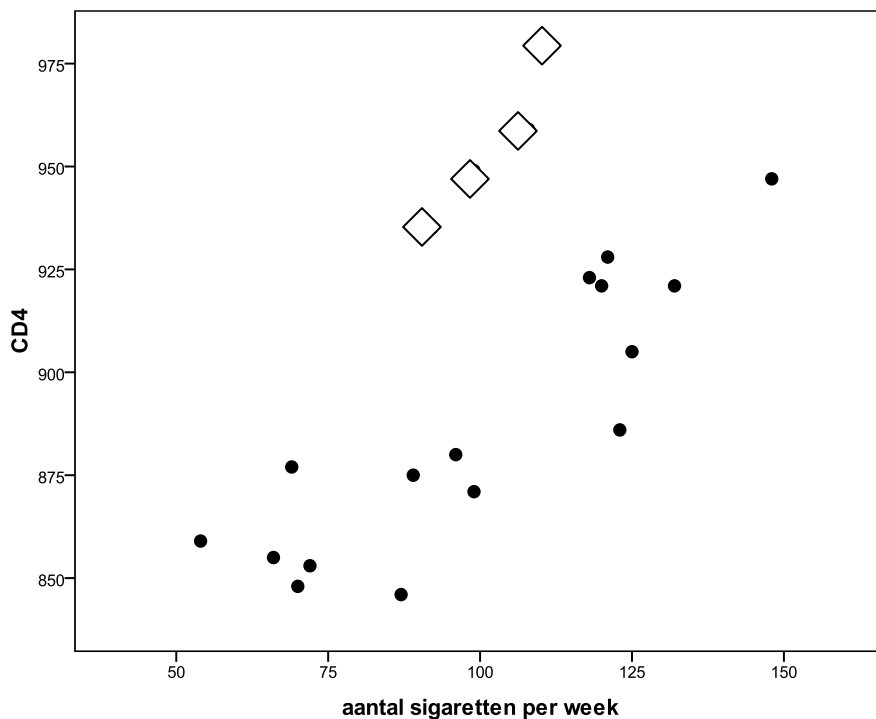
Om het gehalte werkzame stof van een geneesmiddel te bepalen heb je de keuze uit 2 methoden. Om te mogen concluderen dat beide methoden hetzelfde meten moet zeker gelden:

- A. de gepaarde t-toets is significant en de correlatie toets is significant
- B. de gepaarde t-toets is significant en de correlatie toets is niet significant
- C. de gepaarde t-toets is niet significant en de correlatie toets is significant
- D. de gepaarde t-toets is niet significant en de correlatie toets is niet significant

Als 2 methoden hetzelfde moeten meten dan moeten tenminste de gemiddelden gelijk zijn en er ook een sterke lineaire samenhang zijn. Dus de gepaarde t-toets moet in ieder geval niet significant zijn maar de correlatie toets wel. Alternatief C is dus juist.

De vragen 18 t/m 20 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende SPSS uitvoer.

T-helpercellen met CD4 receptoren (afgekort CD4) zijn een vorm van witte bloedcellen die een sleutelrol spelen bij de immuunrespons. Een biomedisch onderzoeker die de werking van het immuunsysteem bestudeert, denkt dat bepaalde schadelijke stoffen in sigarettenrook een verhoogde activatie van het immuunsysteem veroorzaken, en daarmee een verhoogd aantal CD4+ T-helpercellen in het bloed. Om dit te onderzoeken heeft hij bij twintig rokende proefpersonen het aantal sigaretten dat in een week is gerookt geteld. Aan het eind van de week is bloed afgenomen om het aantal CD4+ T-helpercellen ($\times 10^6/L$) in het bloed te kunnen bepalen:



Uitvoer Analyse

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.674 ^a	.455	.424	31.082

a. Predictors: (Constant), sigaretten

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	791.533	29.061		27.237	.000
	sigaretten	1.094	.282	.674	3.874	.001

a. Dependent Variable: CD4

VRAAG 18

Welke conclusie mag getrokken worden op basis van deze informatie?

