



Statistiek in de volksgezondheid

Het grootste klinisch experiment aller tijden

Prof. dr. Herman Callaert

Het klinisch experiment waaraan het grootste aantal mensen heeft deelgenomen is een statistische studie waarbij de doeltreffendheid onderzocht werd van een vaccin tegen polio (kinderverlamming). Het onderzoek vond plaats in 1954 in de Verenigde Staten en er namen twee miljoen kinderen aan deel.

1.	Achtergrond.....	2
1.1.	De ziekte.....	2
1.2.	De epidemieën.....	2
2.	Op zoek naar een vaccin.....	4
2.1.	Pokken.....	4
2.2.	Griep.....	5
2.3.	Polio.....	5
3.	Doeltreffendheid en steekproefgrootte.....	6
3.1.	Doeltreffendheid.....	6
3.2.	Steekproefgrootte.....	6
4.	Statistische studies.....	7
4.1.	Terminologie.....	7
4.2.	Een gecontroleerd experiment zonder controlegroep.....	7
4.3.	Een gecontroleerd experiment met controlegroep.....	8
4.4.	Een toevalsgecontroleerd experiment met controlegroep.....	10
5.	Resultaten van de vaccinatiestudies (afgeronde cijfers).....	12
6.	Tot slot.....	15
7.	Zelfevaluatie.....	15

1. Achtergrond

Statistiek is de studie van cijfermateriaal “in een context”. Dat de context onontbeerlijk is wordt mooi geïllustreerd in de studie die hier wordt beschreven. Deze studie zou gewoon niet mogelijk geweest zijn als de statisticus ook niet heel veel wist over de ziekte en over de manier waarop de epidemieën opdoken. Communicatie tussen statistici, medici, epidemiologen en ethici was hier onontbeerlijk. En natuurlijk moest ook de overheid (het ministerie van volksgezondheid) over correcte en verstaanbare resultaten kunnen beschikken. Een goede communicatie tussen de onderzoekers en de beleidsmakers was belangrijk.

1.1. De ziekte

Poliomyelitis of kortweg polio is een zeer besmettelijke ziekte die veroorzaakt wordt door een virus. De besmetting verloopt van mens op mens en gebeurt langs de mond, door te hoesten, te praten, te zingen enz. Het virus tast eerst de ingewanden aan. Als het vandaar in de bloedstroom terechtkomt en het centrale zenuwstelsel bereikt, kan er binnen enkele uren verlamming optreden. In het ergste geval sterft de patiënt of kan hij enkel nog overleven aan een beademingstoestel. Tegen polio bestaat geen geneesmiddel.

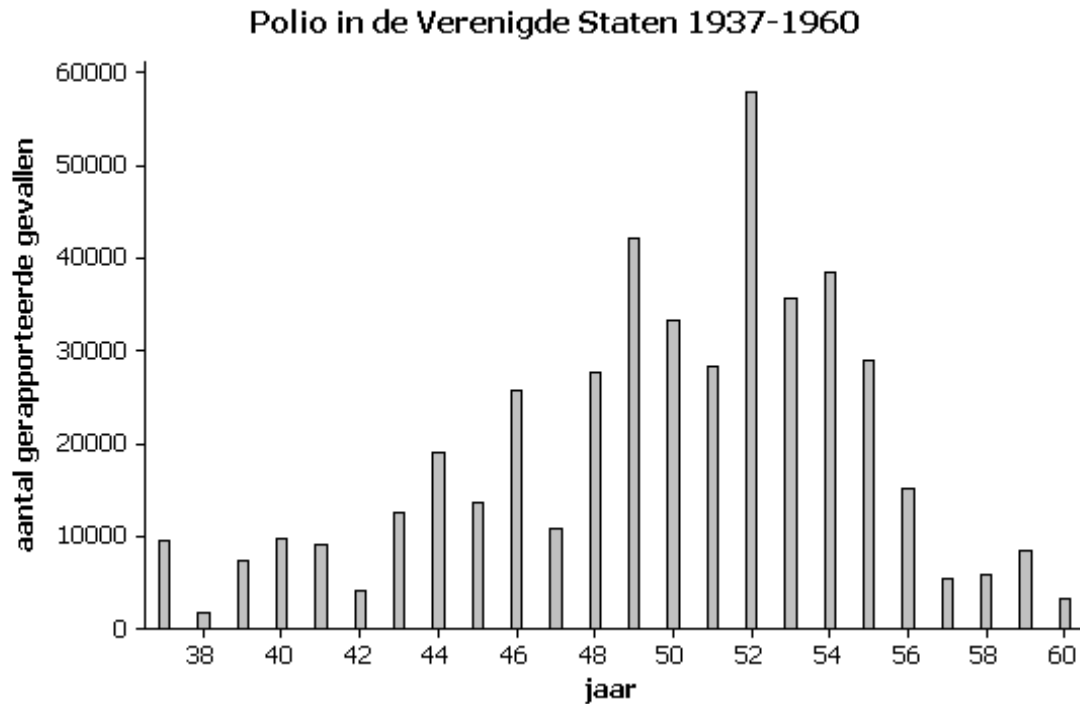
De eerste symptomen van een besmetting met polio zijn koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn en maag/darmklachten. Deze symptomen zijn door een huisarts niet altijd duidelijk te onderscheiden van analoge symptomen die ook bij andere ziekten optreden zoals bij griep. Bij 1 op 200 besmettingen leidt polio tot onomkeerbare verlamming (meestal in de benen), en bij 10% van wie verlamd geraakt leidt dit op korte termijn tot de dood door verstikking omdat de spieren die instaan voor de ademhaling het begeven. Besmetting met polio kan op elke leeftijd gebeuren maar het zijn vooral kinderen jonger dan 5 jaar die erdoor getroffen worden.

Zoals bij veel andere ziekten die veroorzaakt worden door een virus, is het ook bij polio het geval dat iemand die besmet geraakt en daarna geneest, immuun is tegen de volgende aanvallen van dat virus. Bij een besmetting door een virus maakt het lichaam immers “antistoffen” aan die jarenlang in de bloedstroom aanwezig blijven. Dat kan gebeuren zonder dat er echte ziekteverschijnselen optreden, en dus zonder dat je het weet.

