# Samenvatting Blok AWV | Bachelor 1

Geneeskunde | Universiteit Leiden

2022 - 2023

ULGK-609-003 | €0,00

Tentamengericht | Overzichtelijke structuur
Sinds 1994 | Beoordeeld met een 8,2

Slim Academy

www.SlimAcademy.nl

Weet iemand waar ik de antwoorden kan vinden van het oefententamen? 10:10

Kan iemand uitleggen waarom het antwoord van vraag 4 B is? 10:10

Is het college morgen eigenlijk fysiek of online? 10:10

# Join onze community

- ✓ WhatsApp met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen
- ✓ Krijg gratis extra oefenopgaven en supplementen

Scan de QR code of ga naar SlimAcademy.nl/join

# Voorwoord

Beste student,

Voor je ligt de samenvatting van het vak Academische en Wetenschappelijke Vorming voor de studie Geneeskunde. Slim Academy heeft de belangrijkste studiestof voor je samengevat. Zo kun jij zo prettig mogelijk studeren. Handig voor je AWV verslag en presentatie.
We wensen je alvast succes met studeren en natuurlijk met het behalen van jouw studiepunten!

**Kwaliteit**
Omdat wij de kwaliteit van onze samenvattingen zo hoog mogelijk willen houden zijn we benieuwd naar jouw feedback. We sturen je hierom twee weken na ontvangst van de samenvatting een mailtje met het verzoek om de samenvatting te beoordelen. Je zou ons heel erg helpen als je deze invult. Mocht je op een ander moment al opmerkingen, tips of verbeterpunten hebben, mail ons dan op klantenservice@slimacademy.nl of stuur een berichtje via Facebook chat, dan gaan wij hier direct mee aan de slag!

**Werken bij**
Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt werken vanuit huis, krijgt een riante vergoeding en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die goed op je cv staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

**Nadruk verboden**
Samen studeren werkt natuurlijk goed. Wijs jouw vrienden dan ook vooral op de samenvattingen van Slim Academy. Nadruk en het delen van de samenvatting met derden is uiteraard verboden. Als je wilt dat wij in staat blijven de verslagen aan jullie aan te bieden, geef dit verslag dan niet aan derden en laat jouw studiegenoten zelf een exemplaar aanschaffen

**Kom in contact met Slim Academy**
Wil je op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl
@SlimAcademy.nl
klantenservice@slimacademy.nl
010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en het halen van jouw tentamens!

*Team Slim Academy*

*P.S. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Het is en blijft een samenvatting, die als aanvulling op de verplichte lesstof gezien moet worden en geen vervanging is van de verplichte lesstof.*

# Inhoudsopgave

**Voorwoord** **1**

**Inhoudsopgave** **2**

**HC Introductie klinisch onderzoek & opzet blok** **3**

**HC Waarom statistiek?** **5**

**HC Introductie wetenschapsfilosofie** **6**

**HC Beschrijvende statistiek** **9**

**HC Opzet van onderzoek** **16**

**HC Effectmaten & onderzoeksinspiratie** **19**

**HC Hypothese toetsen** **20**

**HC Welke statistische toets?** **22**

**HC Bias & confounding** **25**

**PR Beschrijvende statistiek in SPSS** **27**

**HC Valkuilen van statistisch toetsen** **29**

**HC Wetenschappelijke integriteit** **32**

**PR Statistische analyses oefenen** **33**

**Nawoord** **35**

# HC Introductie klinisch onderzoek & opzet blok

**Een casus - valincident**
Deze casus betreft mevrouw A. Zij is 86 jaar en sinds 1 jaar bekend met vasculaire dementie. Mevrouw is recent opgenomen in een verpleeghuis wegens zelfverwaarlozing. Ze heeft last van recidiverende TIA's, hypertensie, slechte visus, essentiële tremor, matige vocht- en voedingsinname en gewichtsverlies. Mevrouw is na de opname in het verpleeghuis gevallen.
Er kunnen dingen worden geleerd van deze casus, namelijk:

- Hadden we het vallen kunnen zien aankomen?
- Voorspellen?
- Voorkomen?
- Kunnen we dat hard maken?
- Hebben we echt evidence nodig?

Er is altijd een bepaalde connectie tussen de arts in de praktijk en de (bio)medische onderzoeker. De arts vraagt zich af hoe hij of zij de patiënt beter kan helpen. De onderzoeker focust zich op het begrijpen van een ziekte, waar hij of zij nog helemaal niks van af weet. De connectie tussen beiden is het feit dat ze allebei onderzoek (**research**) moeten doen om hun doel te bereiken.

Richtlijnen preventie van valincidenten bij ouderen (in verpleeg-, en verzorgingshuizen):

- Er is wel een richtlijn, maar deze is niet gebaseerd op wetenschappelijk bewijs;
- De werkgroep is 'van mening' dat de richtlijn werkt.

**Conclusies Cochrane review**
*Achtergrond*
Dit is een update van de review die voor het eerst gepubliceerd is in 2010.
Vallen in zorginstellingen en ziekenhuizen komt relatief vaak voor bij ouderen en kunnen zowel morbiditeit als mortaliteit veroorzaken.

*Doelen*
De doelen van de review zijn om om de effectiviteit van interventies ontworpen om het vallen bij ouderen te verminderen in zorginstellingen en ziekenhuizen te beoordelen.

*Methoden*
Er is een PUBMED-zoekopdracht gedaan naar ***randomised controlled trials (RCT's)*** van interventies gericht op het verminderen van vallen onder ouderen in woon-of verpleeghuizen of ziekenhuizen. Uiteindelijk zijn er 60 *trials* geïncludeerd met meer dan 60 duizend deelnemers in de onderzoeken.

*Belangrijkste resultaten*
De resultaten van 13 *trials* naar interventies in zorginstellingen waren inconsistent. Over het algemeen was er geen verschil tussen interventie- en controlegroepen in het aantal valpartijen. Dit bleek uit *rate of falls (RaR)* van 1,03 met een **95% betrouwbaarheidsinterval** van 0,81-1,31.

**De conclusie tot zover**

- Er is veel dat we nog niet weten;
- Er zijn ideeën over wat goed is;
- Er komt steeds meer, maar over lang niet alles is er ***evidence***;
    - Hoe belangrijk is het om *evidence* te hebben?
    - Voor wie is het belangrijk om *evidence* te hebben?
    - Waar halen we *evidence* vandaan?
    - Wie moet daar achteraan?
        - Hierom doen we wetenschappelijke vorming;
        - Denk hierbij aan: vragen stellen, nadenken, kritisch zijn etc.

**Wetenschappelijke vorming**
Er is sprake van twee verschillende benaderingen voor wetenschappelijke vorming; de klassieke benadering en de benadering die wordt gehandhaafd in het LUMC.

*Klassieke benadering*
- Beginnend met veel theorie: studie-opzet, epidemiologie, statistiek;
- Oefenen met fictieve voorbeelden (allemaal dezelfde practica en oefeningen);
- Luisteren naar voorbeelden van de docent;
- Klein literatuuronderzoek zelf doen (keuzeblok);
- Uiteindelijk wetenschapsstage als een soort meesterproef.

*Benadering LUMC*
- Integratie met kliniek;
- Zelf doen is leuker en leerzamer dan alleen maar luisteren;
- Gebruik maken van je eigen nieuwsgierigheid;
- Bedenken van een eigen vraagstelling: wat wil jij weten?;
- Met z'n allen data verzamelen;
- Zelf antwoord op je eigen vraag vinden;
- Resultaten opschrijven en presenteren;
    - Een compleet onderzoek, maar in een notendop.

**Opzet**
*Dataverzameling zorgstage*
Met alle studenten bij elkaar is er data verzameld van zo'n 1100 patiënten.
Overzicht hiervan staat in zijn volledigheid op Brightspace.

*Vraagstelling*
- Precies, concreet en duidelijk;
- Beperkt: goed afbakenen;
- Wetenschappelijk;
- Relevant;
- Onderzoekbaar;

Een algemene vraagstelling bevat een determinant, uitkomst en doelgroep/domein.
Een voorbeeld hiervan is: 'Wat is het effect van stoppen met roken op de longfunctie bij mannen die meer dan 20 jaar hebben gerookt?'
Hierbij is de determinant 'stoppen met roken', de uitkomst 'de longfunctie' en is de doelgroep 'mannen die meer dan 20 jaar hebben gerookt'.

Een algemene vraagstelling heeft dus als vorm: 'Wat is bij **doelgroep D** het effect van **determinant X** op **uitkomst Y**?' Determinant X leidt tot een uitkomst Y.
Voor het beantwoorden van de vraagstelling, kan gebruik worden gemaakt van een **2x2 tabel**.

| | Y+ | Y- | |
|---|---|---|---|
| X+ | | | |
| X– | | | |
| | | | |

**2x2 tabel voor algemene vraagstelling.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV.*



Slim Academy

## HC Waarom statistiek?

Als je wil onderzoeken of studenten Geneeskunde slimmer zijn dan studenten die Rechten studeren, onderzoek je drie belangrijke elementen:

- Populatie;
- Determinant;
- Uitkomst.

Een mogelijke manier om hier onderzoek naar te doen is door een steekproef te nemen, je kunt bijvoorbeeld een IQ-test afnemen bij 20 studenten. Hierbij is het beste om per groep een zo groot mogelijke steekproef te nemen, daarnaast moeten de proefpersonen random gekozen worden en representatief zijn voor de te onderzoeken populatie. Extreme afwijkingen in de data (uitbijters) worden weggelaten. Op deze manier krijg je een redelijk beeld van het gemiddelde van de twee populaties (maar dit zegt niet alles).

Geneeskunde IQ resultaten:
132 127 125 122 120 118 115 112 109
Gemiddelde: 120

Rechten IQ resultaten:
124 119 119 119 115 112 110 110 99
Gemiddelde: 114

*Alle ingrediënten van een onderzoek.*
Type onderzoek:

- Bijvoorbeeld **cross-sectioneel**: dit is een onderzoek waarin onderzoekers op één bepaald tijdstip één situatie of aspect observeren.
- Onderzoeksvraag;
- Populatie: Leidse studenten;
- Determinant: Studie (rechten of geneeskunde);
- Uitkomst: IQ.

*Beschrijvende statistiek*
Steekproef samenvatten in één getal:

- Numerieke uitkomsten: gemiddelde.

Kritisch bekijken van de data

- Vreemde waarde van 39 (zie college): uitbijter.

Hoe groter de steekproef, des te betrouwbaarder het resultaat, ongeacht de populatie.

