

Verslag van de statistische verwerking van gegevens omtrent de prophylactische werking van een griepvaccin.

1. Inleiding.

Met de bedoeling na te gaan of een bepaald griepvaccin door eventuele prophylactische werking het ziekteverzuim van het personeel der P.T.T. gunstig zou kunnen beïnvloeden, heeft de bedrijfsarts W.N. Pasmooy der P.T.T. een onderzoek verricht, waarbij een groep vrijwilligers gedeeltelijk met dit uit kippeneiwit geogst vaccin en gedeeltelijk met kippeneiwit zonder vaccin werden ingespoten. Bij de splitsing van de groep proefpersonen in twee groepen, werd, door verdeling in leeftijdsklassen, zorggedragen, dat de leeftijdsverdeling voor beide groepen vrijwel gelijk was, terwijl ook de verdeling van administratief en niet-administratief personeel over beide groepen voor iedere leeftijdsklasse dezelfde was. De beslissing, of vaccin of eiwit alleen werd ingespoten, werd bovendien binnen ieder der aldus verkregen groepjes door het toeval bepaald.

Gedurende een tijdvak van 165 dagen, beginnende op de tiende dag na de inspuiting, werd het aantal verzuimdagen bijgehouden.

Het doel van het onderzoek was uitsluitend te toetsen of een prophylactische vaccinatie een merkbaar effect heeft op het totaal aantal ziektedagen voor alle ziektes tezamen. Daar bovendien de diagnose van griep slechts door een te tijdrovende methode ondubbelzinnig kan worden gesteld, werd geen poging gedaan, de ziektedagen ten gevolge van griep van de overige te scheiden, zodat over de medische werking van het vaccin geen conclusies getrokken kunnen worden uit de negatieve uitslag van het experiment.

De rest van dit verslag is bedoeld als appendix bij een publicatie van de Heer Pasmooy over zijn experiment.

2. De gegevens.

Op verzoek van de Heer Pasmooy zijn de uitkomsten van het vergelijkende experiment bij inspuiting met en zonder vaccin, statistisch verwerkt. Wij geven de groep, die met vaccin ingespoten is aan met A en de groep, die zonder vaccin ingespoten is met B. De aan ons verstrekte

gegevens zijn in tabel I en II samengevat.

Tabel I

Verdeling van het totaal aantal ziektedagen per proefper-
soon, gedurende de proefperiode van 165 dagen.

<u>aantal ziektedagen</u>	<u>mannen</u>		<u>vrouwen</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
0	132	139	18	25
1	10	9	2	3
2	9	10	5	2
3	9	9	3	5
4	11	16	2	2
5	6	8	1	1
6	10	11	2	3
7	9	7	1	1
8	6	2	4	-
9	7	3	2	2
10	6	6	-	1
11	3	2	1	2
12	3	2	2	-
13	5	2	2	1
14	1	1	-	-
15	-	2	-	-
16	2	2	-	1
17	2	-	-	-
18	2	-	-	1
19	2	3	-	-
20	-	1	1	-
21	1	-	-	1
22	-	-	1	-
23	1	-	-	1
24	1	1	-	-
26	1	-	-	-
27	-	1	-	-
28	1	2	-	-
29	1	-	-	-
30	2	-	-	-
34	-	1	-	-
35	-	-	-	1
36	-	2	-	1
37	-	1	-	-
42	2	-	-	-
47	-	1	-	-
50	-	1	-	-

tabel I (vervolg)

aantal <u>ziektedagen</u>	mannen		vrouwen	
	A	B	A	B
53	-	1	-	-
61	-	1	-	-
64	-	1	-	-
68	1	-	-	-
91	-	-	1	-
totaal personen	246	248	48	54 ¹⁾
" ziektedagen	1074	1128	297	272

Tabel II

Verdeling van het aantal verzuimdagen over de leeftijdsgroepen.

