

Zelf opzetten en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek

Zelf opzetten en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek

Onder de redactie van

Mark D. Levin, internist – hematoloog

Ton J. Cleophas, hoogleraar medische statistiek, Claude
Bernard Universiteit van Lyon

Wetenschapscommissie
Opleidingscommissie
Medisch Ethische Toetsingscommissie



Bohn Stafleu van Loghum
Houten 2008

© 2008 Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of opnamen, hetzij op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 j^o het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Samensteller(s) en uitgever zijn zich volledig bewust van hun taak een betrouwbare uitgave te verzorgen. Niettemin kunnen zij geen aansprakelijkheid aanvaarden voor drukfouten en andere onjuistheden die eventueel in deze uitgave voorkomen.

ISBN 978 90 313 5252 4

NUR 870

Ontwerp omslag: A-Graphics Design, Apeldoorn

Ontwerp binnenwerk: TEF (www.teff.nl)

Automatische opmaak: Pre Press, Zeist

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

www.bsl.nl

Inhoud

	Voorwoord	1
1	Het schrijven van een onderzoeksprotocol	3
1.1	Inleiding	3
1.2	Het schrijven van het protocol	3
1.3	Verschillende typen wetenschappelijk onderzoek	5
1.4	Case-control onderzoek	6
1.5	Cohortonderzoek	8
1.6	Odds ratio (OR) als surrogaat voor risk ratio (RR) bij case-control studies	10
1.7	Andere vormen van observationeel onderzoek	10
1.8	Experimenteel onderzoek	11
1.9	Verzamelen van data, Excel of SPSS	12
1.10	Conclusies	16
	Literatuur	17
2	Analyse van onderzoeksdata, en gebruikersvriendelijke statistische software	19
2.1	Inleiding	19
2.2	Twee typen data, wetenschappelijke hypothesen	21
2.3	Eerst data samenvatten	22
2.4	Statistische hypothese: hypothese 0, met als voorbeeld de one sample t-test	25
2.5	Two-samples t-test (ongepaarde t-toets)	30
2.6	Gepaarde t-toets (one-sample t-toets voor gepaarde observaties)	32
2.7	Dezelfde trial als de vorige met een andere wijze van berekenen (de foute manier)	35
2.8	Ongepaarde variantieanalyse (one-way ANOVA)	38
2.9	Gepaarde ANOVA	40
2.10	Niet-parametrische toetsen	43

2.11	Gepaarde non-parametrische toets (Wilcoxon-test)	44
2.12	Ongepaarde test, Mann-Whitney-test	45
2.13	Toetsen voor de analyse van safety data	47
2.14	z-test (t-test voor proporties)	49
2.15	Chi-kwadraattest	52
2.16	Chi-kwadraat met pocket-calculator-methode voor 2×2 tabellen	59
2.17	Odds ratio test	62
2.18	Simpele lineaire regressie	68
2.19	Multipole lineaire regressie	75
2.20	Doelen multipole lineaire regressie	81
2.21	Oefenvoorbeelden multipole lineaire regressie	86
2.22	Ander doel van multipole regressie: meer precisie	88
2.23	Beperkingen van lineaire regressie	90
2.24	Andere doelen multipole regressie: beoordeel confounding en interactie	91
2.25	Confounding aanpak	92
2.26	Interactieaanpak	95
2.27	Andere populaire regressiemodellen	101
2.28	Logistische regressie	102
2.29	Logistische regressie voor efficacy-data-analyse	108
2.30	Multipole logistische regressie voor efficacy-data-analyse	110
2.31	Logistische regressie exploratief doel	112
2.32	Cox-regressie	114
2.33	Regressieanalyse met Laplace-transformaties (farmacologie)	118
2.34	Markow-modellen	120
2.35	Eindconclusies bij regressiemodellen	122
2.36	Samenvatting	122
3	Steekproefgrootte berekenen	123
3.1	Definitie statistische power	123
3.2	Wat is nou precies power oftewel statistische bewijskracht?	124
3.3	Hoe berekenen we power?	128
3.4	Hoeveel waarnemingen voor representatieve steekproef?	132
3.5	Meer nauwkeurige methode: power index methode	133
3.6	Non-inferiority testen	136
3.7	Conclusies	137
3.8	Oefenvoorbeelden	138