1.2. De epidemieën

In de Verenigde Staten brak de eerste polio-epidemie uit in 1916. Gedurende de daaropvolgende 40 jaar maakte polio honderdduizenden slachtoffers. Polio was een schrikwekkende ziekte. Ze sloeg vooral toe bij jonge kinderen en ze was totaal onvoorspelbaar. Het ene jaar werd een bepaalde streek zwaar getroffen, terwijl een ander gebied gespaard bleef. Het andere jaar leek ze verdwenen om nadien weer in volle hevigheid toe te slaan. Niemand kon voorspellen of zijn stad of dorp getroffen zou worden en wanneer dat zou gebeuren. Bij de minste onraad werden drastische maatregelen genomen, zoals de sluiting van openbare zwembaden, het verbieden van bijeenkomsten, of de sluiting van scholen.

Het grillige patroon van de polio-epidemieën zie je in figuur 1. Daar wordt het aantal gerapporteerde poliobesmettingen per jaar getoond, van 1937 tot 1960. De bijhorende getallen staan in de tabel eronder.



Figuur 1

jaar	aantal	jaar	aantal
1937	9 514	1949	42 033
1938	1 705	1950	33 300
1939	7 343	1951	28 386
1940	9 804	1952	57 879
1941	9 086	1953	35 592
1942	4 167	1954	38 476
1943	12 450	1955	28 985
1944	19 029	1956	15 140
1945	13 624	1957	5 485
1946	25 698	1958	5 787
1947	10 827	1959	8 425
1948	27 726	1960	3 190

Tabel 1

Franklin Delano Roosevelt (1882-1945) was van 1933 tot 1945 president van de Verenigde Staten en hij had speciale aandacht voor het polioprobleem. Er werden grote inspanningen geleverd om de slachtoffers van polio op te vangen en te revalideren. Een deel van de beschikbare fondsen werd aangewend voor wetenschappelijk onderzoek. Men probeerde te achterhalen hoe polio veroorzaakt wordt en op welke manier men het kan bestrijden. De aandacht van F.D. Roosevelt voor polio was niet toevallig. In augustus 1921 werd hij, op 39-jarige leeftijd, getroffen door polio en raakte verlamd aan de benen. Ondanks deze handicap bleef hij politiek actief en werd verkozen, eerst tot gouverneur van New York en

later tot president van de VS. In het FD Roosevelt Memorial in Washington DC kan je een beeldhouwwerk zien waarbij president Roosevelt afgebeeld wordt in een rolstoel.

Bij het wetenschappelijk onderzoek naar polio kwam men meerdere dingen te weten. Men ontdekte dat polio veroorzaakt wordt door een virus en dat 3 belangrijke virustypes daarbij een rol spelen. Hoewel klinisch vastgestelde polio bij slechts een klein percent van de bevolking voorkwam, ontdekte men dat het virus zelf helemaal niet zeldzaam was maar zeer breed verspreid. Blijkbaar had een meerderheid van de volwassenen ooit in zijn leven een polio-infectie opgelopen, maar zonder symptomen te ontwikkelen en dus eigenlijk zonder het te weten.

STOP. *Gezinnen uit de hogere sociale klasse die in betere hygiënische omstandigheden leefden werden meer getroffen door polio dan gezinnen die in slechtere hygiënische omstandigheden leefden. Hoe zou dat komen?*

Deze vondst hielp bij het oplossen van een ander raadsel. De gezinnen die leefden in de beste hygiënische omstandigheden (hogere sociale klasse, betere huisvesting, betere voeding...), werden veel meer getroffen door polio dan gezinnen die leefden in slechte hygiënische omstandigheden. Bij deze laatste groep kwam een baby tijdens de eerste levensweken heel gemakkelijk in contact met het alom verspreide poliovirus. En dat gebeurde op een ogenblik dat de baby nog beschermd was door immuniteit die hij van de moeder had meegekregen. Het gevolg was dat in zo'n omgeving bijna iedereen met het poliovirus in contact was gekomen. Zij waren niet ziek geworden maar hun lichaam had wel de juiste antistoffen ontwikkeld zodat zij beschermd waren tegen verdere aanvallen van het virus.

2. Op zoek naar een vaccin

In de 20^e eeuw beschikte men over 2 grote methoden om een vaccin tegen een virus te ontwikkelen. Ofwel gebruikte men een levend, nauw verwant, maar minder agressief virus. Ofwel werkte men met het echte virus dat vooraf gedood was. Klassieke voorbeelden hierbij zijn pokken en griep.

2.1. Pokken

Pokken is een uiterst besmettelijke en gevaarlijke ziekte die alleen bij de mens voorkomt. Naar schatting zijn er in de 20^e eeuw zo'n 400 miljoen mensen aan pokken gestorven (in 1967 waren er dat nog 2 miljoen). Pokken wordt veroorzaakt door het *variola* virus.

In 1796 deed de Engelse arts Edward Jenner een eigenaardige ontdekking. Zijn patiënten die een infectie van koepokken (*cowpox* virus) hadden opgelopen, waren na hun herstel niet alleen immuun tegen koepokken maar ook tegen de dodelijke (*variola*) pokken. Na verder onderzoek werden in Engeland en in andere Europese landen mensen ingeënt met het *vaccinia* virus (dat gelijkaardig is aan het *cowpox* virus). Dit levend *vaccinia* virus veroorzaakt gewoonlijk geen ziekte bij de mens, maar het geeft het lichaam de nodige prikkel om antistoffen te produceren die zowel tegen de minder gevaarlijke koepokken beschermen als tegen de dodelijke (*variola*) pokken.

In zeldzame gevallen gebeurde het dat patiënten een ernstige (en soms fatale) reactie hadden op de inenting met het *vaccinia* virus. Dit risico was gekend, maar het werd toch als klein genoeg ingeschat om de overheid er niet van te weerhouden alle schoolkinderen massaal te laten inenten. In 1979 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie dat de pokken wereldwijd uitgeroeid waren en werden de vaccinatieprogramma's tegen pokken stopgezet.