<u>Jaar van geboorte</u>	A Gevaccineerden		B Ongevaccineerden	
	<u>Aantal proefpers.</u>	<u>Aantal verzuimd.</u>	<u>Aantal proefpers.</u>	<u>Aantal verzuimd.</u>
	<u>M a n n e n</u>			
1930 t/m 1934	13	66	9	32
1925 t/m 1929	17	56	20	101
1920 t/m 1924	29	195	31	42
1915 t/m 1919	30	172	30	171
1910 t/m 1914	24	57	26	35
1905 t/m 1909	22	74	22	86
1900 t/m 1904	39	163	38	167
1895 t/m 1899	32	89	32	149
1890 t/m 1894	27	147	27	321
1885 t/m 1889	13	55	13	24
Totaal	246	1074	248	1128
	<u>V r o u w e n</u>			
1930 t/m 1934	9	46	9	26
1925 t/m 1929	7	28	6	54
1920 t/m 1924	5	43	7	60
1915 t/m 1919	5	28	7	52
1910 t/m 1914	6	15	5	16
1905 t/m 1909	5	10	5	3
1900 t/m 1904	5	106	6	11
1895 t/m 1899	5	21	5	4
1890 t/m 1894	1	0	3	10
1885 t/m 1889	0	0	1	36
Totaal	48	297	54	272

1) Door tussentijds vertrek waren de aantallen proefpersonen in de groepen A en B aan het einde van het experiment niet meer precies gelijk.

3. Bewerking van de gegevens van tabel I.

Uit de totalen van tabel I blijkt reeds, dat de uitwerking van het vaccin op het totaal verzuim tengevolge van alle ziekten zeer gering is. Het is echter duidelijk, dat de proefpersonen met veel ziektedagen deze totalen sterk beïnvloeden. Dit is b.v. zeer sterk het geval bij de vrouwen van groep A, waaronder er één was met 91 ziektedagen. Daar griep in het algemeen vrij kort duurt, kan een eventueel aanwezige prophylactische werking van het vaccin door het gebruik van het aantal verzuimdagen zonder onderscheid naar de ziekte verdoezeld worden. Splitsing naar de ziekte was echter, naar ons werd medegedeeld, praktisch niet uitvoerbaar, terwijl bovendien het doel van het onderzoek was, het economische aspect te onderzoeken, waarbij juist het totaal aantal ziektedagen tengevolge van alle ziekten van belang is.

sch

Tengevolge van de onmogelijkheid van het isoleren van de ziektedagen, die aan griep te wijten zijn, kan het statistische onderzoek niet tot conclusies omtrent de prophylactische werking van griep leiden. Immers, indien er slechts weinig griepgevallen zijn in vergelijking met de overige ziekten, zal een vermindering hiervan grote kans bezitten onopgemerkt te blijven. Anderzijds zou men ook indien het totale aantal verzuimdagen sterk was afgenomen door de inenting, statistisch gezien geen aanwijzing bezitten, dat juist het verzuim door griep is, dat verminderd is. Alleen indien bekend is, dat het aantal verzuimdagen door griep een grote fractie van het totaal vormt, zou de gevolgde methode ook conclusies omtrent de specifieke prophylactische werking van het vaccin toelaten. Voor een juiste waardering van de betekenis der statistische bewerking en van de conclusies, moet dit voorbehoud met nadruk worden gemaakt.

Om toch te trachten de personen met zeer veel ziektedagen niet te zwaar mee te rekenen bij het statistisch onderzoek, werd overwogen, welk effect een prophylactische werking van het vaccin op de verdeling van het totaal aantal ziektedagen zou hebben. Daar de duur van een griep naar schatting van de Heer Pasmooij gemiddeld ongeveer van de orde van grootte van 8 dagen is, zou men mogen verwachten, dat een prophylactische werking van het vaccin het aantal proefpersonen met minder dan 8 ziektedagen zou vergroten. Het volgende tabelletje werd daar-

om uit tabel I afgeleid:

Tabel III (mannen)

groep	Aantal ziektedagen	
	< 8	\geq 8 ²⁾
A	196	50
B	209	39

Deze methode heeft tevens het voordeel, dat behalve de prophylactische werking, ook een eventuele verkorting van de ziekteduur tengevolge van het vaccin tot uiting zou komen.

