

EEN ONDERZOEK BIJ KINDEREN VAN DE JAAR-KLASSE 1962 NAAR HET VERBAND TUSSEN DE LOKALE KLACHTEN EN DE AARD VAN DE ENT-STOF BIJ DE IMMUNISATIE TEGEN KINKHOEST, DIFTERIE, TETANUS EN POLIOMYELITIS

Het artikel van A. J. SWAAK (1966) geeft aanleiding tot enkele vragen en opmerkingen:

1. De auteur schrijft op bl. 1697 dat de twee groepen kinderen aselekt zijn samengesteld. Op welke wijze is dit geschied?

2. Op bl. 1698 (linker kolom) wordt gezegd: „Op de rappelinjectie met DKTP- of DTP-vaccin reageerden met lokale reacties resp. 454 (81 pct) en 98 (18 pct) van de kinderen. Uitgaande van de hypothese, dat de kinkhoest-component in het DKTP-vaccin geen invloed heeft op de frequentie van de lokale klachten, zou men in theorie in de DKTP-groep evenzeer een frequentie van 18 pct ent-reacties mogen verwachten”.

Het voorgaande zou gesteld kunnen worden, indien de 18 pct ent-reacties na DTP-vaccinatie op een zeer groot aantal kinderen (bv. enige honderdduizenden) en de 81 pct ent-reacties na DKTP-vaccinatie op een relatief klein aantal kinderen (bv. 500 à 600) zou berusten. In dat geval zou immers het eerste percentage vrijwel geen toevallige variatie bezitten (en dus praktisch vaststaan), terwijl het tweede percentage nog aan een aanzienlijke steekproefvariatie onderhevig zou zijn. Bij dit onderzoek berusten echter beide percentages op ongeveer even grote steekproeven (bestaande uit 548, resp. 562 kinderen), zodat men een toets moet uitvoeren, die met steekproefvariatie in beide percentages rekening houdt. De te toetsen (nul)hypothese luidt, dat beide vaccins tot hetzelfde percentage ent-reacties leiden (anders gezegd: dat het waargenomen verschil een gevolg is van de rol die het toeval bij de aselekte splitsing heeft gespeeld). De alternatieve hypothese is, dat het vaccin met kinkhoest-component tot een hoger percentage ent-reacties leidt, zodat éenzijdig wordt getoetst. De juiste toets is de χ^2 -toets op een 2×2 -tabel. Past men deze toets op de (nevenstaande) uitkomsten van het onderzoek toe, dan vindt men $\chi^2 = 436,6$ (1 vrijheidsgraad). Deze uitkomst heeft een astronomisch kleine (éenzijdige) overschrijdingskans.

		DTP	DKTP	
Reactie	+	98	454	552
	-	450	108	558
		548	562	1110

De onjuiste toetsing die door de auteur is uitgevoerd, waarbij het waargenomen percentage van 81 in de DKTP-groep met een „vaststaand” percentage van 18 wordt vergeleken, levert bij toepassing van χ^2 -toets de waarde $\chi^2 = 1500,0$ op; de auteur vindt echter $\chi^2 = 13,5$. Uit het artikel is niet na te gaan, welke fout hier is gemaakt.

De uitkomst van de toetsing ($\chi^2 = 436,6$) laat zien, dat aan de aanwezigheid van een verschil in ent-reacties met en zonder de kinkhoestcomponent niet behoefte te worden getwijfeld. Juist in zo'n geval is het gewoonlijk de moeite waard, (mede) een schatting van de grootte van dit verschil te geven. Dit kan eenvoudig gebeuren door (bijvoorbeeld) het 99,9 pct betrouwbaarheidsinterval van het „werkelijke” verschil tussen de percentages ent-reacties te berekenen, op basis van het waargenomen verschil. Dit interval blijkt bij benadering te zijn: 57,3-68,5 pct. Praktisch gezien

betekent deze uitkomst dat het werkelijke verschil op ten minste 57 en ten hoogste 69 pct kan worden gesteld.

Mutatis mutandis geldt het voorgaande ook voor de op bl. 1698 (rechter kolom) uitgevoerde toetsing, betreffende de percentages kinderen die met een pijnlijke arm+koorts reageerden. Toepassing van de juiste χ^2 -toets levert hier $\chi^2 (1) = 67,76$ (in plaats van 7,3) op.

3. Op bl. 1698 wordt, naar aanleiding van de foutieve toetsing (uitkomst $\chi^2 = 13,5$) het volgende geconcludeerd: „Dit betekent dat de gerealiseerde frequentie van de ent-reacties in de DKTP-groep met meer dan 99,5 pct zekerheid aan de kinkhoestcomponent kan worden toegeschreven”.