2.2. Griep

Bij griep ging men anders te werk. Men werkte niet met een “analoog” levend en minder gevaarlijk virus, maar men gebruikte het gevaarlijke griepvirus zelf. Dat griepvirus werd eerst gedood door een behandeling met formaldehyde. Als die behandeling niet te drastisch is dan kan het gedode virus toch nog de nodige prikkel aan het lichaam geven om de juiste antistoffen te produceren. Het gedode virus kan dus geen infectie meer veroorzaken maar het brengt in het lichaam toch nog dezelfde reactie teweeg als een levend virus. Op die manier is het een goed vaccin dat beschermt tegen verdere aanvallen van levende virussen van dezelfde soort.

2.3. Polio

Voor polio werden beide methoden uitgetoet in de speurtocht naar een goed vaccin.

Een vaccin met een “analoog” maar goedaardig levend virus zou het voordeel bieden dat het een sterke reactie opwekt zodat men levenslang voldoende antistoffen heeft. Maar werken met een virus dat nauw verwant is aan het polio virus houdt het risico in dat dit virus, door mutatie, zelf kwaadaardig wordt en verlamming en dood veroorzaakt. Werken met een gedood virus lijkt op het eerste zicht veilig, maar het is dan de vraag of dit vaccin nog in staat is om het lichaam te stimuleren tot de productie van voldoende antistoffen.

In de veertiger jaren waren de onderzoekers in beide kampen bovendien uiterst voorzichtig geworden. In het decennium voordien waren er immers twee vaccins ontwikkeld die een tijdje in gebruik waren genomen tot het bewijs opdook dat minstens één van die vaccins verschillende gevallen van verlamming had *veroorzaakt*. Beide vaccins werden prompt van de markt verwijderd. Iedereen herinnerde zich dit voorval nog heel levendig, en de onderzoekers wilden geen tweede keer zoiets meemaken. De publieke opinie zou dit niet dulden.

In diezelfde periode werd een stevige stap vooruit gezet door de ontwikkeling van technieken om poliovirussen op weefselculturen te kweken. Wie met levende preparaten werkte kon goedaardige stammen ontwikkelen door te starten met kwaadaardige die men generaties na elkaar liet vermenigvuldigen in de juiste weefselcultuur. Maar er bleef de vrees dat deze goedaardige stammen terug kwaadaardig konden worden en dat zij bij de mens verlamming en dood zouden veroorzaken. Men twijfelde om een vaccin, gebaseerd op levende preparaten, als vaccin te gebruiken.

Nota. Achteraf is gebleken dat de ontwikkelde stammen veilig zijn en momenteel is een vaccin, gebaseerd op levende virussen, de standaardvaccinatie die op veel plaatsen in de wereld wordt toegepast.

Wie preparaten met gedode virussen ontwikkelde had ook een probleem. Het virus moest voldoende (met formaldehyde) behandeld worden om geen infectie meer te kunnen

veroorzaken. Maar anderzijds mocht die behandeling niet te drastisch zijn zodat het lichaam toch nog gevaar zou voelen en voldoende antistoffen aanmaken. Dit was veel moeilijker dan men eerst had gedacht. In de beginfase ontdekte men dat er in bepaalde loten van dat vaccin nog levende virussen zaten die voldoende krachtig waren om verlamming en dood te veroorzaken. Het vaccin dat in de categorie “gedode virussen” in het begin van de jaren vijftig het verst ontwikkeld was, was het vaccin van Jonas Salk, een onderzoeker aan de universiteit van Pittsburgh in Pennsylvania, VS.

3. Doeltreffendheid en steekproefgrootte

Bij het ontwikkelen van een nieuw vaccin (of een nieuw geneesmiddel) rijzen onmiddellijk twee grote vragen: “werkt dit vaccin?” (doeltreffendheid) en “wat zijn de nevenwerkingen?” (veiligheid). In deze tekst wordt de studie beschreven waarbij de doeltreffendheid van het Salk vaccin werd onderzocht. Later is gebleken dat er, bij massaproductie, toch nog problemen waren met de veiligheid.

3.1. Doeltreffendheid

In streng gecontroleerde laboratoriumomstandigheden, en bij productiemethoden voor beperkte hoeveelheden, bleek het Salk vaccin veilig te zijn en grote hoeveelheden antistoffen te produceren bij kinderen die getest werden. Maar kinderen testen in een labo (waar geen polio-epidemie is) is niet hetzelfde als kinderen testen in “de wereld”, waar zij met elkaar spelen, in elkaars appel bijten ..., en waar onverwachts een polio-epidemie kan uitbreken. Om te weten of het Salk vaccin ook in dergelijke situaties doeltreffend is, moest het getest worden in de realiteit van het dagelijkse leven. Als het ook daar zijn doeltreffendheid bewees dan kon het aangeraden worden voor algemeen gebruik.

3.2. Steekproefgrootte

Bij geen enkel nieuw vaccin kan in de testfase 100% doeltreffendheid verwacht worden. Maar men kan bij de start op minstens 50% doeltreffendheid mikken bijvoorbeeld. Als je dan twee groepen met elkaar wil vergelijken, een ingeente groep en een niet ingeente groep, hoe groot moeten die groepen dan zijn om een duidelijk verschil te zien? Om dit te weten heb je informatie nodig over het verloop van de ziekte. In de vijftiger jaren waren er gemiddeld per jaar 50 nieuwe poliogevallen per 100 000 inwoners. Als je dus zou werken met een controlegroep van 40 000 kinderen (die niet ingeënt worden) en een ingeente groep van 40 000 kinderen, dan verwacht je dat 20 kinderen polio krijgen in de controlegroep en 10 kinderen in de ingeente groep. Dit is niet erg overtuigend. Het kan louter toevallig zijn dat er in de ingeente groep wat minder kinderen polio hebben gekregen, en dan ben je van 20 snel aan 10, gewoon door het toeval en niet door het vaccin. Om een overtuigend verschil te zien moet je dus starten met veel grotere groepen. Bovendien blijft er het probleem van het grillige verloop van de polio-epidemie. In sommige jaren en op sommige plaatsen was er veel minder besmetting dan 50 op 100 000. Als je op zo'n ogenblik of op zo'n plaats het experiment zou uitvoeren dan zouden er nog veel minder poliogevallen zijn in beide groepen, wat een duidelijk verschil ten voordele van het vaccin zou verdoezelen. En men wou juist wel een “duidelijk” verschil zien om te bewijzen dat het Salk vaccin echt werkt. Daarom heeft men in geselecteerde gebieden, waar men vermoedde dat de kans op uitbraak van een polio-epidemie het grootste was, met heel veel kinderen gewerkt. Het waren er bijna 2 miljoen.

