

# De meta-analyse

Met de meta-analyse beschikt de beroepsbeoefenaar over een betrouwbare leidraad voor evidence based klinisch handelen. Ervaren reviewers verzamelen en beoordelen alle voor een onderwerp relevante klinische trials volgens een bepaald protocol, en voegen de resultaten na bewerking samen.

S.E. Buitendijk\* en K. Herschderfer\*\*

In het vorige artikel in dit tijdschrift in de reeks methoden van wetenschappelijk onderzoek, is de opzet en uitvoering van gerandomiseerde trials (*randomised controlled trials* of RCT's) behandeld.<sup>1</sup> Sinds het einde van de jaren veertig zijn ongeveer 500.000 klinische trials gerapporteerd in de medische literatuur.<sup>2</sup> Het is duidelijk dat het voor de gemiddelde beroepsbeoefenaar een bijna onmogelijke taak is om uit deze veelheid van onderzoeksuitkomsten die informatie te destilleren die het klinisch handelen zou moeten beïnvloeden. De neiging bestaat dan soms om de uitkomsten van de meest recente onderzoeken over een bepaald onderwerp als de leidraad te nemen. Daarmee wordt alle informatie die al eerder is verschenen niet gebruikt. Om met meer zekerheid conclusies te kunnen trekken, is het van cruciaal belang alle beschikbare gegevens en uitkomsten van een aantal trials op hetzelfde terrein te gebruiken.

Tegenwoordig wordt een systematisch overzicht van klinische trials van hoge kwaliteit als de 'gouden standaard' beschouwd voor

*evidence based medicine*.<sup>3</sup> Al meer dan een halve eeuw wordt zo'n formele, kwantitatieve samenvoeging van materiaal uit vergelijkbare, maar onafhankelijk uitgevoerde experimentele onderzoeken door statistici gebruikt. In de jaren zeventig kreeg deze methode steeds meer aanhang onder onderzoekers, met name in de psychologie. Een van hen heeft deze methode **meta-analyse** gedoopt.<sup>4</sup> Sinds het begin van de jaren tachtig is de methode populair geworden in het klinisch onderzoek en het aantal meta-analyses dat jaarlijks wordt gepubliceerd, stijgt nog steeds.

Dit artikel beperkt zich tot meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken. Ook van observationele studies kunnen gegevens worden geïntegreerd. Echter, RCT's zijn vanwege hun opzet de minst bias-gevoelige soort onderzoeken waarmee verschillende vormen van klinische zorg kunnen worden vergeleken. Daarom vormen meta-analyses van dit soort onderzoeken de meest betrouwbare bron van informatie over bepaalde effecten van klinisch handelen.

## Meta-analyse van verloskundige trials

In feite is een meta-analyse een gestructureerde optelling van gegevens van een aantal losse onderzoeken, waardoor als het ware een groot onderzoek gecreëerd wordt. Men spreekt ook wel van 'statistisch poolen'. Er zijn twee belangrijke redenen om meta-analyses te verrichten van trials in de verloskunde. De eerste is dat bij de meeste gerandomiseerde trials, ook in de verloskunde, de aantallen patiënten die in individuele onderzoeken zijn bestudeerd, niet groot zijn. Daardoor is het vaak onmogelijk om met zekerheid te stellen of de onderzochte behandeling wel of niet nuttig is. Wanneer bij relatief kleine aantallen onderzochte patiënten de behandeling geen effect lijkt te hebben, kan het zijn dat die behandeling inderdaad niet nuttig is, of dat de power van de studie te laag was om een bestaand effect aan te kunnen tonen. Samen-

\* Arts-epidemioloog,  
\*\* verloskundige-onderzoeker.  
Correspondentie:  
Mw. dr. S.E. Buitendijk,  
TNO Preventie en  
Gezondheid,  
Postbus 2215,  
2315 CE Leiden

In feite is een meta-analyse een gestructureerde optelling van gegevens van een aantal losse onderzoeken, waardoor als het ware een groot onderzoek gecreëerd wordt

voegen van meerdere trials kan dan het aantal onderzochte patiënten en daarmee de power, vergroten. Een bestaand effect kan zo eerder worden aangetoond, of men kan met grotere zekerheid vaststellen dat de behandeling niet effectief is.

