

## **Her-CAT MWO 2, afname 12-07- 2017**

Deze toets bestaat uit 9 open vragen met deelvragen.

Bij elke vraag staat aangegeven hoeveel punten u maximaal kunt krijgen.

In totaal zijn er 87 punten te verdienen.

Maak niet de fout om zonder structuur alles op te schrijven waarvan je denkt dat het misschien tot het antwoord behoort. Het cijfer wordt niet bepaald door het aantal gebruikte woorden in het antwoord.

Waar gevraagd wordt naar een specifiek aantal antwoorden (bijv. drie criteria, vier aspecten etc.) is het niet toegestaan meer antwoorden te geven. Je mag dus niet zes antwoorden opschrijven in de hoop dat er sowieso drie goed zijn.

**Bij deze toets wordt een formuleblad geleverd. Dit formuleblad dient u na afloop weer in te leveren.**

**U mag gebruik maken van een rekenmachine. Let op! Dit mag geen rekenmachine zijn met een grafisch geheugen of internet toegang.**

Deze toets duurt 2 uur (+ 30 minuten voor de studenten met extra tijd).

### **Huishoudelijke mededelingen**

- Mobiele telefoons uit en in de tas onder de stoel.
- Alléén toetsbenodigdheden op tafel.
- Vragen over de inhoud van de toets worden NIET beantwoord.
- Commentaren na afloop naar de cursusvertegenwoordiging (CVW).
- Toiletbezoek NIET toegestaan.
- Fraude wordt bestraft.
- Je dient te allen tijde de instructies van de surveillant op te volgen. In het geval van een technische storing steek je je hand op zodat je naam genoteerd kan worden.
- Als je naam niet bekend is bij de surveillant, is er geen recht om te reclameren.
- Als je niet hebt ingetekend voor dit tentamen, ontvang je geen resultaat.
- Via VUnet kun je bezwaar maken tegen het feit dat je niet meer kunt intekenen na het verstrijken van de intekendeadline.
- Dien je bezwaarschrift online in binnen één week na het tentamen. Meer informatie vind je op [www.vu.nl/intekenen](http://www.vu.nl/intekenen).

Succes!

## OPDRACHT 1 (14 punten)

In een onderzoek naar determinanten van kwaliteit van leven werd allereerst gekeken naar de relatie met rookgedrag.

Kwaliteit van leven is een continue variabele die theoretisch loopt van -15 tot +15. Rookgedrag is een dichotome variabele waarbij de niet-rokers met 0 zijn gecodeerd en de rokers met 1. Output 1 geeft de bijbehorende beschrijvende informatie.

### Output 1:

#### Report

kwaliteit van leven

rookgedrag	Mean	N	Std. Deviation
niet roker	-,5188	608	2,06213
roker	-,0107	354	1,59018
Total	-,3318	962	1,91700

- a) De onderzoekers wilden deze relatie verder onderzoeken met een lineaire regressie analyse. Wat worden de  $b_0$  en de  $b_1$  in deze analyse? Verklaar je antwoord. (4 punten)
- a) *De  $b_0$  is het gemiddelde van de niet rokers (= -0,5188) en de  $b_1$  is het verschil tussen rokers en niet rokers (= + 0,5081).*
- b) Een collega-onderzoeker gaf echter aan dat een lineaire regressie met kwaliteit van leven als uitkomst niet goed is, omdat de variabele kwaliteit van leven niet normaal verdeeld zou zijn. De bevriende onderzoeker had dit geconcludeerd omdat de standaard deviatie van de variabele kwaliteit van leven veel groter is dan het gemiddelde (zie Output 1). Klopt deze opmerking? Verklaar je antwoord. (2 punten)
- b) *Dit klopt niet, die regel geldt alleen als de variabele alleen maar positieve waardes kan hebben.*

Een tweede determinant die werd bekeken in relatie tot kwaliteit van leven was alcoholgebruik. Output 2 geeft de bijbehorende beschrijvende informatie

## Output 2:

### Report

kwaliteit van leven

alcohol gebruik	Mean	N	Std. Deviation
niet drinken	-,0075	349	1,63000
matig drinken	-,1863	418	1,62508
zwaar drinken	-1,2181	196	2,58824
Total	-,3315	963	1,91603

Ook deze relatie werd onderzocht met behulp van een lineaire regressie analyse. Hiervoor werden twee dummy variabelen gemaakt met onderstaande codering.

### Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding	
			(1)	(2)
	niet drinken	364	,000	,000
alcohol gebruik	matig drinken	452	1,000	,000
	zwaar drinken	218	1,000	1,000

- c) Als er een lineaire regressie wordt uitgevoerd, wat worden dan de regressie coëfficiënten voor de twee dummy variabelen? Verklaar je antwoord. (5 punten)
- c) *De eerste dummy vergelijkt de matige drinkers met de niet drinkers (-0,1863 + 0,0075 = -0,1788); de tweede dummy vergelijkt de zware drinkers met de matige drinkers (-1,2181 + 0,1863 = -1,0318)*

Tot slot werd door de onderzoekers een predictiemodel gemaakt, waarbij een aantal leefstijlvariabelen werden geanalyseerd om kwaliteit van leven te voorspellen. Naast de eerder genoemde variabelen rookgedrag en alcoholgebruik werden ook overgewicht en lichamelijke activiteit meegenomen.

Overgewicht is een dichotome variabele, waarbij overgewicht met 1 gecodeerd is en niet overgewicht met 0. Lichamelijke activiteit is een categoriale variabele met 4 groepen: 'niet actief' (dit is de referentiegroep), 'matig actief', 'zwaar actief' en 'zeer zwaar actief'. Output 3 geeft het startmodel van deze analyse.

**Output 3:**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	,329	,190		1,731	,084
rookgedrag	-,098	,157	-,025	-,625	,532
d_act1	,282	,182	,064	1,546	,123
d_act2	-,030	,183	-,007	-,163	,871
d_act3	-,152	,188	-,034	-,807	,420
d_alc1	-,102	,160	-,027	-,641	,522
d_alc2	-1,254	,211	-,256	-5,943	,000
overgewicht	-1,040	,139	-,260	-7,500	,000

a. Dependent Variable: kwaliteit van leven

**d)** Welke variabele komt als eerste in aanmerking om uit het model gehaald te worden? Verklaar je antwoord. (3 punten)

d) *Rookgedrag. Er zijn weliswaar hogere p-waardes, maar die horen bij een categoriale variabele en die moet worden beoordeeld op de laagste p-waarde van 1 van de dummy's.*

## OPDRACHT 2 (10 punten)

In een onderzoek dat werd uitgevoerd bij de faculteit bewegingswetenschappen werd onderzocht bij welke BVO (betaald voetbal organisatie) de meeste blessures voorkwamen. Hiervoor werd bij een aantal teams van vier BVO's een jaar lang geregistreerd wanneer er een speler geblesseerd raakte. De gegevens werden vervolgens geanalyseerd met behulp van een Cox-regressie analyse. Output 1 toont het resultaat van deze analyse.

### Output 1:

	Frequency	(1)	(2)	(3)
1=Ajax	32	0	0	0
2=PSV	36	1	0	0
3=Twente	42	0	1	0
4=Feyenoord	36	0	0	1

a. Category variable: team (selectie)

b. Indicator Parameter Coding

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
team			8,825	3	,024	
team(1)	1,303	,560	5,408	1	,020	3,681
team(2)	1,061	,560	3,593	1	,058	2,890
team(3)	,855	,564	2,302	1	,129	2,351

a) Bij welke BVO is de kans op een blessure het hoogst? Verklaar je antwoord. (2 punten)

a) Bij PSV, want die heeft de hoogste hazard ratio.

In een tweede analyse werd gekeken of de techniek van de spelers (continue variabele; hoe hoger de score, des te beter de techniek) gerelateerd is aan het krijgen van een blessure. Output 2 toont het resultaat van deze analyse.

### Output 2:

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
techniek	-,041	,023	3,169	1	,075	0,960

b) Wat is de interpretatie van het getal 0,960 (c.q.  $\text{Exp}(B)$ ) voor techniek? (2 punten)

b) *Dat is de hazard ratio voor een verschil van 1 eenheid in techniek op het krijgen van een blessure.*

c) Een collega-onderzoeker gaf aan dat deze analyse misschien niet goed is, omdat eerst onderzocht moet worden of de variabele 'techniek' normaal verdeeld is. Klopt deze opmerking? Verklaar je antwoord. (3 punten)

c) *Nee, deze opmerking klopt niet. Een onafhankelijke variabele mag best niet normaal verdeeld zijn. De eis voor normaliteit geldt alleen als de continue variabele de uitkomst is.*

In een derde analyse werd gekeken of de variabele techniek verschilt tussen de verschillende teams. Hiervoor werd een lineaire regressie analyse uitgevoerd. Output 4 toont het resultaat van deze analyse.

