

HerCAT MWO1 2017-2018

Extra instructies:

Geef niet meer antwoorden dan gespecificeerd in de vraag (bijv. 3 criteria, 4 aspecten). Alleen de eerste antwoorden tellen mee. Dus schrijf niet 6 antwoorden op in de hoop dat er 3 correct zijn.

Geef ook de berekening indien hier naar gevraagd wordt. Hier zijn deelpunten mee te verdienen. Bij de berekeningen mag tussentijds, na elke stap, afgerond worden op 2 decimalen.

Veel succes!

Formuleblad:

Standaard fout bij RR:
$$se[\ln(RR)] = \sqrt{\left[\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)} \right]}$$

Standaard fout bij OR:
$$se[\ln(OR)] = \sqrt{\left[\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \right]}$$

Epidemiologie en statistiek

Om te ontdekken hoe je ziektes het beste kunt voorkomen, willen onderzoekers graag risicofactoren voor ziekte kennen. Zo is de ontdekking dat roken een belangrijke risicofactor is voor een hartinfarct, maar ook voor longkanker, heel belangrijk geweest voor het huidige gezondheidszorgbeleid. Tegenwoordig mag roken niet meer in openbare ruimtes, terwijl nog maar enkele generaties geleden roken alom vertegenwoordigd was.

Vraag 1.

Noem drie redenen waarom risicofactoren lastig te ontdekken kunnen zijn en geef bij elke reden een toelichting, eventueel aan de hand van een voorbeeld.

Totaal 6 punten.

1. Lange latentieperiode
2. Wijdverbreide blootstelling
3. Lage incidentie ziekte
4. Klein risico
5. Multipale risicofactoren

(3 uit deze 5; 1 punt per goed antwoord).

Toelichting (3 uit deze 5; 1 punt per goede toelichting):

1. Lange latentie-periode: Een risicofactor kan heel vroeg optreden, en pas jaren later tot ziekte leiden. Bijvoorbeeld; blootstelling aan radioactieve straling op kinderleeftijd geeft hoger risico op kanker op volwassen leeftijd.
2. Wijdverbreide blootstelling: als iedereen is blootgesteld aan de risicofactor is er geen vergelijking mogelijk. Zelfs als iedereen blootgesteld is, krijgt nog altijd een minderheid van de mensen de ziekte. Hierdoor is associatie lastig vast te stellen. Denk aan

rookgedrag; in de jaren '60 alle mannen. Baby op de buik slapen en wiegendood (vroeger sliepen alle babies op de buik, sinds het beleid is aangepast is er minder wiegendood).

3. Lage incidentie ziekte: als een ziekte heel weinig voorkomt, dan is het patroon van risicofactoren heel lastig te herkennen. Ook met de risicofactor, krijg je toch meestal de ziekte níet. Het is lastig voor een individuele clinicus om het patroon van risicofactoren en ziekte te herkennen.
4. Klein risico: veel risicofactoren geven weliswaar een betrouwbaar verhoogd risico, maar een risico dat slechts heel klein is. Bv 10% meer. Dit geldt onder andere voor veel genetische risicofactoren voor chronische aandoeningen. Als het risico maar weinig verhoogd is, is het lastig te herkennen voor de clinicus.
5. Multipelen risicofactoren: veel aandoeningen, met name chronische aandoeningen, worden veroorzaakt door een veelheid aan risicofactoren. Meestal is er niet een simpele 1 oorzaak – 1 gevolg (i.e. ziekte) associatie, maar ligt dit veel complexer. Een voorbeeld hiervan is de relatie tussen hoge bloeddruk en hartfalen. Hoge bloeddruk is een risicofactor voor hartfalen, maar je kunt ook hartfalen krijgen zonder dat je een hoge bloeddruk hebt. Er zijn dus ook andere risicofactoren.

Leerdoel 2

Bij de keuze van een meetinstrument voor een studie of voor het gebruik in de praktijk, moet op een aantal dingen worden gelet.

Vraag 2.