*Toetsende statistiek*
Bekijken hoever het gemiddelde in de steekproef kan afwijken van het gemiddelde in de populatie. In dit geval kan er sprake zijn van een **standaardfout** en een **niet-significant verschil**.

# HC Introductie wetenschapsfilosofie

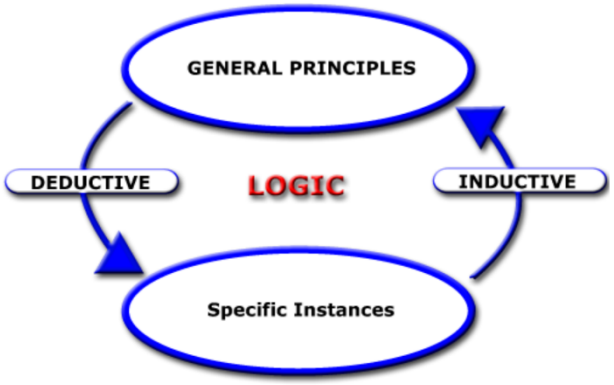
Het doel van wetenschap is het ontwikkelen van een **theorie**, oftewel algemene inzichten over een populatie. Het doel in de kliniek is specifieke uitspraken doen over een individu en dan het liefst vanuit een *evidence based* wetenschappelijk onderzoek.

**Deductie en inductie**
**Deductie** is het afleiden van specifieke uitspraken uit algemene uitspraken.
Een eenvoudig deductie-schema is:
Alle mensen zijn sterfelijk (algemene uitspraak) → Socrates is een mens → Socrates is sterfelijk (specifieke uitspraak).

Deductie is noodzakelijk voor *evidence-based medicine (EBM),* waarbij specifieke uitspraken vanuit wetenschappelijke theorieën worden gedaan en dit wordt veel gebruikt in de kliniek.

**Inductie** is het afleiden van algemene uitspraken uit specifieke uitspraken of observaties, het tegenovergestelde van deductie.
Een eenvoudig inductie-schema is:
Vandaag ging de zon op → gisteren ging de zon op → eergisteren ging de zon op → vorige week ging de zon elke dag op → de zon gaat elke dag op.
Uit uitspraak 1 t/m 4 volgt 'logisch' 5.

Inductie wordt ook wel **generalisatie** genoemd. Het is noodzakelijk voor de ontwikkeling van de wetenschap, maar leidt niet altijd tot een zekere waarheid.




**Deductie en inductie.** *Bron: Hoorcolleges AWV*

**De paradox van Hume**
David Hume stelt dat ons vertrouwen in inductie ook weer gebaseerd is op inductie. Men ontdekt namelijk dat vanuit een specifieke uitspraak een algemeen principe kan worden opgesteld en zal dit vaker doen omdat het goed werkt. Als er in een bepaalde manier van redeneren wordt geloofd omdat dat tot nu toe goed werkte is dat een **inductieve redenering**.

**Confirmatie**
Bij **confirmatie** wordt een theorie bevestigd door eigen observaties. Een stelling uit de theorie van **Hempel** is bijvoorbeeld: alle raven zijn zwart. Wanneer er meer zwarte raven worden gezien, zal de stelling meer kloppen. De theorie wordt dus telkens geconfirmeerd door specifieke gevallen die in overeenstemming zijn met een theorie.

De **modus tollens** is een regel uit de logica. Een voorbeeld hiervan is:
'Alle raven zijn zwart' is precies dezelfde uitspraak als 'alles wat niet zwart is, is geen raaf.'

- 'Alle raven zijn zwart' wordt bevestigd (geconfirmeerd) door het zien van een zwarte raaf;
- 'Alles wat niet zwart is, is geen raaf' wordt bevestigd (geconfirmeerd) door het zien van iets dat niet zwart is en geen raaf is. Dit betekent dus dat ook bijvoorbeeld het zien van een rood potlood deze uitspraak bevestigt. Aangezien de eerste uitspraak precies hetzelfde betekent, wordt de uitspraak 'alle raven zijn zwart' bevestigd door het zien van een rood potlood.

Inductie en conformatie zorgen dus voor 'problemen' bij beweringen. Mogelijk wordt hier te veel op vertrouwd.

**Falsificatie**
Het gebruiken van één tegenvoorbeeld om een theorie onderuit te halen heet **falsificatie**. Waar met conformatie nooit een theorie kan worden bewezen, kan falsificatie wél bewijzen dat iets niet waar is.

**Karl Popper** stelde **falsificationisme** centraal. Hij beredeneerde dat wetenschap niet groeit door theorieën te bevestigen, maar door theorieën te verwerpen. Hij bedacht deze theorie na het werk van psychoanalyticus **Adler** te analyseren, iemand die alleen vanuit inductie redeneerde.
Popper stelde dat confirmatie zinloos is, theorieën kunnen immers nooit worden bewezen, en dat er alleen nieuwe kennis kan worden opgedaan door het verwerpen van theorieën. Hoe meer theorieën er ontkracht zijn, hoe groter de bestaande kennis. De hoogste status die een theorie kan bereiken, is 'voorlopig onweerlegd'.
Popper vindt sommige theorieën ontoetsbaar. Deze theorieën kunnen door geen enkel experiment als onwaar worden aangetoond (bijvoorbeeld complottheorieën). Ze zijn immuun voor falsificatie en daarom niet wetenschappelijk. Een uitspraak is dus volgens Popper alleen wetenschappelijk als het door een experiment weerlegd zou kunnen worden.

Een theorie kan worden gefalsificeerd door via deductie voorspellingen te ontlokken aan de theorie:

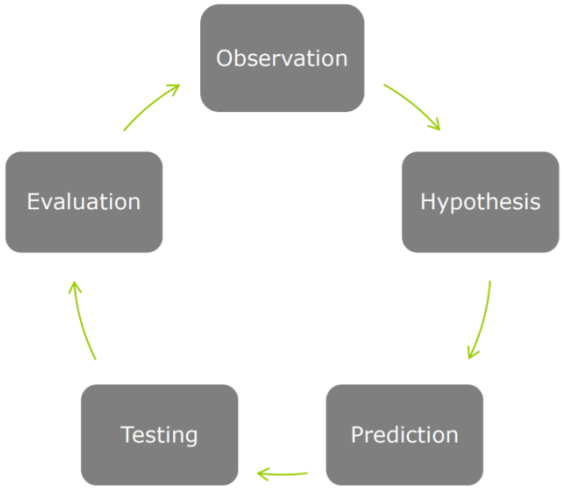
- Voorspelling: als theorie A waar is, zouden we met omstandigheden C verschijnsel B moeten zien;
- Controleren: een experiment wordt opgezet met theorie A onder omstandigheden C;
- Conclusie: als verschijnsel B niet optreedt, verwerp A.

Om dit te doen, is een belangrijke voorwaarde dus ook dat er goede voorspellingen moeten kunnen worden gedaan met de theorie.

*Kritiek op Karl Popper*
Echter was er ook kritiek op het falsificeren van Popper.

- Thomas Kuhn: stelde dat falsificationisme een rigide moraal is. Wetenschappers zijn terecht huiverig om een algemene theorie te verwerpen. Ze werken volgens Kuhn in de praktijk binnen een zeker denkkader (een **paradigma**). Pas als er te veel problemen zijn met de theorie, wordt dit denkkader vervangen. Dit zorgt dan voor wetenschappelijke revolutie.
- Andere kritiek: wat doe je na een falsificatie? Er moet een nieuwe theorie bedacht worden, maar hier is inductie voor nodig. Karl Popper zegt hier niets over.

**Empirische cyclus**
Het opvolgen van inductieve en deductieve fases bij het opstellen van een theorie kan worden weergegeven in de **empirische cyclus**.




**Empirische cyclus.** *Bron: Hoorcolleges AWV*

De geneeskunde zit vol met onzekerheden. Metingen kunnen nooit helemaal foutloos worden gedaan en theorieën gaan nooit voor 100% op. Daarom worden uitspraken vaak gedaan in termen van kansen en gemiddelden. Doordat in de geneeskunde theorieën niet dwingend zijn, kan er ook lastig gefalsificeerd worden.

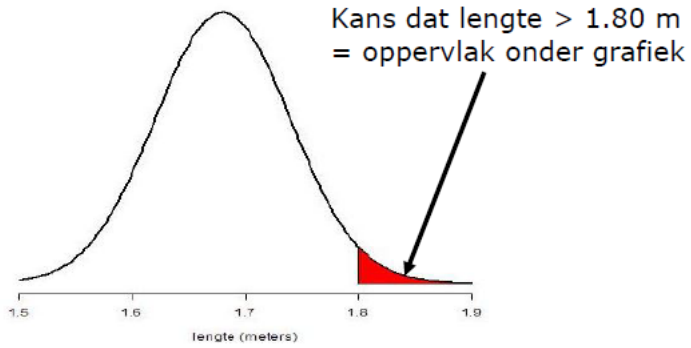
Heraclitus stelde '**panta rhei**': alles beweegt. Hij bedoelde hiermee dat alles continu verandert en een situatie nooit twee keer hetzelfde kan zijn. Hierdoor kun je bijvoorbeeld nooit twee precies dezelfde patiënten of steekproeven hebben.

# HC Beschrijvende statistiek

Dit is ook belangrijke stof:
- Positief en negatief voorspellende waarde;
- Sensitiviteit en specificiteit;
- Regel van Bayes;
- Toepassen bij diagnostische testen.

**Numerieke waarnemingen en kansen**
Vb. Wat is de kans dat een Nederlandse vrouw langer is dan 1.80?

*Normale verdeling*
Veel waarnemingen zijn normaal verdeeld.
- Wordt bepaald door;
  - Standaarddeviatie (sd) σ bepaalt de spreiding;
  - Gemiddelde μ: bepaalt het centrum;
- Je kan kansen direct uitrekenen als;
  - Je een normale verdeling kunt aannemen in de populatie;
  - Je de waarden van μ en σ kent.




**Normaal verdeling.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

*Normaalwaarde*
- In een populatie die normaal verdeeld is, ligt altijd 95% van de populatie tussen μ-1.96σ en μ+1.96σ;
- We gebruiken ook wel voor het gemak μ-2σ en μ+2σ;
- Dit noemen we de **normaalwaarde** of het **referentie interval**;
- Als een individu hier buiten ligt is zijn waarde bijzonder laag of hoog;

- Getallen die je moet weten over de normale verdeling:
  - 2,5% van de populatie ligt onder de $\mu$-1,96$\sigma$
  - 5% van de populatie ligt onder de $\mu$-1,65$\sigma$
  - 50% van de populatie ligt onder de $\mu$
  - 95% van de populatie ligt onder de $\mu$+1,65$\sigma$
  - 97,5% van de populatie ligt onder de $\mu$+1,96$\sigma$

**Staarten van de normale verdeling.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

*Steekproef en populatie*
We proberen via de steekproef iets te zeggen over de populatie
- Aanname bij alle statistiek;
  - De steekproef is **aselect** (willekeurig);
- Statistiek: Het afleiden van kenmerken van een populatie uit kenmerken van een steekproef.

