

ALGEMENE Opmerkingen

1. Deze toets bestaat uit 32 meerkeuzevragen, waarvan steeds 1 antwoord goed is.
2. Vul op het antwoordformulier je naam, studentnummer en datum in. Vul ook het versienummer van de toets in.
3. Kruis eerst de juiste antwoorden in deze toets aan, en pas op het einde de juiste antwoorden op het antwoordformulier.
4. Lees voor het invullen van het antwoordformulier de aanwijzingen aan de linker bovenkant van het antwoordformulier.
5. De vragen 24 t/m 32 hebben betrekking op het artikel 'Betere klinische effecten op carpale-tunnelsyndroom van operatie dan van spalkbehandeling: resultaten van een gerandomiseerd klinisch onderzoek' (Gerritsen et al., NTVG, 2002; 146(45), p. 2153-2156).
6. Fraude wordt bestraft.
7. Succes!

GEBRUIK VAN TABELLEN

Als in één van de tabellen achter in 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, kies dan het dichtstbijzijnde getal

Vraag 1.

Welke voorwaarde geldt niet bij een ongepaarde twee-steekproeven t-toets

- A. De varianties zijn gelijk
- B. De data zijn in beide steekproeven normaal verdeeld
- C. De waarnemingen zijn onderling onafhankelijk
- D. Beide steekproeven hebben evenveel waarnemingen.

Vraag 2.

Morley et al. (2003) hebben gekeken naar de effectiviteit van een dagelijkse dosis orale methadon bij 22 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 20 mg methadon. De gemiddelde maximale pijn was 64.35 mm met een standaarddeviatie van 22.88 mm. Als we veronderstellen dat de variantie in de populatie gelijk is aan de steekproef variantie, hoe groot is de kans dat een patiënt na de behandeling met methadon een VAS score heeft van meer dan 70 mm?

- A. $0.115 < p < 0.136$
- B. $0.230 < p < 0.271$
- C. $0.382 < p < 0.421$ ←
- D. $0.764 < p < 0.841$

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma} = \frac{70 - 64,35}{22,88} \quad \begin{array}{l} n=22 \\ \text{gem. } 64,35 \text{ mm} \\ \text{sd } 22,88 \text{ mm} \end{array}$$

$$z = 0,25 < \begin{array}{l} 0,041 \\ 0,764 \end{array}$$

Vraag 3

Welke van de volgende stellingen is juist? ~~juist?~~ ~~onjuist~~

- A. Onderzoek bij kinderen is alleen toegestaan als dat de proefpersoon zelf ten goede kan komen.
- B. Als een 17-jarige student deelneemt aan geneesmiddelenonderzoek moeten ook zijn ouders schriftelijk toestemming geven.
- C. Toestemming om mee te doen aan geneesmiddelenonderzoek is niet noodzakelijk bij onderzoek bij gezonde vrijwilligers.
- D. Placebo-gecontroleerd onderzoek is niet toegestaan wanneer er een bewezen effectieve behandeling is.

Vraag 4.

In het onderzoek van Morley et al. (2003) kreeg niet alleen een groep patiënten 5 dagen lang een dosis methadon toegevoegd maar kreeg een andere groep patiënten 5 dagen lang een placebo toegediend. De onderzoekers willen weten of de pijn intensiteit bij methadon kleiner is dan de pijn intensiteit bij placebo. Welke hypothesen willen de onderzoekers gaan toetsen?

- A. $H_0: \mu_{\text{placebo}} = \mu_{\text{methadon}}$ en $H_1: \mu_{\text{placebo}} \neq \mu_{\text{methadon}}$
- B. $H_0: \mu_{\text{placebo}} \geq \mu_{\text{methadon}}$ en $H_1: \mu_{\text{placebo}} < \mu_{\text{methadon}}$
- C. $H_0: \mu_{\text{placebo}} \leq \mu_{\text{methadon}}$ en $H_1: \mu_{\text{placebo}} > \mu_{\text{methadon}}$ ←
- D. $H_0: \mu_{\text{placebo}} \neq \mu_{\text{methadon}}$ en $H_1: \mu_{\text{placebo}} = \mu_{\text{methadon}}$

Vraag 5.

Wanneer de nulhypothese wordt verworpen met $\alpha = 0.05$ dan is de kans op een type II fout:

- A. 0
- B. 0.05
- C. tussen de 0.05 en 0.95
- D. 0.95

Vraag 6.