De tweede reden om in de verloskunde een meta-analyse te verrichten is dat (nieuwe) behandelingen nog maar zelden grote effecten op de gezondheid van moeder en/of kind hebben. In individuele RCT's kan de kans op toevalsvariatie in die uitkomsten - de 'ruis' - een bestaand, klein effect volledig maskeren. Omdat in een meta-analyse de onderzochte aantallen groter zijn, wordt de kans op toevalsvariatie kleiner en daarmee de kans op het vaststellen van een klein effect groter.

Kleine effecten hoeven niet onbelangrijk te zijn. Een kleine verlaging van de perinatale sterfte bijvoorbeeld, kan vanuit beleidsoogpunt zeer relevant zijn. Voor evidence based verloskundig handelen zijn meta-analyses van RCT's dus belangrijke informatiebronnen. De RCT op zichzelf is belangrijk omdat daarmee de kans op foute conclusies door bias, wordt verkleind. De meta-analyse is belangrijk omdat daarmee de kans wordt verkleind dat een bestaand effect onterecht niet wordt gesignaleerd.

#### Waarom moet een goede meta-analyse voldoen?

##### Duidelijke vraagstelling

In de eerste plaats moet duidelijk zijn wat de vraagstelling is die via meta-analyse wordt onderzocht. De onderzoeken die bestudeerd worden in de meta-analyse, moeten alle dezelfde vraag proberen te beantwoorden; zonder duidelijke vraagstelling kan dat niet worden nagegaan. De reviewer, degene die de meta-analyse verricht, moet de vraag dus zo helder definiëren dat hij kan beslissen of een artikel wel of niet moet worden opgenomen in de meta-analyse. Daarnaast moet de lezer kunnen beoordelen of de vraag relevant is voor de klinische praktijk, met andere woorden of de resultaten extra-

poleerbaar zijn. Een van de onderliggende aannames bij het uitvoeren van meta-analyses is dat, ook al zal niet in alle onderzoeken de interventie op exact dezelfde wijze zijn uitgevoerd en ook al zullen de onderzochte populaties verschillen, dit eerder een verschil in **grootte** van het effect, dan een verschil in de **richting** van het effect (nadelig versus beschermend) tot gevolg zal hebben. Wanneer in een meta-analyse een deel van de trials een duidelijk beschermend effect laat zien van een bepaalde interventie en een deel een duidelijk negatief effect, moet de reviewer zich zelfs afvragen of de trials wel in de meta-analyse passen. Mogelijk zijn de effecten van de interventie verschillend voor verschillende patiëntengroepen, bijvoorbeeld voor *primi's* en *multi's*, en is het dus beter per patiëntengroep een aparte analyse te doen. Een andere mogelijkheid is dat een deel van de trials in de meta-analyse onvoldoende deugdelijk is.

##### Heldere zoekstrategie

Ten tweede moet de zoekstrategie duidelijk zijn. Expliciet moet worden vermeld welk zoekstelsel is gebruikt en waar is gezocht. Zelfs de beste *Medline Search*, dit is een van de bekendste en meest volledige zoeksystemen voor medische literatuur, mist weleens artikelen. Daarom wordt naast de *Medline Search* vaak gebruik gemaakt van de referentielijst van originele artikelen of wordt in het grijze circuit van proefschriften en wat minder bekende tijdschriften, gezocht. Oudere artikelen zijn sowieso niet te vinden in elektronische bestanden zoals *Medline* en moeten worden opgezocht in gedrukte bibliografieën.