Noem 3 vormen van validiteit en geef de bijbehorende definitie (3 punten)

Face validity (in hoeverre lijkt het instrument te meten wat ik wil meten)

Content validity (In hoeverre bevat het instrument alle aspecten van het construct)

Criterion validity (In hoeverre hangt het instrument samen met een gouden standard)

Construct validity (In hoeverre is het instrument gerelateerd aan andere instrumenten die iets vergelijkbaars meten)

(Totaal 3 punten: 1 punt per correcte vorm inclusief toelichting)

Leerdoel 1

Vraag 3.

Wat zijn naast validiteit, betrouwbaarheid en responsiviteit nog meer belangrijke aspecten waarmee rekening gehouden moet worden bij de keuze voor een meetinstrument? Noem er twee en geef bij elk aspect een voorbeeld (2 punten)

Interpreteerbaarheid = wat betekenen scores? Bv minimaal relevant verschil

Hanteerbaarheid = praktische zaken. Bv kosten, afnameduur, ...

(Totaal 2 punten: 1 punt per correcte term inclusief voorbeeld).

Leerdoel 1

Vraag 4.

Een arts doet onderzoek naar de risicofactoren van blessures tijdens een skivakantie. Hij wil weten of het niet dragen van een helm geassocieerd is aan hoofdletsel.

Output 1:

	Hoofdletsel	Geen hoofdletsel	
Geen helm	50	30	80
Helm	40	72	112
	90	102	192

De bijbehorende odds ratio is = 3,0 (95% BI: 1,7 – 5,4)

De arts-onderzoeker vraagt zich af of de moeilijkheidsgraad van de piste een effectmodifier of confounder is. Stratificatie geeft de volgende output.

Output 2:

Blauwe of groene piste (gemakkelijk):

	Hoofdletsel	Geenhoofdletsel	
Geen helm	27	17	44
Helm	13	23	36
	40	40	80

OR = 2,8 (95% BI: 1,1 – 7,0)

Zwarte piste (moeilijk):

	Hoofdletsel	Geenhoofdletsel	
Geen helm	23	13	36
Helm	27	49	76
	50	62	112

OR = 3,2 (95% BI: 1,4-7,3)

De Mantel Haenszel gepoolde $OR_{MH} = 2,8$ (95% BI: 1,4 – 5,6).

Bron: fictieve data

Bekijk output 1 en 2.

Is de moeilijkheidsgraad van de piste een effectmodifier, een confounder of geen van beiden? Licht je antwoord toe (3 punten)

Geen van beiden.

Stap 1: De ruwe OR = 3,0.

Stap 2/3: Stratificeren op de moeilijkheidsgraad van de piste levert de volgende odds ratio's en betrouwbaarheidsintervallen op: Gemakkelijke piste: OR = 2,8 (95% BI: 1,1 – 7,0); moeilijke piste: OR = 3,2 (95% BI: 1,4 – 7,3). De stratumspecifieke effectmaten vallen binnen het betrouwbaarheidsinterval van de andere effectmaat. Conclusie: de moeilijkheidsgraad van de piste is geen significante effectmodifier.

Stap 4: De gepoolde effectmaat verschilt minder dan 10% van de ruwe effectmaat.

Conclusie: de moeilijkheidsgraad van de piste is geen relevante confounder.

(totaal 3 punten: 1 punt indien stap 2/3 beschreven wordt; 1 punt indien stap 4 beschreven wordt; 1 punt voor juiste conclusie; totaal 3 punten)

Leerdoel 4

Vraag 5

Welke effectmaat dient de arts-onderzoeker te rapporteren? (2 punten)

De ruwe effectmaat, ofwel OR=3,0

(2 punten als de ruwe effectmaat of ruwe OR of 3,0 genoemd wordt).

Leerdoel 4

Casus: diabetes mellitus (DM)

-vraag 6 t/m 8-

In een prospectieve cohort studie is het verband tussen de Body Mass Index (BMI) en diabetes mellitus (DM) (follow-up van 5 jaar) onderzocht. De onderzoekers gebruikten een afkappunt van 30 of hoger voor BMI. Hieronder vindt u de uitslag.

tabel 1 DM en BMI na 5 jaar follow-up

	DM	geen DM	
BMI > 30	500	9.500	10.000
BMI ≤ 30	400	19.600	20.000

Vraag 6.