- A. De p-waarde is 0.000 dus is er een lineaire samenhang tussen het aantal gerookte sigaretten per week en het CD4+ T-helpercellen
- B. De p-waarde is 0.000 dus is er geen lineaire samenhang tussen het aantal gerookte sigaretten per week en het CD4+ T-helpercellen
- C. De p-waarde is 0.001 dus is er een lineaire samenhang tussen het aantal gerookte sigaretten per week en het CD4+ T-helpercellen
- D. De p-waarde is 0.001 dus is er geen lineaire samenhang tussen het aantal gerookte sigaretten per week en het CD4+ T-helpercellen

Het gaat hier om het effect van sigaretten dus is de p-waarde 0.001 en die is kleiner dan 5% dus mag de hypothese worden verworpen en mag geconcludeerd worden dat is er een lineaire samenhang tussen het aantal gerookte sigaretten per week en het CD4+ T-helpercellen. Alternatief C is juist.

VRAAG 19

Geef het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de regressiecoëfficiënt die de helling van de lijn weergeeft

- A. (0.541; 1.647)
- B. (0.502; 1.686)
- C. (0.504; 1.684)
- D. (0.002; 2.186)

Er zijn 20 waarnemingen gedaan dus $n=20$, de kritieke waarde uit de t-tabel is dan 2.101 ($df=18$). Het 95% betrouwbaarheidsinterval is dan $1.094 \pm 2.101 * 0.282 = (0.5015 ; 1.6864)$. Dus alternatief B is juist.

Alternatief A krijg je als je kiest voor 1.96 als kritieke waarde, D als je kiest voor de toetsingsgrootheid 3.874 als kritieke waarde en alternatief als je kiest voor een kritieke waarde van 2.093 ($df=19$)

VRAAG 20

Bij bestudering van de data bleek dat 4 personen op een of andere manier afwijkend waren van de andere personen in het onderzoek. Hun meetpunten zijn in de scatterplot aangegeven met een "◇". Als we deze 4 waarnemingen zouden gaan verwijderen van de dataset wat gebeurt er dan met de proportie verklaarde variantie?

- A. Hij wordt kleiner
- B. Hij blijft gelijk
- C. Hij wordt groter
- D. Hier kan niets over worden gezegd.

Als je de 4 meetpunten weg laat dan liggen de overige punten dichter op een rechte lijn en dus een sterkere lineaire samenhang wat een hogere correlatie coefficient geeft en ook een grotere proportie verklaarde variantie. Dus alternatief C is juist.

VRAAG 21

Van Woensel *et al* (1997) willen een *clinical trial* opzetten om te onderzoeken of er een verschil is tussen dexamethason en placebo in de beademingsduur van jonge kinderen met een luchtweginfectie op de pediatrie ICU. In een eerdere studie vonden ze in een placebogroep ($n=7$) die beademd werd met een gemiddelde duur van 6.3 dagen met een standaarddeviatie van 4.2 dagen. De onderzoekers vinden een minimaal verschil van 1.5 dagen in beademingsduur klinisch relevant. Als dit verschil er is, willen ze dit aantonen met een type I fout van 5% en een onderscheidingsvermogen van 80%. Hoeveel patiëntjes moeten in totaal worden betrokken in de *trial*?

- A. 14
- B. 63
- C. 126
- D. 252

Power is 80%, je vergelijkt 2 gemiddelden $\text{standardized difference} = 1.5 / 4.2 = 0.357$, en dus $n = 16 / 0.357^2 = 125.44$. Dus per groep 126 patiëntjes nodig en dus in totaal 252. Alternatief D is dus juist.

Alternatief is als je deelt door 2 en alternatief A als je uitgaat van een delta van 6.3 of gewoon neemt 2*7.

VRAAG 22

Beschouw de volgende twee beweringen:

Bewering 1:

Een randomisatie over twee behandelgroepen garandeert dat de relevante prognostisch factoren precies gelijk verdeeld zijn over de twee groepen

Bewering 2:

Door een studie te blinderen wordt confounding bias tegengegaan

- A. Bewering 1 is juist, bewering 2 is onjuist
- B. Bewering 1 is onjuist, bewering 2 is juist
- C. Beweringen 1 en 2 zijn juist
- D. Beweringen 1 en 2 zijn onjuist

Antwoord D is correct. Randomisatie beoogt deze factoren gelijk te verdelen maar geeft geen garantie, 'precies gelijk' verdelen is in de praktijk ook onmogelijk. Confounding bias kan worden tegengegaan door bijv. case-control studies maar niet door blinding.

VRAAG 23

Welke stellingen zijn juist?

Stelling 1.

Een patiëntinformatiefolder hoeft alleen maar te worden goedgekeurd door een METC wanneer deze bestemd is voor wilsonbekwame patiënten.