Een belangrijk probleem bij meta-analyses is *publicatie-bias*. Het is inmiddels een bekend feit dat onderzoeksresultaten van studies waarbij de onderzochte methode of interventie niet statistisch significant betere resultaten geeft dan de controlebehandeling, door de onderzoekers minder vaak worden opgeschreven. En worden ze wel opgeschreven, dan is er minder kans op acceptatie

door een tijdschrift en dus op publicatie. Onderzoekers weten dat en zijn soms geneigd om te zeggen 'er kwam niets uit mijn onderzoek' terwijl ze in feite bedoelen 'de interventie die ik heb bestudeerd liet geen betere uitkomsten zien dan de controlebehandeling'. Wanneer ze vervolgens teleurgesteld, afzien van publicatie van hun resultaten, betekent dit dat er een bias wordt geïntroduceerd in een eventuele meta-analyse van de betreffende interventie. Immers, collega-onderzoekers die in hun onderzoek dezelfde interventie wel als nuttig beoordeelden, hebben mogelijk enthousiast hun bevindingen opgeschreven en erover gepubliceerd, waardoor in een meta-analyse de interventie nuttiger lijkt dan ze in werkelijkheid is. Ten dele is publicatie-bias te voorkomen door ook ongepubliceerde gegevens van goede onderzoeken in de meta-analyse op te nemen. Reviewers proberen dit soms door actief te zoeken naar ongepubliceerde data of door onderzoekers en klinici aan te sporen ook ongepubliceerde gegevens ter beschikking te stellen. Dat deze methode ter voorkoming van publicatie-bias niet waterdicht kan zijn is duidelijk. Bij het bestuderen van een meta-analyse zou de lezer daarom altijd rekening moeten houden met de mogelijkheid van onderrapportage.

### Methodologische criteria

Behalve de helderheid van de vraagstelling en de zoekstrategie, zijn ook methodologische criteria bepalend voor de kwaliteit van meta-analyses. De reviewer moet de individuele onderzoeken op hun merites beoordelen en voor de lezer moet duidelijk zijn welke criteria voor methodologische kwaliteit hij daarvoor heeft gehanteerd. Bij twijfel aan de waterdichtheid van de randomisatieprocedure kan de reviewer bijvoorbeeld besluiten om een trial niet op te nemen. Wanneer geen intention-to-treat-analyse is uitgevoerd en de auteurs van de meta-analyse geen toegang hebben tot de oorspronkelijke trial-data, kan ook dat een

reden voor exclusie zijn. Ook een onvolledige duidelijke omschrijving van uitkomstmaten kan een probleem zijn en een exclusiecriteria.

Als laatste moet duidelijk zijn welke statistische techniek wordt gebruikt om de resultaten van de trials samen te voegen. De reviewer dient de meta-analyse zo te presenteren dat de analyse kan worden gecontroleerd.

### Sensitiviteitsanalyse

In 1994 toonde een aantal onderzoekers in een artikel in *The British Medical Journal* in een verzonnen meta-analyse een onzin-relatie aan tussen dobbelen met verschillende kleuren dobbelstenen en de kans op complicaties bij een acute beroerte.<sup>5</sup> De kleur van de dobbelsteen vertegenwoordigde een bepaalde therapie. De individuele 'trials' lieten geen relatie zien tussen de dobbelsteentherapie en de kans op complicaties na een acute beroerte. Echter, door toepassing van een serie plausibele beslissingen in het proces van de gefingeerde meta-analyse (zoals het uitsluiten van een aantal negatieve trials onder de aanname van publicatie-bias en een subgroep-analyse waarbij de rode dobbelstenen werden uitgesloten omdat werd aangenomen dat ze schadelijk konden zijn) en een aantal andere arbitraire conclusies op basis van methodologische kwaliteit, leidde tot een hoog significant positief effect van dobbelsteentherapie bij acute beroerte. Om te voorkomen dat in de werkelijkheid bij het uitvoeren van een meta-analyse dit soort bias kan worden geïntroduceerd, is het belangrijk dat tevoren goede en toetsbare afspraken worden gemaakt over het hanteren van inclusie- en exclusiecriteria en dat minstens twee reviewers samen een meta-analyse uitvoeren.

