

STICHTING
MATHEMATISCH CENTRUM
2e BOERHAAVESTRAAT 49
AMSTERDAM

AFDELING MATHEMATISCHE STATISTIEK

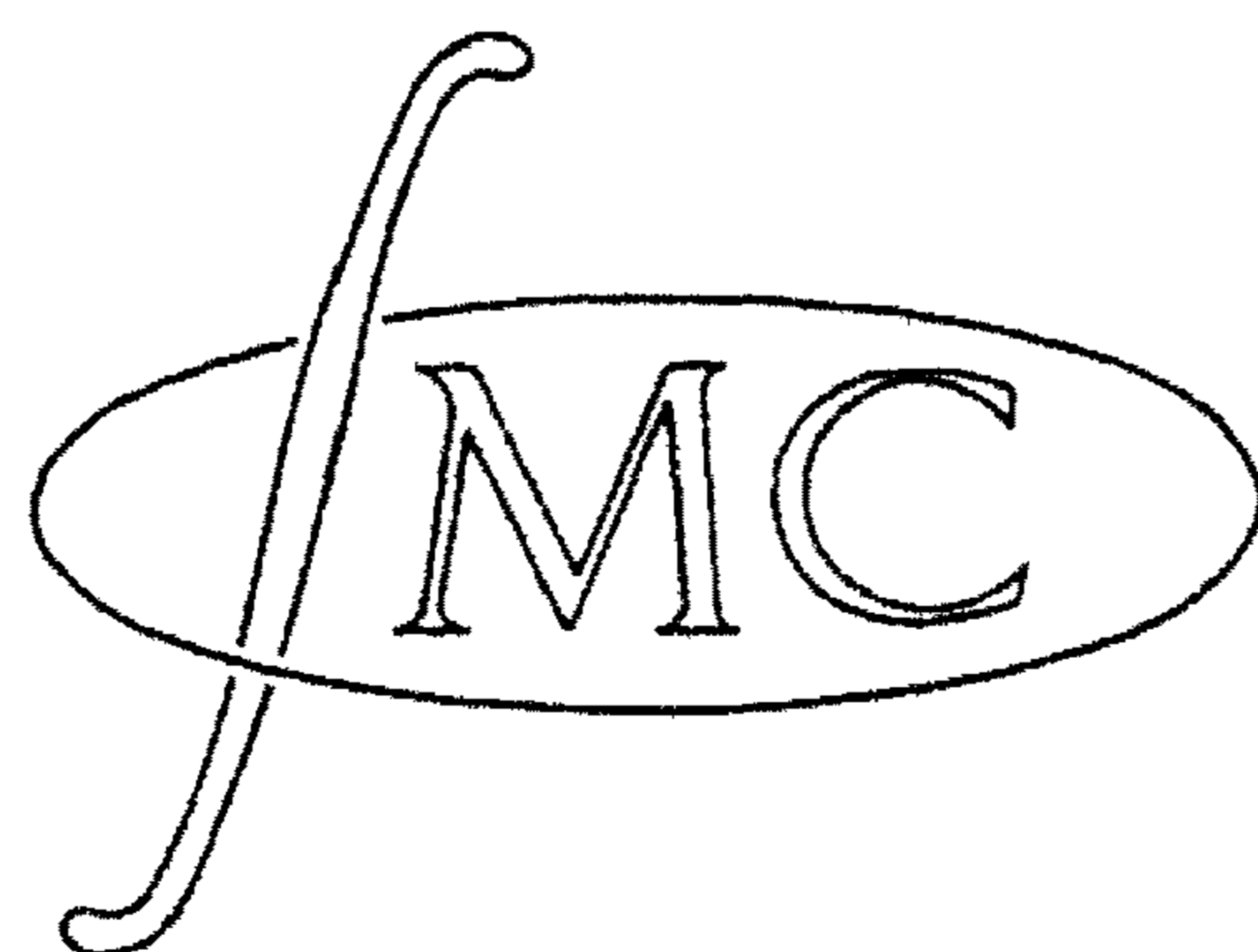
Rapport S 325

Een statistisch onderzoek van het effect van durabolin,
decadur en primabolan op de stikstofopname

door

J. Oosterhoff

(Vertrouwelijk)



April 1964

The Mathematical Centre at Amsterdam, founded the 11th of February, 1946, is a non-profit institution aiming at the promotion of pure mathematics and its applications, and is sponsored by the Netherlands Government through the Netherlands Organization for Pure Research (Z.W.O.) and the Central National Council for Applied Scientific Research in the Netherlands (T.N.O.), by the Municipality of Amsterdam and by several industries.

1. HET PROBLEEM EN HET WAARNEMINGSMATERIAAL

Het doel van dit statistisch onderzoek is het effect van een drietal geneesmiddelen: durabolin (nandrolene phenylpropionate), decadur (nandrolene decanoate) en primabolan (methenolone enanthate) te vergelijken op grond van een aantal door R.G.A. VAN WAYJEN verrichte experimenten. Met toediening van deze geneesmiddelen werd o.a. beoogd de hoeveelheid stikstof in het lichaam van de behandelde personen te vergroten. Toepassing van de geneesmiddelen kan op verschillende wijzen geschieden, doch hier wordt alleen eenmalige injectie met een der geneesmiddelen beschouwd. De werking van elk der geneesmiddelen wordt beoordeeld op grond van de volgende drie kenmerkende grootheden *:

a = de werkingsduur, dit is het aantal dagen gedurende welke het toegediende geneesmiddel bij een behandelde persoon werkzaam is,

b = de totale stikstofsparring, dit is het totaal aantal grammen stikstof dat door de behandelde persoon tijdens de werkingsperiode van het toegediende geneesmiddel is opgenomen boven de balanswaarde,

c = de maximale stikstofopname, dit is de helft van het grootste aantal grammen stikstof dat door de behandelde persoon gedurende een tweedaagse deelperiode van de werkingsperiode is opgenomen boven de balanswaarde.