*Beschrijvende statistiek*
Beschrijven van de kenmerken van de steekproef.
- **Wet van de grote aantallen**: als de steekproef steeds groter wordt zullen de kenmerken van de steekproef steeds meer gaan lijken op de kenmerken van de populatie;
- Via een grote steekproef kan een populatie vaak adequaat beschreven worden.

*Toetsende statistiek*
Kwantificeren van de onzekerheid want:
- De kenmerken van een steekproef zijn altijd alleen **ongeveer** gelijk aan die van de populatie;
- Steekproeven zijn variabel;
- Onze conclusies over de populatie zijn daarom altijd onzeker.

*Typische datatest*
- Een steekproef van **N** subjecten (rijen);
- Voor wie een x aantal variabelen (de kolommen) gemeten zijn.

*Typen variabelen*
- **Numeriek**: data zijn getallen;
    - **Discreet**: tellingen, alleen gehele getallen;
        - Vb. pariteit en apgar score;
    - **Continu**: kan niet-gehele waarden aannemen;
        - Vb. lengte, gewicht en bloeddruk;
- **Categorisch**: data zijn categorieën;
    - **Nominaal**: zonder volgorde;
        - Vb. beroep, geslacht en nationaliteit;
    - **Ordinaal**: met volgorde;
        - Vb. tumorstadium en 5-puntsschaal op een enquête.

Numerieke variabelen beschrijven we via:
- Locatiematen (gemiddelde en mediaan);
- Spreidingsmaten (standaarddeviatie en kwartielen);
- Overige kenmerken (scheefheid en uitbijters).

Categorische variabelen beschrijven we via:
- Taartdiagram;
- Frequentietabel.

Voorbeeld:

- We meten n=5 geboortegewichten (gram):
  3400, 2150, 3900, 2400, 2900.
- Het steekproefgemiddelde is

$$\bar{x} = \frac{1}{5}\sum_{i=1}^{5} x_i$$
$$= \frac{1}{5}(3400 + 2150 + 3900 + 2400 + 2900)$$
$$= 2950$$

- Het teken $\sum$ staat voor "som"
- We spreken vaak gewoon over "gemiddelde"
- We meten n=5 geboortegewichten (gram):
  3400, 2150, 3900, 2400, 2900.
- Om de "mediaan" te bepalen sorteren we de getallen

  2150, 2400, 2900, 3400, 3900.

  en nemen de middelste: mediaan = 2900
- Bij een even aantal getallen nemen we het gemiddelde van de middelste twee

**Steekproefgemiddelde en de mediaan.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

- We meten n=5 geboortegewichten (gram):
  3400, 2150, 3900, 2400, 2900.
- De *steekproefvariantie* is

$$s^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2$$
$$= \frac{1}{4}\{(3400 - 2950)^2 + (2150 - 2950)^2 + \cdots + (2900 - 2950)^2\}$$
$$= 512500$$

- Variantie = de gemiddelde kwadratische afstand tot het gemiddelde
- De steekproefstandaarddeviatie is

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{512500} = 715{,}9$$

**Standaarddeviatie en variantie.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

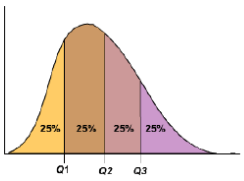


Slim Academy

*Maten voor spreiding*
Hoe ver ligt een waarneming **typisch** van het gemiddelde af;

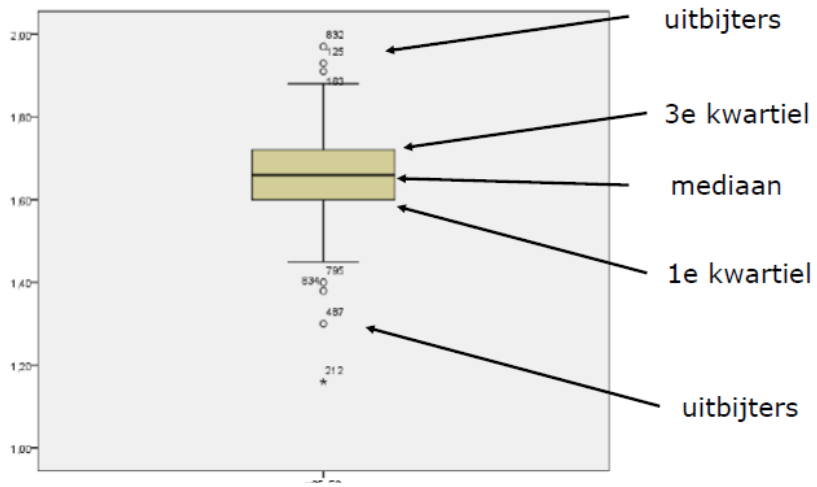
- **Kwartielen**
  - Hoe ver het punt van de mediaan ligt;
  - 1e kwartiel (Q1);
  - 2e kwartiel (Q2 = mediaan);
  - 3e kwartiel (Q3);

- Hoe ver ligt een punt van de mediaan?
- 1e kwartiel (Q1) =
  - De middelste van alle waarnemingen onder de mediaan
  - 25% van de waarnemingen ligt onder het 1e kwartiel
  - 75% ligt erboven
- 3e kwartiel (Q3)
  - De middelste van alle waarnemingen boven de mediaan
  - 75% van de waarnemingen ligt onder het 1e kwartiel
  - 25% ligt erboven
- 2e kwartiel (Q2)
  = de mediaan zelf
  50% eronder en erboven




**Kwartielen.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

- **Percentielen**
  - Onder welke waarde 10% of 4% etc. van de waarde ligt;
  - **K-de percentiel**;
  - De waarde waaronder k% van de data ligt;
    - Vb. Het 97,5-de percentiel van de standaardnormale verdeling ligt op 1,96; Mediaan is dus het 50-ste percentiel.
- **Boxplot**
  - Bestaat uit: uitbijters, 1e en 3e kwartiel en de mediaan.




**Boxplot.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

**Uitbijters (extreme waarden)**

- Kan zijn:
  - Echte biologie;
    - Vb. Lengte: 1.80m, 1.15m en 1.73m;
  - Meet-, of schrijffouten;
    - Vb. Lengte: 1.80m, 168m en 1.78m;
  - Bij uitbijters;
    - Goed onderzoeken waarom;
    - Nooit zomaar weglaten.

Voorbeeld:

- We meten n=5 geboortegewichten (gram):
  3400; 2,150; 3900; 2400; 2900.

- Gemiddelde: 2520; Mediaan: 2900
- O nee! 2,150 moest 2150 zijn
  - Nu: Gemiddelde: 2950; Mediaan: 2900

- Gemiddelde wordt meer beïnvloed door uitbijters dan mediaan
- Ook standaarddeviatie meer dan kwartielen
- Bij uitbijters: gebruik de mediaan

**Rekenen met uitbijters**. *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

**Verdelingen**

- **Symmetrische** verdeling;
  - Gemiddelde = mediaan;
  - Vb. Normaal verdeling;
- **Scheve** verdeling;
  - Gemiddelde >(of <) mediaan;
  - Frequente uitbijters;
  - "Zwarte staart" naar links of rechts.

Waarden die ontbreken mag je weglaten bij een "***missing at random*- aanname"**. Statistisch gezien is het ontbreken van de waarde onafhankelijk van de waarde die ontbreekt, het gebeurt aselect. Dit kan komen door bijvoorbeeld een kapot meetapparaat.

Een klinisch wetenschappelijk artikel begint vaak met een beschrijvende tabel: 'Tabel 1'.
Het doel hiervan is het beschrijven van de onderzoekspopulatie. Zo kan de lezer beoordelen of dit artikel ook interessant is voor zijn populatie.

**Steekproef en populatie**

*Wat zegt de steekproef over de populatie?*

- Hoe ver ligt P(rood) in een typische steekproef van 10 personen af van P(rood) in de populatie?;
  - Hier kunnen we iets over zeggen;
- Hoe ver ligt P(rood) in de steekproef af van P(rood) in de populatie?;
  - Hier kunnen we niks over zeggen.

**Centrale limietstelling**
Wat is de verdeling van schattingen over de verschillende steekproeven?

- **Gemiddelde**: gemiddelde of proportie in de populatie;
- **Standaarddeviatie**: de standaardfout van de schatter.

- Standaardfout (standard error) van een gemiddelde:
  s.e. = $s/\sqrt{n}$
  Waarbij *s* de standaarddeviatie van de populatie

- Standaardfout van een proportie:
  s.e. = $\sqrt{p(1-p)}/\sqrt{n}$
  Waarbij *p* de proportie in de populatie

- Hoe groter de steekproef, hoe nauwkeuriger de schatting

**Standaardfout.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

- Standaarddeviatie;
  - Hoe ver ligt een **individuele waarneming** *typisch* van het populatiegemiddelde af?;
- Standaardfout (proportie);
  - Hoe ver ligt een **steekproefproportie** *typisch* van de populatieproportie af?;
- Standaardfout (gemiddelde);
  - Hoe ver ligt een **steekproefgemiddelde** *typisch* van de populatiegemiddelde af?.

Verschil tussen de standaarddeviatie en de standaardfout is dat hoe groter de steekproef is, hoe kleiner de standaardfout is. Bij een grotere steekproef blijft de standaarddeviatie van de populatie gelijk.

- Als de waarnemingen normaal verdeeld zijn, ligt 95% van de waarnemingen tussen **μ-1,96σ en μ+1,96σ**;
- Als steekproefgemiddelden normaal verdeeld zijn, ligt 95% van de steekproefgemiddelden tussen **μ-1,96*s.e. en μ+1,96*s.e.**

Dit komt doordat de standaardfout de spreiding is van steekproefgemiddelden.

**Statistische omdraaitruc**
We weten dat met 95% kans het steekproefgemiddelde niet meer dan 1,96*s.e. afligt van het populatiegemiddelde.
Andersom**:** Met 95% kans ligt het populatiegemiddelde niet meer dan 1,96*s.e. af van het steekproefgemiddelde.

