

Casus behorende bij de vragen 1 t/m 25

De ziekte van Lyme wordt veroorzaakt door de bacterie Borrelia burgdorferi. De besmetting wordt veroorzaakt door een beet van een besmette teek. Er zijn meerdere problemen rond deze ziekte. Zo is het stellen van de diagnose geen vanzelfsprekendheid. De op dit moment gebruikte behandeling (antibiotica) is vaak effectief maar lang niet altijd. En dan is er ook nog chronische Lyme; een verzameling van ziektebeelden die aan Lyme of de behandeling van Lyme worden toegeschreven.

Op de website tekenradar.nl wordt bijgehouden hoeveel tekenbeten er in Nederland geweest (of althans aangemeld) zijn geweest en of zo'n tekenbeek heeft geleid tot Erythema migrans (een rode ring/vlek die steeds groter wordt; de aanwezigheid hiervan is een duidelijke indicatie dat een besmetting met een Borrelia bacterie heeft plaatsgevonden). Er kunnen aanmeldingen worden gedaan door patiënten zelf maar ook huisartsen kunnen na dat besproken te hebben met hun patiënt, patiënten aanmelden.

Een onderzoekster gaat van de laatste 100 meldingen van Erythema migrans na of deze betrekking hadden op een mannelijke of een vrouwelijke patiënt. Het bleek dat er 35 meldingen betrekking hadden op een vrouw en 65 meldingen op man.

Alle vragen van de toets horen bij elkaar. Aanvullingen op de casus zijn cursief in de tekst gegeven.

Vraag 1

De onderzoekster wil toetsen of er meer mannen dan vrouwen aangemeld zijn. Van welke toets moet ze dan gebruik maken?

1. De toets voor één proportie.
2. De toets voor twee proporties.
3. De toets voor één gemiddelde.
4. De toets voor twee gemiddeldes.

Er komt uit de toets dat er significant meer mannen aangemeld zijn dan vrouwen.

Vraag 2

Stel dat aangenomen kan worden dat deze laatste 100 meldingen een goed beeld geven van alle gevallen van Erythema migrans die optreden.

Welke conclusie wordt dan door de data ondersteund?

1. Mannen worden vaker door teken gebeten dan vrouwen.
2. Mannen worden na een tekenbeet sneller besmet dan vrouwen.
3. Mannen hebben vaker Erythema migrans dan vrouwen.

De onderzoekster splitst deze groep van 100 verder op. Ze gaat na of de personen gemiddeld minder of meer dan 10 uur per dag in de buitenlucht aanwezig zijn. In Nederland zijn vrijwel alleen personen die voor hun werk de hele dag buiten zijn, gemiddeld meer dan 10 uur per dag buiten; dit is een zeer kleine groep van de bevolking. In Tabel 1 staan de resultaten weergegeven.

Tabel 1:

Geslacht \ Buiten	Minder dan 10 uur	Meer dan 10 uur	Totaal
Man	25	40	65
Vrouw	25	10	35
Totaal	50	50	100

Vraag 3

Zie Tabel 1: Hoe heet zo'n tabel?

1. Een correlatietabel
2. Een frequentietabel
3. Een kruistabel
4. Een modustabel

Vraag 4

Op welke manier kan getoetst worden of er een verband is tussen geslacht en of een persoon meer dan 10 uur buiten is?