Ook bij het trekken van deze conclusie maakt de auteur een principiële fout. Om deze te kunnen verklaren zou ik feitelijk hier eerst de gang van zaken bij het uitvoeren van een statistische toetsing moeten releveren. Korthedshalve wil ik volstaan met de vermelding, dat de auteur blijkbaar (a) de (tweezijdige) overschrijdingskans van de berekende $\chi^2 = 13,5$ (met 1 vrijheidsgraad) in een tabel heeft opgezocht en heeft geconstateerd dat deze kans kleiner dan 0,5 pct (0,005) is; dat wil zeggen: dat de kans op het waargenomen verschil of een nog groter verschil kleiner is dan 0,005 (als de nulhypothese juist is), (b) de kans van 0,005 die met de alternatieve hypothese (te weten de kinkhoestcomponent leidt tot een hoger percentage ent-reacties) niets te maken heeft, van 1 aftrekt ($1 - 0,005 = 0,995$, d.i. 99,5 pct) en de resulterende 99,5 pct op deze alternatieve hypothese betreft (en met „meer dan 99,5 pct zekerheid” concludeert, dat de alternatieve hypothese juist is).

4. Op bl. 1699 wordt medegedeeld, dat bij het vergelijken van de duur van het interval tussen de primo-vaccinatie en de rappel-injectie van de groepen (tabel III) „de χ^2 -toets” werd toegepast; niet vermeld wordt, welke χ^2 -toets dit is (het is in ieder geval niet dezelfde als eerder door de auteur werd gebruikt) en welke uitkomst deze toets oplevert. Waarschijnlijk is ook hier een foutieve of althans een minder geschikte toets gebruikt.

Literatuur: SWAAK, A. J. (1966) *Ned. T. Geneesk.* 110, 1696.
Leiden, 7 oktober 1966
W. GEMERT

In zijn reactie op mijn artikel wijst collega GEMERT op enkele principiële onjuistheden in de statistische benadering. Ik neem aan, dat het in zijn bedoeling ligt, ertoe bij te dragen dat de in het onderzoek waargenomen verschijnselen op de juiste wijze gewaardeerd worden, en dat het niet gaat om een op zichzelf staande statistische polemiek, waarbij ik, als niet-vakman op statistisch terrein, voor hem geen gezaghebbende tegenpartij zou kunnen zijn. Overigens is er ook weinig aanleiding om tegen zijn bemerkingen in het krijt te treden, daar mij, bij nadere oriëntatie, duidelijk is geworden dat ik de gemaakte opmerkingen, althans voor het grootste deel, kan onderschrijven.

1. Dit geldt op de eerste plaats zijn opmerking dat het niet juist was, uit te gaan van 18 pct ent-reacties bij DTP-inenting, als ware dit percentage een vaststaande zekerheid. Toepassing van een 2×2 -tabel, zoals door hem aangegeven, is daarom inderdaad de juiste weg. Bij berekening werd door mij een χ^2 -waarde gevonden van 439,3. Het minieme verschil met de χ^2 -waarde die collega GEMERT berekende, maakt voor de praktijk geen verschil, aangezien beide waarden onmiddellijk aantonen dat er slechts een astronomisch-kleine kans is dat het waargenomen verschil in ent-reacties tussen het DKTP- en het DTP-vaccin door toevalsfactoren verklaard zou kunnen worden.

2. In mijn artikel concludeerde ik uit de uiterst geringe kans dat het waargenomen verschil door toevalsfactoren ver-

klaard zou kunnen worden (kans $< 0,005$), dat het nagenoeg zeker is (kans $> 0,995$) dat de kinkhoest-component voor het waargenomen verschil aansprakelijk gesteld kan worden. „Stop”, zegt collega GEMERT, „hier maakt U een principiële fout. Als de O-hypothese (de K-component heeft geen invloed op de ent-reacties) waar is, is er slechts een kans $< 0,005$ dat het waargenomen verschil aan toevalsfactoren te wijten is. Daaruit volgt helemaal niet dat de kans, dat het verschil aan de K-component te wijten is, groter is dan $0,995$ ”.

Ofschoon ik getracht heb, in een nadere oriëntatie duidelijkheid te krijgen over deze uitspraak, moet ik bekennen dat ik hierin nog niet helemaal geslaagd ben. Ik weet er niet goed raad mee.

Als praktisch vaststaand mag, als ik collega GEMERT goed begrijp, toch wel worden gesteld dat de O-hypothese op hoogst significante wijze verworpen kan worden. Blijft er dan nog iets anders over dan de alternatieve hypothese te accepteren, namelijk dat de K-component invloed heeft op de ent-reacties. Of mag men hier onderscheid maken tussen een stringente statistische redenering en een meer pragmatische benadering van de zaak?

Overigens geeft het bovenstaande mij geen aanleiding om de juistheid van GEMERTS bewering in twijfel te trekken, doch, als dat mogelijk is, zou het misschien wel nuttig zijn dat hij nader uiteenzet tot welke praktische conclusie z.i. de uitkomst van dit onderzoek voert, c.q. welke verdere onderzoeken mogelijk nog verricht moeten worden om tot een vaststaande conclusie te geraken van het effect van de kinkhoest-component.