### Output 3:

**Categorical Variable Codings<sup>a</sup>**

	Frequency	(1)	(2)	(3)
1=Ajax	32	1	0	0
2=PSV	36	0	1	0
3=Twente	42	0	0	1
4=Feyenoord	36	0	0	0

a. Category variable: team (selectie)

b. Indicator Parameter Coding

Parameter	B	Std. Error
(Intercept)	32,554	,9480
[team=1]	2,308	0,6819
[team=2]	,684	0,6407
[team=3]	1,021	0,6919
[team=4]	0 <sup>a</sup>	.

- d)** Een collega-onderzoeker gaf aan dat het verschil in blessures tussen de vier BVO's wel eens verklaard zou kunnen worden door een verschil in techniek. Klopt deze opmerking? Verklaar je antwoord. (3 punten)
- d)** *Dat zou best kunnen. Ajax heeft de beste techniek en de laagste kans op blessures.*

### OPDRACHT 3 (11 punten)

Bij de GGD Amsterdam werd onlangs onderzoek gedaan naar de verschillen in prevalentie van lage-rugklachten bij drie beroepsgroepen: ambtenaren, politie en verplegend personeel. Het hebben van lage rugklachten was gecodeerd met 1. Output 1 geeft het resultaat van een logistische regressie analyse waarbij de prevalenties werden vergeleken.

#### Output 1:

	Frequency	(1)	(2)
0=politie	295	0	0
beroep <sup>b</sup> 1=ambtenaren	363	1	0
2=verplegend personeel	150	0	1

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
beroep			32,592	2	,000	
beroep(1)	-,179	,139	1,667	1	,197	,836
beroep(2)	,758	,173	19,194	1	,000	2,134
Constant	-,357	,348	1,048	1	,306	,700

- a) Welke beroepsgroep heeft de hoogste prevalentie van lage rugklachten? Verklaar je antwoord. (3 punten)
- a) *Verplegend personeel, want de OR is het hoogst / de B is het meest positief.*
- b) Is op basis van Output 1 in te schatten of het verschil tussen ambtenaren en verplegend personeel significant zal zijn? Verklaar je antwoord. (3 punten)
- b) *Ja, omdat het verschil tussen politie en verplegend personeel nog groter is, zal dit verschil ongetwijfeld ook significant zijn.*
- c) Bereken de kans op het krijgen van lage rugklachten voor verplegend personeel. (5 punten)
- c) *Deze kans kan berekend worden door de regressieformule op te stellen en met behulp van de formule op het formuleblad:*  
$$P(Y=1) = 1/1+e^{-.357+.758} = 0.60 \text{ (60\% kans)}$$



#### OPDRACHT 4 (10 punten)

Medisch-wetenschappelijk onderzoek (MWO) is vaak een combinatie van fundamenteel en toegepast onderzoek. Bij MWO worden vaak vragen geformuleerd naar aanleiding van een klinisch probleem, bijvoorbeeld longmaligniteiten.

- a) Formuleer een fundamentele onderzoeksvraag voor onderzoek naar longmaligniteiten, en licht je antwoord toe (2 punten)
- a) *Een fundamentele onderzoeksvraag bij longmaligniteiten:  
bv. Wat zijn longmaligniteiten? Waarom/Hoe ontstaan longmaligniteiten?  
De vragen in a. vragen naar basale kennis zonder directe toepassing, bv.:  
Welke moleculen kunnen we gebruiken als aangrijpingspunt voor nieuwe behandelingen bij longmaligniteiten?*
- b) Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek is voor sommige typen onderzoek het gebruik van proefdieren gerechtvaardigd. Noem 2 typen onderzoek/proeven waarbij het gebruik van proefdieren gerechtvaardigd is. (4 punten)
- b)
- (i) *Bij complexe interacties, zoals het effect van een ingreep en de reactie van het lichaam.*
- (ii) *Geneesmiddelen onderzoek, bij wet verplicht.*
- (iii) *Vaccin onderzoek, bij wet verplicht.*
- c) Wie of wat bepaalt de groepsgrootte van de proefdieren in een experiment? (4 punten)
- c) *De groepsgrootte van een het aantal proefdieren in een experiment wordt bepaald door de vraagstelling van de onderzoekers (1 punt). Met behulp van een poweranalyse kunnen de onderzoekers bepalen hoeveel dieren nodig zijn in een experiment om een verschil statistisch significant te laten zijn.*

## OPDRACHT 5 (7 PUNTEN)

Op de poli longziekten ziet u een 60-jarige vrouw met sinds 6 maanden bestaande en toenemende pijn in de rechter schouder en de laatste tijd ook in de arm met krachtsverlies van de rechter hand. Zij is de laatste weken ook hees geworden en moet steeds vaker hoesten. De huisarts heeft een X-thorax laten maken en deze toont een grote densiteit t.p.v. de top van de rechter long en uitbreidend naar het mediastinum met een hoogstand van het rechter hemidiafragma. U denkt aan een longcarcinoom.