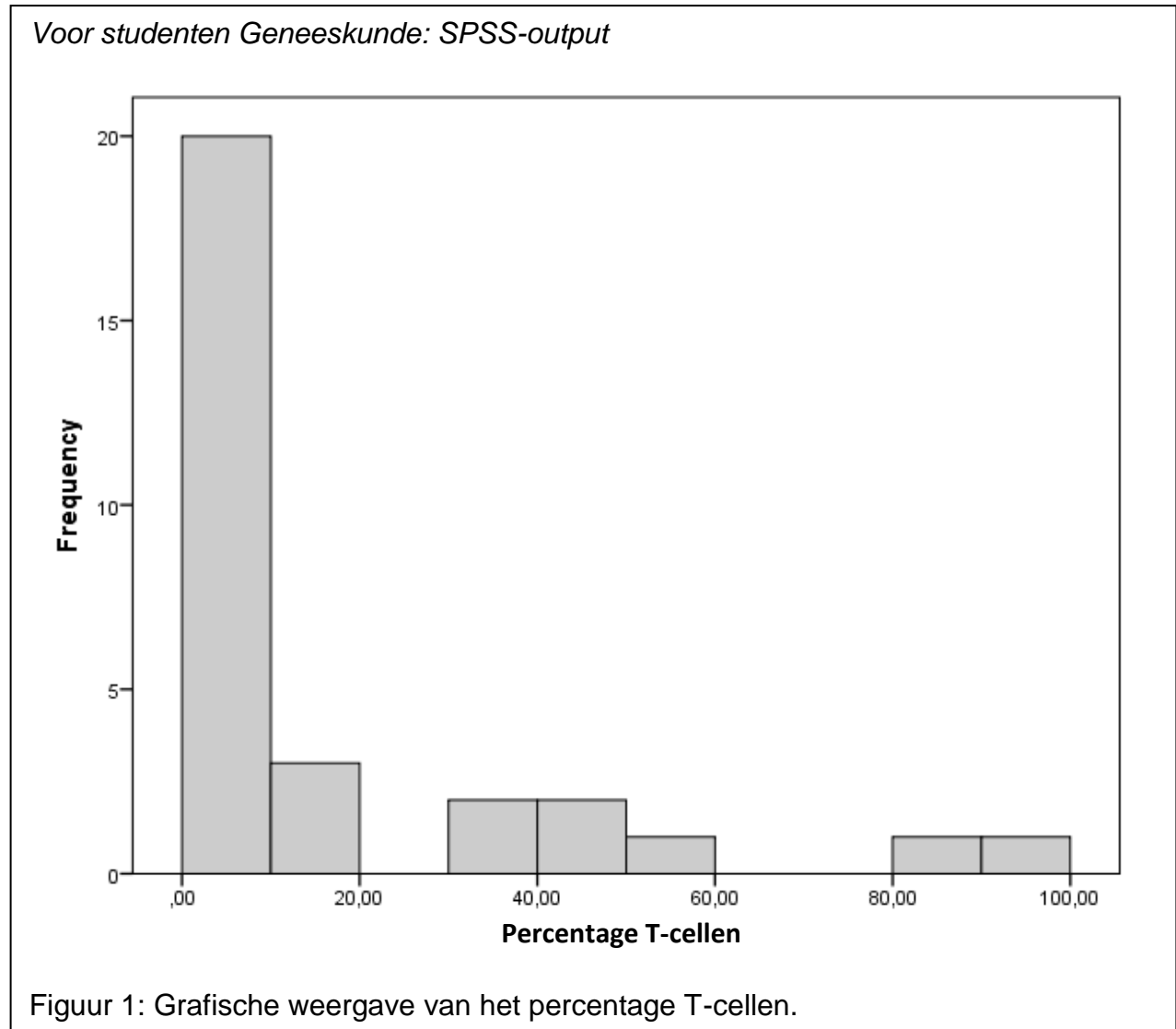
1. Met een chi-kwadraat toets.
2. Met een gepaarde t-toets.
3. Met een McNemar-toets.
4. Met een t-toets voor twee gemiddelden.

