

Bloktoets : **5 OMB3 Onderzoeksmethodologie 3: Statistiek**  
Datum : 26 maart 2010  
Aanvang : 13.00 uur

**Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen  
Het ANDERE deel ingevuld inleveren bij uw surveillant(e)**

**Het is een open boek tentamen: een rekenmachine van het type CASIO fx-82MS, boeken en aantekeningen mogen gebruikt worden**

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

- Dit tentamen bestaat uit 4 opgaven met in totaal **11** open vragen. Elke vraag telt even zwaar.
- De beschikbare tijd is **2** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig alvorens uw antwoord te formuleren.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk; vermijd onnodige uitweidingen.
- Voor beantwoording van de vragen eventueel de achterkant van het formulier gebruiken, niet het commentaarformulier!
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen, het gebruik van een potlood is ongewenst.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.
- Het gebruik van alle audiovisuele en technische hulpmiddelen is niet toegestaan, tenzij expliciet vermeld elders op dit voorblad. Mocht u dergelijke apparatuur toch gebruiken, dan zal dit als fraude worden aangemerkt.

IFMSA



Nijmegen

VEEL SUCCES!

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!

# OMB3 Onderzoeksmethodologie

Bloktoets  
2010

## Opgave 1

Ernstige infecties zijn een groot probleem na een operatie. Een van de belangrijkste verwekkers is een bacterie die bij veel mensen voorkomt in de neusholte. Door met een wattenstaafje monsters uit de neusholte te nemen, kan vrij eenvoudig worden bepaald wie drager is van de bacterie. Artsen namen bij 6771 patiënten een dergelijk monster af, hiervan werden er 1251 positief bevonden.

### Vraag 1.1

Hoe groot is de prevalentie (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van deze bacterie in de neusholte?

Bij positief bevonden patiënten is er een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde clinical trial uitgevoerd naar het effect van een antibioticazalf op het optreden van infecties na operatie bij positief bevonden patiënten.

In totaal deden er 917 positief bevonden patiënten mee aan deze trial, hiervan werden 504 patiënten voor de operatieve ingreep behandeld met antibioticazalf en de overige 413 patiënten met een placebozalf. Infecties met de neusholte-bacterie binnen 6 weken na ontslag uit het ziekenhuis werden geregistreerd.

Bij 17 van de 504 patiënten uit de behandelingsgroep en bij 32 van de 413 patiënten uit de placebogroep was sprake van een infectie.

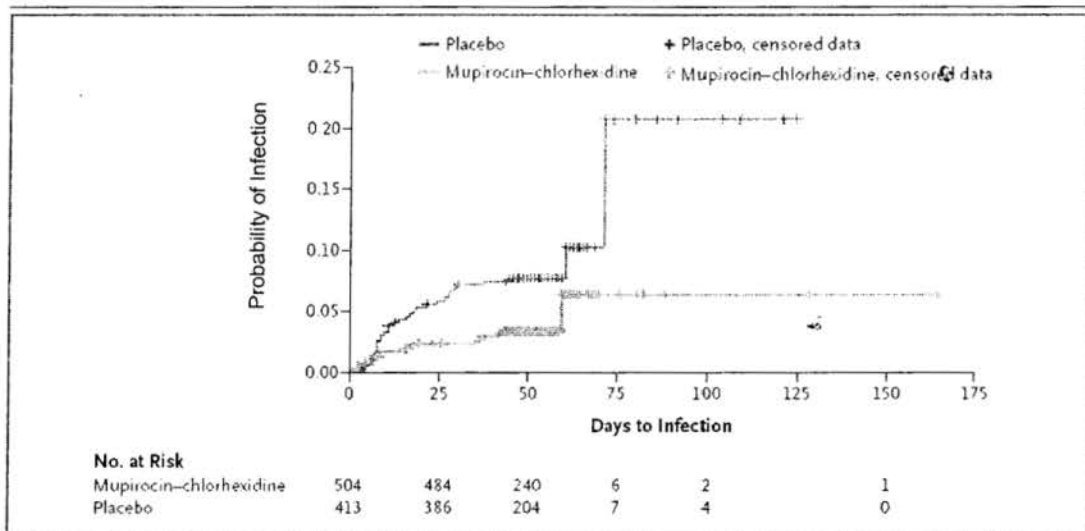
### Vraag 1.2

Hoe groot is het effect (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van antibioticazalf op het infectierisico?