Het fundamentele verschil tussen de z-toets en de t-toets voor een populatie gemiddelde is

- A. alleen de z-toets veronderstelt dat de populatie normaal verdeeld is
- B. de z-toets is een tweezijdig toets terwijl de t-toets éézijdig is
- C. alleen de t-toets heeft meer onderscheidingsvermogen bij grotere steekproeven
- D. alleen de z-toets veronderstelt dat de variantie in de populatie bekend is

Vraag 7.

In het gezaghebbende tijdschrift de New England Journal of Medicine stond recent de volgende tekst: "Het nieuwe veelbelovende geneesmiddel X werd in een gerandomiseerd onderzoek bij 200 patiënten met hoge bloeddruk vergeleken met een bekende bloeddrukverlager." Wat voor type onderzoek betrof dit?

- A. fase I
- B. fase II ←
- C. fase III
- D. fase IV

Vraag 8.

Welke bewering over een histogram is **JUIST**?

- A. Een histogram kan worden gebruikt voor het weergeven van categorale data
- B. Een histogram is vergelijkbaar met een staafdiagram maar dan zonder tussenruimtes tussen de staven
- C. Een histogram kan worden gebruikt om een frequentie of een relatieve frequentie verdeling van een willekeurige variabele weer te geven.
- D. Een histogram is diagram van aaneengesloten staven, waarbij de hoogte van elke staaf onafhankelijk is van de verschillende breedtes van de staven.

Vraag 9.

Een arts heeft twee verschillende apparaten gebruikt om bij 28 patiënten de bloedsuikerspiegel te meten. Elke patiënt werd 2 keer gemeten, de eerste keer met meter-A, de tweede keer met meter-B. De resultaten (mmol/L, gemiddelde \pm S.D.) waren de volgende: $6,6 \pm 0,20$ (meter-A) en $6,8 \pm 0,38$ (meter-B). Welk van de volgende uitspraken (A t/m D) is onjuist?

- A. De betrouwbaarheid (validiteit) van de metingen met meter-A is groter dan die van de metingen met meter-B.
- B. 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.
- 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 meting het beste overeenkomt met de daadwerkelijke bloeddruk in de patiënten populatie.

$$A: 6,6 \pm 1,96 \cdot \frac{0,20}{\sqrt{28}} = [6,53; 6,67]_{0,14} \quad 3$$
$$B = 6,8 \pm 1,96 \cdot \frac{0,38}{\sqrt{28}} = [6,66; 6,94]_{0,20}$$

$A = 425,030$ $B = 0,072$

Vraag 10.

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. De uitkomstvariabele is een maat voor de slaperigheid.

| | | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Antihistamine | 31.25 | 26.63 | 24.87 | 28.75 | 28.63 | 30.63 | 24.00 | 30.12 | 25.13 |
| Placebo | 33.12 | 26.00 | 26.13 | 29.63 | 28.37 | 31.25 | 25.50 | 28.50 | 27.00 |