Wat is het RR voor iemand met een BMI > 30 tov iemand met een BMI ≤ 30 om diabetes te krijgen? Geef de berekening.

$$(500/10000) / (400/20000) = 2.5$$

(Totaal 2 punten; 1 punt voor correcte berekening)

Leerdoel 2

Vraag 7.

Wat is het RR voor iemand met een BMI ≤ 30 tov iemand met een BMI > 30 om geen diabetes te krijgen? Geef de berekening.

$$(19600/20000) / (9500/10000) = 1,03$$

(Totaal 2 punten; 1 punt voor correcte berekening)

Leerdoel 2

Vraag 8.

Met welke toets kan worden getoetst of de bij vraag 1 en vraag 2 gevonden RRs statistisch significant zijn?

Totaal 2 punten: Chi-kwadraat toets (of Fisher exact toets) (2 punten); er mag 1 punt gegeven worden voor 95% BI rondom RR.

Leerdoel 4

Casus: HPV en baarmoederhalskanker

-vraag 9 t/m 11-

Ongeveer 20 jaar geleden werd duidelijk dat bepaalde typen van het humane papillomavirus (HPV) de hoofdoorzaak zijn van het ontstaan van baarmoederhalskanker. In 2003 verscheen een publicatie in de New England Journal of Medicine (N Eng J Med 348;6) waarin de resultaten werden gepresenteerd van een studie naar mogelijke verschillen in risico op baarmoederhalskanker geassocieerd met verschillende HPV typen. De studie was gebaseerd op gepoolde data van 11 case-controle studies van negen landen. In totaal waren data van 2648 vrouwen beschikbaar, 1356 met baarmoederhalskanker en 1292 controles (zonder baarmoederhalskanker). Van al deze vrouwen waren cellen uit de baarmoederhals beschikbaar die werden getest op aanwezigheid van HPV. Het type HPV werd ook bepaald.

Van de vrouwen met baarmoederhalskanker bleken er 1310 besmet te zijn met HPV, terwijl dit er maar 210 waren bij de controles.

Vraag 9.

Wat is de prevalentie van HPV in de gehele onderzoekspopulatie? Geef de berekening. (2 punten)

$$(1310+210) / 2648 = 0,57$$

(Totaal 2 punten; 1 punt voor correcte berekening)

Leerdoel 5

Vraag 10.

Bereken de OR om de relatie tussen HPV en baarmoederhalskanker weer te geven (2 punten).

$$(1310 * 1082) / (46 * 210) = 146.73 \text{ of } (1310/210)/(46/1082)=146,73$$

(Totaal 2 punten; 1 punt voor correcte berekening)

Leerdoel 2

Vraag 11.

Bereken het 95% BI om het bij vraag b) berekende OR en geef aan of de relatie tussen HPV en baarmoederhalskanker significant is of niet? Geef de berekening. (4 punten)

$$se(\ln(OR)) = \sqrt{(1/1310 + 1/46 + 1/210 + 1/1082)} = 0,17$$

$$\ln(146.73) \pm 1.96 * 0,17 = 4,66 \text{ tot } 5,32$$

$$e^{4,66} = 105,64$$

$$e^{5,32} = 204,38$$

95% BI rond OR = 105,64 tot 204,38

Bevat geen 1 dus significant

Totaal 4 punten: 1 punt voor berekening Se en ongetransformeerde 95% BI; 1 punt voor correcte ongetransformeerde BI; 1 punt voor correcte getransformeerde BI; 1 punt voor conclusie.

De volgende range van waarden mag worden goedgekeurd voor het ongetransformeerde BI: ondergrens: 4,6 tot 4,7 en bovengrens: 5,3 tot 5,4.

De volgende range van waarden mag worden goedgekeurd voor het getransformeerde BI: ondergrens: 99,4 tot 110.0 en bovengrens 200,3 tot 221,4.