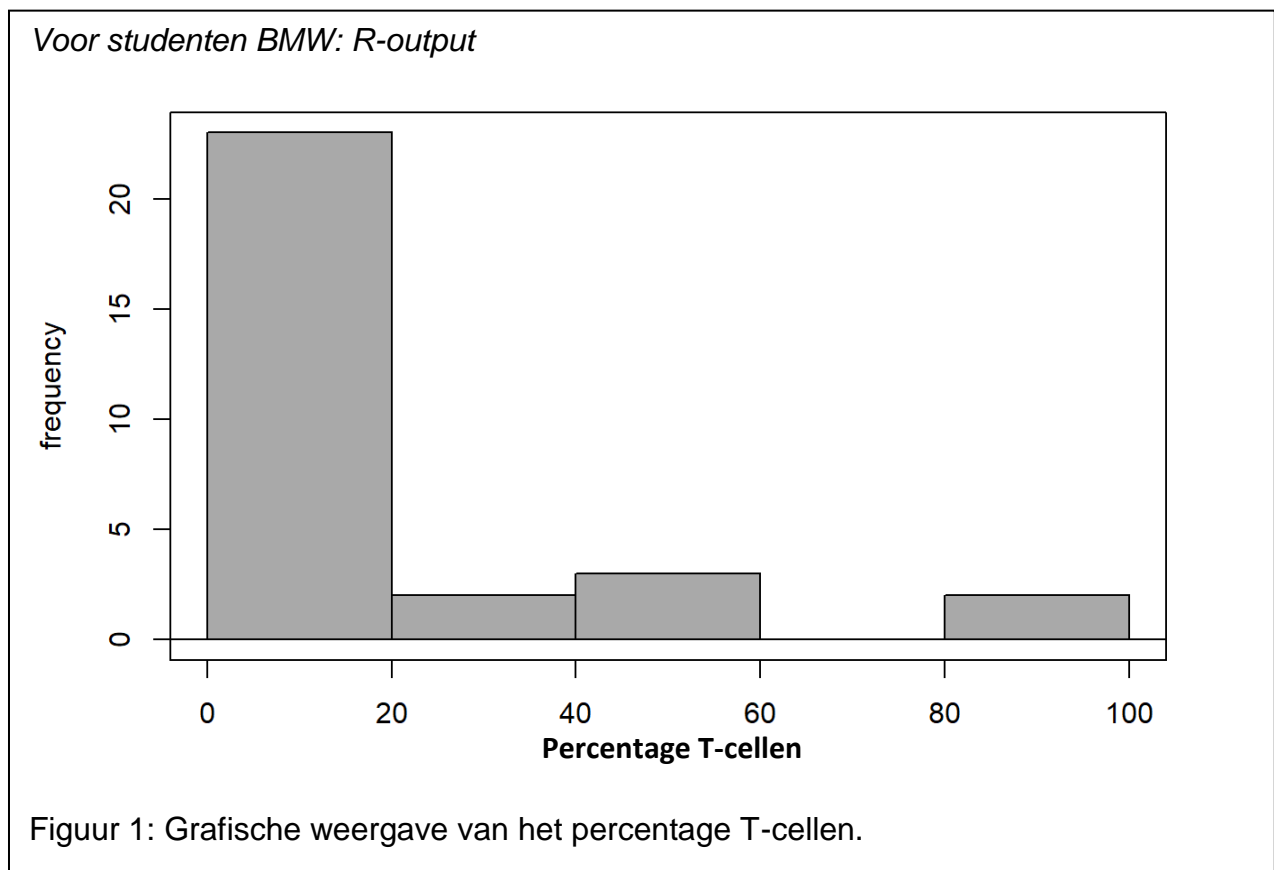
Vraag 5

Welke conclusie is te trekken op basis van Tabel 1 en de bijbehorende inleidende tekst?

1. Er is een interactie tussen Erythema migrans, geslacht en meer dan 10 uur buiten zijn.
2. Geslacht is een risicofactor voor Erythema migrans.
3. In Nederland zijn mannen vaker meer dan 10 uur buiten dan vrouwen.
4. Meer dan 10 uur buiten zijn, is een risicofactor voor Erythema migrans.

Van deze 100 personen werden 30 uitgenodigd om mee te doen aan een onderzoek naar de diagnostische waarde van een nieuwe cellulaire test voor de aanwezigheid van een *Borrelia* besmetting. Bij deze test wordt in het bloed gekeken naar de aanwezige hoeveelheid T-cellen die specifiek gericht zijn tegen de *Borrelia* bacterie. In Figuur 1 staat de output van een grafische weergave van uitslagen van deze 30 deelnemers.





Vraag 6

Zie Figuur 1: Hoe heet zo'n figuur?

1. Een box plot.
2. Een histogram.
3. Een scatterplot (strooidiagram).
4. Een staafdiagram.

Vraag 7

De verdeling van het percentage T-cellen is ...

1. bimodaal.
2. symmetrisch.
3. linksscheef.
4. rechtsscheef.

Vraag 8

De onderzoekster heeft de groepen vergeleken waarbij het aantal T-cellen is weergegeven in percentages van de maximale gemeten waarde in de groep (zie Figuur 1). Wat zou er veranderen als ze in plaats daarvan de analyse had uitgevoerd met de gemeten aantallen T-cellen?

Wanneer groepen vergeleken worden, zullen ...