a) Wat is de reden voor pijn t.p.v. de thoraxwand? Leg je antwoord uit. (2 punten)

a) *Lokale doorgroei van de tumor.*

b) Beredeneer hoe haar longcarcinoom de hoogstand van het rechter hemidiafragma zou verklaren. (2 punten)

b) *Aantasting van de nervus frenicus rechts (deze loopt naast de vena cava en over het pericard naar het diafragma).*

c) Beredeneer hoe haar longcarcinoom de heesheid zou verklaren. (2 punten)

c) *Aantasting van de nervus recurrens rechts (deze loopt onder de arteria brachiocefalica).*

d) Wat is het meest frequent voorkomende symptoom bij longkanker? (1 punt)

d) *Hoesten.*

## OPDRACHT 6 (7 punten)

Op de poli longziekten ziet u een 60-jarige vrouw met sinds 6 maanden bestaande en toenemende pijn in de rechter schouder en de laatste tijd ook in de arm met krachtsverlies van de rechter hand. Zij is de laatste weken ook hees geworden en moet steeds vaker hoesten. De huisarts heeft een X-thorax laten maken en deze toont een grote densiteit t.p.v. de top van de rechter long en uitbreidend naar het mediastinum met een hoogstand van het rechter hemidiafragma. U denkt aan een longcarcinoom.

Bij bovengenoemde patiënte moet vervolgens in kaart gebracht worden wat het stadium en de pathologische diagnose van haar ziekte is.

a) Welke twee onderzoeken zijn er nodig om tot een stadiëring te komen? Verklaar je antwoord. (2 punten)

*a) Stadiëren betekent de uitgebreidheid van de ziekte in kaart brengen en hiervoor worden mn CT scans en FDG PET scans gebruikt. Igv patiënten met een stadium 3 is het ook wenselijk een MRI scan van de hersenen te maken ivm mgl hersenmetastasen. Dit laatste is niet vermeld in het handboek.*

b) Welke informatie levert een CT-scan op wat een FDG-PET-scan niet oplevert en andersom? (2 punten)

*b) Het grote voordeel van de CT scan is dat men veel nauwkeuriger de verschillende structuren kan afgrenzen, de grootte in mm kan opmeten en eventuele ingroei kan beoordelen. Het voordeel van de FDG PET scan is dat er inzicht wordt verkregen in de metabole activiteit van een tumorlesie en dat er evt lymfekliermetastasen en afstandsmetastasen opgespoord kan worden.*

c) Welke onderzoeken zijn er nodig om tot een pathologische diagnose te komen en waarom? (3 punten)

*c) Om tot een pathologische diagnose te kunnen komen is het nodig om tumorbiopsiemateriaal te onderzoeken, dit kan verkregen worden o.v.v. o.a. flexibele bronchoscopie, percutane biopsie, endobronchiale echo (EBUS) of VATS*

**OPDRACHT 7 (6 punten)**

Bij bovengenoemde patiënte is een stadium 3 niet-kleincellig longcarcinoom vastgesteld. Het histologische type is een plaveiselcelcarcinoom (*squamous cell carcinoma*).

a) Welke drie klinische kenmerken komen vaak voor bij dit type longcarcinoom? (2 punten)

*a) De tumor kan een vaker dan bij andere typen een cavitatie geven met centrale necrose, kan vaker een centrale obstructie geven met perifere post-obstructie infectie, geeft vaker in een later stadium pas metastasen.*

b) Noem 3 andere histologische typen van longcarcinoom? (2 punten)

*b) Adenocarcinoom, grootcellig (large cell carcinoma) longcarcinoom, kleincellig longcarcinoom (small cell lung cancer)*

c) Welk type longcarcinoom ontstaat uit neuro-endocriene cellen? (2 punten)

*c) Kleincellig longcarcinoom*

## OPDRACHT 8 (11 punten)

Er wordt een onderzoek opgezet naar de effectiviteit van adjuvante chemotherapie bij kleincellig longcarcinoom.

a) Leg uit hoe deze studie het best opgezet kan worden. (7 punten).

a)

- i. Het beste onderzoeksdesign is een Randomized Controlled Trial*
- ii. Daarbij rekening houden met een goede patiënt selectie (interne en externe validiteit)*
- iii. Er moet een goede controlebehandeling komen, bijvoorbeeld een placebo.*
- iv. De patiënten moeten gerandomiseerd worden.*
- v. Dubbele blindering: patiënten en artsen*
- vi. Uitkomst: bijvoorbeeld duur overleving*
- vii. Analyse: intention-to-treat analyse*

b) Leg uit wat een 'per protocol' analyse is, en wat een voor- en nadeel van een dergelijke analyse is. (3 punten)