Men ziet echter uit tabel III, dat het aantal mannen van groep A met minder dan 8 ziektedagen kleiner is dan van groep B, terwijl het aantal met meer ziektedagen groter is. Desondanks is op tabel III een significantie-toets toegepast, opdat men uit dit resultaat niet zou gaan concluderen, dat het vaccin schadelijk werkt, indien deze conclusie niet verantwoord is.

Een tabel als tabel III wordt een 2 x 2-tabel genoemd; er zijn verschillende methoden ontwikkeld om na te gaan of de splitsing in de groepen A en B invloed uitoefent op de aantallen personen met < 8 resp. \geq 8 ziektedagen. Deze berusten alle op het principe, dat men de onafhankelijkheid van deze twee splitsingen verwerpt, indien het gevonden resultaat zeer slecht overeenstemt met de hypothese, dat de splitsingen onafhankelijk zouden zijn. Daartoe wordt de kans berekend, dat de uitkomst van het experiment evenveel of nog meer dan de gevonden uitkomst zou afwijken van de uitkomst, die men zou mogen verwachten, indien de splitsingen inderdaad onafhankelijk waren. De hier gebruikte wijze van berekening van deze kans, die de overschrijdingskans van het experiment wordt genoemd, is aangegeven door E.S. Pearson³⁾ en behoeft hier niet nader uiteengezet te worden. Gewoonlijk verwerpt men de hypothese, in dit ge-

2) Het teken "<" betekent: "minder dan", " \geq " betekent: "minstens".

3) E.S. Pearson, The choice of statistical tests illustrated on the interpretation of data classed in a 2 x 2 table, Biometrika 34 (1947) p.139-167, zie 20, 25 en 26. Bij het onderhavige onderzoek is steeds van tweezijdige overschrijdingskansen gebruik gemaakt. Vgl. b.v. J. Hemelrijk en H.R. van der Vaart, Het gebruik van één- en tweezijdige overschrijdingskansen voor het toetsen van hypothesen, Statistica 4 (1950) p. 54-66.

val dus de hypothese van onafhankelijkheid, indien de gevonden overschrijdingskans $\leq 0,05$ is. Dit betekent dan, dat men in ongeveer één op de twintig gevallen, waarin men een juiste hypothese toetst, deze toch zal verwerpen. De bij tabel III behorende overschrijdingskans bleek 0,15 te zijn, hetgeen dus veel te groot is, om tot verwerping over te gaan.

Deze toetsing werd vervolgens voor alle zekerheid herhaald met 6, 7, 9 en 10 dagen in plaats van 8. In verband met het feit, dat sommige proefpersonen wellicht meer dan één maal ziek zijn geweest in de 165 proefdagen, zou het wenselijk zijn geweest, de toetsing ook nog tot boven de 10 dagen uit te strekken.

1-1 om

Hiervan werd echter afgezien, ~~wee~~ dat het aantal personen met meer dan 11 ziektedagen reeds te gering werd, om nog succes te verwachten van verdere berekeningen. De kleinste overschrijdingskans, die bij de 5 toetsingen (voor mannen, met splitsing in $< 6, 7, 8, 9$ of 10 en \geq hetzelfde aantal) werd gevonden, was 0,12.

Dezelfde bewerkingen werden herhaald bij de gegevens der vrouwen. Hier was de kleinste overschrijdingskans, die gevonden werd 0,30.

Wij moeten dus concluderen, dat van enige uitwerking van het vaccin op het totaal aantal ziektedagen niets gebleken is.

