

Vraag 1.

Hieronder volgt een hypothetisch probleem aangaande een groep patiënten met een bepaalde ziekte. We willen graag weten wat de gemiddelde prognoses zijn voor een dergelijke patiëntengroep. We weten dat patiënten in 4 toestanden terecht kunnen komen:

1. A
2. B
3. C
4. D

In de literatuur zijn de volgende overgangskansen gevonden: jaarlijks hebben patiënten met A een kans van 30% om in B terecht te komen en 5% kans om in C te komen. Ben je in B terechtgekomen dan heeft 30% kans om in D te komen. D is een zogenaamde "absorption state". In C heeft 90% kans om in D te komen. Verder hebben we in de literatuur gevonden dat de utiliteit voor A 0,95, voor B 0,60, voor C 0,30 en voor D 0 is.

1. Maak een zogenaamd bubbel diagram waarin je het Markov proces met alle kansen visualiseert.
2. Stel voor dat we beginnen met een cohort van 1000 patiënten met A. Hoeveel patiënten zitten na 1 jaar nog steeds in A?
3. Wat is de verwachte utiliteit per patiënt over het eerste jaar ervan uitgaande dat 50% van de patiënten in A en 50% in B zit? Schrijf de berekening uit (hoeft niet uitgerekend te worden)
4. Patiënt X is na 12 cycles in toestand C terechtgekomen, patiënt Y na 6 cycles. Wie heeft de grootste kans om in toestand D terecht te komen X of Y?

Vraag 2

Gegeven de volgende transitie matrix:

0,7	0,3	0	0
0,6	0,05	0,25	0,1
0,8	0	0	0,2
0	0	0	1

- A. Teken bijbehorend bubble-diagram ook wel "state-transition diagramme" genaamd. Dit mag abstract, dus toestand A, B etc...
- B. Toont bovenstaande matrix een eindig model? Motiveer uw antwoord.
- C. Behalve de fundamentele matrix oplossing kan een Markov proces op twee andere manieren geëvalueerd worden. Benoem deze en geef aan waar beiden in verschillen.

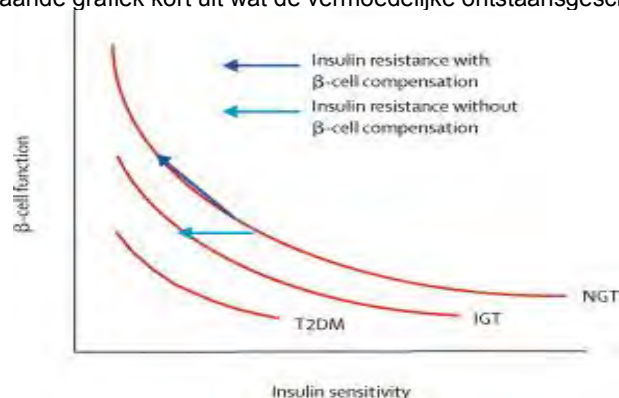
Vraag 3.

De volgende vragen hebben betrekking op het etiologisch model waarmee u in dit blok kennis heeft gemaakt het zogenaamde 'detmodel'. De afkorting DM2 staat voor Diabetes Mellitus type 2. Geef bij elk van de drie gevallen aan waar u de beschreven interventie of eigenschap zou plaatsen in het model:

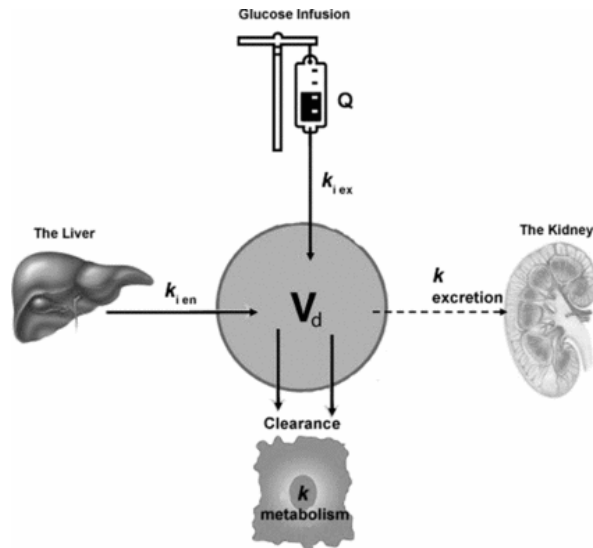
- A. Bij een vrouw van 67 jaar wordt door de huisarts naar aanleiding van klachten de diagnose DM2 gesteld. De vrouw blijkt ook een verhoogde bloeddruk te hebben. Ze besluit om over te stappen op een zout-arm dieet. Waar moet dit laatste, de verandering van dieet, geplaatst worden in het etiologisch model?
- B. Er is een middel dat wordt voorgeschreven aan patiënten met DM2 dat de opname van glucose vanuit de darm in de bloedbaan remt. Op welk deel van het etiologisch model grijpt dit middel aan?
- C. Uit onderzoek is bekend dat met veroudering de insulinegevoeligheid van mensen geleidelijk afneemt. Waar moet deze insulinegevoeligheid in het etiologisch model geplaatst worden?

Vraag 4.

Leg aan de hand van onderstaande grafiek kort uit wat de vermoedelijke ontstaansgeschiedenis is van DM2.



In een glucoseclamp-opstelling (zie onderstaande figuur) wordt insuline ingebracht in de bloedbaan van een proefpersoon. De hoeveelheid glucose die vervolgens nodig is om bij deze persoon de bloedglucosespiegel op peil te houden blijkt erg laag te zijn.



Welke conclusie kan hieraan verbonden worden met betrekking tot de glucose stofwisseling van deze persoon?

Vraag 5.

Bij het berekenen van de *benchmark dose* wordt een lijn getrokken door de dosis-respons gegevens op basis van een experiment met groepen van 10 dieren (doorgetrokken lijn in onderstaande figuur). Bij deze lijn hoort een betrouwbaarheidsinterval, zoals in onderstaande grafiek aangegeven bij 0,950 (onderbroken lijnen).

- Teken in onderstaande grafiek hoe je de BMDL kunt afleiden bij een BMR van $8,00 \cdot 10^{-3}$.
- Stel dat u het experiment herhaalt maar in plaats van met 10 dieren per dosisgroep gebruikt u er 100. Schets hieronder hoe (bij benadering) het betrouwbaarheidsinterval verloopt, en geef aan wat er met de afgeleide BMDL gebeurt.