*b) Bij een per protocol: gegevens worden geanalyseerd naar welke behandeling mensen daadwerkelijk hebben gekregen. Dit is anders dan een intention-to-treat, waarbij het gaat om naar welke behandeling mensen zijn gerandomiseerd.*

*Voordeel is dat echt het effect van de behandeling kunt onderzoeken. Nadeel is dat het minder aansluit bij de klinische praktijk, waar mensen uitvallen of de behandeling niet volledig volgen.*

c) In welke fase van een klinische trial wordt het bewijs geleverd voor de werkzaamheid en het voorkomen van bijwerkingen? (1 punt)

*c) Fase III onderzoek.*

## Opdracht 9. (10 punten)

Lees onderstaande tekst en beantwoord over kenmerken van kwalitatieve onderzoeksmethode.

Uit: Buiting, HM., Terpstra, W., Dalhuisen, F., Gunnink-Boonstra, N., Sonke, NG, Hartogh, G. den. The Facilitating Role of Chemotherapy in the Palliative Phase of Cancer: Qualitative Interviews with Advanced Cancer Patients. In: PLOS ONE November 2013 | Volume 8 | Issue 11 | e77959.

### Data Analysis

All data were analysed with qualitative research software (Atlasti 6.1.12) using a content analysis approach [21]. To increase the validity of the data, HMB and FD both independently read through six interviews (in different time intervals) to identify and code general themes, and subsequently, specific categories within the themes to check for interpreter consensus concerning the assignment of text fragments to major themes: Our analysis was ongoing, implying that new themes emerging from the first interviews could be used into subsequent interviews. We further looked at the text fragments of patients and informal carers separately as well as case studies around one single patient. The data were discussed in several multidisciplinary meetings with people having expertise in health sciences, sociology, ethics, nursing and oncology. In those meetings, we worked towards consensus about the interpretation of key themes. Every time, the primary researcher checked the interpretations with the existing data. WT, GSS and NGB evaluated whether the quotes were used in the right medical context. A professional translator translated the quotes that we eventually chose to illustrate our results. We sent a lay version to the participants who were still alive; the participants could contact the researcher to comment on/ask for clarification.

a) Beschrijf de verschillende stappen van een kwalitatieve data-analyse. Geef per stap aan hoe dit in bovenstaande tekst terugkomt. (3 punten)

a) *Nauwkeurig lezen van de tekst: "read through the interviews"*

1. *Open coderen van de tekst: "to identify and code general themes"*
2. *Indelen in thema's of axiaal coderen: "specific categories within the themes"*
3. *Interpreteren van de thema's of selectief coderen: "we worked towards consensus about the interpretation of key themes"*

b) In bovenstaande tekst worden verschillende maatregelen genoemd die de onderzoekers toepassen om de validiteit van het onderzoek te waarborgen. Noem 2 maatregelen die in bovenstaande tekst voorkomen en licht toe hoe ze bijdragen aan de validiteit van het onderzoek. (4 punten)

b)

*1: onafhankelijk de tekst analyseren en vervolgens tot consensus komen over indeling van de tekst in thema's – peer debriefing. Toelichting: hierdoor voorkom je dat een bepaalde interpretatie leidend wordt. Tekst is niet gebaseerd op analyse van 1 persoon.*

*2: data bespreken met experts/anderen en tot consensus komen over interpretatie van thema. Draagt bij aan validiteit, omdat meerdere personen na kunnen gaan of de thema's aansluiten bij de oorspronkelijke tekst. Een bepaalde interpretatie wordt niet leidend.*

*3: vergelijken van de data met de oorspronkelijke tekst: hiermee voorkom je dat interpretatie van tekst zo min mogelijk afwijkt van oorspronkelijke tekst.*

c. Noem een maatregel die in bovenstaand onderzoek zijn hebben genomen om zorg te dragen voor betrouwbaarheid van de resultaten. Licht toe hoe dat leidt tot waarborging van de interne betrouwbaarheid. (3 punten; 2 resp1))

c)

- 1. De data werden met behulp van een computer programma geanalyseerd. Daardoor consistentie in de wijze van de analyse.*
- 2. De data analyse was 'ongoing'; de analyse van nieuwe interviews was gebaseerd op voorgaande analyses. Het was een iteratief proces, waarbij de data voortdurend opnieuw doorgenomen werd (onder andere door de experts). Je vergroot hiermee de betrouwbaarheid omdat alle data worden geanalyseerd; niets wordt buiten beschouwing gelaten.*