

is niet zichtbaar voor de andere persoon maar wel voor het publiek. Daarna moet elk van hen raden wat de ander heeft geworpen, kop of munt. Hebben ze het beiden juist, dan krijgen ze elk 2500 euro. Niet een bedrag waarmee de omroep zich een buil valt, zeker niet omdat tot nu toe de omroep gemiddeld slechts één in de vier keer tot uitbetaling hoefde over te gaan. Jij bent bij de uitzending van het programma aanwezig en tot je verrassing word jij met een ander naar voren geroepen om het spel te spelen. Terwijl jullie naar voren lopen, fluister je de metgezel een aanpak van samenwerking in die met een kans groter dan 25% de 5.000 euro oplevert. Wat is deze aanpak en wat is de winkans?

Monty Hall 2.0

In een tv-show staat een vader met zijn dochter voor drie gesloten deuren genummerd als 1, 2 en 3. Eén deur verbergt een auto, een andere deur de autosleutel en de overgebleven deur een fopprijs. Elk van hen mag achter maximaal twee deuren kijken, één deur tegelijk, buiten het zicht van de ander en zonder deze een aanwijzing te verschaffen. Alleen als de vader de auto treft en de dochter de sleutel, dan winnen ze de auto. Wel mogen ze vooraf een strategie afspreken over hoe te werk te gaan bij het openen van de deuren. Wat is een optimale strategie en wat is de maximale winkans?

Als het slimme neefje of nichtje de bovenstaande twee puzzels fluitend heeft opgelost, dan mag hij of zij de tanden zetten in de volgende puzzel.

Het laatste chocolaatje

In een kerstboom hangen tien chocolaatjes, waarvan twee wit en acht puur. Je pakt chocolaatjes random uit de boom, één tegelijk, en eet deze op totdat je een chocolaatje van de andere kleur pakt. Dit chocolaatje hang je weer terug en daarna zet je het procedé voort met de overgebleven chocolaatjes. Wat is de kans dat het laatste chocolaatje dat je opeet wit is?

In de volgende puzzel, waarin de kerstgedachte ver te zoeken is, berust elke overeenkomst met een bestaande situatie of bestaande personen op louter toeval.

De boosaardige Kerstman

In het Vrije Universum leefden lange tijd Sinterklaas en de Kerstman in betrekkelijke vrede samen. Maar op een

dag krijgen Sinterklaas en zijn medewerkers onverwacht te horen dat ze geen dobbel- en kaartspellen meer in hun pakjes mogen stoppen, hoewel ze altijd een voortreffelijke en door de kinderen hogelijk gewaardeerde keuze hebben gemaakt uit het ruime assortiment. Het geven van deze spellen is voortaan voorbehouden aan de niets ontziende, op macht beluste Kerstman die zo met het argument van grotere belasting extra rendieren wil aanschaffen om voor zijn slee te spannen. Deze kwalijke gang van zaken leidt tot een scherpe reactie van een gerespecteerde emeritus Sinterklaas die stelt dat het algemeen belang van een goed surprisepakket ondergeschikt gemaakt wordt aan de platte koopmansgeest van een Kerstman voor wie alleen omzet telt en kwaliteit er niet toe doet. Lichtelijk geschrokken door deze felle reactie doet de voorzitter van de Bond voor het Educatieve Kansspel op gereformeerde grondslag de toezegging, na overleg met de kerstman, de Sint-groep een kans te bieden om het geschenkenrecht tot het geven van dobbel- en kaartspellen te behouden. Zonder dat ze van tevoren op de hoogte zijn, worden de tien stafleden van de Sint-groep bijeengeroepen en elk apart in een kamer gezet. Ieder van hen krijgt een zuivere munt in de handen gedrukt en moet binnen vijf minuten beslissen of hij/zij deze munt wel of niet opgooit, waarbij overleg tussen de stafleden niet mogelijk is. De Sint-groep krijgt het geschenkenrecht op dobbel- en kaartspellen alleen dan terug als tenminste één van de tien stafleden de munt opgooit en als daarbij elk van de opgegooide munten kop geeft. De stafleden van de Sint-groep zijn echter bij uitstek getraind in logisch denken, dat moet ook wel als je jarenlang de gevaarvolle tochten over steile daken moet organiseren. Voor hen is het dan ook direct duidelijk dat ze ieder volgens eenzelfde beslisregel moeten handelen. Wat is deze beslisregel en wat is de kans dat ze het geschenkenrecht op dobbel- en kaartspellen terug krijgen? Laat ik verklappen dat randomisatie het sleutelwoord tot de oplossing is. De kans dat de tien stafleden van de Sint-groep succesvol zijn in het terughalen van het geschenkenrecht voor dobbel- en kaartspellen is 26,3%, waar de Kerstman en zijn kliek de kans als verwaarloosbaar hadden ingeschat. Zelfs als honderd en niet tien stafleden van de Sint aan de test zouden zijn onderworpen, zou de kans op succes nog steeds iets meer dan 25% zijn geweest!