3. Ten aanzien van de opmerking betreffende de percentages kinderen die met een pijnlijke arm + koorts reageren stem ik wel in met collega GEMERT dat het ook hier niet juist was om van een quasi-vaststaand percentage uit te gaan. Echter zie ik niet, dat de juiste toets een χ^2 -waarde oplevert van 67,76. Dit zou wel zo zijn (althans een waarde van 69,7 volgens mijn herziene berekening) indien de percentages met koorts-reacties betrokken waren op het totaal van 1110 kleuters. Mijn bedoeling was echter, te bezien of binnen de groep van kleuters die op een of andere wijze reageren (en met weglating derhalve van de 558 kleuters welke geen enkele reactie vertonen) koortsverschijnselen in de DKTP-groep relevant frequenter voorkomen dan in de DTP-groep.

Dit geeft aanleiding tot de volgende 2×2 -tabel:

		DTP	DKTP	
Reagerend met + koorts		5	80	85
pijnlijke arm — koorts		93	374	467
		98	454	552

De hierbij behorende χ^2 -waarde is 9,55

4. Opnieuw werd door mij berekend of er mogelijk een verband is tussen tijdsinterval en de K-component in relatie tot de ent-reacties. Hiervoor werd de volgende tabel opgesteld.

Interval		Positief reagerend		
		DKTP	DTP	
9-29 maanden		97	16	113
30-32	„	130	36	166
33-35	„	125	19	144
36-39	„	102	27	129
		454	98	552

Hier werd dus, evenals bij punt 3, de populatie beperkt tot degenen die positief reageren. Het opmerkelijk gelijkmatig verloop van de cijfers doet vermoeden dat het tijdsinterval geen betekenis heeft. De χ^2 levert een waarde op van 6,09. Dit levert op het 0,5 pct-niveau (bij 3 df: 12,84) geen aanleiding om de O-hypothese („de tijdsfactor heeft geen invloed”) te verwerpen.

Wanneer men de volledige populatie (1110) in de toets betreft (4×4 -tabel) verkrijgt men een χ^2 -waarde (10,95) die nog minder aanleiding geeft (op 0,5 pct niveau bij 9 df: 23,95) om de O-hypothese te verwerpen.

5. Ten aanzien van de in mijn artikel aangegeven χ^2 -waarde van 13,5 (waarvan collega GEMERT niet kon nagaan, welke fout gemaakt werd) en van 7,3 is mij achteraf gebleken dat deze uitkomsten veroorzaakt werden doordat de formule zelf voor de χ^2 -berekening verkeerd werd overgenomen. De juiste toedracht van deze vergissing is voor de lezer weinig interessant. Aan collega GEMERT is hierover rechtstreeks bericht gezonden.

6. Wat de vraag betreft aangaande de wijze waarop de twee groepen kinderen zijn samengesteld, is het volgende te vermelden. De kinderen van de jaarklasse 1962 werden, ingedeeld naar de wijken van de stad, opgeroepen voor de herhalingsinenting. Op deze entingszittingen werd om en om het DKTP- en het DTP-vaccin gebruikt.

7. Ik ben collega GEMERT zeer erkentelijk voor de aandacht, die hij heeft willen geven aan de statistische verwerking van de resultaten van het onderzoek.

Tilburg, 18 oktober 1966

A. J. SWAAK

DE GERIATRISCHE PATIËNT

Bij het verslag van de voordracht, door collega SCHREUDER gehouden op het Ledencongres 1966, wil ik gaarne enkele opmerkingen maken.

Wij zijn het er volmaakt over eens, dat er nog vrij algemeen leemten bestaan in de preventie en de bestrijding van invaliditeit bij bejaarde patiënten in onze ziekenhuizen. Voor het overige ontmoet de bejaarde patiënt waarschijnlijk wel overal in onze ziekenhuizen dezelfde zorgvuldigheid als de jongere patiënt. Dat is heel wat veranderd, vergeleken bij 25 jaar geleden, toen ik met mijn geriatrisch werk begon.

De enige oplossing, die collega SCHREUDER wil aanvaarden, is de geriatrische afdeling met de geriater als specialist in het ziekenhuis. Hij zegt nu, dat men blijkbaar geen geriatrische afdelingen in ziekenhuizen wil hebben „om nooit uitgesproken redenen”. Dat is heel vreemd. Dat zou moeten wijzen op een betreurenswaardige stoornis in de communicatie. Ik wil daar dan gaarne inlichtingen over geven.

Bij mijn weten heeft men de leemten niet ontkend. Dat zou trouwens niet houdbaar zijn geweest. Maar dit behoefde nog niet te betekenen, dat men — om daarin te voorzien — moest handelen volgens de inzichten van collega SCHREUDER. Mede in het belang van de patiënt wordt veelal aan een andere oplossing de voorkeur gegeven. Het alternatief van de geriater met zijn geriatrische afdeling is de revalidatiearts met zijn revalidatie-afdeling(en).

Nog afgezien van de eigen bedden (en o.a. de selectieproblemen) is een ernstig bezwaar van de methode-Schreuder m.i., dat de geriater zou moeten zijn een internist, die zich tevens met „reactivering” (revalidatie in de twee binnenste cirkels) occupeeret.

Nu meen ik, dat de internist er al aanzienlijk meer dan genoeg aan heeft, de ontwikkelingen in de interne geneeskunde te volgen, en reeds uit dien hoofde zou ik er weinig