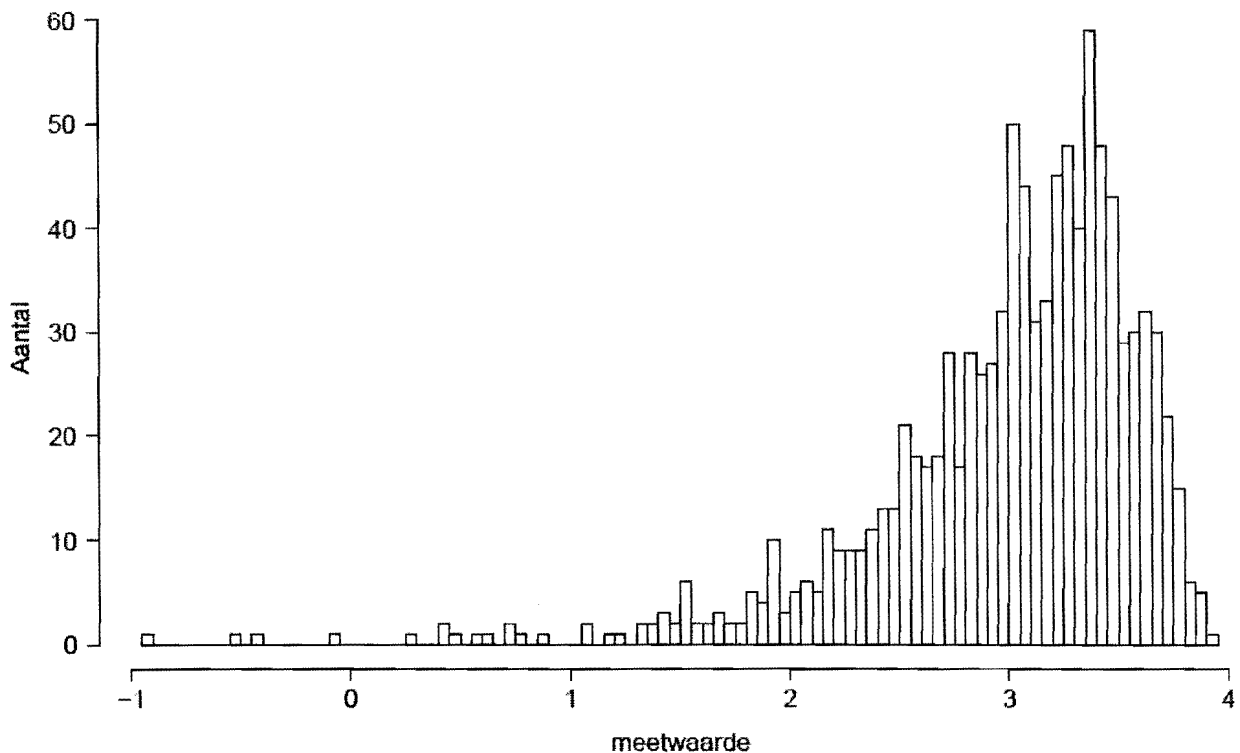
Als de onderzoekers willen gaan onderzoeken of er een verschil is in de gemiddelde mate van slaperigheid tussen het geneesmiddel antihistamine en het placebo geneesmiddel, welke toets kunnen ze het beste gebruiken?

- A. een gepaarde t-toets
- B. een ongepaarde t-toets
- C. een chi-kwadraat toets zonder continuïteits correctie
- D. een chi-kwadraat toets met continuïteits correctie

Vraag 11.

Stel dat een populatieverdeling niet symmetrisch is, maar links scheef:

Histogram van een linksscheve populatieverdeling



Uit deze verdeling worden 10000 steekproeven met steekproefgrootte 100 getrokken. Van iedere steekproef wordt het gemiddelde bepaald. Hoe ziet dan de verdeling van de deze 10000 steekproefgemiddelden eruit?

- A. Normaal verdeeld.
- B. Links scheef verdeeld.
- C. Rechts scheef verdeeld.
- D. t-verdeeld.

Vraag 12.

Welke van de volgende criteria wordt door een METC niet meegenomen is de toetsing van de toelaatbaarheid van een patiëntenstudie?

- A. Of het belang van het onderzoek in verhouding staat met het risico voor de proefpersoon
- B. Of er geen eenvoudiger of minder belastende alternatieven zijn
- C. Of het onderzoek voldoet aan de wetenschappelijke eisen voor onderzoek
- D. Of het onderzoek placebo-gecontroleerd is

De vragen 13 en 14 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende resultaten.

De Propatria-studie was een dubbelblinde placebo-gecontroleerde clinical trial waarin het toedienen van placebo bij ernstige alvlesklierontstekingen vergeleken werd met de toediening van probiotica. Eén van de secundaire uitkomstvariabelen was sterfte.

Bij een tussentijdse analyse waren 14 van de 94 patiënten, die probiotica hadden gekregen, overleden; van de 90 patiënten die placebo kregen waren 6 overleden. Deze data is geanalyseerd mbv van SPSS.

overleden * behandeling Crosstabulation

| | | Behandeling | | Total | |
|-----------|-----|----------------------|------------|--------|--------|
| | | Placebo | probiotica | | |
| Overleden | ja | Count | 6 | 14 | 20 |
| | | % within behandeling | 6,7% | 14,9% | 10,9% |
| | nee | Count | 84 | 80 | 164 |
| | | % within behandeling | 93,3% | 85,1% | 89,1% |
| Total | | Count | 90 | 94 | 184 |
| | | % within behandeling | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 3,212 ^a | 1 | ,073 | | |
| Continuity Correction ^b | 2,419 | 1 | ,120 | | |
| Likelihood Ratio | 3,302 | 1 | ,069 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,097 | ,059 |
| Linear-by-Linear Association | 3,195 | 1 | ,074 | | |
| N of Valid Cases | 184 | | | | |

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.78.

b. Computed only for a 2x2 table

Vraag 13.