HENK TIJMS is emeritus hoogleraar operations research aan de Vrije Universiteit en auteur van diverse leerboeken over operations research en kansrekening. Voor vwo-scholieren schreef hij het Zebraboekje *Kansrekening in Werking – een moderne aanpak* dat verschenen is bij de wiskundeuitgeverij Epsilon in Amsterdam.
E-mail: h.c.tijms@xs4all.nl



Foto: Polina Tankilevitch via pexels

Nieuwe statistiek voegt wereldwijd corona-onderzoek samen

FENNA VAN DER GRIENT

Een veelbelovende troef in de strijd tegen corona is het vaccin tegen tuberculose: het BCG-vaccin. Dit vaccin geeft het afweersysteem een boost, waardoor het niet alleen beschermt tegen tuberculose, maar het lichaam ook weerbaarder maakt tegen andere infecties. Dit maakt de gevolgen van een coronabesmetting mogelijk minder ernstig.

Op tal van plaatsen in de wereld wordt onderzocht welke rol een tuberculosevaccin kan spelen bij de bestrijding van COVID-19. Twee Nederlandse statistici gebruiken een nieuwe methode om al die onderzoeken met elkaar te combineren.

Onomstotelijk bewijs is echter nog niet geleverd. Zo'n 15 onderzoeksgroepen wereldwijd hebben studies opgezet om de invloed van het BCG-vaccin op het ziekteverloop van corona te onderzoeken. Dat levert een gigantische berg gegevens op. Er is alleen één probleem: reguliere statistische methoden maken het heel lastig om deze onderzoeksresultaten tussentijds met elkaar te



Judith ter Schure



Peter Grünwald

combineren. En dat terwijl het in deze tijd van essentieel belang is om zo snel mogelijk tot een conclusie te komen. Daarom gebruiken statistici Peter Grünwald en Judith ter Schure, werkzaam aan het Amsterdamse Centrum Wetenschap & Informatica (CWI), een compleet nieuw soort statistiek. Hiermee kunnen zij de gegevens van alle onderzoeken combineren en aan de bel trekken zodra er voldoende bewijs is voor de effectiviteit van het vaccin.

Toeval of niet?

In een medische studie vergelijk je meestal twee groepen met elkaar. In dit geval heeft één groep het BCG-vaccin toegediend gekregen en de andere groep, de controlegroep, een placebo. Vervolgens ga je kijken of je een verschil kunt ontdekken tussen deze twee groepen. Er komt echter altijd een toevalsfactor bij kijken. In de ene groep kunnen ook door puur toeval net iets minder mensen ziek worden. Wanneer vind je het verschil tussen de twee groepen groot genoeg om te zeggen: het vaccin doet iets? Om die vraag te beantwoorden heb je statistiek nodig.

Het nadeel van klassieke statistische methoden is dat je van te voren altijd precies moet vastleggen hoeveel patiënten je meeneemt in je onderzoek. 'Je kunt niet eerder stoppen, of bijvoorbeeld langer doorgaan als het er veel-

belovend uitziet', zegt Grünwald. 'Af en toe zal het door puur toeval lijken alsof een vaccin werkt. Als je alleen in die gevallen verder gaat met het onderzoek, of juist precies na een toevallige reeks goede resultaten stopt, dan lijkt het bewijs groter dan het eigenlijk is.'

Te weinig patiënten

Bij het combineren van meerdere studies vormt dit ook een groot probleem. Je wilt kunnen stoppen zodra je genoeg gegevens hebt verzameld om te zeggen: het werkt. Op dat moment kun je het vaccin gaan inzetten om de gevolgen van een coronabesmetting te beperken. Maar met klassieke statistiek zou je van te voren precies moeten bepalen hoeveel patiënten elke studie meeneemt en moeten wachten tot alle studies voltooid zijn.

En dat kan wel even duren. 'Afgelopen zomer waren er heel weinig covidpatiënten,' vertelt Ter Schure. 'Heel veel studies konden daardoor niet worden afgerond. Dan kun je de resultaten heel moeilijk samenvoegen. Onze methode, die we *safe testing* noemen, maakt dit wel mogelijk. Het was dus echt een vooruitziende blik van Henri van Werkhoven, de statisticus van de Nederlandse BCG-studies, om *safe testing* in te zetten.'