**Betrouwbaarheidsinterval**
Het populatiegemiddelde ligt hierbij tussen: steekproefgemiddelde – 1,96*s.e. en steekproefgemiddelde + 1,96*s.e.

Voorbeeld:

- Steekproef van lengtes van 100 kinderen
  - Steekproefgemiddelde: 148cm
  - Standaarddeviatie: 11cm
  - Standaarderror: 11cm/√100 = 1,1cm
  - Betrouwbaarheidsinterval van

  148cm – 1,96*1,1cm = 145,8cm tot

  148cm + 1,96*1,1cm = 150,2cm

- We weten 95% zeker dat het populatiegemiddelde tussen 145,8cm en 150,2cm ligt

- Dit is wat de steekproef ons leert over de populatie

**Voorbeeld betrouwbaarheidsinterval.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

# HC Opzet van onderzoek

**Voorbeeld**
Probleemstelling (1): Geeft een slechte voedingstoestand een hoger risico op vallen?
Vervolgens ga je jezelf afvragen hoe dit onderzocht gaat worden. Dit kan bijvoorbeeld worden onderzocht door te kijken naar de voeding op een afdeling waar veel mensen vallen.
Bedenk een 2x2 tabel, waarbij wordt gekeken naar de BMI en naar het vallen. Er kan sprake zijn van een normale of een lage BMI en van wel vallen of niet vallen.

**Vallen**

| BMI | Ja | Nee | Totaal |
|---|---|---|---|
| Laag | 50 | 50 | 100 |
| Normaal | 20 | 80 | 100 |
| Totaal | 70 | 130 | 200 |

In dit geval is het BMI de determinant en het vallen de uitkomst. In het voorbeeld waren er in totaal 200 mensen. Van de mensen met een laag BMI waren er 50 gevallen en bij de mensen met een normaal BMI 20 mensen.

Wat is de conclusie? Mensen met een laag BMI hebben 2,5x zoveel kans op vallen.
Hoe is het gemeten?

- 200 mensen selecteren;
- Observeren: laag of normaal BMI;
- Observeren: wie vallen er het komende jaar.
    - **Observationeel onderzoek**
    - Mensen gevolgd in de tijd: **Follow-up onderzoek** (ook wel cohort onderzoek)

Dit is een voorbeeld van een observationeel onderzoek. Bij een follow-up onderzoek wordt een groep mensen (cohort) gevolgd over de tijd. Dit kan zowel **prospectief** als **retrospectief** gebeuren. Als mensen samen aan een onderzoek werken, kan het voor de één retrospectief en voor de ander prospectief zijn. Bij retrospectief kijk je van nu naar het verleden, je wordt niet oud tegelijkertijd met deze mensen. Bij prospectief kijk je vanaf het heden naar de toekomst. Je wordt in dit geval wel oud met de mensen. Beide zijn dus vormen van follow-up onderzoek.

Maakt het uit of we nu mensen selecteren en wachten totdat ze vallen, of kunnen we net zo goed kijken wat het BMI was bij opname en kijken of ze het afgelopen jaar gevallen zijn? De laatste optie mag alleen gebruikt worden als er geen mensen overleden zijn en het BMI bekend is.
De tabel blijft hetzelfde en het onderzoek is net zo goed, maar de conclusie is anders. Alle gegevens moeten dan wel correct zijn!

**Voorbeeld:**
Probleemstelling (2): Geeft slechte voedingstoestand een hoger risico op een gebroken heup door vallen?
Dit kan worden onderzocht door te kijken naar het verband tussen BMI en een heup breken. Bedenk opnieuw een 2x2 tabel: lage/normale BMI tegenover wel/niet een gebroken heup.

**Gebroken heup**

| BMI | Ja | Nee | Totaal |
|---|---|---|---|
| Laag | 5 | 95 | 100 |
| Normaal | 2 | 98 | 100 |
| Totaal | 7 | 193 | 200 |

In dit geval is de conclusie onzeker, omdat het om kleine aantallen gaat. Er zijn maar zeven mensen van de 200 die hun heup hebben gebroken.

Hoe hebben we dit gedaan?
- 200 mensen selecteren;
- Observeren: laag of normaal BMI;
- Observeren: wie vallen er het komende jaar.
    - **Observationeel onderzoek**
    - Mensen gevolgd in de tijd: **Follow-up onderzoek, maar niet zo goed** (te weinig om het zeker te weten)

Om het onderzoek betrouwbaarder te maken en meer zekerheid te creëren, zijn er meer mensen nodig.

**Gebroken heup**

| BMI | Ja | Nee | Totaal |
|---|---|---|---|
| Laag | 50 | 950 | 1000 |
| Normaal | 20 | 980 | 1000 |
| Totaal | 70 | 1930 | 2000 |

Let op: het totaal aantal deelnemers aan het onderzoek is 2000. De conclusie is dat mensen met een laag BMI sneller een heup breken dan mensen met een normaal BMI.

Hoe is het gedaan:
- 2000 mensen selecteren;
- Observeren: laag of normaal BMI (bovenste helft = boven mediaan);
- Observeren: wie vallen er het komende jaar.
    - **Observationeel onderzoek**
    - Mensen gevolgd in de tijd: **Follow-up onderzoek, maar niet zo efficiënt.**

*Kan het efficiënter?*
Zoek mensen met gebroken heupen; de meeste mensen hadden een laag BMI voordat ze hun heup braken. Is het normaal dat de meeste mensen een laag BMI hebben in een verpleeghuis (50 van de 70 mensen)?
Nee, normaal heeft de helft van de mensen een laag BMI. Als dat zeker is, is het onderzoek klaar.

Zijn 2000 mensen nodig om te weten dat de helft een laag BMI heeft? Is 200 mensen daarvoor niet genoeg?
- 50 van de 70 gebroken heupen hebben een laag BMI.
  950 van de 1930 hele heupen hebben een laag BMI (ongeveer de helft).
- 50 van de 70 gebroken heupen hebben een laag BMI.
  95 van de 193 hele heupen hebben een laag BMI (ongeveer de helft).

Beiden hebben verhoudingsgewijs hetzelfde resultaat. Let op: dit mag alleen gedaan worden als de conclusie hetzelfde blijft.

Bij deze manier van uitrekenen:
- Begint men met de uitkomst (70 gebroken heupen);
- Er wordt teruggekeken hoeveel daarvan een laag BMI hadden (veel meer dan de helft);
- Vervolgens zijn er controles gezocht om te onderzoeken of het normaal is dat in meer dan de helft van de gevallen het BMI laag is (was niet zo, was ongeveer de helft);
- Gebroken heupen = cases. Hele heupen (of alle bewoners) zijn controles.

Dit is een **case-control studie**: patiënt-controle onderzoek.
**Arche type**: roken en longkanker. Je vraagt aan mensen met longkanker of ze gerookt hebben.

**Follow-up studie:** deze studie begint met het selecteren van onderwerpen en het bepalen van de risicofactor en vervolgens het vaststellen van de uitkomst.

**Case-control studie**: deze studie opzet begint met het selecteren van onderwerpen en het kijken naar de uitkomst en dan pas het bepalen van de risicofactor.

Bij gebruik van alle gebroken heupen in case control en de bewoners als controles, was dezelfde tabel ontstaan als bij de follow-up studie.

- Conclusie is hetzelfde;
- Case control studie is even goed als follow-up studie;
- Beide is observationeel onderzoek.

Is nu hard bewezen dat een laag BMI leidt tot vallen? Kan het ook komen doordat ziekere mensen slechter eten én ook eerder vallen?

- Experiment: mensen laten afvallen en kijken of ze vaker vallen (helft van de mensen laten afvallen, lootjes trekken = **Randomized Controlled Trial**: RCT).
- Observationeel: alleen kijken bij mensen die even ziek zijn (restrictie of stratificeren).

NB 1: Dit is in dit geval (en vaak) niet mogelijk, maar is wel de standaard bij onderzoek naar effect van geneesmiddelen.
NB 2: Dit helpt alleen als het goed te beargumenteren is en als de groepen dan goed genoeg vergelijkbaar zijn.

**Andere onderzoeksopzetten**

- **Cross-sectioneel** onderzoek: risicofactor en uitkomst meten op hetzelfde moment. Hierbij is niet bekend wat oorzaak en gevolg zijn (voorbeeld: 'bent u in de afgelopen week gevallen?');
- **Case report:** beschrijving van 1 of enkele patiënten;
- **Case serie:** beschrijving van groepje patiënten.

In dit blok wordt gebruik gemaakt van zeven typen onderzoek:

- Prospectief follow-up;
- Retrospectief follow-up;
- Case control;
- RCT;
- Cross-sectioneel;
- Case report;
- Case serie.

# HC Effectmaten & onderzoeksinspiratie

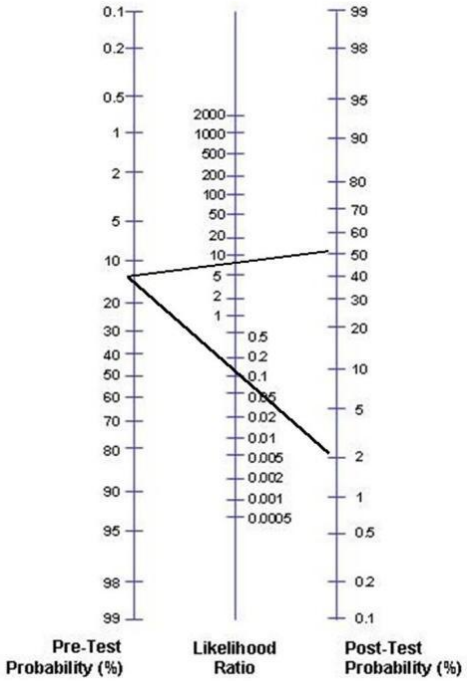
| | Ziek + | Niet ziek - | Totaal |
|---|---|---|---|
| **Test positief +** | 21 | 20 | 41 |
| **Test negatief -** | 1 | 61 | 62 |
| **Totaal** | 22 | 81 | 103 |

Sensitiviteit = 21/22 = 0,95
Specificiteit = 61/81 = 0,75
VW + = 21/41 = 0,51
VW - = 61/62 = 0,98
Prior prevalentie = 22/103 = 0,21

**Likelihood ratio**
De (positieve) **likelihood ratio** (LR) is de verhouding van het percentage testpositieven onder de zieken gedeeld door het percentage testpositieven onder de niet-zieken. Anders gezegd, de LR geeft aan: hoeveel keer vaker er een positieve test is bij zieken dan bij niet-zieken. Als de LR gelijk is aan 1 dan geeft dat aan dat de test **niet predictief** is.