Leerdoel 2

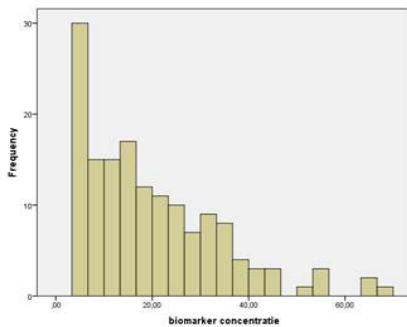
Casus: Biomarkers en ziektevarianten

-vraag 12 t/m 14-

In het VUMC is een nieuwe biomarker ontdekt die in staat zou moeten zijn om patiënten met ziektevariant A te onderscheiden van patiënten met ziektevariant B. Om dit te onderzoeken werd van een aantal patiënten de biomarkerconcentratie bepaald. In de figuur zie je wat beschrijvende informatie betreffende de onderzoeksgegevens.

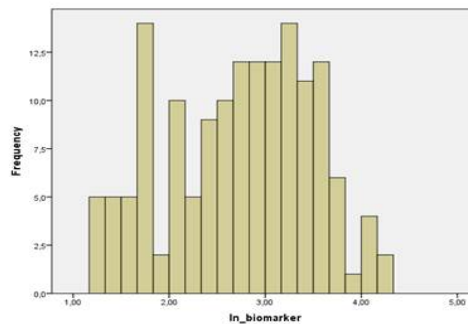
biomarker

variant van de ziekte	Mean	N	Std. Deviation
A-variant	17,6655	51	7,53735
B-variant	20,9925	100	16,37650



Ln_biomarker

variant van de ziekte	Mean	N	Std. Deviation
A-variant	2,7778	51	,45021
B-variant	2,7011	100	,87536



Bron: eigen figuur Jos Twisk

Vraag 12.

Waarom is het inderdaad nodig geweest om de biomarker concentratie te log transformeren? Verklaar het antwoord. (2 punten)

De verdeling van de biomarker is scheef naar rechts; na logtransformatie is de verdeling min of meer normaal

(2 punten)

Leerdoel 3

Vraag 13

Stel dat de onderzoekers niet wilden transformeren. Welke toets zouden ze dan kunnen gebruiken om te toetsen of de biomarker inderdaad onderscheidend is voor beide ziektevarianten? (2 punten)

Mann-Whitney toets

(2 punten)

Leerdoel 4

Vraag 14.

Bereken het 'effect' van de ziektevarianten op de biomarkerconcentratie. (2 punten)

Verskil In_biomarker: $2.7778 - 2.7011 = 0.0767$

e-macht van het verschil: 1.0797

A variant heeft 1.0797 keer zo hoge waarde dan de B variant.

(Totaal 2 punten; 1 punt indien alleen het ongetransformeerde 'effect' wordt gegeven)

Leerdoel 5

Klinische genetica

-vraag 15 t/m 22-

Gemiddeld is bij twee willekeurige personen 99.9% van het DNA identiek. De overige 0.1% is variabel, dit zijn de zogenaamde Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

Vraag 15.

Verreweg de meeste SNPs hebben geen effect op het fenotype. Leg uit waarom dit zo is.

Antwoord (2 punten): slechts 1.2% van het genoom bestaat uit de exonen die voor de eiwitten coderen. Als SNPs random verdeeld zijn in het genoom ligt meer dan 98% buiten de exonen en deze variatie zal niet in de aminozuurvolgorde van de eiwitten terug te vinden zijn. Het antwoord omdat de meeste SNPs silent mutations zijn of omdat veel genen een recessief beeld geven is onjuist. Leerdoel 6

Vraag 16.

Een SNP in een exon leidt niet altijd tot een ander eiwit. Geef hiervoor een verklaring en geef aan hoe je dit type variant noemt.