Roulette

Met *safe testing* mag je wel midden in een studie stoppen of langer doorgaan. Dat maakt het ook mogelijk om de resultaten van alle onderzoeken met elkaar te combineren, zonder dat je van te voren de details van alle afzonderlijke studies weet. 'Onze methode werkt eigenlijk hetzelfde als een weddenschap', vertelt Grünwald. Uit elke studie komt een getalletje rollen dat aangeeft hoeveel bewijs er is dat het vaccin effect heeft: de E-waarde. 'Die E-waarde kun je zien als virtueel geld. Je kunt er geld op inzetten dat de mensen die het echte vaccin kregen minder vaak ernstig ziek worden dan mensen in de placebogroep. Als je dan veel geld wint, dan doet het vaccin waarschijnlijk inderdaad iets (of je hebt ongelofelijk veel geluk gehad).'

Grünwald: 'Je kunt het vergelijken met het inzetten in een casino. Stel dat je er achter probeert te komen of het roulettewiel eerlijk is of niet. Als het wiel eerlijk is, is de kans altijd heel klein dat je veel geld verdient, wanneer je ook stopt. Als je dus begint met 100 euro, en op een moment 10.000 euro in handen hebt, dan is het wiel waarschijnlijk niet eerlijk. Het maakt dan niet uit wanneer je stopt.' In plaats van zelf een week lang in het casino te vertoeven, kun je ook verschillende mensen achter elkaar het roulettewiel laten testen. Dan heb je dezelfde situatie als het samenvoegen van meerdere studies.

'Maar', benadrukt Ter Schure, 'Het is wel belangrijk dat je door blijft spelen met hetzelfde geld. De tweede tester gaat dus door met het bedrag waarmee de vorige is geëindigd. Zo voeg je de onderzoeken daadwerkelijk samen. Als je 150 mensen tegelijk met honderd euro aan de roulettetafel laat spelen is er altijd wel toevallig één iemand die veel geld wint. Dat hoeft niet te betekenen dat het casino niet eerlijk is.'

Dashboard

Een hoge E-waarde zegt hetzelfde als een hoog gewonnen bedrag in het casino: er is meer aan de hand dan

je op grond van puur toeval zou verwachten. Het vaccin doet iets. Ter Schure houdt op een dashboard het verloop van de resultaten in de gaten. Passeert de gezamenlijke E-waarde een bepaalde drempel, dan is er voldoende bewijs dat het vaccin effect heeft.

Ter Schure: 'Het meten van zo'n gezamenlijke E-waarde brengt een grote verantwoordelijkheid met zich mee. Wat doe je op het moment dat de E-waarde de drempel passeert? Ga je dan direct iedereen vaccineren? We gaan nu nog met alle deelnemende studies afspreken hoe we die beslissing willen maken. Het is belangrijk om dit vooraf vast te leggen, zodat iedereen vertrouwen heeft in de drempel en weet hoe er gehandeld wordt als het bewijs de drempel haalt. Gelukkig is de bijdrage van iedere studie aan het totaal heel inzichtelijk. Stel dat één onderzoek een gigantisch hoge E-waarde heeft vergeleken met alle andere onderzoeken, dan zie je dat meteen.'

Andere mindset

De coronacrisis is de vuurdoop voor de *safe testing*-methode. 'Het is uniek dat er zoveel studies op exact hetzelfde moment lopen', zegt Ter Schure. 'Daarnaast heeft iedereen natuurlijk veel haast. Ik hoop ook eigenlijk dat dit kan zorgen voor een verandering van mindset in de wetenschap. Nu belanden veel onderzoeken die net niet overtuigend genoeg zijn in een la. Omdat onze combinatie methode zo simpel is, wordt het veel makkelijker om samen te werken. Zo kan iedere studie bijdragen, hoe klein ook. Ik hoop dit de wetenschap wat minder 'ieder voor zich' zal maken.'

Het interview is met dank overgenomen; het verscheen eerder in september als blog op de website van *New Scientist* en in *Het Parool* van 19 september 2020. Judith ter Schure heeft een verder, meer gedetailleerd, artikel over dit onderwerp toegezegd voor een van de volgende nummers van *STATOR*.

FENNA VAN DER GRIENT is freelance wetenschapsjournalist en schrijft voor onder andere *New Scientist* en *Het Parool*. Ze studeerde Technische Natuurkunde aan de Universiteit Twente. E-mail: fenna.vd.grient@gmail.com