Alvorens deze drie grootheden nader te bespreken gaan we na hoe de waarnemingen zijn verricht.

De groep proefpersonen waarop de experimenten zijn uitgevoerd is niet homogeen van samenstelling, doch bestaat uit een subgroep van een dertigtal vrijwilligsters en een aantal kleinere subgroepen, nl. een aantal personen, die een totale maagresectie hadden ondergaan, een aantal patiënten lijdend aan osteoporosis, een aantal reumapatiënten en een lijder aan de ziekte van M. Turner. Hoewel het om redenen van medisch-biologische aard aannemelijk schijnt, dat de werking van de geneesmiddelen niet afhangt van het type proefpersoon, zijn voorzichtigheidshalve bij de statistische analyse de proefpersonen meestal gesplitst in de bovengenoemde subgroepen.

*) Stochastische grootheden worden onderstreept.

Een proefpersoon werd voortdurend op een dieet gehouden, dat een bekende hoeveelheid stikstof bevatte. Elke dag werd bovendien de hoeveelheid uitgescheiden stikstof (in urine en faeces) van de proefpersoon bepaald, zodat vastgesteld kon worden hoeveel gram stikstof door de proefpersoon per saldo werd opgenomen of afgestaan. Deze cijfers werden gecombineerd tot een rij van tweedaagse cijfers. Na een korte neutrale (voor-) periode werd een geneesmiddel geïnjecteerd, en na de uitwerking van het geneesmiddel en een korte neutrale (na-) periode een volgend geneesmiddel toegediend, en zo vervolgens zolang als de proefpersoon ter beschikking stond voor experimenten.

Daar het zeer wel mogelijk is, dat ook zonder toediening van een geneesmiddel de proefpersoon per saldo (tijdelijk) stikstof opneemt dan wel afstaat, dient hiermee bij de beoordeling van de werkzaamheid van het geneesmiddel rekening te worden gehouden. We zullen de gemiddelde tweedaagse stikstofopname gedurende de neutrale voor- en naperiode behorend bij de behandeling met een geneesmiddel de balanswaarde van de proefpersoon bij dit experiment noemen. Deze balanswaarde is dus negatief, indien de proefpersoon in de voor- en naperiode per saldo stikstof afstaat.

De vraag rijst nu op welk moment na injectering de werking van een geneesmiddel aanvangt en op welk moment deze weer eindigt. In het algemeen zijn de volgende criteria toegepast. De werking van een geneesmiddel vangt aan zodra de tweedaagse stikstofopname minstens 0,1 gram groter is dan de gemiddelde tweedaagse stikstofopname in de neutrale periode voor injectering, en de werking eindigt zodra de tweedaagse stikstofopname daalt onder het gemiddelde niveau van de neutrale periode voor injectering plus 0,1 gram. Zodra de werking van een geneesmiddel is geëindigd, vangt de neutrale naperiode aan, die voortduurt tot de toediening van een nieuw geneesmiddel of de beëindiging van de waarnemingen op de proefpersoon. De neutrale naperiode van een geneesmiddel zal dus vaak dienen als de neutrale voorperiode van een volgend geneesmiddel. De dagen vallend tussen de injectiedatum en het begin van de werking van het toegediende geneesmiddel zijn in de regel buiten beschouwing gelaten, tenzij de stikstofopname gedurende deze dagen duidelijk lager was dan in de dagen voor de injectie.

Zijn de voorperiode, werkingsperiode en naperiode eenmaal bekend, dan zijn balanswaarde en werkingsduur eenvoudig te bepalen. De totale stikstofsparing en de maximale stikstofopname zijn dan ook direct te berekenen, nadat men de tweedaagse stikstofopnamen gedurende de werkingsperiode met de balanswaarde heeft verminderd.

Bij deze berekeningen doet zich echter een ernstige complicatie voor. In een niet onbelangrijk aantal gevallen daalt de tweedaagse stikstofopname na de toediening van het geneesmiddel niet meer tot het gemiddelde niveau van de neutrale voorperiode. De oorzaak hiervan is, dat of de stikstofopname zich na de uitwerking van het geneesmiddel op een hoger niveau instelt of de waarnemingen bij dit geneesmiddel niet voldoende lang zijn voortgezet. Het is dan nagenoeg onmogelijk objectief te beslissen wanneer het geneesmiddel is uitgewerkt. In deze situatie is steeds van geval tot geval een subjectieve beslissing genomen. Ook in een enkel ander geval is een van de criteria afwijkende beslissing genomen, indien toepassing van de criteria tot een duidelijk onjuist resultaat zou leiden.

In de gevallen waar een subjectieve beslissing omtrent begin en einde van de werking van een geneesmiddel is genomen, beïnvloedt deze de berekende grootheden a, b en c dikwijls in sterke mate, hetgeen de objectieve beoordeling van de geneesmiddelen ernstig in gevaar brengt. Daarom is nog een vierde kenmerkende grootheid d ingevoerd:

d = de stikstofsparing boven de voor-balanswaarde gedurende de eerste veertien dagen na injectering van een geneesmiddel bij de behandelde persoon.