1. de p-waardes niet veranderen, maar de betrouwbaarheidsintervallen wel.
2. de p-waardes wel veranderen, maar de betrouwbaarheidsintervallen niet.
3. zowel p-waardes als betrouwbaarheidsintervallen veranderen.
4. zowel p-waardes als betrouwbaarheidsintervallen niet veranderen.

De onderzoekster besluit een logtransformatie toe te passen op dit aantal T-cellen. Bovendien verzamelt ze ook bloed bij 30 personen die nog nooit met de Borrelia bacterie in aanraking zijn geweest (de "gezonden"). Ook bij deze personen wordt het aantal T-cellen bepaald en getransformeerd. Vervolgens voert ze een toets uit om na te gaan of er verschil zit tussen de gemiddelde loggetransformeerde aantallen T-cellen tussen de patiënten en de gezonden:

Voor studenten Geneeskunde: SPSS-output

		Group Statistics				Std. Error	
	groep	N	Mean	Std. Deviation	Mean		
LogAantalTcellen	patient	30	1,3574	1,81935	,33217		
	gezond	30	-1,4148	2,22256	,40578		

		Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
LogAantalTcellen	Equal variances assumed	5,287	58	,000	2,77224	,52440	1,72255	3,82194

Voor studenten BMW: R-output

```

                mean      sd LogAantalTcellen:n
patient  1.357415 1.819345                30
gezond  -1.414828 2.222562                30

      Two Sample t-test

data:  LogAantalTcellen by groep
t = 5.2865, df = 58, p-value = 0.000001973
alternative hypothesis: true difference in means is not equal
95 percent confidence interval:
 1.722546 3.821940
sample estimates:
mean in group patient  mean in group gezond
          1.357415          -1.414828

```

Vraag 9

Is er sprake van een significant verschil in gemiddelde loggetransformeerde aantallen T-cellen tussen de groepen?

1. Ja, want de p-waarde is kleiner dan 0,0005.
2. Nee, want de p-waarde is kleiner dan 0,005.
3. Ja, want de p-waarde is groter dan 0,0005.
4. Nee, want de p-waarde is groter dan 0,0005.

Het verschil tussen de twee gemiddeldes van de loggetransformeerde aantallen is ongeveer 2,77.

Vraag 10

Hoe moet het verschil tussen de aantallen T-cellen geïnterpreteerd worden?

1. Het gemiddelde aantal T-cellen in de patiëntgroep is 2,77 eenheden groter dan het gemiddelde aantal T-cellen in de gezonden-groep.
2. Het gemiddelde aantal T-cellen in de patiëntgroep is $e^{2.77} \approx 16$ maal groter dan het gemiddelde aantal T-cellen in de gezonden-groep.
3. Het geometrisch gemiddelde van het aantal T-cellen in de patiëntgroep is 2,77 maal groter dan het geometrisch gemiddelde van het aantal T-cellen in de gezonden-groep.
4. Het geometrisch gemiddelde van het aantal T-cellen in de patiëntgroep is $e^{2.77} \approx 16$ maal groter dan het geometrisch gemiddelde van het aantal T-cellen in de gezonden-groep.

Het grootste probleem bij de test is dat de T-cellen mogelijk aanwezig kunnen blijven wanneer er in het verleden contact is geweest met de *Borrelia* bacterie. Daarom verzamelt de onderzoekster ook bloed bij 30 ex-patiënten; personen bij wie in het verleden Lyme is geconstateerd, maar die nu geen ziekte van Lyme hebben. Ook bij deze patiënten is het aantal T-cellen bepaald en loggetransformeerd. Vervolgens voert ze een variantieanalyse (ANOVA) uit.

Voor studenten Geneeskunde: SPSS-output

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LogAantalTcellen

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	120,620 ^a	2	60,310	14,724	,000
Intercept	1,854	1	1,854	,453	,503
groep	120,620	2	60,310	14,724	,000
Error	356,364	87	4,096		
Total	478,839	90			
Corrected Total	476,985	89			

a. R Squared = ,253 (Adjusted R Squared = ,236)

Parameter Estimates

Dependent Variable: LogAantalTcellen

Parameter	B	Std. Error	t	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Intercept	1,357	,370	3,674	,000	,623	2,092
[groep=expatient]	-,869	,523	-1,664	,100	-1,908	,169
[groep=gezond]	-2,772	,523	-5,305	,000	-3,811	-1,734
[groep=patient]	0 ^a

a. This parameter is set to zero because it is redundant.