Een aantal beslissingen blijft natuurlijk arbitrair en problemen zoals publicatie-bias zijn niet helemaal uit te sluiten. Daarom wordt vaak bij meta-analyse een zogenaamde sensitiviteitsanalyse verricht.<sup>6</sup> Daarin wordt een aantal aannames op hun effect

**Omdat in een meta-analyse de onderzochte aantallen groter zijn, wordt de kans op toevalsvariatie kleiner en daarmee de kans op het vaststellen van een klein effect groter**

**Ten dele is publicatie-bias te voorkomen door ook ongepubliceerde gegevens van goede onderzoeken in de meta-analyse op te nemen**

getoetst. Wat als er andere inclusiecriteria waren gehanteerd? En als trials van methodologisch mindere kwaliteit waren uitgesloten (of juist niet)? Als het aanbrengen van een aantal veranderingen in de criteria de uitkomsten niet veel verandert, mag worden aangenomen dat de uitkomsten vrij 'robuust' zijn. Maar als verandering van een aantal criteria veel invloed heeft op de uitkomsten, moeten de uitkomsten met iets meer voorzichtigheid worden bekeken. In feite is het uitvoeren van een meta-analyse retrospectief onderzoek, waarbij zowel vertekening kan optreden bij het verzamelen en het selecteren van de trials als bij het selecteren en integreren van de data uit de trials. Het volgen van een goed protocol is daarom heel belangrijk.

#### **Voordelen van een meta-analyse**

Als een meta-analyse goed is uitgevoerd heeft dit systeem een aantal belangrijke voordelen boven het niet-systematisch gebruik van de medische literatuur:

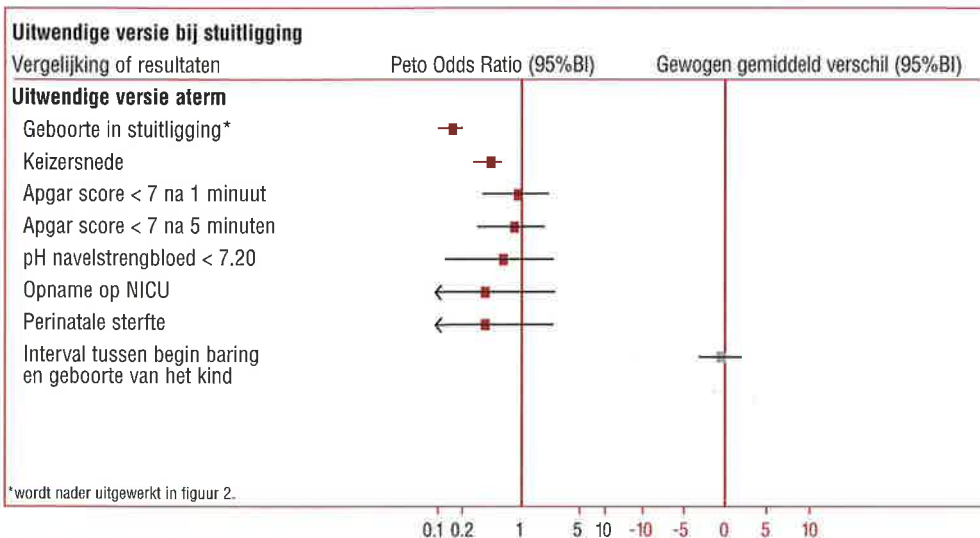
- door het gebruik van expliciete methoden wordt de kans op bias bij het identificeren en includeren van onderzoeken gereduceerd;
- door de gebruikte methoden zijn de conclusies betrouwbaarder;
- clinici, beleidsmakers en onderzoekers beschikken met de meta-analyse snel over grote hoeveelheden informatie;
- er verstrijkt minder tijd tussen het vinden van de effectieve therapeutische en diagnostische interventie en de implementatie ervan;
- resultaten van verschillende studies kunnen naast elkaar worden bestudeerd zodat men gefundeerder uitspraken kan doen over de generaliseerbaarheid van de uitkomsten;
- als de uitkomsten tussen subgroepen verschillend zijn, kunnen nieuwe hypothesen worden gegenereerd met betrekking tot subgroepen;
- de precisie van de uiteindelijke conclusie is groter.<sup>6</sup>