Is er sprake van een significant effect van antibioticazalf op het infectierisico?  
Beargumenteer.

Er is ook gekeken naar de tijd vanaf randomisatie tot het begin van de infectie. Follow-up is gestopt bij overlijden of 6 weken na ontslag uit het ziekenhuis. De mediane duur dat patiënten in het ziekenhuis lagen is 9 dagen in de antibioticagroep en 10 dagen in de placebogroep.

De duur tot infectie vanaf randomisatie is weergegeven in de onderstaande Kaplan-Meier curve.



**Kaplan-Meier curves showing the probability of Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* infection in the study groups.**

Data were censored at the end of the follow-up period or at the time of death.

### Vraag 1.3

Uit de figuur lezen we af dat er veel gecensureerde waarnemingen zijn rond de 50 dagen. Geef hiervoor een adequate verklaring.

In de placebogroep zien we een sterke stijging van het infectierisico bij 75 dagen. Hoe is deze sterke stijging te verklaren?

### Vraag 1.4

Hoeveel positief bevonden patiënten moeten er worden behandeld met antibiotica om binnen 6 weken na ontslag één infectie te vermijden?

Hoeveel patiënten moeten er worden gescreend met een wattenstaafje om uiteindelijk binnen 6 weken na ontslag één infectie te vermijden?

Vind u het een goed idee om in de toekomst alle operatie-patiënten met een wattenstaafje te screenen en antibioticazalf te gebruiken bij een positieve testuitslag? Beargumenteer.

### Opgave 2

Een zeer oude 'natuurlijke' genezing van wonden is met maden. Zij eten dood huidweefsel en bevorderen zo de wondgenezing. De effectiviteit hiervan is onderzocht bij patiënten met ernstige huidzweren middels een gerandomiseerde gecontroleerde trial. De controle groep is behandeld met hydrogel. De mediane duur van de zweer bij start van de trial bedraagt 7 maanden (range 1 – 372 maanden) in de totale groep van 267 patiënten.

### Vraag 2.1

Bereken een 95%-betrouwbaarheidsinterval voor de mediane duur van de zweer, uitgaande van een lognormale verdeling voor de duur van de zweer (Hint: maak eerst een 95% betrouwbaarheidsinterval voor het gemiddelde na ln-transformatie). Patiënten hielden hun pijnscore bij op een schaal van 0 (geen pijn) tot 150 (meest erge pijn). De pijnscore na één maand is gerelateerd aan de behandeling (1 = maden, 0 = hydrogel) en aan de duur van de zweer bij start van de trial (deze is op de  $^{10}\log$ -schaal). Het resultaat van deze covariantie-analyse is vermeld in onderstaande tabel.

Parameter	Estimate	Standard error
Intercept	40.12	6.24
Behandeling	42.58	7.65
Duur van de zweer ( $^{10}\log$ )	-4.23	2.36

### Opgave 2.2

Geef een 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in gemiddelde pijn na één maand.

Is er sprake van een significant verschil in gemiddelde pijn tussen de beide groepen? Beargumenteer.

De coëfficiënt van de  $^{10}\log$ (Duur van de zweer) bedraagt -4.23. Hoe interpreteert u het negatieve teken van deze coëfficiënt? Geef een voldoende verklaring voor het negatief zijn van deze coëfficiënt.

De tijd tot debridement (=reiniging van de wond) is de belangrijkste uitkomstvariabele. Deze is weergegeven in onderstaande Kaplan-Meier curves.



Fig. 1 Kaplan Meier plot of time to debridement of ulcer using larvae (loose and bagged combined) compared with hydrogel

### Opgave 2.3

Geef in één zin de conclusie die uit deze figuur kan worden getrokken.