4. Statistische studies

4.1. Terminologie

Het woord “controle” komt in meerdere betekenissen voor bij een statistische studie.

Een eerste betekenis verwijst naar het feit dat de onderzoeker zelf de behandeling kan toewijzen. De onderzoeker bepaalt bijvoorbeeld zelf wie er ingeënt wordt en wie niet. Zo’n studie wordt in de statistiek een “experiment” genoemd. Bij een experiment heeft de onderzoeker de zaak onder controle. Dat is iets heel anders dan wanneer je twee groepen vergelijkt op basis van verschillen die je niet zelf kan toewijzen zoals het geslacht. Zo’n studie heet een “observatiestudie”.

Bij een experiment kan de onderzoeker de controle volledig in eigen handen houden en bijvoorbeeld volgens eigen inzicht bepalen wie er een inenting krijgt. Zo’n studie noem je een “gecontroleerd experiment”. Wanneer de onderzoeker op een vooraf vastgelegde manier het toeval gebruikt om de behandeling toe te wijzen (bijvoorbeeld door een muntstuk op te gooien) dan spreek je van een “toevalsgecontroleerd experiment”. Als het woordje “toeval” er niet extra bij staat, dan bedoel je dat het toeval in die studie geen rol heeft mogen spelen. Je spreekt dan gewoon over “gecontroleerd experiment”, wat dus hetzelfde is als een “niet-toevalsgecontroleerd experiment”.

Het woord controle zit ook in het woord “controlegroep” en dat is een ander aspect van een statistische studie. Als je twee dingen vergelijkt is het meestal goed om naast een behandelde groep ook een controlegroep te hebben. Je moet er dan wel voor zorgen dat je werkt met twee evenwaardige groepen, die enkel verschillend zijn omdat ze een verschillende behandeling krijgen. Voor alle andere karakteristieken moeten die groepen “globaal” zo goed mogelijk op elkaar lijken.

4.2. Een gecontroleerd experiment zonder controlegroep

Meerdere doeltreffende vaccins (zoals het vaccin tegen pokken) zijn destijds voor algemeen gebruik aanvaard op basis van een voorafgaande kleine studie die suggereerde dat die vaccins waarschijnlijk ook op grote schaal zouden werken. Wijdverspreid gebruik heeft nadien hun doeltreffende werking ook klaar en duidelijk aangetoond.

Een eenvoudige aanpak om te controleren of het Salk vaccin echt werkt zou dus als volgt kunnen zijn. Doe een algemene inenting bij zoveel mogelijk kinderen en kijk dan of er in het daaropvolgende jaar veel minder polio voorkomt dan gewoonlijk. Als je niet genoeg vaccin en dokters hebt om alle kinderen in de Verenigde Staten te bereiken, beperk je dan tot een afgebakend gebied, zoals de staat Florida. Geef daar aan alle kinderen een inenting en kijk wat er volgend jaar in Florida gebeurt. Vergelijk dat met wat je voor Florida zou verwachten moest er geen inenting geweest zijn. Als er na de inenting veel minder polioge vallen voorkomen dan verwacht, dan is dat een bewijs dat het vaccin werkt. Of niet soms?

STOP. *Maak gebruik van alle informatie die je tot nu toe over polio gelezen hebt en zeg dan of een globale inenting van alle kinderen in Florida (of zelfs alle kinderen in de VS) een goede methode is om te zien of het Salk vaccin echt werkt. Staaf je antwoord.*

Voor polio (en voor de meeste andere ziekten) is zo'n simpele aanpak te eenvoudig. Je kan er bijna zeker van zijn dat je op die manier geen "overtuigend" bewijs zal kunnen leveren dat het vaccin doeltreffend is. Daar zijn meerdere redenen voor.

Een eerste en zeer belangrijk probleem bij polio is het grillige patroon van de epidemieën. Er zijn enorme verschillen van jaar tot jaar, zoals je goed kan zien in figuur 1. Onderstel nu eens dat je een algemene inenting houdt met een vaccin dat niet alleen ondoeltreffend is (en helemaal niets doet) maar dat zelfs bij sommige gevaccineerden verlamming en dood veroorzaakt. En je houdt die vaccinatiecampagne toevallig in het jaar 1937. Wat zie je dan in 1938, zagezegd als gevolg van de algemene inenting?

Zonder vaccinatie (want er was nog geen vaccin) was in 1938 de poliobesmetting teruggevallen op 1/5 van het aantal van 1937 (van 9514 gevallen naar 1705). Als je nu met dat slechte vaccin zou gewerkt hebben, en 673 besmettingen extra zou hebben veroorzaakt, dan zou je in 1938 een totaal van 2378 gevallen gehad hebben. En dat is slechts een kwart van het aantal besmettingen in 1937. Je zou de andere informatie (namelijk dat door niets te doen er in 1938 slechts 1705 gevallen zouden geweest zijn) nooit hebben. Wat zou je besluit dan zijn? Zou je op basis van dat "uiterst gunstige resultaat" (de poliobesmetting is spectaculair gedaald tot een vierde van de gevallen van vorig jaar!) ouders verplichten om in het vervolg hun kinderen met dat vaccin te laten inenten?

Een analoge fout zou je gemaakt hebben in 1941, in 1946, en in nog andere jaren zoals 1952. Misschien zouden zo'n fouten kunnen vermeden worden door gedurende eenzelfde periode twee verschillende gebieden te vergelijken. Je zou bijvoorbeeld alle kinderen in New York kunnen inenten en de kinderen in Chicago niet, en dan kijken wat er het jaar nadien gebeurt op die twee plaatsen. Maar ook dat is geen goed idee, want de polio-epidemie is niet alleen grillig in de tijd maar ook qua plaats. Sommige jaren waren er heel veel poliogegevallen in New York terwijl er tegelijkertijd bijna geen waren in Chicago. En nergens was er gevaccineerd. Daarom kan Chicago geen controlegroep zijn voor New York.