Bepaal het 68% betrouwbaarheidsinterval voor de percentage sterfte bij de probiotica behandeling.

- A. [7.7%; 22.1%]
- B. [11.2%; 18.6%]
- C. [77.9%; 92.3%]
- D. [81.4%; 88.8%]

$$\mu - \sigma \quad \text{en} \quad \mu + \sigma$$

$$41,9\% \pm \sqrt{\frac{0,105 \cdot (1 - 0,105)}{94}}$$

Vraag 14.

Wat is de juiste overschrijdingskans als je de nulhypothese wilt gaan toetsen dat er geen verschil in proportie sterfte is tussen de probiotica behandeling en de placebo behandeling?

- A. 0.059
- B. 0.073
- C. 0.097
- D. 0.120

Vraag 15.

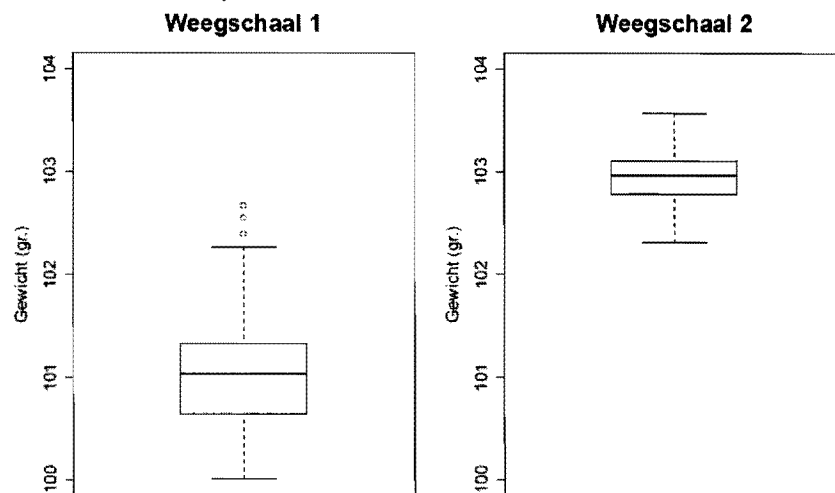
Welk van de volgende stellingen is waar?

- A. Geneesmiddelontwikkeling duurt korter dan geneesmiddelontdekking.
- B. Het zoeken naar geneesmiddelen in planten is niet rationeel.
- C. Sinds 1930 weten we hoe de meeste van de receptoren voor geneesmiddelen er uit zien.
- D. We weten van de meeste geneesmiddelen wat hun receptor is.

De vragen 16 en 17 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende resultaten.

Vraag 16.

Hieronder staan boxplots van herhaalde gewichtsmetingen van dezelfde batch van 200 paracetamol tabletten (van 500 mg), gedaan met twee mechanische weegschalen. Het werkelijke gewicht van de batch is 100 gram.



Welke uitspraak is juist?

- A. Weegschaal 1 meet zuiverder en preciezer dan weegschaal 2.
- B. Weegschaal 1 meet minder zuiver, maar preciezer dan weegschaal 2.
- C. Weegschaal 1 meet zuiverder, maar minder precies dan weegschaal 2.
- D. Weegschaal 2 meet preciezer en zuiverder dan weegschaal 1.

Vraag 17.

Als we willen gaan toetsen dat bij iedere meting beide weegschalen hetzelfde gewicht aangeven, welke van de onderstaande toetsen, indien toepasbaar, mag dan niet statistisch significant zijn?

- A. $H_0: \rho = 0$ $H_1: \rho \neq 0$
- B. $H_0: \beta = 0$ $H_1: \beta \neq 0$
- C. $H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$ $H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$
- D. $H_0: \pi_1 - \pi_2 = 0$ $H_1: \pi_1 - \pi_2 \neq 0$

Vraag 18.