Voorbeeld: zie tabel. De LR van een positieve test is: (21/22) : (20/81) = 3,8. Op die manier kun je ook de LR van een negatieve test uitrekenen: (1/22) : (61/81) = 0,06.

**Nomogram**
Een nomogram is een makkelijke methode om door middel van de voorafkans en de LR de achterafkans te bepalen.




**Nomogram.**
*Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

**Odds ratio**
Bij een odds ratio staat de uitkomst centraal. Bij een uitkomst dood of niet-dood, is de 'odds' als volgt gedefinieerd: kans op dood gedeeld door kans op niet-dood of aantal dood gedeeld door aantal niet-dood. De odds ratio is de verhouding tussen twee odds'en. Men berekent deze verhouding door middel van het kruislings vermenigvuldigen van de waarden die in de odds-tabel zijn gegeven.

**Incidentie en hazard**
De incidentie is het aantal nieuwe gevallen van iets. De cumulatieve incidentie is het aantal nieuwe gevallen gedeeld door het totale aantal aan het begin van de meting. Het incidentiecijfer is het aantal nieuwe gevallen gedeeld door de totale persoonstijd 'at risk'. De hazard wordt gedefinieerd als het instantane risico op een 'event' zoals bijvoorbeeld de dood. De hazard ratio is de hazard in mensen die zijn blootgesteld aan de determinant gedeeld door de hazard in mensen die niet zijn blootgesteld aan de determinant, dit is gelijk aan de berekening van het relatief risico (RR).

**Behandeling**
NNT staat voor ***number-needed-to-treat***. Hiermee bepaal je hoeveel mensen je moet behandelen om één (bijvoorbeeld) ziekte te voorkomen. Je berekent dit door 1/RV, waarbij RV staat voor risicoverschil. Een voorbeeld is het gebruik van aspirine. Risico op een ziekte bij aspirinegebruik is bijvoorbeeld 14%, en het risico zonder aspirinegebruik is 18%. Het risicoverschil (RV) = 18% - 14% = 4%. NNT is dus: 1/RV = 1/4 % = 25. Om één 'ziektegeval' te voorkomen, moet je in dit geval 25 mensen behandelen.

# HC Hypothese toetsen

Om de onzekerheden van de populatie in kaart te brengen, gebruikt men **toetsende statistiek**.

Met wiskunde kun je berekenen hoe groot de onzekerheid uit één steekproef is. Die berekeningen kan de computer voor je doen en hoef je dus ook niet zelf te kunnen. Het gaat om de achterliggende ideeën en begrippen: weten hoe je de resultaten moet interpreteren.

**Stappenplan statistisch toetsen**

1. *Nulhypothese (H0)*

De **nulhypothese** is een veronderstelling over de populatie.

- Het tegengestelde van de nulhypothese is de **alternatieve hypothese**;
- Bij statistisch toetsen bestaan twee mogelijke uitkomsten: de nulhypothese wel of niet verwerpen (er kan dus nooit worden bewezen dat de nulhypothese waar is!);
- De nulhypothese wordt meestal geformuleerd als het tegenovergestelde van wat je wilt bewijzen. Dit wordt gedaan omdat alleen kan worden aangetoond dat de hypothese niet waar is. Als iemand dus bijvoorbeeld een verband tussen twee zaken wil aantonen, kan hij dit doen door de hypothese dat er geen verband is te verwerpen.

2. *Toetsstatistiek*

De **toetsstatistiek** meet hoezeer de steekproef afwijkt van H0. Het is het criterium waarop we de steekproef met de veronderstelde populatie vergelijken.
Bijvoorbeeld: het verschil tussen een percentage in de populatie en een percentage in de steekgroep is 64%-49%=15%. De toetsstatistiek V (verschil) is dan 0,15.

3. *Verdeling van de toetsstatistiek*

Dit is de verdeling van de toetsstatistiek in typische steekproeven als H0 waar is. Oftewel: hoe zien verschillende steekproeven uit een populatie eruit? Een computer kan zo'n 10.000 keer een steekproef uit een populatie trekken. Hoe komt V er uit te zien?
**Centrale limietstelling**: V is ongeveer normaal verdeeld met gemiddelde $\mu = 0$ en standaarderror$\sigma = \sqrt{p(1-p)/n}$.

4. *Verwerpen van de nulhypothese*

De H0 wordt verworpen als de toetsstatistiek tot de 5% meest extreme waarden van de verdeling behoort (dus tot de laagste 2,5% of de hoogste 2,5%). Het is dan namelijk erg onwaarschijnlijk dat de gevonden data bij een experiment een steekproef is uit de gehele populatie.
Deze grens van 5% (2,5 + 2,5) is willekeurig gekozen. Met de P-waarde kan bepaald worden hoe extreem de gevonden waarde precies is. Het is het percentage van de verdeling van V dat extremer is dan de gevonden waarde van V.

- P-waarde <5%: verwerp H0
- P-waarde >5%: verwerp H0 niet

**Type I en type II fouten**

Men verwerpt de nulhypothese als deze onwaarschijnlijk is, niet als deze onmogelijk is. Het kan voorkomen dat onderzoekers fouten maken.

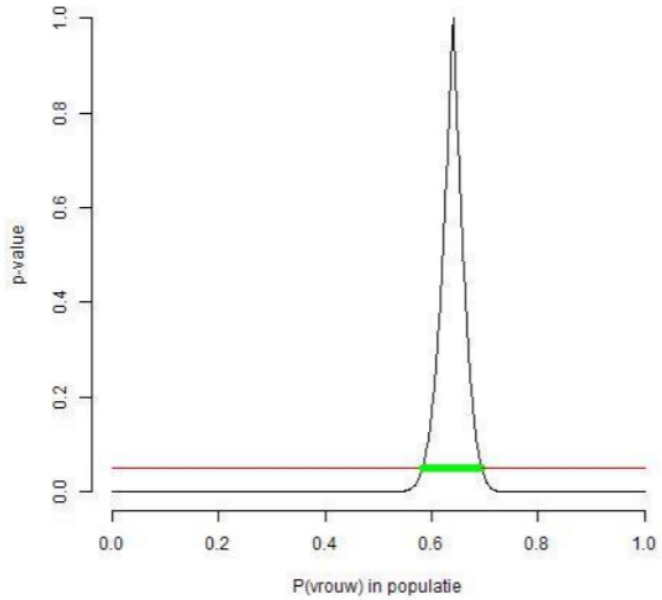
- **Type I fout**: H0 wordt verworpen als H0 waar is (hoogstens 5% kans dat dit gebeurt);
- **Type II fout**: H0 wordt niet verworpen als H0 niet waar is.

De kans dat het lukt om H0 te verwerpen als hij niet waar is definieert men ook wel als **power**. Power= 1 – de kans op een type II fout.

**Betrouwbaarheidsinterval**

Het **betrouwbaarheidsinterval** bevat alle waarden van een onderzoek die wel als waarschijnlijk worden geacht (die nog niet verworpen zijn). Hoe groter de steekproef, hoe smaller het betrouwbaarheidsinterval.

In onderstaand voorbeeld is de kans op een vrouw in de populatie uitgezet tegenover de p-waarde. De dunne rode lijn geeft verworpen waarden aan van P(vrouw), de dikke groene lijn geeft het betrouwbaarheidsinterval aan




**Voorbeeld betrouwbaarheidsinterval aflezen in grafiek.** *Bron: HC Hypothese toetsen*

*Wald-betrouwbaarheidsintervallen*
Dit is een eenvoudige manier voor het maken van betrouwbaarheidsintervallen.
De achtergrond is de centrale limietstelling. Er wordt gebruik gemaakt van de standaarderror (s.e.) en een schatter (64%).
Het Wald-betrouwbaarheidsinterval = schatter – 1,96 * s.e. tot schatter + 1,96 * s.e.



Slim Academy

## HC Welke statistische toets?

In onderstaande tabel is overzichtelijk weergegeven welke toets bij welke statistische vraag kan worden gebruikt. Deze tabel is handig om goed te kennen.

| | | Determinant | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 groep | 2 groepen | | >2 groepen |
| | | | gepaard | ongepaard | ongepaard |
| Uitkomst | parametrisch (gemiddelde) | t-toets voor één steekproef | gepaarde t-toets | ongepaarde t-toets | ANOVA F-toets |
| | niet-parametrisch (mediaan) | (tekentoets) | Wilcoxon rangtekentoets | Mann-Whitney-toets | (Kruskall-Wallis-toets) |
| | proporties | binomiale toets | McNemar's toets | Chi-kwadraat-toets | (Chi-kwadraat-toets) |

**Toetskeuzetabel.** *Bron: Hoorcolleges AWV*

*Numeriek of categorisch?*
Er kan onderscheid worden gemaakt in numerieke en categorische uitkomsten.
**Numerieke data** bestaan uit gegevens die als getal worden opgeslagen. Zij kunnen worden onderscheiden in **parametrische** en **niet-parametrische** toetsen. Bij parametrisch toetsen spreekt men over een nulhypothese in termen van het gemiddelde. Bij niet-parametrisch toetsen spreek men over een nulhypothese in termen van de mediaan. Het gemiddelde kan vatbaarder zijn voor uitschieters dan de mediaan. Wanneer er grote uitbijters worden gesignaleerd wordt er voor een niet-parametrische toets gekozen.
Een voorbeeld van numerieke data is: zijn mannen zwaarder dan vrouwen?

**Categorische data** bestaan uit aantallen en proporties.
Een voorbeeld is: zijn er meer mannen met overgewicht dan vrouwen met overgewicht?