Geef een globale schets van de hazardfunctie op debridement voor de madengroep. Neem hierbij aan dat de hazardfunctie constant mag worden verondersteld op het interval 0-40 dagen en op het interval 40-320 dagen.

Jicht is een veel voorkomende pijnlijke gewrichtsontsteking. Het gangbare geneesmiddel tegen jicht is naproxen. Deze veroorzaakt echter veel bijwerkingen. Middels een gerandomiseerde dubbelblinde equivalentie trial heeft men de effectiviteit van prednisolon ten aanzien van het verminderen van de pijn vergeleken met die van naproxen. Tweemaal daags namen de patiënten een tabletje in. Om de pijn te meten gebruikten de onderzoekers een schaal van 0 (geen enkele pijn) tot 100 (de meest ernstige pijn ooit ervaren).

De onderzoekers vinden prednisolon en naproxen even effectief als het verschil in gemiddelde pijnreductie minder dan 10 bedraagt.

De resultaten bij baseline en na 90 uur zijn in onderstaande tabel vermeld.

	Pijnscore gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie		
	Baseline	Na 90 uur	Reductie
Prednisolon (N=59)	61.5 $\pm$ 22.4	16.8 $\pm$ 24.0	44.7 $\pm$ 19.0
Naproxen (N=59)	58.9 $\pm$ 20.8	12.9 $\pm$ 18.1	46.0 $\pm$ 15.2

### Vraag 3.1

Kan met voldoende zekerheid worden geconcludeerd dat de twee middelen even effectief zijn volgens het criterium van de onderzoekers? Beargumenteer.

Is er een significant verschil tussen de twee middelen in het terugdringen van de pijn? Beargumenteer.

### Vraag 3.2

Een farmaceutische fabrikant heeft een nieuw medicijn ontwikkeld waarvan men verwacht dat het de pijn bij jicht reduceert zonder extra bijwerkingen vergeleken met prednisolone. Hiervoor wordt een gerandomiseerde dubbelblinde clinical trial opgezet. Hoeveel patiënten moeten in de trial worden opgenomen? Beargumenteer.

In een cross-sectioneel onderzoek naar het welbevinden van pubers werd bij 17 van de 157 pubers een zekere mate van depressiviteit vastgesteld terwijl 27 pubers zeiden het laatste jaar over zelfmoord te hebben nagedacht. De relatie tussen depressiviteit en gedachte aan zelfmoord is in onderstaande tabel weergegeven.

	Gedachte aan zelfmoord		Totaal	
	ja	nee		
Depressiviteit	ja	12	5	17
	nee	15	125	140
Totaal	27	130	157	
				$X_1^2 = 38.2$

#### Vraag 4.1

Welke conclusie kunt u verbinden aan het resultaat van de chi-kwadraattoets ( $X_1^2 = 38.2$ )? Formuleer deze conclusie in één zin waarin de woorden 'depressiviteit' en 'gedachte aan zelfmoord' voorkomen.

Komt onder pubers 'gedachte aan zelfmoord' significant ( $\alpha = 0.05$ ) vaker voor dan 'depressiviteit'? Beargumenteer.

#### Vraag 4.2

Er blijkt dat depressiviteit en gedachte aan zelfmoord vaker voorkomen bij meisjes dan bij jongens. Met welke statistische techniek kan de relatie tussen depressiviteit en de gedachte aan zelfmoord worden gecorrigeerd voor geslacht?

Er is een krantenartikel verschenen met als kop "Puber bij minder slaap depressief". Met welk statistisch model kan men laten zien dat depressie vaker voorkomt bij minder uren aan slaap?

Op een schaal van 0 tot 10 konden de jongeren aangeven wat hun perceptie was van de betrokkenheid van hun ouders bij hun welbevinden: 0=helemaal niet betrokken,....., 10=heel erg betrokken.

Met welke statistische techniek kan het beste worden nagegaan of er een relatie is tussen al dan niet depressief zijn en de betrokkenheid van de ouders?