Voor studenten BMW: R-output

```

              Df Sum Sq Mean Sq F value    Pr(>F)
groep          2  120.6   60.31   14.72 0.00000311 ***
Residuals     87  356.4    4.10
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Call:
lm(formula = LogAantalTcellen ~ groep, data = Vraag11)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.1933 -1.4515 -0.2776  1.3519  5.2238

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value    Pr(>|t|)
(Intercept)      1.3574    0.3695   3.674 0.000413 ***
groep[T.gezond]  -2.7722    0.5226  -5.305 0.000000847 ***
groep[T.expatient] -0.8694    0.5226  -1.664 0.099774 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.024 on 87 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.2529, Adjusted R-squared:  0.2357
F-statistic: 14.72 on 2 and 87 DF,  p-value: 0.000003108

```

Vraag 11

Welke conclusie kan op basis van de analyse getrokken worden?

De variantieanalyse heeft een significant resultaat, dus de drie ...

1. populatiegemiddeldes zijn niet gelijk aan elkaar.
2. populatievarianties zijn niet gelijk aan elkaar.
3. steekproefgemiddeldes zijn niet gelijk aan elkaar.
4. steekproefvarianties zijn niet gelijk aan elkaar.

Vraag 12

Kan op basis van deze analyse gesteld worden dat er een significant verschil bestaat tussen de gemiddeldes voor de patiënten en de ex-patiënten?

Op basis van deze analyse kan ...

1. geconcludeerd worden dat de ex-patiënten een hoger gemiddelde hebben dan de patiënten maar dat dit verschil niet significant is.
2. geconcludeerd worden dat de ex-patiënten een significant hoger gemiddelde hebben dan de patiënten.
3. geconcludeerd worden dat de ex-patiënten een lager gemiddelde hebben dan de patiënten maar dat dit verschil niet significant is.
4. geconcludeerd worden dat de ex-patiënten een significant lager gemiddelde hebben dan de patiënten.
5. geen conclusie getrokken worden met betrekking tot dit verschil.

Vraag 13

Welke groep heeft het laagste steekproefgemiddelde van het gelogarithmiseerd aantal T-cellen?

1. Gezonden.
2. Ex-patiënten.
3. Patiënten.
4. Dat is niet te bepalen.

Vraag 14

Welke van onderstaande maatregelen is uitvoerbaar en zal leiden tot kleinere p-waardes?

1. Men kan een voormeting van het loggetransformeerde aantal T-cellen als covariaat in de analyse opnemen.
2. Men kan het onderzoek als een cross-over studie opzetten.
3. Men kan het onderzoek herhalen met grotere steekproeven.
4. Geen van de maatregelen zal leiden tot kleinere p-waardes.

Vraag 15

Welke van onderstaande maatregelen is uitvoerbaar en zal leiden tot grotere verschillen tussen de groepen?

1. Men kan een voormeting van het loggetransformeerde aantal T-cellen als covariaat in de analyse opnemen.
2. Men kan het onderzoek als een cross-over-studie opzetten.
3. Men kan het onderzoek herhalen met grotere steekproeven.
4. Geen van de maatregelen zal leiden tot grotere verschillen.

De onderzoekster zou ook de factor "geslacht" als onafhankelijke variabele in de ANOVA op kunnen nemen.

Vraag 16

Hoe heet het model dat ze moet toepassen?

1. Een Kruskal-Wallis model.
2. Een loglineair model
3. Een oneway ANOVA.
4. Een twoway ANOVA.

Vraag 17

De onderzoekster voert een analyse uit met zowel de factor “geslacht” als de factor “groep” **en de interactie tussen de twee**. Is het met deze analyse mogelijk om na te gaan of het verschil tussen mannen en vrouwen constant is in de drie groepen?

1. Ja
2. Nee

De behandeling van de ziekte van Lyme bestaat uit antibiotica. Er is echter een groep patiënten die na behandeling langdurig klachten, zoals vermoeidheid, gewrichtspijn en spierpijn, blijft houden. Men spreekt dan wel van chronische Lyme.

De onderzoekster wil een studie opzetten om na te gaan of een langdurige kuur met een bepaald antibioticum een geschikte behandeling voor de klachten van chronische ziekte van Lyme patiënten kan zijn.