Een ander probleem bij polio is de moeilijkheid om een juiste diagnose te stellen. Permanente verlamming of dood is duidelijk, maar de meeste gevallen waren gelukkig niet zo erg. Er waren ook veel poliobesmettingen waarbij alleen maar koorts, hoofdpijn en darmklachten voorkwamen. En soms duurde dat ook niet zo lang. Bij zo'n patiënten stellen verschillende artsen verschillende diagnoses. Die diagnose is dikwijls sterk afhankelijk van wat de arts "verwacht" te zien. Als zijn stad op dat ogenblik een epidemieaanval van polio doormaakt, dan denkt een huisarts snel dat de patiënt misschien besmet is en verwijst hem door naar een specialist. Maar als er helemaal geen polio in de buurt is, denkt de huisarts misschien eerder aan een voorbijgaande griep. Nader onderzoek door specialisten vangt dus enkel maar het probleem op van een verkeerdelijk doorverwezen patiënt (die geen polio heeft) maar niet van de patiënt die wel besmet is maar door een verkeerde diagnose niet is doorverwezen.

Alle betrokken instanties waren het er over eens dat het gebruik van een controlegroep noodzakelijk was. Er kwamen dus andere voorstellen.

4.3. Een gecontroleerd experiment met controlegroep

Het NIKV (Nationaal Instituut voor Kinderverlamming in de VS) stelde voor om als volgt te werk te gaan. Vaccineer de kinderen van het tweede leerjaar en gebruik als controlegroep de kinderen van het eerste en het derde leerjaar in diezelfde scholen.

Deze aanpak vermijdt heel wat problemen van vorig voorstel (waar zonder controlegroep zou gewerkt worden). Een bijkomend probleem was het feit dat poliobesmetting leeftijdsafhankelijk is, en dat wist men. Maar men kon redelijkerwijs onderstellen dat er niet veel verschil zou zijn tussen het tweede leerjaar en een gemiddelde van het eerste en derde leerjaar. Voor de rest was het probleem van tijd en plaats opgelost want men vergeleek nu een “behandelde groep” (gevaccineerde kinderen) met een controlegroep (niet gevaccineerde kinderen) op hetzelfde ogenblik en in dezelfde scholen.

STOP. *De onderzoekers van het NIKV hebben op een slimme en toch eenvoudige manier alle problemen van vorig voorstel opgelost. Of zouden er toch aspecten kunnen zijn die eventuele gunstige onderzoeksresultaten van het NIKV kunnen overschaduwen?*

Onderstel even dat jij een andere onderzoeker bent die ook een vaccin hebt ontwikkeld, en waarvan je het patent en de miljoenen dollars aan je neus ziet voorbijgaan. Heb jij wetenschappelijke argumenten om het vaccinatieplan van het NIKV in twijfel te trekken? Heb jij alternatieve voorstellen die beter zijn en die in de praktijk echt zouden werken? Gebruik alle informatie die je tot nu toe hebt. Staaf je antwoord met zinnvolle argumenten.

Experten van het WIV (Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid in de VS) waren van mening dat de resultaten van een dergelijke studie onvoldoende overtuigingskracht zouden hebben, omdat er nog altijd twee ernstige problemen bleven bestaan.

Een eerste probleem is de diagnose. De huisartsen wisten dat alleen kinderen van het tweede leerjaar de vaccinatie kregen. Bij twijfelachtige symptomen was er zeker een kans dat de diagnose van de dokter zou beïnvloed worden door wat hij over de inenting wist. Als hij geloofde dat het vaccin doeltreffend was en als hij wist dat het kind was ingeënt, dan was de kans groot dat hij bij koorts en hoofdpijn de diagnose “griep” zou stellen. Dat zou als gevolg hebben dat in de groep van de gevaccineerden de diagnose “polio” minder zou gesteld worden dan in de groep van kinderen die niet waren ingeënt. Bepaalde instanties zouden een eventueel gunstig resultaat van het Salk vaccin dan aan een vertekende diagnose toeschrijven. Achteraf zou men nooit meer kunnen achterhalen of het feit dat de arts wist wie er was ingeënt nu echt een rol had gespeeld of niet.

Een tweede probleem, en dat was veel duidelijker, had te maken met de ouders die al dan niet toestemming gaven om hun kind in het tweede leerjaar te laten inenten. Gezinnen die akkoord waren om aan dit experiment deel te nemen hadden over het algemeen een betere opleiding genoten en waren welstellender dan gezinnen die weigerden om mee te werken. Men ontdekte nadien ook dat kinderen die van hun ouders wel mochten ingeënt worden meer afwezig waren van school. Welke invloed dit allemaal had op het oplopen van een poliobesmetting is onduidelijk. Ook hier spelen verstrengelende factoren een rol die elke latere conclusie op de helling kunnen zetten.

Het experiment zoals het was voorgesteld door het NIKV werd op grote schaal uitgevoerd. Er namen meer dan een miljoen kinderen aan deel.

4.4. Een toevalsgecontroleerd experiment met controlegroep

Wetenschappers van het WIV waren niet gelukkig met het voorstel van het NIKV om het experiment op die manier te laten verlopen.

Als het Salk vaccin een overduidelijk succes zou hebben, dan zou het waarschijnlijk wel aanvaard worden door de medische wereld en door de brede bevolking. Maar de kans was groot dat toch nog heel wat wetenschappers en medische afdelingen weigerachtig zouden blijven staan. Daarom stelden zij een vaccinatieplan voor dat volledig opgevat was als een toevalsgecontroleerd statistisch experiment, en met een maximale beveiliging tegen vertekening (onder meer bij de diagnose).

Zoals hieronder uitgelegd kwam het erop neer dat het toeval zou bepalen wat het kind bij de inenting zou krijgen: ofwel het vaccin, ofwel een nutteloze zoutoplossing.

Tegenstand tegen dit plan kwam van de bedenking dat er geen enkele “redelijke” ouder zou willen meewerken. Wie laat nu zijn kind van 8 jaar inspuiten met een totaal nutteloze zoutoplossing in plaats van met een mogelijks doeltreffend vaccin?