Op het moment dat ze voor het eerst op de markt komen schiet kennis over hun werkzaamheid vaak nog tekort. Dit wordt veroorzaakt door

- A. Te kleine groepen in Randomised Clinical Trials
- B. Verschil tussen de populatie die meedoet aan Randomized Clinical Trials en die in de klinische praktijk
- C. Nadruk op veiligheidsonderzoek in fase I-III trials
- D. Geslotenheid van de farmaceutische industrie

De vragen 19 t/m 21 hebben betrekking op het volgende onderzoek met bijbehorende resultaten.

Standaardoplossingen van fluoresceïne werden geanalyseerd met een fluorescentiespectrometer. Voor verschillende concentraties leverde dit de volgende resultaten

| | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| X | Concentratie (pg/ml) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
| Y | Intensiteit | 2.1 | 5.0 | 9.0 | 13.0 | 16.9 | 20.9 | 24.7 |
| | | | 5.4 | 9.7 | | 17.3 | 21.0 | |
| | | | 4.9 | | | | 20.0 | |

Verder is de covariantie tussen de concentratie en de intensiteit gelijk aan 29.4167. Met SPSS zijn ook verschillende analyses uitgevoerd:

Analyse 1

Descriptive Statistics

| | Mean | Std. Deviation | N | |
|---|--------------|----------------|---------|----|
| Y | Intensiteit | 13,069 | 7,5222 | 13 |
| X | Concentratie | 6,0000 | 3,91578 | 13 |

Analyse 2

Coefficients^a

| Model | Unstandardized Coefficients | | Standardized Coefficients | T | Sig. |
|--------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | B | Std. Error | Beta | | |
| (Constant) | 1,558 | ,210 | | 7,410 | ,000 |
| Concentratie | 1,918 | ,030 | XXX | 64,604 | ,000 |

a. Dependent Variable: intensiteit

Analyse 3

Coefficients^a

| Model | Unstandardized Coefficients | | Standardized Coefficients | T | Sig. |
|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|
| | B | Std. Error | Beta | | |
| (Constant) | -,794 | ,120 | | -6,610 | ,000 |
| Intensiteit | ,520 | ,008 | XXX | 64,604 | ,000 |

a. Dependent Variable: concentratie

Vraag 19.

De correlatiecoëfficiënt voor de lineaire samenhang tussen concentratie en intensiteit is

$$COV_{XY} = 29,4167$$

- A. 0.3751
- B. 0.520
- C. 0.9987
- D. 1.918

$$r = \frac{COV(X, Y)}{SD_X \cdot SD_Y}$$

Vraag 20.

Als we de invloed van de concentratie op de intensiteit willen beschrijven door middel van een lineaire regressie analyse, welk lineair model krijgen we dan

- A. Intensiteit = 1.918 + 1.558 * Concentratie
- B. Intensiteit = 1.558 + 1.918 * Concentratie
- ~~C. Concentratie = -0.794 + 0.520 * Intensiteit~~
- ~~D. Concentratie = 0.520 - 0.794 * Intensiteit~~

$$\beta = \frac{COV(X, Y)}{VAR(X)} = \frac{29,4167}{15,33}$$

$$a = \frac{Y}{n} - b \cdot \frac{X}{n}$$

Vraag 21.

Wat is de kritieke waarde voor de toetsingsgrootte T bij deze regressie analyse bij een significantie nivo van 5%?

- A. 1.960
- B. 2.064
- C. 2.179
- D. 2.201

df = n - 2

$$r = 0,9987 \sqrt{\frac{(n-2)}{(1-r^2)}}$$

Vraag 22.

Welke van de volgende onderzoeksoptionen betreft een interventiestudie?

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

Vraag 23.

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. Acute toxiciteit
- D. Veiligheids Farmacologie

Onderstaande vragen hebben betrekking op het artikel:

'Betere klinische effecten op carpale-tunnelsyndroom van operatie dan van spalkbehandeling: resultaten van een gerandomiseerd klinisch onderzoek' (Gerritsen et al., NTvG, 2002; 146(45), p. 2153-2156).

Het carpale-tunnelsyndroom is een aandoening waarbij de middelste armzenuw beknedd raakt tussen handwortelbeentjes en een peesblad aan de binnenkant van de hand en pols

Vraag 24.

Een van de primaire uitkomstmaten was "de door de patiënt ervaren vermindering van de klachten gescoord op een 6-puntsschaal (van 'volledig hersteld' tot 'veel slechter')". Wat voor type variabele is deze uitkomstmaat?

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

Vraag 25.