#### **De Cochrane Collaboration**

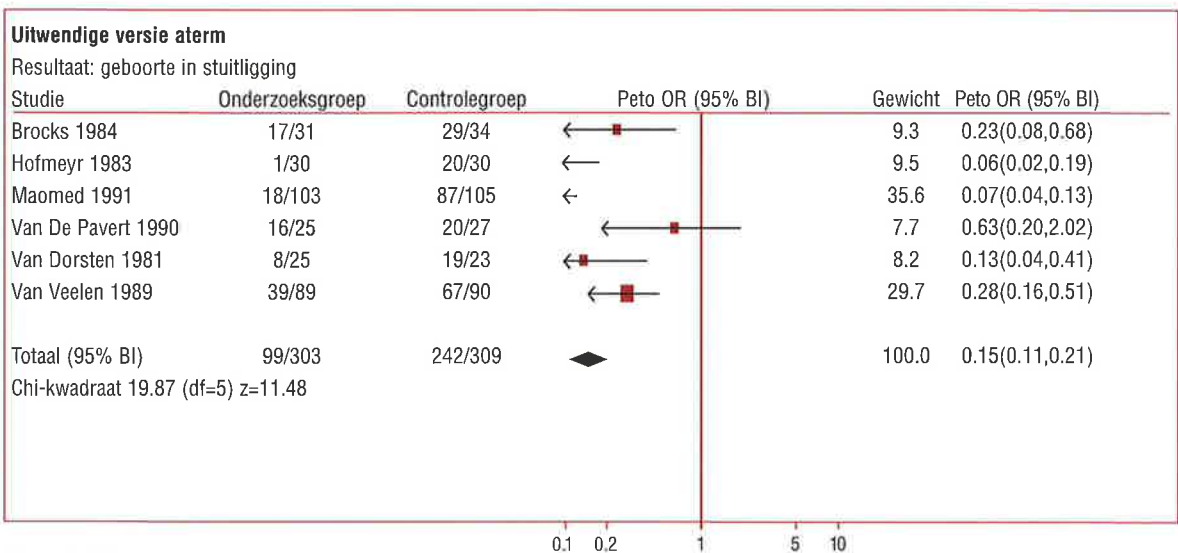
Een invloedrijke organisatie die zich ten doel stelt om in diverse klinische specialismen meta-analyses van beschikbare RCT's te verrichten, is de *Cochrane Collaboration*. Het belangrijkste doel is om de relatie tussen wetenschappelijk onderzoek en de medische praktijk te verbeteren. De Collaboration is opgericht in 1993. Sindsdien zijn wereldwijd meer dan 4500 personen - artsen, verloskundigen, paramedici, wetenschappers en patiënten - bezig met het verspreiden en actualiseren van systematische reviews van gerandomiseerd onderzoek, en, waar dat niet beschikbaar is, van observationele gegevens.<sup>2</sup>

De Engelse obstetricus en wetenschapper Iain Chalmers - sinds kort *Sir Iain Chalmers* - was eigenlijk de voorloper van de Cochrane Collaboration. Hij leidde een groep die zich wijdde aan het maken van reviews op het gebied van de verloskunde. In het boek van Chalmers, Enkins en Keirse *Effective Care in Pregnancy and Childbirth* worden alle trials op het gebied van de verloskunde die bekend zijn bij de auteurs, op een rijtje gezet en waar mogelijk in meta-analyses samengevat.<sup>7</sup> Nu wordt alleen nog een samenvatting van de uitkomsten en aanbevelingen in boekvorm gepubliceerd. De verloskundige trials en meta-analyses zijn jarenlang elektronisch gepubliceerd in de *Oxford Database of Perinatal Trials*. Tegenwoordig zijn de verloskundige trials onderdeel van de *Cochrane Library* die alleen nog maar in digitale vorm verschijnt. De Library geeft vier maal per jaar een geactualiseerde versie (update) uit.