Stelling 2.

Placebo-gecontroleerd onderzoek is niet toegestaan wanneer er een bewezen effectieve behandeling is.

- A. Beide stellingen zijn juist.
- B. Stelling 1 is juist en stelling 2 is onjuist.
- C. Stelling 1 is onjuist en stelling 2 is juist.
- D. Beide stellingen zijn onjuist.

D is hier het juiste antwoord. Stelling 1 is onjuist, een PIF moet altijd worden goedgekeurd. Er was wat verwarring over de formulering van stelling 2; strikt genomen is de stelling onjuist omdat placebo-gecontroleerd onderzoek in bepaalde gevallen wel wordt toegestaan. Veel mensen hadden deze stelling echter geïnterpreteerd als "Placebo-gecontroleerd onderzoek is in principe niet toegestaan, etc." en de stelling daardoor als correct beoordeeld.

Na overleg met de docenten is besloten hier zowel C als D goed te rekenen.

VRAAG 24

In een gerandomiseerde gecontroleerde trial naar de effecten van ijzer en aluminium pannen te vergelijken op de groei van jonge Ethiopische kinderen berekenden de onderzoekers (Adish AA et al., 1999) dat ze minimaal 407 kinderen nodig hadden om met een power van 90% een verschil van 340 gram in gemiddeld gewicht te kunnen detecteren. Het significantieniveau was 5%. Welke van de volgende uitspraken is **JUIST**?

- A. Om een verschil van 300 gram te kunnen aantonen zijn minder kinderen nodig.
- B. Met 500 kinderen is de power om hetzelfde verschil van 340 gram aan te kunnen tonen groter dan 90%.

- C. Als de standaardafwijking van het gewicht kleiner is dan dat de onderzoekers veronderstelden, dan is de power met 407 kinderen kleiner dan 90%.
- D. Als de onderzoekers hadden gekozen voor een power van 80% dan zou met 407 kinderen een groter verschil in gewicht kunnen worden aangetoond.

Voor een kleiner verschil heb je meer waarnemingen nodig. Alternatief A dus onjuist.

Het aantal van 407 kinderen is het minimaal aantal voor een power van 90%. Heb je meer kinderen in je onderzoek dan wordt de power groter bij hetzelfde verschil.

Alternatief B is dus juist. Als de spreiding kleiner wordt heb je minder kinderen nodig voor dezelfde power dus alternatief C is onjuist, de power wordt groter.

Voor een lagere power heb je minder kinderen nodig en voor een groter verschil heb je dan nog minder kinderen nodig, dus alternatief D is niet juist.

Onderstaande vragen hebben betrekking op het artikel:

'Probioticaprofylaxe bij voorspeld ernstige acute pancreatitis: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial' (Besselink et al., NTVG, 2008; 152, p.685-696).

Je kunt dit artikel achteraan deze toets vinden.

VRAAG 25

De primaire uitkomstmaat van de studie was het optreden van infectieuze complicaties gedurende de ziekenhuisopname en de 90 dagen durende follow-up. De mogelijke infectieuze complicaties waren geïnfecteerde necrose, bacteriëmie, pneumonie, urosepsis of geïnfecteerde ascites. Wat voor type variabele is deze uitkomstmaat zeker **NIET**?

- A. continu
- B. ordinaal
- C. discrete
- D. dichotoom

Het gaat hier om een categorale variabele met 2 (wel of geen complicatie) of 5 (type van complicatie) en die is dus zeker niet continu. Alternatief A is juist.

VRAAG 26

Hoe kunnen de uitkomsten van de primaire uitkomstmaat het beste grafisch weer gegeven worden?

- A. scatterplot
- B. boxplot
- C. staafdiagram
- D. histogram

Het gaat hier om een categorale variabele met 2 (wel of geen complicatie) of 5 (type van complicatie). Een categorale variabele kan je het beste weergeven in een staafdiagram. Alternatief C is dus juist. Boxplot en histogram zijn meer geschikt bij continue data en scatterplot als je 2 continue variabelen tegen elkaar uit wil zetten.

VRAAG 27

In tabel 2 worden de demografische en klinische kenmerken van onder andere de placebo groep weergegeven. Welke van onderstaande kenmerken is waarschijnlijk het minst scheef verdeeld?