Hier wordt met de voor-balanswaarde de gemiddelde tweedaagse stikstofopname gedurende alleen de neutrale voorperiode bedoeld. Het moment waarop de werking van het beschouwde geneesmiddel begint of eindigt speelt bij deze grootheid dus geen rol. Toch is ook deze grootheid niet steeds op objectieve wijze uit de waarnemingen af te leiden, daar de neutrale voorperiode vaak tegelijk de neutrale naperiode van een eerder toegediend geneesmiddel is, en het einde van de werking van het voorgaande geneesmiddel soms alleen op subjectieve wijze bepaald kan worden.

Bij een aantal proefpersonen is de maximale stikstofopname boven de voor-balanswaarde bepaald, hoewel de werkingsperiode volgens de genomen (subjectieve) beslissing nog niet was geeindigd. Dit is slechts dan geschied, als de werking van het geneesmiddel bij het afbreken van de waarnemingen duidelijk aan het afnemen was. Ook hier speelt de subjectieve beslissing dus weer een rol.

Tenslotte dient nog op een drietal punten de aandacht gevestigd te worden. In de eerste plaats kreeg niet elke proefpersoon van een bepaald geneesmiddel steeds dezelfde hoeveelheid toegediend, zodat de werking van de geneesmiddelen ook van de toegediende hoeveelheden kan afhangen. Bovendien werd aan de reumapatiënten dagelijks een, niet voor alle patienten even grote, dosis prednisolon gegeven en aan één reumapatient een dagelijkse dosis diadreson. Deze doses werden toegediend gedurende de gehele werkingsperiode en een deel van de voor- en naperiode. Aangezien bij dit statistisch onderzoek geen aandacht geschonken zal worden aan de werking van prednisolon (resp. diadreson) afzonderlijk, is de balanswaarde berekend over de neutrale dagen van voor- en naperiode waarin ook prednisolon (resp. diadreson) werd toegediend.

In de tweede plaats werden op de meeste proefpersonen achtereenvolgens meerdere geneesmiddelen beproefd. Het is niet uitgesloten, dat de werking van een geneesmiddel wordt beïnvloed door eerder toegediende geneesmiddelen. Daar geen systematische proefopzet is toegepast, en er behalve de drie hier onderzochte geneesmiddelen aan vele proefpersonen nog andere geneesmiddelen zijn toegediend, is het onmogelijk met deze onderlinge beïnvloeding rekening te houden.

In de derde plaats is er bij de statistische analyse van de gegevens vanuit gegaan, dat de verschillende subgroepen van proefpersonen aselekt zijn samengesteld.

Als we het ter beschikking staande waarnemingsmateriaal en de daaruit voor elke proefpersoon berekende grootheden a, b, c en d overzien, dan moet in eerste instantie geconcludeerd worden, dat de resultaten van een statistisch onderzoek met de grootste voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd, daar de subjectieve beslissing bij de bepaling van a, b, c en d en de mogelijke onderlinge beïnvloeding van achtereenvolgens toegediende geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de statistische resultaten.

De grootheden a, b, c en d , voor zover deze uit de waarnemingen konden worden berekend, zijn vermeld in de bijlage.

2. TOETSINGSMETHODEN EN TOETSINGSRESULTATEN

Alle toetsen in deze paragraaf zijn uitgevoerd met een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0,05: een overschrijdingskans kleiner dan 0,05 leidt dus tot verwerping van de getoetste hypothese en aanvaarding van een alternatieve hypothese.

Alvorens tot een vergelijkend onderzoek van het drietal geneesmiddelen over te gaan, is nagegaan of deze geneesmiddelen met betrekking tot de vier kenmerkende grootheden $\underline{a}, \underline{b}, \underline{c}, \underline{d}$ inderdaad een positieve werking hebben. Hiertoe is op elk der grootheden $\underline{a}, \underline{b}, \underline{c}, \underline{d}$ voor elk geneesmiddel de symmetrietoets van WILCOXON eenzijdig toegepast. De getoetste hypothese is steeds, dat de onderzochte grootheid een verdeling heeft, die symmetrisch om de waarde nul ligt. Bij rechtseenzijdige toetsing is de symmetrietoets van WILCOXON in het bijzonder gevoelig voor een verschuiving van de verdeling der onderzochte grootheid naar rechts. Deze toets werd steeds toegepast zowel op de waarnemingen afkomstig van de subgroep van vrijwilligsters als op de waarnemingen afkomstig van alle proefpersonen. Indien op een proefpersoon hetzelfde geneesmiddel meermalen werd beproefd, dan werden de gemiddelde waarden van \underline{a} resp. \underline{b} resp. \underline{c} resp. \underline{d} als waarnemingen gekozen. De toetsingsresultaten staan vermeld in tabel I.

Uit deze kleine overschrijdingskansen blijkt, dat alle drie de geneesmiddelen volgens elk der vier kenmerkende grootheden $\underline{a}, \underline{b}, \underline{c}$ en \underline{d} een duidelijk positieve werking bezitten.

Bij het vergelijken van de drie geneesmiddelen stuiten we op de moeilijkheid, dat verschillende hoeveelheden van de geneesmiddelen aan de proefpersonen zijn toegediend. Daarom onderzoeken we, of de werking van een geneesmiddel, zoals deze tot uitdrukking komt in de grootheden $\underline{a}, \underline{b}, \underline{c}$ en \underline{d} , sterker is als aan de proefpersoon een grotere hoeveelheid van een zelfde geneesmiddel wordt gegeven.