Een bijkomend probleem was dat een placebo-injectie (met zoutoplossing) misschien ook ethisch niet helemaal te verantwoorden was omdat dit een klein risico inhield, zeker tijdens een polio-epidemie waarbij er een kans was dat het kind ongemerkt reeds besmet was. Een injectie met een zoutoplossing is immers niet hetzelfde als “niets doen”, en in bepaalde gevallen zou ook hierop het lichaam onverwacht kunnen reageren.

STOP. Nu je alles weet:

- *welk experiment vind jij het beste? Waarom? Zijn de verschillen echt zo fundamenteel? Waarom?*
- *zou jij bij het door jou gekozen experiment je kind ECHT laten deelnemen als je een kind van 8 jaar zou hebben? Of zou je op die vraag antwoorden “toch liever niet met mijn kind”? Als het ingespoten wordt met de zoutoplossing en er komt een polio-epidemie en het geraakt verlamd....wat zal je dan de rest van je leven zeggen?*

Staaf je antwoord met zinnvolle argumenten.

De voorstanders bleven geloven dat, mits een heel goede voorlichtingscampagne, er veel ouders wel zouden willen meedoen. Verder zou men ervoor zorgen dat de inspuitingen niet gegeven werden in een periode dat er een polio-epidemie woedde. Op die manier was het risico, veroorzaakt door een placebo-inspuiting, zo goed als onbestaande.

Sommige lokale medische afdelingen (ambtenaren van volksgezondheid, ziekenhuizen, specialisten, huisartsen ...) namen een uitgesproken standpunt in. Zij zouden in hun gebied enkel deelnemen als het experiment volledig wetenschappelijk was opgesteld.

Op andere plaatsen werd het plan van het NIKV gevolgd. Dat gebeurde bij ongeveer de helft van de deelnemende afdelingen.

Bij het toevalsgecontroleerde experiment wou men absoluut voorkomen dat de waarnemingen op een of andere (eventueel zeer subtiele) manier zouden vertekend worden. Allerlei invloed kan daarbij een rol spelen en daarom nam men een drastisch besluit. Het experiment zou op zo'n manier worden opgezet dat niemand wist wie er een injectie gekregen had met het Salk vaccin en wie er was ingespoten met de zoutoplossing. Noch het kind, noch de ouders, noch het verplegend personeel, noch de dokters of de specialisten, niemand mocht het weten tot na het einde van het volledige experiment, nadat alle diagnoses definitief waren vastgelegd.

Hoe kon men zo iets verwezenlijken? Men zorgde ervoor dat elk injectieflesje er naar vorm en inhoud identiek uitzag. Er stond enkel een codenummer op, en alleen een kleine groep statistici wist wat die code betekende.

Omdat niemand wist wie wat had gekregen was het onmogelijk om op een verschillende manier te reageren bij de diagnose van kinderen. Men wist niet of het kind met het vaccin was ingeënt of met de placebo.

Een experiment waarbij de patiënt niet weet welke behandeling hij krijgt en waarbij de arts, die moet oordelen of de behandeling doeltreffend is, ook niet weet wat de patiënt krijgt, wordt een "dubbelblind" experiment genoemd.

Bij medische experimenten is een dubbelblinde procedure de enige manier om vertekening bij de beoordeling te vermijden, zeker als het gaat over iets wat niet klaar en duidelijk afgelijnd is en waarbij een arts zich moet baseren op eigen aanvoelen en inzicht. Wanneer heeft een kind genoeg koorts, hoofd- en spierpijn om te vermoeden dat er polio in het spel is, en wanneer niet? Verschillende artsen reageren verschillend op symptomen die zowel bij de ene ziekte als bij de andere kunnen voorkomen. Elke extra informatie van buitenaf, over het al dan niet ingeënt zijn met het juiste vaccin, kan het oordeel van de arts beïnvloeden, zelfs onbewust en ongewild.

Het is geweten dat de beste artsen en specialisten onbewust beïnvloed worden bij diagnoses van situaties die voor interpretatie vatbaar zijn. Meerdere onderzoeken, onder meer over pijnstillende middelen na een operatie, hebben dit aangetoond. Specialisten schreven betere rapporten over de pijnvermindering bij hun patiënt als zij wisten dat hij het geneesmiddel had gekregen. Dat kon voor een deel te wijten zijn aan het feit dat zij wisten dat het geneesmiddel goed werkte (wat het ook deed). Maar zij schreven ook positieve rapporten bij patiënten die een placebo hadden gekregen, maar waarbij de specialist dacht dat het echte geneesmiddel was toegediend. Ook bij patiënten zelf heb je dergelijke vertekening. Een derde van de patiënten die een placebo kreeg voelde zich onmiddellijk veel beter.

Een tweede speciale karakteristiek van deze vaccinatieprocedure is de manier waarop beslist werd welk kind welke behandeling zou krijgen. We weten al dat poliobesmetting van heel veel verschillende factoren afhangt, zoals leeftijd, sociale status van het gezin enz. Als je nu twee evenwaardige groepen wil maken, waarbij de ene het echte vaccin krijgt en de andere de zoutoplossing, dan moet je erop letten dat al die belangrijke factoren in beide groepen op een evenwaardige manier vertegenwoordigd zijn. En je hebt grote kans dat je daarbij belangrijke factoren over het hoofd ziet. Speelt het geslacht een rol, of bepaalde genetische kenmerken, of wat nog allemaal?

Om een systeem te hanteren dat met alle bekende en onbekende factoren op eenzelfde manier rekening houdt gebruikt men ... het toeval! Een toevalsgecontroleerd experiment werkt (op een meer of minder gesofisticeerde manier) zoals het opgooien van een geldstuk. Elk kind

heeft op die manier dezelfde kans om het vaccin of de placebo te krijgen. Bij de beslissing over wat wordt toegediend schakelen we ons persoonlijk oordeel uit.

Als je het toeval een gekende en vooraf vastgelegde rol laat spelen dan kan je de regels van de kansrekening gebruiken om te berekenen hoe betrouwbaar je besluiten zijn. Als je afgaat op het persoonlijke oordeel van experts, dan kan je achteraf niet bepalen hoe betrouwbaar de besluiten van je studie zijn. Daar is geen wetenschappelijke methode voor.