- A. tijd tussen symptomen en opname
- B. tijd tussen opname en eerste gift
- C. tijd tussen opname en enterale voeding
- D. 'CT severity index'

In de tabel zijn de onder andere de mediaan met minimum en maximum gegeven. Alleen bij "tijd tussen opname en eerste gift" zie je dat de mediaan redelijk in het midden van het minimum en maximum ligt en dus waarschijnlijk het minst scheef verdeeld is. Bij de andere 3 zie je toch dat de mediaan meer naar het minimum ligt wat een indicatie kan zijn dat de verdeling rechts scheef is.

VRAAG 28

In tabel 3 van het artikel worden de primaire en secundaire uitkomsten weergegeven. De sterfte bedroeg 16% in de probiotica groep (24 van de 152 patiënten) en 6% in de placebo groep (9 van de 144 patiënten). Geef het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in risico op sterfte.

- A. (2.96; 17.04)
- B. (3.00; 17.00)
- C. (6.58; 13.42)
- D. (1.2; 5.3)

$p_1 = 16\%$ en $p_2 = 6\%$ dus het 95% betrouwbaarheidsinterval is $(16-6) \pm 1.96 \cdot \sqrt{(16 \cdot 84/152 + 6 \cdot 94/144)}$
→ (3.00;17.00). Alternatief B is juist.

Alternatief C is gebaseerd het betrouwbaarheidsinterval voor 1 kans (nl 10%).

Alternatief A is gebaseerd op een kritieke waarde uit de t-tabel 1.972 ipv 1.96

Alternatief D is het interval van de RR zoals gegeven in het artikel.

VRAAG 29

In tabel 1 zijn de demografische en klinische kenmerken weergegeven van alle patiënten in beide onderzoeksgroepen. Als we veronderstellen dat de variantie in de populatie gelijk is aan de gevonden variantie in de steekproef, hoe groot is de kans dat een willekeurige patiënt uit de placebogroep een APACHE II score heeft van meer dan 9.5?

- A. $0.002 < \text{kans} < 0.0015$
- B. $0.004 < \text{kans} < 0.002$
- C. $0.382 < \text{kans} < 0.4205$
- D. $0.764 < \text{kans} < 0.841$

Gevraagd wordt $P(\text{APACHE II} > 9.5) = P(Z > (9.5-8.4)/4.5) = P(Z > 0.244)$. De tweezijdige kans ligt dan tussen 0.764 en 0.841. De eenzijdige p-waarde ligt dan tussen 0.382 en 0.4205. Juiste alternatief is dus C.

Alternatieven A en B zijn een en tweezijdige kans gebaseerd op de SEM ipv SD.

VRAAG 30

Beschouw de volgende twee beweringen:

Bewering 1:

De onderzoekers hadden de vraagstelling van het onderzoek ook kunnen beantwoorden met een cross-over studie-opzet

Bewering 2:

Indien de onderzoekers alleen probiotica hadden toegediend aan de patiënten zonder ook een placebogroep te bestuderen was het niet mogelijk geweest het farmacologisch effect van de probiotica te evalueren.

- A. Bewering 1 is juist, bewering 2 is onjuist
- B. Bewering 1 is onjuist , bewering 2 is juist
- C. Beweringen 1 en 2 zijn juist
- D. Beweringen 1 en 2 zijn onjuist

Antwoord B is het juiste antwoord. Een cross-over studie is hier niet mogelijk door de vermoedelijk lange en oncontroleerbare wash-out periode, stelling 1 is dus onjuist. Stelling 2 is juist.

VRAAG 31

Beschouw de volgende twee beweringen:

Bewering 1:

In het onderzoek was geen sprake van selectiebias door loss-to-follow up.

Bewering 2:

De secundaire uitkomstmaten werden in deze studie apart genoemd omdat de sample size berekening (ter bepaling van het aantal benodigde patiënten voor deze studie) mede hierop is gebaseerd.

- A. Bewering 1 is juist, bewering 2 is onjuist
- B. Bewering 1 is onjuist , bewering 2 is juist
- C. Beweringen 1 en 2 zijn juist
- D. Beweringen 1 en 2 zijn onjuist

A is het juiste antwoord. Er was geen loss-to-follow up, dus stelling 1 is juist. Stelling 2 is onjuist, de secundaire uitkomstmaten zijn van belang omdat de primaire uitkomsten geen significant verschil geven.

VRAAG 32

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

- A. Figuur 1
- B. Tabel 2
- C. Tabel 3
- D. Tabel 4

Antwoord B is hier correct.