Tabel I

Overschrijdingskansen gevonden bij het onderzoek naar een positieve werking van durabolin, decadur en primabolan

geneesmiddel	proefpersonen	rechtseenzijdige overschrijdingskansen bij toetsing van			
		<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
durabolin	vrijwilligsters	0,008	0,008	0,002	0,002
	alle proefpersonen	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$
decadur	vrijwilligsters	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$
	alle proefpersonen	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$
primabolan	vrijwilligsters	0,002	0,002	0,001	0,0005
	alle proefpersonen	0,001	0,001	0,0005	0,0003

Eenvoudigheidshalve zullen we dit onderzoek beperken tot waarnemingen afkomstig van de vrijwilligsters, daar deze verreweg de grootste en waarschijnlijk ook meest homogene subgroep van proefpersonen vormen. Al naar gelang aan de vrijwilligsters van een zelfde geneesmiddel twee resp. drie verschillende hoeveelheden zijn toegediend, splitsen we de grootheden a, b, c en d in twee resp. drie groepen, elk corresponderend met een van de toegediende hoeveelheden.

Indien van een geneesmiddel slechts twee verschillende hoeveelheden zijn toegediend, passen we op de aldus ontstane twee steekproeven (voor elk der grootheden a, b, c en d) de twee-steekproeventoets van WILCOXON rechtseenzijdig toe. De getoetste hypothese is, dat de beide steekproeven afkomstig zijn uit dezelfde verdeling. De toets is bijzonder gevoelig voor alternatieven, waarbij de waarnemingen uit de steekproef corresponderend met de grootste toegediende hoeveelheid van het geneesmiddel systematisch groter zijn dan de waarnemingen uit de andere steekproef.

Indien van een geneesmiddel drie verschillende hoeveelheden zijn toegediend, passen we op de ontstane drie steekproeven (voor elk der grootheden a, b, c en d) de verlooptoets van TERPSTRA voor een stijgend verloop toe.

De getoetste hypothese is, dat de steekproeven uit dezelfde verdeling afkomstig zijn. Ook deze toets is zeer gevoelig voor alternatieven, waarbij de waarnemingen systematisch groter zijn naarmate de hoeveelheid toegediend geneesmiddel groter is.

De toetsingsresultaten van deze toetsen staan vermeld in tabel II.

Tabel II

Overschrijdingskansen gevonden bij het onderzoek naar het verband tussen werking en toegediende hoeveelheden van durabolin, decadur en primabolan

geneesmiddel	verschillende toegediende hoeveelheden in mg.	rechtseenzijdige overschrijdingskansen bij toetsing van			
		<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
durabolin	25; 50; 100	0,75	0,78	0,70	0,67
decadur	50; 100	0,21	0,12	0,03	0,02
primabolan	50; 100; 200	0,56	0,02	0,02	0,18

De overschrijdingskansen in tabel II bij de toetsen van WILCOXON zijn exact, de overschrijdingskansen bij de toetsen van TERPSTRA hebben een benaderend karakter, daar hier van de normale benadering gebruik is gemaakt (bij weinig waarnemingen). Uit de getabelleerde overschrijdingskansen blijkt enerzijds, dat er geen aanleiding bestaat te onderstellen, dat durabolin met betrekking tot een der kenmerken a, b, c of d sterker werkt bij toediening van een grotere hoeveelheid, maar anderzijds, dat decadur met betrekking tot de kenmerken c en d en primabolan met betrekking tot de kenmerken b en c wel sterker werken bij toediening van een grotere hoeveelheid.

Bij het nu volgend vergelijkend onderzoek van de drie geneesmiddelen zullen we toch in eerste instantie geen onderscheid maken naar verschillende geïnjecteerde hoeveelheden van een geneesmiddel. We zullen later nog verder op dit punt ingaan.

We vergelijken eerst durabolin en decadur. De proefpersonen verdelen we allereerst in de verschillende subgroepen: vrijwilligers, osteoporosis-patienten, maagresectie-patienten en reuma-patienten. Uit elke subgroep splitsen we zo mogelijk drie groepjes af: proefpersonen aan wie beide geneesmiddelen zijn toegediend, proefpersonen aan wie alleen durabolin is toegediend en proefpersonen aan wie alleen decadur is toegediend. Bij het eerste groepje proefpersonen passen we op de verschillen van een kenmerkende grootte (a, b, c of d) bij durabolin en bij decadur de symmetrietoets van WILCOXON toe, terwijl op de waarden van een kenmerkende grootte bij het tweede en het derde groepje de twee-steekproeven toets van WILCOXON wordt toegepast. Alle corresponderende toetsingsgrootheden worden tenslotte gecombineerd tot één toetsingsgrootheid voor elk kenmerk. Voor de wijze waarop symmetrie-toetsen en twee-steekproeven toetsen van WILCOXON zijn gecombineerd zie opmerking aan slot der paragraaf. De op deze wijze verkregen toetsingsresultaten staan vermeld in tabel III.

Tabel III

Overschrijdingskansen gevonden bij het vergelijkend onderzoek van durabolin en decadur

kenmerkende grootte	tweezijdige overschrijdingskans ¹⁾
<u>a</u>	0,008 +
<u>b</u>	0,01 +
<u>c</u>	0,90 +
<u>d</u>	0,64 -

Uit tabel III blijkt, dat bij de gebruikte hoeveelheden decadur sterker werkt dan durabolin met betrekking tot de kenmerken a (werkingsduur) en b (totale stikstofsparring), maar dat er met betrekking tot beide andere kenmerken geen aantoonbaar verschil tussen durabolin en decadur bestaat.

1) De overschrijdingskansen zijn van een + teken voorzien, indien in het waarnemingsmateriaal decadur gemiddeld sterker werkt dan durabolin met betrekking tot de betreffende grootte, en van een - teken in het tegenovergestelde geval.