De uiteindelijke diagnose van een poliobesmetting ging als volgt. Elk geval dat door een huisarts werd gerapporteerd werd doorverwezen naar een gespecialiseerd ziekenhuis waar een controleonderzoek plaatsvond. In een rapport werden, samen met de voorgeschiedenis, de symptomen en de laboratoriumresultaten nauwkeurig beschreven. Een afzonderlijk team van specialisten bestudeerde het rapport en stelde de finale diagnose: “geen polio”, “twijfelachtig poliogeval”, “zeker polio”. De laatste groep werd onderverdeeld in “zonder verlamming” en “met verlamming”. Bij een verlamming werd genoteerd of dat al dan niet de dood tot gevolg had.

Pas nadat deze hele procedure voor het hele experiment was doorlopen werd de geheime code verbroken en wist men welke kinderen het Salk vaccin hadden gekregen.

GCP (*Good Clinical Practice*)

Bij klinische experimenten hoort ook een ethische code. Een onderdeel daarbij is “*informed consent*”, wat betekent dat de patiënt vooraf duidelijk op de hoogte moet gebracht worden van het geplande experiment, met uitleg over de bedoeling en de mogelijke risico’s. Nadat de patiënt eerlijke en volledige informatie heeft gekregen kan hij autonoom beslissen of hij aan het experiment wil deelnemen. Alleen bij een positief antwoord kan hij in het onderzoek worden opgenomen.

Zowel bij het NIKV experiment als bij het WIV experiment werd aan de ouders uitgelegd waarover het ging en werd hun toestemming gevraagd om hun kind te laten inenten.

5. Resultaten van de vaccinatiestudies (afgeronde cijfers)

Aan het NIKV experiment namen 1 075 000 kinderen deel. In de deelnemende gebieden zaten 350 000 kinderen in het tweede leerjaar. Bij 125 000 van die kinderen weigerden de ouders om hen te laten vaccineren. De resultaten waren als volgt.

De NIKV studie over de doeltreffendheid van het Salk vaccin (1954)		
	Aantal kinderen	Aantal poliogevallen per 100 000
Vaccin (2 ^e leerjaar)	225 000	25
Controle (1 ^e +3 ^e leerjaar)	725 000	54
Weigering (2 ^e leerjaar)	125 000	44

Tabel 2

Voor het toevalsgecontroleerde WIV experiment werden 750 000 kinderen gecontacteerd. Bij 350 000 kinderen gaven de ouders geen toestemming om aan het experiment deel te nemen. De overige 400 000 werden lukraak over twee groepen van elk 200 000 verdeeld.

De WIV studie over de doeltreffendheid van het Salk vaccin (1954)		
	Aantal kinderen	Aantal poliogegevallen per 100 000
Vaccin	200 000	28
Controle	200 000	71
Weigering	350 000	46

Tabel 3

De resultaten van het toevalsgecontroleerde WIV experiment zijn overduidelijk. Per 100 000 gevaccineerde kinderen zijn er 28 die een poliobesmetting opliepen terwijl er dat 71 waren in de controlegroep (zij waren ingeënt met de zoutoplossing). Hoe is dit verschil te verklaren? Beide groepen waren op alle bekende en onbekende kenmerken globaal evenwaardig, want alleen het toeval had die groepen gemaakt, en toeval houdt geen rekening met speciale kenmerken. Er blijft dan maar één karakteristiek over waarop de twee groepen fundamenteel verschillend waren. In de ene groep heeft elk kind het Salk vaccin gekregen, in de andere groep niemand. Is het Salk vaccin er dan de “oorzaak” van dat de poliobesmetting zo beduidend lager ligt, of kan het louter toeval zijn?

Om hierop te antwoorden gebruikt de statistiek een speciale manier van redeneren.

Je begint met te onderstellen dat het vaccin helemaal niet doeltreffend is en gewoon niets doet. Als dat zo is, dan is er eigenlijk niets gebeurd en zullen kinderen, zonder onderscheid, juist zoals de vorige jaren polio krijgen. In het WIV experiment zijn 400 000 kinderen lukraak opgedeeld in twee groepen en ingeënt. Elk kind dat na die inenting polio kreeg zou die polio in ieder geval gekregen hebben. Ingeënt zijn met het Salk vaccin of met de zoutoplossing zou toch geen enkel verschil maken. Je verwacht dan dat er in beide groepen ongeveer evenveel poliogegevallen optreden. Let erop dat heel deze redenering gebaseerd is op de onderstelling dat het vaccin niet werkt en dat kinderen lukraak in een groep terechtgekomen zijn.

Je moet natuurlijk niet denken dat je exact evenveel poliogegevallen zal vinden in beide groepen. Er zit wat fluctuatie op. Dat is gelijk het opgooien van een geldstuk. Als je dat 20 keer doet dan verwacht je “ongeveer” 10 keer kruis en 10 keer munt. Kleine verschillen bewijzen nog niet dat er iets vreemd aan de hand is. Als iemand uitzonderlijk veel keer (bijvoorbeeld minstens 16 keer op 20) kruis kan gooien, dan geloof ik niet meer dat hij zomaar lukraak gooit. Dan denk ik dat hij een goochelaar is. Mijn conclusie steun ik daarbij op kansberekeningen, want de kans om minstens 16 keer kruis te gooien is minder dan 1 op 100.

Bij het toevalsgecontroleerde WIV experiment was er een vermindering van 71 gevallen per 100 000 naar 28. Als dat puur toeval zou zijn dan zou dat gebeuren met een kans van minder dan één op een miljard. De zinvolle conclusie is dus dat het geen toeval is en dat het Salk vaccin echt werkt.

Het toevalsgecontroleerde experiment is het enige experiment waarbij je die kansen kan uitrekenen. Bij het NIKV experiment zijn de resultaten beïnvloed door heel wat lukrake factoren waar je geen vat op hebt. Welke gezinnen weigerden om mee te doen, welke kinderen zitten er in het tweede leerjaar enz. De onderzoekers kunnen al die kansen niet berekenen. Het gevolg is dat je weinig kan zeggen over de daling van 54 per 100 000 naar 25. Je kan immers de kans niet berekenen dat je een dergelijke daling ziet wanneer ze louter aan het toeval zou te wijten zijn.