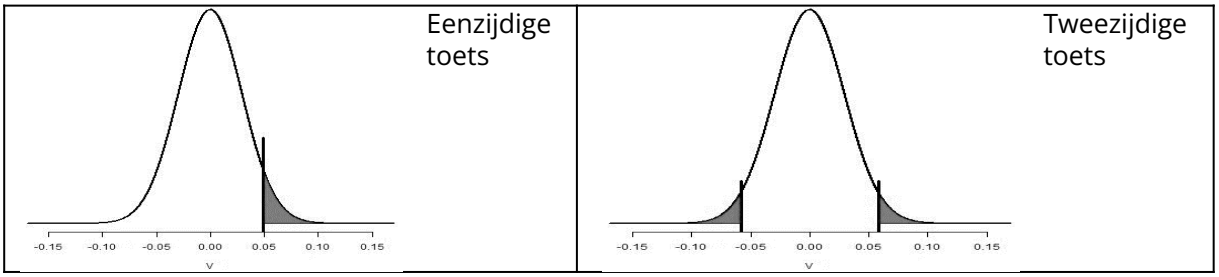
*Steekproeven*

- 1 steekproef: bij het toetsen van data uit één steekproef wordt de data uit de steekproef vergeleken met een vooraf vastgelegde waarde. De nulhypothese is dan bijvoorbeeld: de gemiddelde zeespiegelstijging is nul. Bij het toetsen van proporties binnen één steekproef wordt een **binominale toets** gebruikt;
- 2 steekproeven: bij twee steekproeven wordt onderscheid gemaakt tussen **gepaarde** en **ongepaarde** data. Bij gepaarde data is er twee keer gemeten.
  Iedere meting uit de tweede steekproef hoort bij precies één meting uit de eerste steekproef. Een voorbeeld hiervan is een voor- en nameting bij een patiënt. De twee steekproeven zijn altijd precies even groot; Bij ongepaarde data is er twee keer gemeten in verschillende groepen. Een voorbeeld hiervan is bijvoorbeeld een meting bij mannen en een meting bij vrouwen. De twee steekproeven kunnen even groot zijn, maar kunnen ook verschillen in omvang.
- Meer dan 2 steekproeven: er kunnen ook onderzoeken voorkomen waarbij meer dan twee steekproeven voorkomen. Er wordt dan meerdere keren in telkens verschillende groepen gemeten. Bijvoorbeeld het vergelijken van drie of meer behandelmethoden. Wederom kunnen de steekproeven even groot zijn, maar ze kunnen ook verschillen in grootte.

*Eenzijdig of tweezijdig?*

Bij de nulhypothese wordt ervan uitgegaan dat er geen (behandel)effect is. Er bestaan dan twee mogelijkheden voor de alternatieve hypothese. De alternatieve hypothese kan **eenzijdig** zijn, waarbij men stelt dat het gemiddelde (behandel)effect groter is dan nul, of **tweezijdig** waarbij men stelt dat het gemiddelde (behandel)effect niet gelijk is aan nul. Het kan dus zowel groter of kleiner dan nul zijn.

Bij een eenzijdige alternatieve hypothese zegt men van tevoren dat ze niet geïnteresseerd zijn in de negatieve (behandel)effecten. Bij een eenzijdige toets komen de extreme waarden allemaal aan de positieve kant.
Bij een tweezijdige toets worden de extreme waarden verdeeld over de negatieve en de positieve kant. Eenzijdige toetsen verwerpen de nulhypothese sneller als het (behandel)effect positief is. Ook zijn eenzijdige toetsen blind voor de negatieve (behandel)effecten. Om deze redenen is afgesproken dat men gebruik maakt van tweezijdige toetsen.




**Toetsen.** *Bron: Hoorcolleges AWV*

*Specifieke toetsen*
Er zijn meerdere specifieke toetsen die gebruikt kunnen worden om data te vergelijken:

- **Eén steekproef t-toets;**
- **Gepaarde t-toets**: twee metingen per patiënt;
- **Ongepaarde t-toets**: de ongepaarde t-toets kent twee varianten: de Welch's toets met ongelijke spreiding en de Student's toets met gelijke spreiding. Gebruik altijd Welch's toets tenzij gelijke varianties aangenomen kunnen worden;
- **Parametrische toetsen**: deze werken in het gebruik bijna hetzelfde als t-toetsen. Het verschil is dat deze toetsen geen betrouwbaarheidsinterval hebben. De Wilcoxon ranktekentoets en de Mann-Whitney toets zijn niet parametrisch;
- **Anova-F toets:** groepen met elkaar vergelijken op basis van gemiddelden:
- **Binomiale toets**: kans op een bepaalde uitkomst berekenen:
- **Chi-kwadraat toets**: deze toets vergelijkt proporties;
- **McNemar's toets**: deze toets wordt gebruikt bij het vergelijken van gepaarde categorische data.

# HC Bias & confounding

Bij bijvoorbeeld het meten van de bloeddruk met een bloeddrukmeter zijn er verschillen tussen personen en binnen een persoon waar te nemen. Dit kan komen door biologische variatie of door een meetfout:

- Biologische variatie;
    - Tussen personen;
    - Binnen persoon (24-uurs variatie);
- Meetfout;
    - Systematisch;
        - Onderzoeker;
        - Bloeddrukmeter;
    - Random - het gemiddelde is goed, maar er is sprake van veel variatie

**Regressie naar het gemiddelde** is een term die gebruikt wordt om te omschrijven dat 'als bij een eerste meting naar de extreme waarden wordt gekeken, zal bij de tweede meting een deel van deze extreme waarden lijken te zijn genezen. De kans dat een waarde nog extremer wordt, is namelijk erg klein.

**Precisie en validiteit**

- Precisie: reproduceerbaarheid - weinig random fouten;
- Validiteit: 'meten wat je wilt weten' - weinig systematische fouten.

**Random fouten**

Random fouten zijn erg voor het individu, maar niet voor een gehele groep. De standaarddeviatie is echter wel te groot met als gevolg een te grote standaardfout (s.e.). Dit resulteert in een te groot betrouwbaarheidsinterval, waardoor er meer mensen nodig zijn voor dezelfde power.
Hoe kunnen we dit voorkomen?

- Standaardiseren;
- Herhaald meten bij dezelfde persoon;
- Meer vragen stellen (synoniemen);
- Meer mensen in onderzoek opnemen.

**Systematische fouten**

Of systematische fouten erg zijn, is afhankelijk van het doel van de meting. Het is bijvoorbeeld erg bij classificeren en onderscheiden, maar minder erg bij evalueren van verandering.

**Bias**

Wanneer er sprake is van een systematische fout, is er sprake van minder validiteit. Deze verminderde validiteit geeft bias. Een grotere sample size zorgt voor minder random fouten, maar niet voor minder systematische fouten. De bias kan dus niet opeens verdwijnen door het gebruiken van een grotere groep bij een onderzoek.

Bias is een fundamentele onvergelijkbaarheid, die in alle onderzoeksopzetten kan voorkomen. De oplossing voor bias is preventie. Het is lastig om bias nog op te lossen als het onderzoek al is opgezet, maar soms is de richting van effect wel in te schatten.

Er zijn twee hoofdvormen van bias:

1. Selectiebias - probleem t.g.v. selectie onvergelijkbare groepen;
    - Voorbeeld. verkeerde controlegroep bij case-control studie;
2. Informatiebias - probleem t.g.v. onvergelijkbare informatieverzameling;
    - Voorbeeld. recall bias - vrouwen met een kindje met een aangeboren afwijking herinneren zich 'risico's beter die ze hebben genomen tijdens de zwangerschap dan vrouwen die gewoon een gezond kindje hebben gekregen;
    - Meeste vormen van informatiebias leiden tot misclassificatie (van determinant of uitkomst).

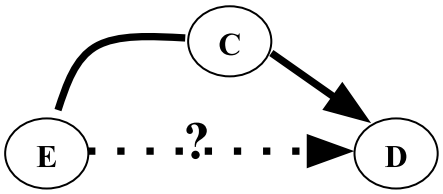
**Misclassificatie**
Stel de gemiddelde bloeddruk wordt gemeten tussen mensen met een laag en normaal gewicht. Stel dat er in werkelijkheid een verschil is.
Bij de helft van de mensen is de BMI echter niet goed gemeten (te hoge of te lage waarde). Bij de andere helft is de BMI wel juist gemeten. Wat gebeurt er met het effect, ofwel het verschil in bloeddruk?

Bij misclassificatie is er sprake van een fout in de informatieverzameling gaat verkeerd, waardoor er iets wordt gemeten wat niet zo is.

- **Non-differentiële** misclassificatie: fout in beide groepen, dus geen verschil. In werkelijkheid was het effect groter.
- **Differentiële** misclassificatie: de foute metingen zijn afhankelijk van de determinant. Hierdoor kan het effect alle kanten op.

De misclassificatie is niet verschillend of afhankelijk van de bloeddruk. De misclassificatie is hier dat er wordt gezegd dat iemand een lage BMI (of een hoge BMI) heeft, maar in de werkelijkheid is dit niet zo. Dit is dus verkeerd gemeten. Er treedt verdunning van het effect op.

**Confounding**
Is grijs haar een risicofactor voor de dood? Uit onderzoek blijkt dat mensen met grijs haar eerder doodgaan dan mensen zonder grijs haar. Grijs haar is echter niet de oorzaak van overlijden. Deze mensen overlijden eerder, omdat grijs haar samenhangt met een hogere leeftijd. Het relatieve risico is gelijk als de test wordt opgesplitst in jonge en oude mensen met grijs haar.
Confounding is een probleem ten gevolge van een vertekening door een andere risicofactor. Dit wordt ook wel **confounding bias** genoemd. Het voornaamste verschil met de andere vormen van bias is dat je dit mogelijk tijdens de studie kunt corrigeren. Dit kan bijvoorbeeld nadat de data al is verzameld.




**Confounding.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

Het ene effect wordt verward met een ander effect. Een ander effect zit de interpretatie van het juiste effect in de weg. Dit is iets wat voorkomen moet worden.

Een factor is een confounder als het voldoet aan drie eigenschappen:

- Andere risicofactor voor de uitkomst;
- Ongelijk verdeeld over categorieën van de bestudeerde risicofactor (er bestaat een verband tussen determinant en confounder);
- Niet een causaal gevolg van de bestudeerde risicofactor (‘niet in het causale pad’, mag geen effect zijn van de determinant)

Leeftijd is vaak een confounder.

Let op:

- Er is voorkennis nodig om te beslissen of:
  - Iets een onafhankelijke risicofactor is (1);
  - Iets geassocieerd zou kunnen zijn met de bestudeerde risicofactor (2);
  - Iets niet in het ‘causale pad’ ligt (3).
- SPSS kan niet aangeven of er sprake is van confounding.

## PR Beschrijvende statistiek in SPSS

Tijdens dit practicum werd onderzocht hoe gegevens kunnen worden beschreven en samengevat in SPSS. Voor meer informatie zie de handleiding in de appendix en de antwoorden op Blackboard. De volgende informatie kwam aan bod.

In SPSS zijn links onderaan twee labels te vinden met daarop: data view en variabele view. Bij variabele view is een overzicht met alle variabelen te vinden met bij sommige een beschrijving van de verschillende waarden die kunnen worden aangenomen. Bij data view zijn alle gegevens te vinden.