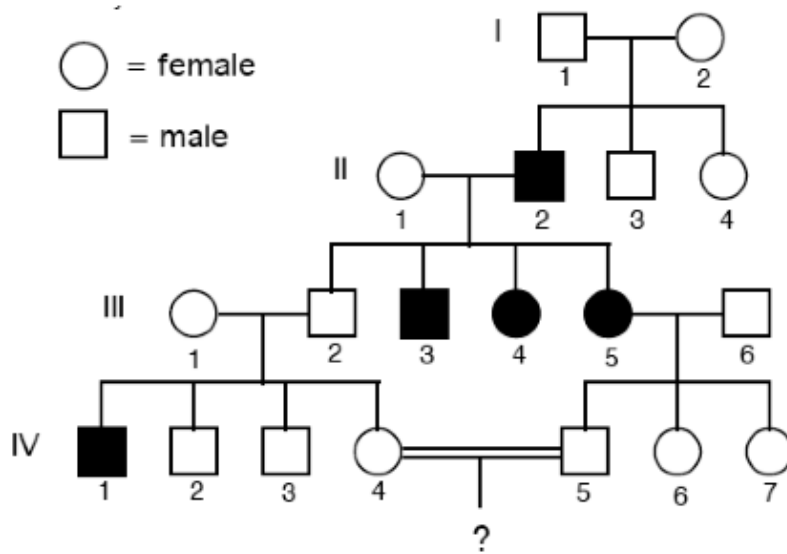
Antwoord (2 punten): behalve voor de aminozuren Methionine en Tryptofaan zijn er voor de 18 andere aminozuren meerdere codons. Met name nucleotide veranderingen op de derde positie van een codon leiden vaak niet tot een ander aminozuur (1 punt). Dit zijn zogenaamde "silent mutations" (1 punt). Leerdoel 6

Vraag 17.

Een SNP die niet in een exon ligt kan soms toch een pathogeen effect hebben op het eiwit. Geef ook hiervoor een verklaring.

Antwoord (2 punten): de SNP kan een kritieke nucleotide van een splice site zodanig veranderen dat de normale splicing niet kan plaatsvinden. Hierdoor kan het juiste exon niet in het mRNA worden ingebouwd of er kan een frameshift ontstaan die tot een stopcodon leidt. Dit heeft grote veranderingen in het eiwit tot gevolg en is meestal pathogeen. Een andere mogelijkheid is dat zo'n SNP de functie verstoort van DNA-sequenties die essentieel zijn voor de regulatie van transcriptie, zoals promoters en enhancers. Leerdoel 6

Het voorkomen van een bepaalde autosomaal recessief overervende bloedziekte in een familie is in deze stamboom weergegeven:



Bron: eigen figuur Petra Zwijnenburg

Vraag 18.

Wat is de kans op de aandoening bij een kind van IV-4 en IV-5?

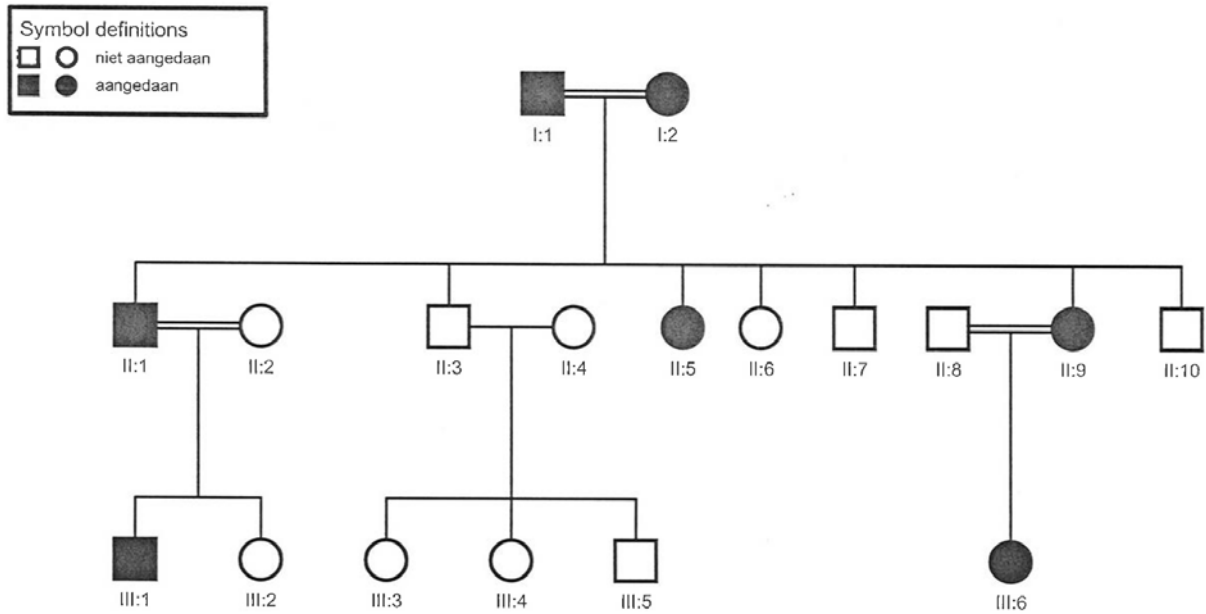
Kans op dragerschap IV-4 is $2/3$, kans op dragerschap IV-5 is 1 ; kans op een aangedaan kind $2/3 \times 1 \times 1/4 = 1/6$ (16,7%) (3 punten) (leerdoel 7)