Vraag 18

Wat zijn de meest geschikte deelnemers?

Deelnemers die ...

1. op dit moment Lyme hebben.
2. op dit moment chronische ziekte van Lyme hebben.
3. in het verleden Lyme hebben gehad, maar nu geen klachten meer hebben.
4. nooit Lyme hebben gehad.

De studie wordt opgezet omdat er op dit moment nog geen werkende behandeling voor chronische ziekte van Lyme is. Natuurlijk zal één groep in de studie de langdurige antibioticakuur krijgen.

Vraag 19

Wat is de meest geschikte vergelijkingsgroep?

1. Een groep die een behandeling met een ander ontstekingsremmend middel krijgt.
2. Een groep die een kortdurende antibioticakuur krijgt.
3. Een groep die een placebo krijgt.
4. Omdat de onderzoekster alleen wil weten of de klachten minder worden, hoeft ze geen vergelijkingsgroep te gebruiken.

Vraag 20

De bedoeling is dat de klachten permanent weggenomen worden.
Is in dit geval een cross-over onderzoek een optie?

1. Ja en omdat zo individuele verschillen uit de analyse verwijderd kunnen worden is het een goede optie.
2. Ja maar alleen wanneer de wash-out periode lang genoeg is zodat het antibioticum uit het lichaam verwijderd is.
3. Nee, want het is te verwachten dat er periode-effecten op gaan treden.
4. Nee, want het is te verwachten dat er carry-over effecten zullen optreden.

De onderzoekster besluit (tegen beter weten in?) om een studie met twee parallele groepen op te zetten. Als uitkomstmaat moeten de deelnemers op een lange lijst met mogelijk relevante klachten aangeven van welke klachten ze de week ervoor ervaren hebben. De proportie klachten (berekend als het aantal aangegeven klachten gedeeld door het aantal klachten op de lijst) is haar uitkomstvariabele.

Vraag 21

Wat is de meest geschikte toets om na te gaan of er verschillen zijn tussen de gemiddelde proporties klachten in de twee groepen?

1. Een gepaarde t-toets.
2. Een McNemar toets.
3. Een toets voor twee gemiddeldes.
4. Een toets voor twee proporties.

Vraag 22

Er blijkt nogal wat spreiding te bestaan in de proporties klachten tussen de deelnemers aan de studie. Welke uitspraak is correct?

De onderzoekster kan ...

1. beter kijken naar het aantal klachten per patiënt dan naar de proportie.
2. een logtransformatie overwegen om de spreiding kleiner te maken.
3. een voormeting van de proportie klachten maken en deze als covariaat gebruiken.
4. een voormeting van de proportie klachten maken en deze als tweede factor in een factorieel design gebruiken.

Stel dat de langdurige antibioticakuur helemaal geen effect op de proportie klachten heeft.

Vraag 23

Hoe groot is de kans dat de onderzoekster dan toch foutief concludeert dat de langdurige antibiotica kuur een effect op de proportie klachten heeft?

1. Deze kans is gelijk aan het significantieniveau.
2. Deze kans is 0.
3. Deze kans is gelijk aan 1.
4. Deze kans is niet te bepalen.

Onderzoeker B is bezig met een studie naar dezelfde interventie met een even groot effect, dezelfde uitkomstmaat, hetzelfde design en hetzelfde significantieniveau maar met tweemaal zoveel deelnemers.

Vraag 24

Als de interventie GEEN effect heeft, is de kans dat onderzoeker B foutief concludeert dat de interventie WEL effect heeft ...

1. kleiner dan de kans dat de eerste onderzoeker dezelfde fout maakt.
2. gelijk aan de kans dat de eerste onderzoeker dezelfde fout maakt.
3. groter dan de kans dat de eerste onderzoeker dezelfde fout maakt.
4. niet te bepalen.

Vraag 25

Als de interventie WEL effect heeft, is de kans dat onderzoeker B foutief concludeert dat de interventie GEEN effect heeft ...

1. kleiner dan de kans dat de eerste onderzoeker dezelfde fout maakt.
2. gelijk aan de kans dat de eerste onderzoeker dezelfde fout maakt.
3. groter dan de kans dat de eerste onderzoeker dezelfde fout maakt.
4. niet te bepalen.