Wanneer enkele nominale en ordinale variabelen moeten worden beschreven gaat dit als volgt:
- 'Analyze' (bovenaan in de balk);
- 'Descriptive statistics';
- 'Frequencies'.

Continue variabelen zoals lengte kunnen worden samengevat door het gemiddelde (mean), de mediaan en de standaarddeviatie te gebruiken.
- 'Analyze';
- 'Descriptive statistics';
- 'Frequencies';
- 'Statistics' (subcommando), vink aan;
    - Mean;
    - Standaarddeviatie;
    - Mediaan;
    - Minimum;
    - Maximum;
- 'Charts' (subcommando), vink aan;
    - Histogram;
    - Normale verdelingskromme (lengtes normaal verdeeld als het histogram verdelingskromme volgt).

Het interval van de referentiewaarden of normaalwaarden voor bijvoorbeeld de lengte kan als volgt worden berekend: (gemiddelde – 2*sd, gemiddelde + 2*sd). Tussen deze referentiewaarden ligt 95% van de metingen.

Percentielen worden berekend via:
- 'Analyze';
- 'Descriptive statistics';
- 'Frequencies';
- 'Statistics' (subcommando), vink aan;
    - Percentielen.

Het 50$^{e}$ percentiel is gelijk aan de mediaan en het 2,5$^{e}$ en 97,5$^{e}$ percentiel komen aardig overeen met de grenzen van het referentie-interval.

Een nieuwe variabele kan worden aangemaakt via:
- 'Transform';
- 'Compute variabele';
- Geef een naam aan de nieuwe variabele in 'target variabele';
- Vul de oude variabelen in bij 'numeric expression'.

Wanneer er gegevens ontbreken, is het belangrijk de groep met ontbrekende gegevens te vergelijken met de groep met gegevens. Dit kan door een nieuwe variabele te maken die waarde 1 heeft als er iets mist en 0 als data wel aanwezig is. Dit gaat als volgt:

- 'Transform';
- 'Recode into different variables';
- Sleep een variabele naar 'numeric variable' -> 'output variabele';
- Typ de naam van de nieuwe variabele;
- Klik op 'change';
- Klik op 'Old and New Variables', zorg dat de nieuwe waarde 1 is als er gegevens missen ('System or User missing') en 0 is bij overige gegevens.

Het gemiddelde gewicht en de gemiddelde leeftijd kan als volgt worden berekend:

- 'Analyze';
- 'Compare Means';
- 'Means'.

Met een 2 bij 2 tabel kunnen verschillende variabelen worden vergeleken. Dit gaat als volgt:

- 'Analyze';
- 'Descriptive Statistics';
- 'Crosstabs';
- 'Cells' (subcommando);
    - Percentages 'row' of 'column'.

Wanneer men een steekproef wil trekken, gaat dit als volgt:

- 'Data';
- 'Select Cases';
- 'Random sample of cases'.

# HC Valkuilen van statistisch toetsen

Dit college gaat over de relatie tussen toetsen in de statistiek en het falsificationisme van Popper. Hiernaast wordt er gekeken naar het probleem van meervoudig toetsen en het vissen naar significantie.

**Falsificatie Popper**
*Falsificatie-schema*

1. Als theorie A waar is, zouden we (bij omstandigheden C) verschijnsel B moeten zien;
2. Zet een experiment op met omstandigheden C;
3. Als verschijnsel B hierbij niet optreedt, verwerp theorie A.

Je ontlokt voorspellingen aan de hand van de theorie, je kan hiermee laten zien dat voorspellingen niet uitkomen waarna de theorie verworpen kan worden.

Bij **statistische toetsen** is er een verschil tussen de theorie/voorspelling die je doet en de daadwerkelijke observaties. De hierbij te falsificeren theorie wordt ook wel de **nulhypothese** genoemd. De toetsstatistiek is dan een samenvatting van alle data. Klopt deze theorie dan zal deze in 95% van de gevallen de T tussen -2 en 2 liggen. De voorspelling volgt dan uit de theorie via kansrekening en is een vorm van **deductie**.

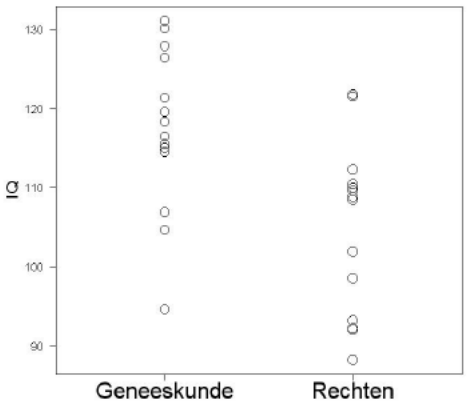
Falsificatie via toetsen in de praktijk ziet er dan zo uit.

T-toets statistiek vat de data samen
- gevonden: T=3.32

Voorspelling:
als de nulhypothese waar is, is -2 < T < 2 met kans 95%

Voorspelling vanuit de theorie komt niet uit

Dus theorie gefalsificeerd = Nulhypothese verworpen




**Falsificatie voorbeeld.** *Bron: Hoorcolleges Blok AWV*

Komt de voorspelling niet uit dan is de theorie hierbij **gefalsificeerd**.

- De waarnemingen wijken teveel af van de voorspelling;
- De nulhypothese wordt verworpen;
- Wanneer er een "witte raaf" is gevonden: niet alle raven zijn zwart;
- Waarschijnlijk is de theorie dan niet waar.

**Typen fouten**
*Type I*
Een type I fout wordt gezien als **vals positief**, de theorie die wordt verworpen is eigenlijk waar. Volgens Popper zijn type I fouten veel erger dan type II fouten.
Het probleem bij deze fouten is dat een onderzoeker een onwaar resultaat publiceert alsof het een waarheid is. Er wordt aan de verkeerde richting onderzoeken geld besteed.

*Type II*
Een type II fout wordt gezien als **vals negatief**, de theorie die wordt niet verworpen, terwijl deze theorie eigenlijk onwaar is. Deze fouten zijn volgens Popper minder erg dan type I fouten. Het probleem bij deze fouten is dat een onderzoeker een mooie publicatie mist. De samenleving zal dan langer moeten blijven wachten op een resultaat.

**Significantieniveau**
Het significatieniveau is de kans op een onterechte falsificatie, de meest gebruikte waarde hiervoor is 5%. Waarom is er nu 5% als significatie vastgesteld?

- Vaste grens voorkomt individualiteit;
- Willekeurig, maar collectief;
- 5% van de keren dat een nulhypothese waar is, wordt deze toch verworpen.

Er is sprake van **intersubjectiviteit**, dit is een collectief gemaakte subjectieve keuze. Deze ligt dus tussen objectief en subjectief in.

**P-waarde**
De p-waarde gaat over de kans dat men een extreme afwijking vindt als de nulhypothese waar is. Dit is dus een maat voor de **onwaarschijnlijkheid** van de data en een maat waarin de nulhypothese gefalsificeerd is. De p-waarde zegt niet direct iets over de grootte die het effect heeft, maar wel iets over hoe zeker we zijn dat het effect niet nul is.

Is er sprake van een **kleine** p-waarde, dan past de data slecht bij de nulhypothese.
Hoe kleiner de p-waarde is, hoe overtuigender de nulhypothese gefalsificeerd is.
Een kleine p-waarde betekent:

- bij een grote studie een mogelijk klein effect;
- bij een kleine studie een groot effect.

Van de **drie-eenheid** (P-waarde, experiment en nulhypothese) moet de nulhypothese en toets als eerste worden gekozen voordat er data verzameld kan worden.

**Stroman-hypothese**
De stroman-hypothese is nooit echt precies waar. Elke stroman-nulhypothese wordt hierom ook verworpen als de steekproef maar groot genoeg is. Voorbeeld voor een stroman-hypothese:
$H_0$: Het effect van de behandelde groep is **precies** hetzelfde als in de placebogroep.
Het verschil kan hierbij bijvoorbeeld 0,01 zijn, maar het is hierom dus niet precies hetzelfde.

Wanneer de drie-eenheid verbroken wordt, is falsificatie niet correct. Wanneer er bijvoorbeeld een nulhypothese geformuleerd wordt aan de hand van al geobserveerde data is de falsificatie niet meer correct. Dit komt doordat de nulhypothese en toets gekozen moeten worden **voordat** er data verzameld kan worden. Het vooraf 'spieken' naar de data wordt ook wel ***data snooping*** genoemd. Dit vergroot het risico op verkeerde conclusies.

Er bestaat ook zoiets als het vissen naar significantie. Dit gebeurt wanneer er meer dan één toets gedaan wordt. Het idee is namelijk:
één nulhypothese één experiment één toets.
Het resultaat is dan meestal een type I fout.
Hierom moet je ook met vragen in je achterhoofd artikelen blijven lezen, alleen positieve resultaten worden namelijk gepubliceerd en voor hetzelfde geld is hetzelfde onderzoek vaker uitgevoerd zonder succes.

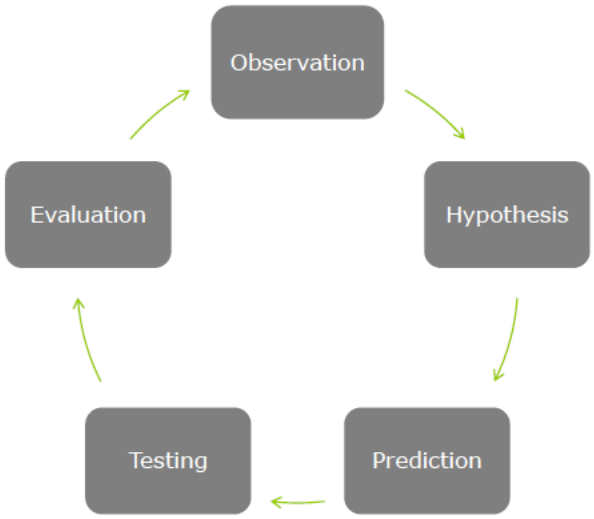
**Onderzoeksprotocol**
Gerandomiseerde studies hebben, om bijvoorbeeld type I en II fouten te voorkomen, een precies onderzoeksprotocol.
Hierin staat vastgelegd welke statistische analyses gedaan zullen worden. Dit voorkomt het vissen naar significantie. Hiervan bestaan ook mildere vormen zoals het **statistisch analyseplan**.

Zoals we weten passen statistische toetsen goed binnen de falsificationisme van Popper, maar kreeg deze dan geen kritiek? Jawel. De vraag is bijvoorbeeld of falsificatie genoeg is. Hebben we niet ook nog een vorm van **inductie** nodig?