Volgens de tabel is na 18 maanden het verschil in percentage herstel tussen operatie en spalkbehandeling geschat op 15%. (61/68 t.o.v. 59/79). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in percentage herstel is [3%; 27%]. Dit interval kan je als volgt interpreteren:

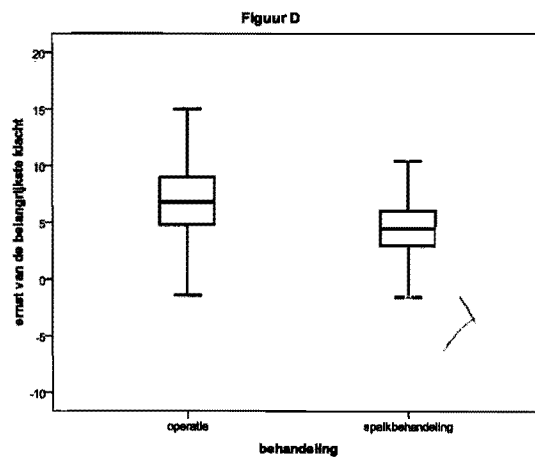
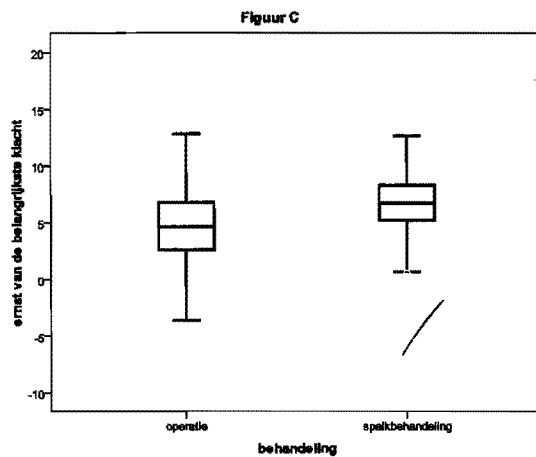
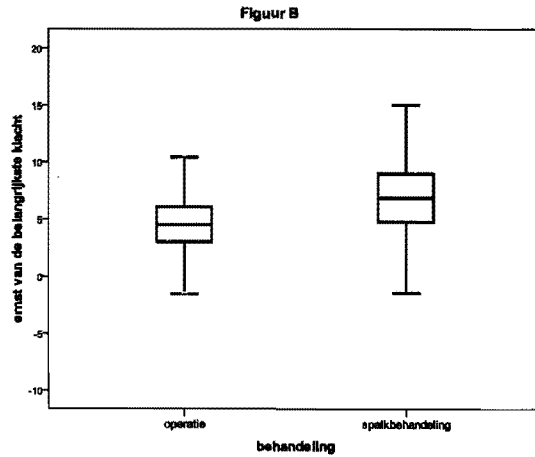
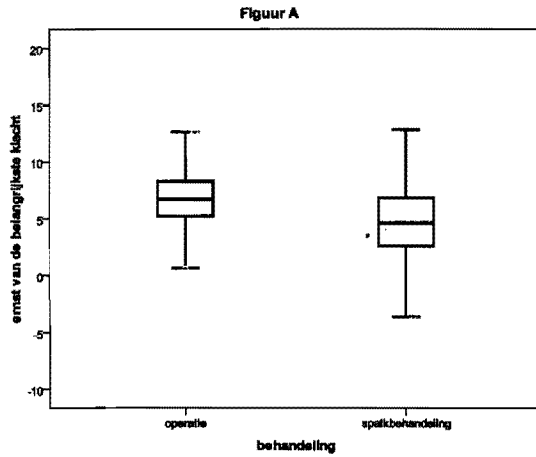
- A. Het percentage herstel bij operatie is niet significant verschillend van het percentage sterfte bij spalkbehandeling want de waarde 15% ligt tussen 3% en 27%
- B. Als we het onderzoek bij dezelfde populatie zouden herhalen, zou het verschil in percentage herstel in deze nieuwe steekproef met 95% zekerheid tussen 3% en 27% liggen.
- C. We weten met 95% zekerheid dat het interval (3%; 27%) het ware populatie verschil in percentage herstel bevat.
- D. We weten met een kans van 95% dat het verschil in percentage herstel van een al eerder behandelde CTS patiënt in de populatie tussen de 3% en 27% ligt.