STOP. *Gebruik geen formele statistische toetsen maar kijk enkel naar de getallen in de tabellen samen met de context om de volgende vragen te beantwoorden.*

1. *Bij het toevalsgecontroleerde WIV experiment werden 200 000 kinderen ingespoten met een onschuldige zoutoplossing. Anderzijds waren er 350 000 kinderen die van hun ouders niet mochten deelnemen zodat zij helemaal geen inenting kregen. Hoe verklaar je dan dat er 71 op 100 000 poliogevallen zijn in de controlegroep en slechts 46 op 100 000 bij de weigeraars? Ze hebben toch allemaal “niets” gekregen?*
2. *Uit de tabellen kan je afleiden dat het NIKV experiment vertekend was ten **nadele** van het Salk vaccin. Hoe zie je dat? Wat zou de oorzaak zijn?*

Staaf je antwoorden met zinnvolle argumenten.

Een verklaring bij vraag 1. is het feit dat de gezinnen die weigerden aan het experiment deel te nemen globaal genomen tot een lagere sociale klasse behoorden, die armer was en in minder goede hygiënische omstandigheden leefde. Zoals in het begin van deze tekst is uitgelegd waren het juist de kinderen van deze gezinnen die meestal immuun waren omdat zij op zeer jonge leeftijd een (ongemerkte) poliobesmetting hadden opgelopen. De kinderen die wel deelnamen kwamen uit de meer welstellende gezinnen en die leefden in betere hygiënische omstandigheden. Dit was nu juist hun probleem. Door de goede hygiëne waren deze kinderen vroeger niet blootgesteld aan polio en hadden zij geen antistoffen ontwikkeld. Het waren juist deze kinderen die in de controlegroep zaten (en geen vaccin kregen), en zij hadden een veel grotere kans op poliobesmetting dan de kinderen van ouders die geweigerd hadden (en die dus ook geen vaccin kregen).

Uit de tabellen kan je afleiden dat het NIKV experiment vertekend was ten **nadele** van het Salk vaccin. Een daling (per 100 000) van 54 naar 25 is veel minder dan van 71 naar 28. De voornaamste oorzaak voor deze vertekening is verstrengeling van factoren. De NIKV behandelde groep bestond enkel uit kinderen van het tweede leerjaar waarvan de ouders de toestemming gegeven hadden om deel te nemen aan het experiment. Maar de controlegroep bestond niet uit leerlingen van het eerste en derde leerjaar waarvan de ouders de toestemming zouden geven om aan zo'n experiment deel te nemen (indien hen dat zou gevraagd zijn). Neen, de controlegroep bestond uit alle leerlingen van het eerste en derde leerjaar. De controlegroep was dus niet vergelijkbaar met de behandelde groep. In de controlegroep zaten proportioneel reeds veel meer leerlingen die al immuun waren tegen polio. Dat verklaart waarom er in die groep slechts 54 per 100 000 polio kregen (en niet 71 per 100 000). Als je de resultaten van het toevalsgestuurde WIV experiment niet had gekend dan zou je dit nooit achterhaald hebben.

6. Tot slot

Het Salk vaccin werd vanaf 1954 op grote schaal gebruikt, maar de productiemethode was nog in zijn beginfase en sommige loten vertoonden gebreken, die zo erg waren dat ze in zeldzame gevallen verlamming veroorzaakten. Dit nam het vertrouwen bij de bevolking weg. De hoop om op korte termijn polio volledig uit te roeien was verdwenen. Verder onderzoek resulteerde in nieuwe vaccins die veiliger waren dan het Salk vaccin.

In 1994 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie aan “het gebied van de Amerikas” (36 landen) het certificaat van “poliovrij gebied” gegeven. In juni 2002 kreeg de “Europese Regio” (51 landen) dit certificaat. Dit is te danken aan een jarenlange volgehouden inentingscampagne. Sinds 1965 is inenting tegen polio verplicht in België.

Polio is nog niet volledig uitgeroeid. In 2005 waren er meer dan 1800 geregistreerde poliogegevallen. Zij kwamen vooral uit landen zoals Nigeria, Indonesië, Indië, enz. Zolang polio blijft bestaan is nergens ter wereld een niet-gevaccineerd kind veilig. De wereldwijde mobiliteit (o.a. door de luchtvaart) speelt hierbij een belangrijke rol. Polio zou snel opnieuw in een poliovrij gebied kunnen opduiken als men daar zou stoppen met de kinderen te vaccineren.

7. Zelfevaluatie

1. Als je ouders vraagt om hun kinderen aan een medisch experiment te laten deelnemen zijn er altijd ouders die dat weigeren. Je zou van die situatie kunnen gebruik maken om twee groepen te vormen. Neem bijvoorbeeld alle kinderen van het eerste, tweede en derde leerjaar waarbij de ouders toestemmen, en geef die een vaccinatie met het Salk vaccin. En vergelijk die groep kinderen met de groep van alle kinderen van het eerste, tweede en derde leerjaar waarbij de ouders weigeren om aan het experiment deel te nemen. Zou dit een goede strategie zijn? Verklaar.
2. Gebruik figuur 1. als een voorbeeld om, in het algemeen, te motiveren waarom je een controlegroep nodig hebt bij de studie van de doeltreffendheid van een nieuw geneesmiddel of een nieuw vaccin.
3. Verklaar waarom een controlegroep nodig is als je commentaar wil geven op de volgende uitspraak: “Een studie toonde aan dat vitamine C goed is tegen verkoudheid want 90% van de mensen met een verkoudheid die vitamine C namen waren binnen de week van hun verkoudheid verlost”.
4. Verklaar het verschil tussen het NIKV experiment en het WIV experiment. Welk experiment zou jij verkiezen en waarom?
5. Als dubbelblind de enige strategie is om vertekening bij de waarnemers te voorkomen, waarom werkt men dan niet altijd dubbelblind?
6. Waarom trof de polio-epidemie de meer welstellende gezinnen het meest?
7. Waarom was er zo'n groot aantal kinderen nodig om op overtuigende manier aan te tonen dat het Salk vaccin doeltreffend is?