4	Het opzetten van diagnostisch onderzoek	139
4.1	Inleiding	139
4.2	Statistiek is geen bloodless algebra	140
4.3	Statistische principes verbeteren kwaliteit van trial	142
4.4	Interimanalyses	143
4.5	Statistiek helpt beperkingen research te begrijpen	146
4.6	Beperkingen van statistiek	146
4.7	Statistiek bij niet goed te detecteren gemanipuleerde data	148
4.8	Beoordeling van diagnostische tests	151
4.9	Indeling en beoordeling van validiteit van diagnostische tests	152
4.10	Validiteit van kwalitatieve diagnostische tests	153
4.11	Reproduceerbaarheid van kwalitatieve diagnostische tests	155
4.12	Precisie van kwalitatieve diagnostische tests	156
4.13	Validiteit van kwantitatieve diagnostische tests	156
4.14	Reproduceerbaarheid van kwantitatieve diagnostische tests	158
4.15	Precisie van kwantitatieve diagnostische tests	163
4.16	Conclusies	164
4.17	Voorbeelden van zelf op te zetten onderzoek	165
	Appendix	167
	Chi-square distribution	168
	F-distribution	169

Voorwoord

Het Albert Schweitzer Ziekenhuis in Dordrecht is een ‘teaching hospital’ met 1050 bedden met een ‘patiëntenflow’ waar menig academisch ziekenhuis alleen maar van kan dromen. Het ziekenhuis levert high-quality gezondheidszorg, en door toenemende activiteiten op het gebied van wetenschappelijk onderzoek wordt gestreefd naar een hogere vorm van geneeskunde waar evidence voortdurend getoetst wordt. Daarnaast huisvest het ziekenhuis multi-pele opleidingen, niet alleen voor specialisten (bijvoorbeeld interne geneeskunde, chirurgie, radiologie, anesthesiologie, cardiologie, gynaecologie, klinische chemie, psychologie, maag-darm-leverziekten, neurologie, pathologie, farmacie), maar ook voor paramedische opleidingen. Visitatiecommissies vereisen van hun opleidingsklinieken terecht het faciliteren van wetenschappelijk onderzoek.

Bij de top drie van wetenschappelijk onderzoek in het Albert Schweitzer Ziekenhuis horen onder andere thuis:

- 1 evaluatie van diagnostische technieken en beeldvorming;
- 2 evaluatie van therapeutische interventies;
- 3 evaluatie van bijwerkingen van behandelingen die gegeven worden.

Om voor stafleden, arts-assistenten en andere medewerkers de activiteiten van wetenschappelijk onderzoek te kunnen stimuleren, is verdere deskundigheidsvergroting nodig door middel van het leren

- zelf een onderzoeksprotocol te schrijven;
- zelf een zinvolle steekproefgrootte te berekenen;
- zelf enigszins met gebruikersvriendelijke statistische software overweg te kunnen;
- zelf diagnostische tests op te zetten en te valideren.

Via het Leerhuis van het Albert Schweitzer Ziekenhuis geeft een internist-klinisch farmacoloog met een statistische achtergrond tweemaal per jaar van 17.00-19.00 uur vier cursussen over de vier hiervoor genoemde onderwerpen. Deze specialist is lid van de opleidingscommissie en houdt wekelijks spreekuur, waar onderzoekers op afspraak hulp kunnen krijgen met het opzetten en uitvoeren van hun onderzoek en met de data-analyse.

Het huidige blokboek vormt de basis van de eerdergenoemde cursussen en kan door wetenschappelijke onderzoekers gebruikt worden als leidraad voor hun onderzoek. Het is geschreven in opdracht en met medewerking van de wetenschappelijke commissie, de opleidingscommissie en de medisch ethische toetsingscommissie van het Albert Schweitzer Ziekenhuis.