Dit wordt gedaan via **data-analyse:**

- Confirmatieve;
  - Bewijs leveren voor/tegen de bestaande theorie;
  - Het onderzoeken van je data **met** een vooropgezette hypothese;
- Exploratieve;
  - Ideeën opdoen voor nieuwe theorie;
  - Het onderzoeken van je data **zonder** een vooropgezette hypothese.

Er moet bij het analyseren van de data en het onderzoek gehouden worden aan de **empirische cyclus** zoals hieronder staat beschreven.




**Empirische cyclus.** Bron: Hoorcolleges Blok AWV

Hierbij nog vier belangrijke valkuilen op een rijtje.

- Selecteren op de uitkomstvariabele leidt tot regressie naar het gemiddelde;
- Als je veel hypotheses toetst, vind je vanzelf iets significants dat niet significant had moeten zijn;
- Staar je niet blind op de p-waarde. Kijk ook naar de grootte van het gevonden effect;
- Als je eerst naar je data kijkt voordat je je bedenkt welke hypothese je toetst, ontstaat data snooping.

# HC Wetenschappelijke integriteit

Voorbeeld van niet integer handelen: in een onderzoek-database missen voor een aantal patiënten gegevens. Deze worden door de onderzoeker 'at random' ingevuld.

**Nederlandse Gedragscode Wetenschappelijke Integriteit**
Alle universiteiten hanteren deze gedragscode met principes van goed wetenschappelijk onderwijs en onderzoek. De uitgangspunten zijn:

- Eerlijkheid
- Zorgvuldigheid
- Transparantie
- Onafhankelijkheid
- Verantwoordelijkheid

Ook het LUMC heeft een eigen integriteitscode.

### I. Onpartijdigheid/onafhankelijkheid

Vermijd belangenverstrengeling:

- Vermijd contacten/relaties met de farmaceutische industrie waar deze niet strikt noodzakelijk zijn, zoals een congresbezoek en adviesrol;
- Streef samenwerking in openheid na;
- Voorkom persoonlijk voordeel, zoals financieel voordeel.

### II. Betrouwbaarheid/controleerbaarheid

Problemen op dit gebied kunnen zijn:

- Fabricatie;
- Falsificatie;
- Plagiaat, zoals het niet vermelden van de bron.

Oorzaak misconduct:

- Wetenschappelijke druk;
- Onkunde;
- Tijdsdruk (van supervisor).

Preventie:

- Setting met mogelijkheid om kritisch te (mogen) zijn;
- Validiteit staat voorop, niet de publicatie;
- Voorkom selectief publiceren.

### III. Verantwoordelijkheid: auteurschappen

Problemen op dit gebied kunnen zijn:

- Non-integriteit;
- Niet iedereen bekend met Vancouver Criteria van Auteurschap.
- Vaak afdelingsmoraal;

**Integriteit**: handelen of oordelen zoals u dat gedaan zou hebben in afwezigheid van elke vorm van beloning. Ook moet je aanspreekbaar zijn op handelen. (Oftewel: 'het juiste doen, zelfs als niemand kijkt'.)

Non-integriteit leidt tot slechtere wetenschap en slechter onderwijs.

## PR Statistische analyses oefenen

In dit tweede computerpracticum gaan we oefenen met de verschillende statistische methodes die in de colleges en de SO's zijn behandeld. Bedenk bij iedere opdracht in dit practicum:

- Of de uitkomst numeriek of categorisch is en als de uitkomst categorisch is of deze ordinaal of nominaal is;
- Hoeveel groepen er worden vergeleken;
- Of de gegevens gepaard of niet gepaard zijn;
- Bij numerieke gegevens; of ze (bij benadering) normaal verdeeld zijn, en of een parametrische (i.e t-test) of een niet parametrische test meer geschikt is.

De onderzoeksvraag voor dit practicum is: **heeft een verslechtering van nierfunctie invloed op de zorgafhankelijkheid?**

1. *Wat is de determinant en wat is de uitkomst?*

De determinant is verslechtering van de nierfunctie. De uitkomst is de zorgafhankelijkheid.

2. *Maak een beschrijvende statistieken van nierfunctie op moment 1 en op moment. Noteer van de nierfunctie op beide momenten de gemiddelde en standaarddeviaties. Is de nierfunctie verder ook normaal verdeeld?*

Op meetmoment 1 is het gemiddelde 61.92, de standaarddeviatie is 23.96 en de mediaan is 60.
Op meetmoment 2 is het gemiddelde 62.185, de standaarddeviatie is 22.32 en de mediaan is 60.
De verdeling lijkt op beide momenten heel normaal verdeeld.

3. *Noteer voor de nierfunctie op beide momenten de gemiddelde en standaarddeviaties. Noteer ook de medianen. Wat valt je op in vergelijking met de resultaten van de vorige opdrachten?*

Voor de eerste meting is er niets veranderd. Voor de tweede meting is het gemiddelde nu opeens 6745, de standaarddeviatie is 77071 en de mediaan is 60 en is dus onveranderd gebleven. Je ziet dat het gemiddelde en de standaarddeviatie zeer gevoelig zijn voor uitschieters, de mediaan helemaal niet. Het histogram laat dan ook normale waarden als één grote balk zien en de uitschieter helemaal rechts. De verdeling is verre van normaal dankzij die ene uitschieter.

4. *Formuleer de nulhypothese en de alternatieve hypothese. Beredeneer waarom de gepaarde t-toets de correcte toets is voor deze vraag. Kijk ook in de output waar de p-waarde staat. Wat is uw conclusie? Zoek in de output ook het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in nierfunctie. Wat concludeert u uit dit interval?*

Als μ1 en μ2 de gemiddelde nierfunctie in de populatie op meetmomenten 1 en 2 voorstellen, dan is de nulhypothese dat μ1 = μ2 en de alternatieve hypothese dat μ1 ≠ μ2. We gebruiken de gepaarde t-toets omdat het om een vergelijking gaat binnen dezelfde personen; de metingen op het eerste en op het tweede moment zijn gepaard. De p-waarde voor de vergelijking is 0.794, de nulhypothese wordt niet verworpen, er is geen significant verschil tussen de gemiddelde nierfunctie op moment 1 en die op moment 2. De schatting van het verschil in gemiddelde nierfunctie is -0.2667 (dat is dan moment 1 minus moment 2), en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval loopt van -2.28 tot +1.75. Merk op dat 0 daar keurig in zit.

5. *Bereken de nieuwe variabele MDRDdif en bereken hiervan het gemiddelde, standaarddeviatie, mediaan, minimum en maximum. Maak ook een histogram. Is de verdeling normaal?*

Het gemiddelde van nierfunctie op moment 2 minus nierfunctie op moment 1 (andersom als de vorige opgave dus!) is 0.2667, de SD is 11.72, mediaan is 0, de range is van -52 tot 83.70. Het histogram ziet er wel symmetrisch uit, maar heeft wel een erg hoge piek op 0. Dat komt omdat voor veel personen de nierfunctie onveranderd is.

6. *Formuleer de nulhypothese en de alternatieve hypothese. Voer een one-sample t-test uit om de hypothese te toetsen dat het gemiddelde van MDRDdif gelijk is aan 0. Vergelijk de resultaten met die van de eerder uitgevoerde gepaarde t-toets. Valt u iets op?*

Stel dat μ het gemiddelde verschil in nierfunctie voorstelt tussen meetmomenten 1 en 2. Dan is μ = μ1 - μ2. De one-sample t-test (test value = 0) toetst de nulhypothese dat μ=0, de alternatieve hypothese is dat μ ≠ 0. Merk op dat μ=0 precies hetzelfde is als μ1 = μ2 (de nulhypothese van opgave 5). De p-waarde (en de conclusie) is dan ook precies hetzelfde als in opgave 5.

7. *Wat is de frequentieverdeling van nierverslechtering? Wat is het verschil tussen 'Percent' en 'Valid Percent' in de frequentietabel in de output van SPSS?*

Het blijkt dat voor 20 personen de nierfunctie verslechterd was, voor de overige 112 was dat niet zo. De kolom "Percent" berekent percentages ten opzichte van de totale populatie (bijv 20/317 = 6.3%). De kolom "Valid Percent" berekent percentages ten opzichte van de populatie zonder missende waarden (hier dus de 132 waarvoor twee metingen beschikbaar waren en waarvoor dus bepaald kon worden of de nierfunctie verslechterd was), dat levert bijvoorbeeld op: 20/132 = 15.2%.

8. *Maak een 'tabel 1', waar je apart voor beide groepen gedefinieerd door nierslechter, de volgende variabelen samenvat: geslacht, leeftijd, opnameduur, voorgeschiedenis van hypertensie, voorgeschiedenis van diabetes, BMI.*

Uit de gemaakte histogrammen bleek dat leeftijd normaal verdeeld was, opnameduur behoorlijk scheef naar rechts, en BMI ietwat scheef naar rechts. Er is voor gekozen om leeftijd met gemiddelde en SD samen te vatten en zowel opnameduur als BMI met mediaan (min-max).

## Nawoord

Hèhè, het is je gelukt! Je hebt jouw samenvatting uitgelezen. Veel succes en plezier tijdens het maken van het AWV verslag en presentatie.

Wil je meer vertrouwen tanken voor de komende tentamens? Geen paniek! Wij kunnen je verder helpen in de vorm van handige abonnementen. Met een abonnement ontvang jij de samenvattingen altijd met korting en als eerste in huis! Nieuwsgierig geworden naar een onze verschillende producten? Bekijk dan onze website.

**Werken bij**
Heb jij het idee dat je deze samenvatting ten minste net zo goed zou kunnen schrijven of zou kunnen verbeteren? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt werken vanuit huis, krijgt een riante vergoeding en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die goed op je cv staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

**Kom in contact met Slim Academy**
Wil je op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl
@SlimAcademy.nl
klantenservice@slimacademy.nl
010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en het halen van het blok AWV!

*Team Slim Academy*

# SLIM ACADEMY
# ABONNEMENTEN

Makkelijk en voordelig!

Vanaf
**€9,95**
per maand

## DAAROM NEEM JE EEN SLIM ACADEMY ABONNEMENT:

- Bespaar tot **70%** op jouw samenvattingen
- Ontvang alle **geprinte** en **digitale** samenvattingen
- Alle samenvattingen worden **automatisch verzonden**, zonder extra verzendkosten

## Wil je meer weten?

Voor meer informatie ga je naar **SlimAcademy.nl** of scan de **QR-code**!

Slim Academy