Vervolgens vergelijken we durabolin en primabolan. We passen dezelfde procedure toe als in het vorige geval. De thans verkregen toetsingsresultaten staan vermeld in tabel IV.

Tabel IV

Overschrijdingskansen gevonden bij het vergelijkend onderzoek van durabolin en primabolan

kenmerkende grootheid	tweezijdige overschrijdingskans ²⁾
<u>a</u>	0,06 +
<u>b</u>	0,045 +
<u>c</u>	0,10 +
<u>d</u>	0,20 +

Uit tabel IV blijkt, dat bij de gebruikte doses primabolan sterker werkt dan durabolin met betrekking tot het kenmerk b (totale stikstofsparring), terwijl er een zwakke aanwijzing is, dat dit ook het geval is met betrekking tot het kenmerk a (werkingsduur). Daarentegen is er geen aantoonbaar verschil tussen de beide geneesmiddelen met betrekking tot de beide kenmerken c en d.

Tenslotte vergelijken we decadur en primabolan. We passen wederom dezelfde procedure toe als in beide vorige gevallen, en vinden dan de toetsingsresultaten vermeld in tabel V.

Uit tabel V blijkt, dat er bij de toegediende hoeveelheden geen aanwijsbaar verschil tussen decadur en primabolan bestaat met betrekking tot een der vier kenmerken.

2) De overschrijdingskansen zijn van een + teken voorzien, indien in het waarnemingsmateriaal primabolan gemiddeld sterker werkt dan durabolin met betrekking tot de betreffende grootheid, en in het tegenovergestelde geval van een - teken.

Tabel V

Overschrijdingskansen gevonden bij het vergelijkend onderzoek van decadur en primabolan

kenmerkende grootheid	tweezijdige overschrijdingskans ³⁾
<u>a</u>	0,94 +
<u>b</u>	0,41 -
<u>c</u>	0,93 +
<u>d</u>	0,71 -

Naar aanleiding van tabel II hebben we reeds opgemerkt, dat de werking van decadur en primabolan voor zover het de kenmerken c en d resp. b en c betreft sterker is naar gelang grotere hoeveelheden van het geneesmiddel werden toegediend, en dat de werking van durabolin niet aantoonbaar door de toegediende hoeveelheid wordt beïnvloed. Voor zover het de vergelijking van durabolin met decadur en met primabolan betreft, zijn de consequenties hiervan duidelijk: het verschil in werkingsduur en totale stikstofsparring bij toediening van enerzijds decadur of primabolan en anderzijds durabolin zal groter zijn bij toediening van een grote hoeveelheid decadur (100 mg.) of primabolan (100 of 200 mg.), en kleiner of misschien zelfs nihil zijn bij toediening van een kleine hoeveelheid decadur of primabolan (50 mg.).

De vergelijking van decadur met primabolan kan echter tot sterk van tabel V afwijkende toetsingsresultaten leiden, wanneer we wel rekening houden met de toegediende hoeveelheden, althans met betrekking tot de kenmerkende grootheden b, c en d.

3) De overschrijdingskansen zijn van een + teken voorzien, indien in het waarnemingsmateriaal primabolan gemiddeld sterker werkt dan decadur met betrekking tot de betreffende grootheid, en in het tegenovergestelde geval van een - teken.

Daarom is nog de volgende analyse uitgevoerd met betrekking tot deze drie grootheden. Het effect van 50 mg. decadur is vergeleken met effect van 50 mg. primabolan, en het effect van 100 mg. decadur is vergeleken met het effect van 100 of 200 mg. primabolan, waarbij overigens dezelfde procedure is gevolgd als in de vorige gevallen. Dit leidt tot de toetsingsresultaten vermeld in tabel VI.

Tabel VI

Overschrijdingskansen gevonden bij het vergelijkend onderzoek van decadur en primabolan, rekening houdend met de toegediende hoeveelheden

kenmerkende grootheid	tweezijdige overschrijdingskansen ⁴⁾ bij vergelijking van		
	50 mg. decadur 50 mg. primabolan	100 mg. decadur 100 of 200 mg. primabolan	gecombineerd (ongewogen)
<u>b</u>	0,55 -	0,67 -	0,47 -
<u>c</u>	0,25 -	0,76 +	0,54 -
<u>d</u>	0,70 -	0,74 +	0,97 -

Uit tabel VI blijkt duidelijk, dat er met betrekking tot de kenmerken b, c en d geen aantoonbaar verschil bestaat tussen de werking van decadur en die van primabolan, wanneer men ongeveer even grote hoeveelheden van beide geneesmiddelen vergelijkt, zulks in overeenstemming met de conclusies getrokken uit tabel V.

Als laatste punt in deze paragraaf zullen we onderzoeken, of de geneesmiddelen durabolin en decadur op vrijwilligsters een andere uitwerking hebben dan op rheuma-patienten, waarbij aan de rheuma-

4) Zie noot 3 voor een verklaring der + en - tekens. De overschrijdingskansen hebben overigens een benaderend karakter, vooral in de eerste twee kolommen, daar gebruik is gemaakt van de normale benadering bij zeer weinig waarnemingen.

patienten bovendien dagelijks (zowel voor als na injectie met de geneesmiddelen) een dosis prednisolon werd gegeven. We houden hierbij geen rekening met het feit, dat de dagelijkse doses prednisolon niet voor alle patienten even groot waren, en dat aan één patient geen prednisolon maar diadreson werd gegeven. We passen wederom de twee-steekproeven toets van WILCOXON tweezijdig toe, bij durabolin op alle beschikbare waarnemingen van vrijwilligsters en rheuma-patienten ongeacht de ingespoten hoeveelheid, bij decadur echter alleen op waarnemingen van vrijwilligsters en rheuma-patienten die corresponderen met een ingespoten hoeveelheid van 100 mg., ten-einde het in tabel II gevonden effect van de hoeveelheid ingespoten decadur uit te schakelen. De toetsingsresultaten vindt men in tabel VII.