4. Contrôlebewerking van de gegevens van tabel II.

De mogelijkheid mocht niet uitgesloten worden gedacht, dat de uitwerking van het vaccin voor de verschillende leeftijdsgroepen verschillend zou zijn. Een overzicht over de verdeling van het gemiddelde aantal ziektedagen per proefpersoon werd uit tabel II afgeleid en is in tabel IV vermeld. In de 4e. en 7e. kolom van deze tabel vindt men de verschillen van deze gemiddelden bij groep A en B.

Tabel IV

Gemiddeld aantal ziektedagen per proefpersoon in de leeftijdsklassen afzonderlijk.

Jaar van geboorte	mannen			vrouwen		
	A	B	verschil	A	B	verschil
1930 t/m 1934	5,1	3,6	1,5	5,1	2,9	2,2
1925 t/m 1929	3,3	5,1	-1,8	4,0	9,0	-5,0
1920 t/m 1924	6,7	1,4	5,3	8,6	8,6	0
1915 t/m 1919	5,7	5,7	0	5,6	7,4	-1,8
1910 t/m 1914	2,4	1,3	1,1	2,5	3,2	-0,7

Tabel IV (vervolg)

Jaar van geboorte	mannen			vrouwen		
	A	B	verschil	A	B	verschil
1905 t/m 1909	3,4	3,9	-0,5	2,0	0,6	1,4
1900 t/m 1904	4,2	4,4	-0,2	21,2	1,8	19,4
1895 t/m 1899	2,8	4,7	-1,9	4,2	0,8	3,4
1890 t/m 1894	5,4	11,9	-6,5	0,0	3,3	-3,3
1885 t/m 1889	4,2	1,8	2,4	-	36	-

Indien de verschillen van de 4e en 7e kolom systeem vertoonden, zou er misschien aanleiding zijn aan de aan het eind van 3 vermelde conclusie voor bepaalde leeftijdsgroepen te twijfelen. Dit is echter niet het geval; van opklimmende of dalende verschilwaarden bij toenemende leeftijd is in geen van beide kolommen sprake terwijl er ook geen overeenstemming tussen deze beide kolommen bestaat.

5. Conclusies

a. De resultaten van het experiment wijzen geenszins een invloed van het vaccin op het totale aantal verzuimdagen tengevolge van alle ziekten tezamen, noch in gunstige noch in ongunstige richting.

b. De onder a. genoemde conclusie geldt, strict genomen, alleen voor die categorie van het personeel, die bereid is zich vrijwillig te laten inenten en onder omstandigheden soortgelijk aan de tijdens de proefperiode heersende. Over de werking op de veel grotere groep, die zich niet vrijwillig laat inenten, valt niets te zeggen. Dit blijkt uit het door den Heer Pasmooij gevonden resultaat, inhoudende, dat de groep van vrijwilligers een veel lager ziekteverzuim vertoont dan het gehele personeel tezamen genomen. Men concludeert uit dit voorbehoud niet tot een onjuiste proefopzet. Integendeel, door de zorgvuldige samenstelling van proefgroep en controle-groep is een onverantwoorde conclusie voorkomen en de onvergelykbaarheid van de groep vrijwilligers en de groep van alle ambtenaren tezamen moet als een zeer belangrijk resultaat worden beschouwd. Daar men bovendien toch slechts vrijwillige inenting zou willen invoeren, beantwoordt de conclusie, met bovenstaand voorbehoud, geheel aan het doel van het onderzoek.

c. De onder a. genoemde conclusie heeft uitsluitend betrekking op het verzuim tengevolge van alle ziekten tezamen. Een conclusie omtrent de prophylactische werking van het vaccin tegen griep kan uit het onderzoek niet

getrokken worden en kan van een onderzoek, waarbij de griepgevallen niet van de overige ziektegevallen worden onderscheiden ook niet worden verwacht.

- - + - -