Vraag 19.

Er zou op basis van de stamboom ook sprake kunnen zijn van een andere overervingsvorm. Noem twee andere overervingsvormen waarvan geen sprake kan zijn en licht uw antwoord toe.

X-gebonden en mitochondrieel kan niet vanwege overdracht van man op man/ van man op nageslacht. (1,5 punt per goed antwoord, max 3 punten, juiste antwoord zonder toelichting = 0,5 punt/overervingsvorm); multifactorieel en autosomaal dominant kunnen wél en zijn derhalve als antwoord onjuist) (leerdoel 7)

Dit is de stamboom van een familie waar een volledig penetrante aandoening voorkomt:



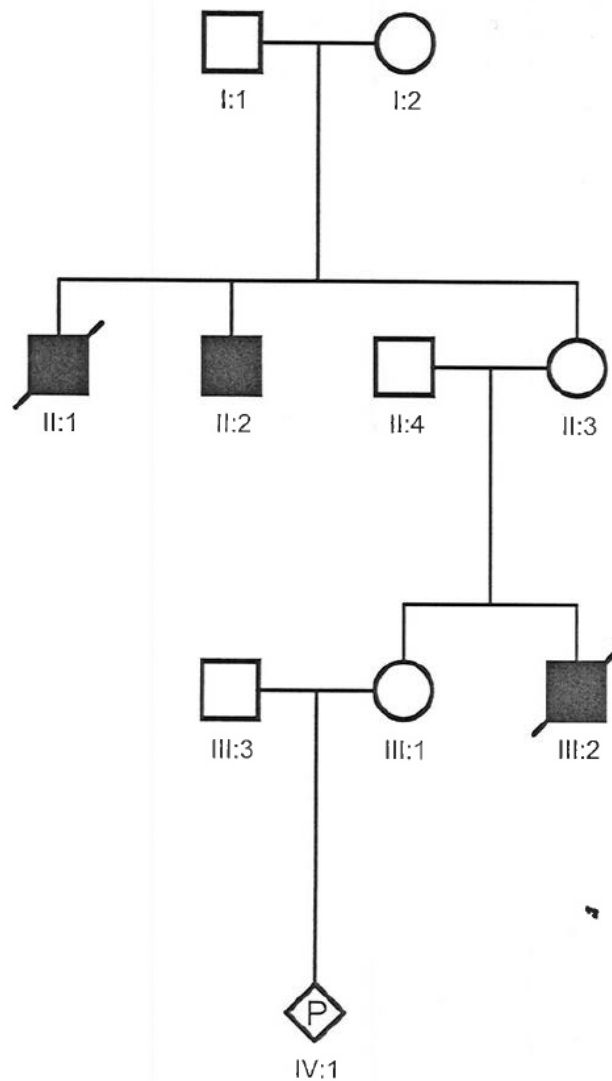
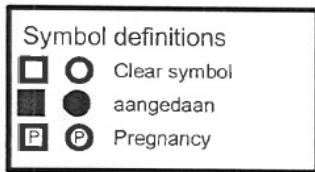
Bron: eigen figuur Petra Zwijnenburg

Vraag 20.