Tabel VII

Overschrijdingskansen gevonden bij het vergelijken van het effect van durabolin en decadur op vrijwilligsters dan wel rheuma-patienten

geneesmiddel	tweezijdige overschrijdingskansen ⁵⁾ bij toetsing van			
	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
durabolin	0,82 +	0,52 +	0,73 -	0,73 +
100 mg. decadur	>0,15 +	0,93 -	>0,10 -	>0,10 -

Uit de overschrijdingskansen in tabel VII leiden we af, dat de geneesmiddelen durabolin en decadur (deze laatste bij toediening van 100 mg.) niet aantoonbaar anders werken op vrijwilligsters dan op rheuma-patienten, die bovendien prednisolon of diadreson kregen toegediend.

5) De overschrijdingskansen zijn van een + teken voorzien, indien in het waarnemingsmateriaal de geneesmiddelen gemiddeld sterker werken bij rheuma-patienten dan bij vrijwilligsters met betrekking tot de betreffende grootte, en van een - teken in het tegenovergestelde geval.

Het aantal rheuma-patienten in het onderzoek is echter zo klein, dat aan deze uitslag niet te veel betekenis gehecht moet worden.

Opmerking: In deze paragraaf zijn enige malen symmetrietoetsen en twee-steekproeven toetsen van WILCOXON tot één toets gecombineerd (tabellen III, IV, V en VI). Steeds is de volgende toetsingsgrootte gebruikt:

$$t = \left[\frac{\sigma^2}{k^4} + \sum_{i=1}^1 \frac{\sigma_i^2}{m_i^2 n_i^2} \right]^{-\frac{1}{2}} \cdot \left[\frac{T}{k^2} + \sum_{i=1}^1 \frac{W_i \cdot m_i \cdot n_i}{m_i \cdot n_i} \right],$$

waarin

T = toetsingsgrootte behorend bij de symmetrietoets van WILCOXON, bepaald uit alle waarnemingen tezamen die met een der oorspronkelijke symmetrietoetsen corresponderen,

k = omvang van bovengenoemde gecombineerde steekproef,

σ^2 = variantie (met knopencorrectie) van de grootte T ,

W_i = toetsingsgrootte behorend bij de i^e twee-steekproeven toets van WILCOXON,

σ_i^2 = variantie (met knopencorrectie) van de grootte W_i ,

$m_i \cdot n_i$ = omvang van beide steekproeven waaruit W_i is bepaald.

Bij de bepaling van overschrijdingskansen van t is gebruik gemaakt van het feit, dat t bij benadering standaard-normaal verdeeld is.

3. DE GEMIDDELDE EFFECTEN VAN DURABOLIN, DECADUR EN PRIMABOLAN

In de vorige paragraaf is een vergelijkend statistisch onderzoek uitgevoerd, waarbij echter de mate waarin elk geneesmiddel afzonderlijk werkt nog niet ter sprake is gekomen. In tabel VIII treft men het gemiddeld effect aan van elk geneesmiddel, zoals dit tot uitdrukking komt in de vier kenmerken a, b, c en d. De gemiddelden $m(a)$, $m(b)$, $m(c)$ en $m(d)$ zijn tweemaal berekend, eenmaal uitsluitend op grond van waarnemingen afkomstig van de vrijwilligsters, en eenmaal op grond van alle beschikbare waarnemingen.

De gemiddelden zijn niet voor de subgroepen van patienten berekend, daar deze subgroepen te klein zijn om een enigzins betrouwbaar resultaat te kunnen verwachten. Wel zijn bij de geneesmiddelen decadur en primabolan de gemiddelden ook afzonderlijk bij toediening van 50 mg. en van 100 mg. bepaald, aangezien in paragraaf 2 bleek dat de toegevoegde hoeveelheid een duidelijk effect heeft op de werking van deze geneesmiddelen. Bij elk gemiddelde is tevens de steekproef-spreiding $s(m)$ van het gemiddelde berekend, teneinde een indruk te krijgen van de nauwkeurigheid waarmee de populatie-gemiddelden zijn geschat.

Tabel VIII

De berekende gemiddelden van de kenmerken a, b, c en d bij toediening van durabolin, decadur en primabolan, met hun steekproef-spreidingen

geneesmiddel en hoeveelheid	groep proefpersonen	m(a)	s(m)	m(b)	s(m)	m(c)	s(m)	m(d)	s(m)
durabolin (25,50 of 100 mg.)	vrijwilligsters	13,7	2,2	15,6	2,6	2,18	0,25	15,1	2,8
	alle	13,5	1,2	18,3	2,6	2,17	0,20	16,3	2,4
50 mg. decadur	vrijwilligsters	16,6	3,3	21,4	4,5	1,87	0,19	16,1	1,6
	alle	16,8	2,9	22,1	4,0	1,98	0,17	17,5	1,8
100 mg. decadur	vrijwilligsters	19,5	2,5	33,3	7,1	2,57	0,31	20,6	2,5
	alle	21,8	1,4	34,9	4,6	2,49	0,22	21,0	2,1
decadur (50 of 100 mg.)	vrijwilligsters	18,1	2,0	27,8	4,5	2,27	0,21	18,5	1,6
	alle	20,2	1,4	30,8	3,5	2,32	0,16	19,6	1,4
50 mg. primabolan	vrijwilligsters	16,5	3,3	17,6	1,8	1,72	0,15	20,8	4,7
	alle	16,5	3,3	17,6	1,8	1,72	0,15	20,8	4,7
100 mg. primabolan	vrijwilligsters	22,7	2,9	37,2	3,9	2,29	0,39	22,7	4,1
	alle	24,0	2,4	42,9	6,4	2,48	0,37	23,6	3,4
primabolan (50,100 of 200 mg.)	vrijwilligsters	18,9	1,9	29,4	4,1	2,24	0,18	23,0	2,2
	alle	19,8	1,9	32,5	4,8	2,34	0,20	23,5	2,1