Vraag 26.

Na 6 maanden is de verbetering van de ernst van de belangrijkste klacht bij de operatie gemiddeld 6.6 met een standaard deviatie van 2.4 en bij de spalkbehandeling gemiddeld 4.4 met een standaard deviatie van 3.2. Als we aannemen dat de verdeling van de verbetering van de ernst van de belangrijkste klacht perfect normaal verdeeld is, welke van onderstaande figuren is de beste weergave van de data?

6,6 sd 2,4

4,4 3,2



- A. Figuur A (links boven)
- B. Figuur B (rechts boven)
- C. Figuur C (links onder)
- D. Figuur D (rechts onder)

Vraag 27.

In de eerste zin van het artikel wordt gesteld dat "In Nederland is de prevalentie van elektrofysiologisch bevestigd CTS 0.6% bij mannen en 9.2% bij vrouwen." Als je in een onderzoek dit verschil zou willen aantonen met een significantie nivo van 5% en een power van 90%, hoeveel mannen en vrouwen zou je dan in het onderzoek moeten betrekken?

- A. 101
- B. 133
- C. 202
- D. 266

$$\frac{21}{0,3402}$$

$$\frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p(1-p)}} = \frac{0,092 - 0,006}{\sqrt{0,049(1-0,049)}}$$

Vraag 28.

In de samenvatting van het artikel wordt vermeld dat 21 van de 33 mannen (64%) een operatie ondergaan en bij de vrouwen 66 van de 143 (46%). Twee jonge onderzoekers, Scott en Chang, voeren een discussie of dit verschil niet van invloed zou kunnen zijn op het resultaat van het onderzoek. Afzonderlijk van elkaar, besluiten ze om eerst te gaan onderzoeken of het verschil in prevalentie wel

$p > 0,05$
Chang

$p > 0,01$
Scott

statistisch significant is. Chang kiest voor een type I fout van 5% (95% betrouwbaarheid), maar omdat Scott een mogelijk verschil in prevalentie niet van belang vindt kiest hij voor een type I fout van 1% (99% betrouwbaarheid). Welke bewering is ONJUIST?

- ?
- A. De kritieke waarde voor de toetsingsgrootte is bij Scott hoger dan bij Chang
 - B. Het betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in prevalentie is bij Scott breder dan bij Chang
 - C. De overschrijdingskans (β -waarde) behorende bij de toetsingsgrootte is bij Scott kleiner dan bij Chang
 - D. Het onderscheidingsvermogen (power) van de toets is bij Scott kleiner dan bij Chang

Vraag 29.

Geef aan welke beschrijving het beste het domein, de determinant en het eindpunt weergeven.

- A. Domein: de deelnemende neurologen
Determinant: de leeftijd
Eindpunt: Ervaren herstel
- B. Domein: de 13 ziekenhuizen waarin het onderzoek plaatsvond
Determinant: het geslacht
Eindpunt: ernst van de klachten
- C. Domein: patiënten met CTS
Determinant: de leeftijd
Eindpunt: wakker worden door de klachten
- D. Domein: patiënten met CTS
Determinant: spalkbehandeling versus open operatie
Eindpunt: ervaren herstel

Vraag 30

Het onderzoek is ongeblindeerd uitgevoerd. Geef aan in hoeverre u denkt dat dit de uitkomst van de studie kan beïnvloeden en zo ja over welke beïnvloeding maakt u zich het meeste zorgen

- A. Geen invloed
- B. Subjectiviteit van het scoren van de eindpunten door de onderzoeker
- C. Subjectiviteit van het scoren van de eindpunten door de patiënten
- D. Subjectiviteit van het scoren van de eindpunten door de patiënten en in gelijke mate door de onderzoekers

Vraag 31

Geef aan welk antwoord het beste de studieopzet van de studie weergeeft

- A. Een gerandomiseerde cross over studie
- B. Een gerandomiseerde parallele studie
- C. Een fase 1 studie
- D. Een preklinische studie

Vraag 32.

De randomisatie in de studie had het volgende doel

- A. Trachten de twee groepen prognostisch vergelijkbaar te maken
- B. Informatiebias voorkomen
- C. Er voor zorgen dat de twee groepen prognostisch vergelijkbaar zijn
- D. De twee groepen voor wat betreft het aantal patiënten vrijwel gelijk maken