Van welke overervingsvorm(en) kan hier sprake zijn? Licht je antwoord toe

Antwoord: Autosomaal dominant als enige mogelijkheid (3 punten; leerdoel 7) of Autosomaal dominant of multifactorieel (3 punten); dominant =1 punt; onjuist: mitochondrieel, autosomaal recessief, X-linked dominant, X-linked recessief. Alleen multifactorieel 2 punten.

In de volgende stamboom gaat het om een andere familie, met een andere aandoening. In deze familie komt Duchenne spierdystrofie voor, een X-gebonden recessieve aandoening.



Bron: eigen figuur Petra Zwijnenburg

Vraag 21.

Mevrouw III-1 is zwanger, de foetus is in de figuur aangegeven met het ruitvormige symbool met de letter P erin. Wat is de kans op Duchenne spierdystrofie bij de foetus?

Antwoord: $\frac{1}{2}$ (kans op dragerschap III-1) x $\frac{1}{2}$ (kans op doorgeven mutatie) x $\frac{1}{2}$ (kans op een jongen) (2 punten, leerdoel 7)

Vraag 22.

In hoeverre verandert deze kans als blijkt dat mevrouw (III-1) ook nog twee niet-aangedane broers heeft? Licht je antwoord toe

Antwoord: dit verandert de kans op dragerschap en dus op de kans op een aangedane foetus niet (2 punten; leerdoel 7).

Fraude & plagiaat & Literatuur zoeken

-vraag 23 t/m 25-

Casus

Frank is een 3^e-jaars geneeskundestudent. Sinds kort is hij betrokken bij een onderzoek op de afdeling Interne geneeskunde, een richting waar hij graag verder in zou willen. Terwijl Frank hard aan het leren is voor de CAT die over twee dagen plaatsvindt, vraagt het hoofd van de afdeling: 'Zeg Frank, ik heb goeie dingen over je gehoord, zou je een opzet willen maken voor een onderzoeksvoorstel?'. Frank is verbaasd dat het hoofd van de afdeling hem weet te vinden! De internist zou de eerste versie graag over 3 dagen ontvangen. Het zweet breekt Frank uit, hoe gaat hij dit redden? Dan bedenkt hij dat hij zijn recente literatuurstudie van de bachelorthesis hier wel voor kan gebruiken! Dat werd namelijk goed ontvangen en is zelfs ingediend om te publiceren! Bovendien wees een van zijn begeleiders hem er nog op dat hij de tekst voor meer dingen zou moeten gebruiken. Frank is opgelucht, dit is zijn redding...

Vraag 23.

Benoem drie risicofactoren voor fraude en plagiaat op basis van deze casus. Benoem per risicofactor ook op welk *niveau* dit speelt (1 punt voor alle risicofactoren; 1 punt voor alle bijbehorende niveaus).

- verkeerd rolmodel; niveau: cultureel
- prestatiedruk; niveau: systeem
- deadlines; niveau: systeem

Vraag 24

Er is onder wetenschappers verschil van mening over de vraag of zelfplagiat een probleem is voor de wetenschap. Noem één reden waarom zelfplagiat wél een probleem is voor de wetenschap en één reden waarom zelfplagiat géén probleem is voor de wetenschap. (2 punten; 1 punt per goede reden).

- Geen probleem: er gebeurt niets met de waarheidsvinding, dus het schaadt de uitkomsten van het onderzoek niet (1 punt).
- Wel een probleem: je gaat er vanuit dat de auteur inspanning heeft geleverd voor een artikel. Als iemand grote stukken tekst hergebruikt ondermijnt dit het vertrouwen (1 punt).

Vraag 25

Een methode die gebruikt wordt om een klinische vraag te formuleren heet "PICO". Waar staat de afkorting PICO voor? (2 punten)

Patient (0,5 pnt)

Intervention (0,5 pnt)

Comparison (0,5 pnt)

Outcome (0,5 pnt)