De steekproef-spreidingen van de gemiddelden $m(a)$, $m(b)$, $m(c)$ en $m(d)$ zijn relatief vrij groot, zoals uit tabel VIII blijkt. Dit wordt enerzijds veroorzaakt door het betrekkelijk geringe aantal proefpersonen, en anderzijds door de grote spreidingen van de kenmerkende

grootheden zelf in de steekproef. De bij de toetsing in paragraaf 2 gevonden verschillen tussen durabolin enerzijds en decadur en primabolan anderzijds vallen ook in tabel VIII op.

4. SAMENVATTING DER CONCLUSIES

De resultaten van het statistisch onderzoek kunnen als volgt worden samengevat.

- (i) Alle drie de geneesmiddelen durabolin, decadur en primabolan hebben een positieve werking met betrekking tot elk der vier beschouwde kenmerken.
- (ii) Er is geen aanwijzing, dat de werking van durabolin sterker is bij toediening van een grotere hoeveelheid.
- (iii) Bij toediening van een grotere hoeveelheid decadur zijn de maximale stikstofopname en de stikstofsparring gedurende de eerste 14 dagen na injectie ook groter; er is geen aanwijzing dat dit ook het geval is bij beide andere kenmerken.
- (iv) Bij toediening van een grotere hoeveelheid primabolan zijn de totale stikstofsparring en de maximale stikstofopname ook groter; er is geen aanwijzing dat dit ook het geval is bij beide andere kenmerken.
- (v) De werkingsduur en de totale stikstofsparring zijn bij toediening van decadur groter dan bij toediening van durabolin; er is geen aanwijzing dat durabolin en decadur verschillen met betrekking tot beide andere kenmerken.
- (vi) De totale stikstofsparring is bij toediening van primabolan groter dan bij toediening van durabolin; er is een zwakke aanwijzing dat ook de werkingsduur bij toediening van primabolan groter is, doch er is geen aanwijzing dat durabolin en primabolan met betrekking tot beide andere kenmerken verschillen.
- (vii) Er is geen aanwijzing, dat decadur en primabolan verschillend werken, ook niet als men ongeveer gelijke hoeveelheden van de ingespoten geneesmiddelen met elkaar vergelijkt.
- (viii) Er is geen aanwijzing, dat durabolin of decadur een andere werking hebben op vrijwilligsters dan op reumapatiënten die

bovendien dagelijks prednisolon of diadreson krijgen toegediend.
 (ix) De gemiddelde effecten van de geneesmiddelen vindt men in tabel VIII.

Bovenstaande conclusies (uitgezonderd (ix)) hebben een onbetrouwbaarheid die in principe $\leq 0,05$ is. Zoals in paragraaf 1 reeds werd opgemerkt, zijn de kenmerken niet steeds op objectieve wijze uit de waarnemingen afgeleid, terwijl ook geen rekening is gehouden met de onderlinge beïnvloeding van meerdere experimenten uitgevoerd op dezelfde proefpersoon. Dit heeft tot consequentie, dat de getrokken conclusies in feite een grotere onbetrouwbaarheid hebben.

Literatuur

1. WILCOXON, F. Individual comparisons by ranking methods, *Biometrics* 1 (1945), 80-83.
2. MANN, H.B. and D.R. WHITNEY On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other, *Ann. Math. Stat.* 18 (1947), 50-60.
3. WABEKE, ir. DORALINE en CONSTANCE VAN EEDEN. Handleiding voor de toets van WILCOXON, Rapport S178(M65) van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam (1955).
4. BENARD, A en CONSTANCE VAN EEDEN. Handleiding voor de symmetrietoets van Wilcoxon, Rapport S208(M76) van de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum, Amsterdam (1956).
5. TERPSTRA, T.J. A generalization of Kendall's rank correlation statistic, I and II, *Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wet.* A58 en 59, *Indagationes Mathematicae*, 17 en 18, 690-696 en 59-66.
6. ELTEREN, Ph. VAN On the combination of independent two sample tests of WILCOXON, *Bull. Inst. Int. Stat.* 37(1960) 3e livraison, 3-13.

Bijlage

I

In deze bijlage zijn de grootheden a, b, c, d behorend bij de aan de proefpersonen toegediende geneesmiddelen vermeld (zie paragraaf 1). De proefpersonen zijn gekenmerkt door hun initialen (voor zover bekend) en een individueel symbool (cijfer of letter). Bij elke proefpersoon is de subgroep vermeld, waartoe deze behoort. Indien aan een proefpersoon achtereenvolgens meerdere geneesmiddelen zijn toegediend, dan staan de corresponderende gegevens vermeld in volgorde van toediening. Gegevens omtrent andere geneesmiddelen dan durabolin, decadur en primabolan zijn niet opgenomen.

Persoon	Subgroep	Geneesmiddel	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
1. E.J.	vrijwilligster	25 mg. durabolin	20	22,84	2,12	16,40
		50 mg. decadur				20,80
2. H.E.	"	50 mg. durabolin	14	18,22	1,83	16,86
		50 mg. decadur	18	29,40	2,02	18,35
3. H.B.	"	50 mg. decadur	2	2,08	1,04	8,16
		50 mg. durabolin	6	11,82	2,17	9,68
4. F.W.	"	100 mg. durabolin	14	11,80	1,50	11,80
5. B. de J.	"	50 mg. durabolin	18	23,64	2,13	17,90
6. C.K.	"	100 mg. durabolin			3,90	31,40
8. B.v.D.	"	25 mg. durabolin			2,60	19,60
11. S.L.	"	100 mg. durabolin	18	16,48	2,06	11,70
12. A.J.	"	100 mg. decadur	6	0,90	0,15	-0,56
13. L.v.d.B.	"	100 mg. decadur	18	30,26	2,12	22,84
14. G.L.	"	50 mg. decadur				15,62
16. G.v.M.	"	100 mg. decadur	26	46,26	3,11	21,46
17. E.L.K.	"	100 mg. decadur			2,70	23,20
18. J.M.	"	50 mg. decadur	14	11,96	1,44	19,34
19. M.J.	"	100 mg. decadur	22	42,10	3,10	29,90
20. J.J.	"	100 mg. decadur			2,40	20,40

II

Persoon	Subgroep	Geneesmiddel	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
21. L.T.	vrijwilligster	100 mg. decadur	22	52,54	3,87	29,45
22. J.W.	"	100 mg. primabolan	28	40,72	2,54	23,40
		100 mg. decadur			3,15	16,00
23. A.S.	"	100 mg. decadur	28	58,40	3,70	26,14
		100 mg. primabolan			3,00	28,60
24. S.K.	"	100 mg. primabolan	18	29,32	1,84	25,86
		100 mg. decadur	20	22,12	2,11	15,68
25. L.H.	"	50 mg. decadur	20	31,54	2,29	23,80
		50 mg. primabolan	10	14,75	1,78	24,20
26. M.T.	"	50 mg. primabolan	24	22,18	1,67	15,56
		50 mg. decadur			2,43	18,00
27. B.S.	"	50 mg. primabolan	12	18,76	2,08	18,80
		50 mg. decadur	10	14,00	1,52	13,66
28. L.v.L.	"	50 mg. decadur	26	31,82	2,51	13,86
		50 mg. primabolan				36,50
29. J.T.	"	50 mg. decadur	26	29,28	1,68	9,60
		100 mg. primabolan	22	41,50	3,05	28,60
30. N.v.P.	"	200 mg. primabolan	18	45,96	3,72	35,20
		100 mg. primabolan			1,00	6,80
31. F.v.K.	"	200 mg. primabolan	18	36,84	2,68	22,26
		100 mg. decadur	14	14,12	1,88	22,10
32. I.B.	"	50 mg. durabolin	6	4,42	1,27	0,50
		50 mg. primabolan	20	14,90	1,35	8,74
a) J.K.	osteoporosis	50 mg. durabolin	16	28,18	2,93	23,84
		50 mg. decadur				33,40
b) E.v.S.S.	"	100 mg. decadur	26	60,32	3,62	32,60
c) E.W.K.	"	50 mg. durabolin	16	38,50	3,30	36,06
d) F.A.v.d.P.	"	100 mg. decadur	32	63,32	3,16	29,88
f) P.J.	"	100 mg. primabolan	28	60,18	3,44	28,00
		50 mg. decadur			2,77	21,54

III

Persoon	Subgroep	Geneesmiddel	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
I. A.v.D.	maagresectie	50 mg. durabolin	14	14,72	3,08	10,80
		50 mg. durabolin	14	22,54	2,08	18,70
I'. idem	"	100 mg. durabolin	12	11,00	1,20	7,00
		100 mg. decadur	20	19,10	1,88	18,65
II. H.*	"	50 mg. durabolin	4	0,52	0,23	1,50
		50 mg. durabolin	7	5,08	1,24	-2,85
III. I.*	"	50 mg. durabolin	12	21,46	3,03	15,30
		50 mg. durabolin	7	9,73	1,99	
IV. R.	"	100 mg. durabolin	12	9,00	1,20	8,68
		100 mg. decadur	22	21,32	1,46	12,70
A). M.F.	rheuma	50 mg. decadur +10 mg. predn./dag				10,20
B). G.V.	"	100 mg. durabolin+15 mg. predn./dag	18	38,54	3,43	35,40
		100 mg. decadur +15 mg. predn./dag	24	56,30	3,16	37,84
C). B.B.B.	"	50 mg. decadur +15 mg. predn./dag	18	26,34	2,13	19,10
D). W.P.	"	100 mg. durabolin+15 mg. predn./dag	18	23,18	2,01	16,76
		100 mg. decadur +30 mg. predn./dag	24	15,20	1,20	8,74
E). H.v.d.M.	"	100 mg. decadur +15 mg. predn./dag	26	30,16	1,96	13,26
		50 mg. durabolin+15 mg. predn./dag	12	11,76	1,23	10,90
G). v.d. B.	"	100 mg. decadur +15 mg. diadr./dag	22	22,94	1,57	12,78
de M.Q.	Turner	100 mg. decadur	18	38,24	3,58	27,72

Bij de personen gemerkt met een * teken zijn de grootheden a, b, c en d afgeleid uit ééndaagse waarnemingscijfers.