Figuur 1 en 2 zijn voorbeelden van het soort tabellen in de Cochrane database. Het toont de grafische samenvatting van de resultaten van een meta-analyse naar het nut van externe versie bij de atermen stuitligging. Uiteraard wordt in de Cochrane database in detail beschreven welke methoden gebruikt zijn voor de betreffende meta-analyse. Verder wordt bij elke review en zo ook bij deze, in de tekst



**Figuur 1** Meta-analyse versie a term



**Figuur 2** Uitkomst anders dan hoofdligging

de mening en de eindconclusie van de reviewers gegeven. De grafische weergave maakt het mogelijk om de resultaten van de meta-analyse in één blik te overzien.

U ziet in het schema (figuur 1) een aantal uitkomsten, waaronder de kans op stuitgeboorte, de kans op een keizersnee en een aantal neonatale uitkomsten waaronder Apgarscore en pH van het navelstreng-

bloed die elk door samenvoeging van de uitkomsten van de individuele trials zijn verkregen. In figuur 2 ziet u de gegevens van zes individuele trials alleen wat betreft de uitkomst 'kans op stuitligging'. De verticale lijn geeft een odds ratio van 1 weer. Later in deze serie 'methodologie' wordt de odds ratio nog uitgebreid behandeld. Voor nu volstaat het te zeggen dat een odds ratio

**Het aantal meta-analyses op het gebied van de verloskunde is sindsdien enorm gegroeid. Verloskundige en gynaecoloog verkeren daardoor in een relatief gunstige positie**

van 1 betekent dat er geen verschil was in de kans op betreffende uitkomst tussen de interventie- en de controlegroep. De stippen geven de odds ratio's weer, die behoren bij de verschillende uitkomsten. Uit figuur 1 blijkt dat de odds ratio voor stuitbevalling 0.1 was (dit is in de tekst van de review behorend bij de tabel te lezen, maar minder nauwkeurig in de tabel te beoordelen), wat betekent dat de kans op een stuitgeboorte 10 maal zo klein is in de versiegroep, als in de controlegroep. De odds ratio voor keizersnee is 0,5 wat betekent dat de kans op keizersnee gehalveerd is in de groep die de externe versie onderging. De streepjes om de oddsratio-puntjes heen geven de breedte van het 95% betrouwbaarheidsinterval weer (95% BI). Ook het betrouwbaarheidsinterval wordt later in deze serie nog besproken. Wanneer deze de verticale lijn snijdt, betekent het dat de betreffende uitkomst niet statistisch significant vaker in de ene dan in de andere groep voorkomt. Voor de kans op stuitgeboorte en keizersnee is de kans in de versiegroep statistisch significant verlaagd. De kans op overlijden daarentegen is in de versiegroep wel kleiner dan in de controlegroep, maar dit verschil is niet statistisch significant.

Ondanks de haken en ogen die vastzitten aan een meta-analyse, is het in het klinisch onderzoek een onmisbare methode geworden. Zo is, dankzij de methode van meta-analyse, van een aantal obstetrische interventies duidelijk geworden dat ze zinvol zijn en geïmplementeerd dienen te worden in de klinisch-obstetrische praktijk; van een aantal andere is juist het omgekeerde duidelijk geworden. De *Oxford Database of Perinatal Trials* heeft daarbij een cruciale en centrale rol gespeeld. Zo blijkt bijvoorbeeld uit de dataset dat zwangeren in het algemeen een sterke voorkeur hebben voor continuïteit van zorg tijdens zwangerschap en bevalling, gecombineerd met psychologische en sociale steun. Uit de meta-analyse bleek dat een dergelijk beleid geen nadelige invloed heeft op de uitkomst van de zwan-

gerschap. Uit een andere meta-analyse blijkt duidelijk dat als men episiotomieën hecht met catgut, vrouwen meer perineumpijn aangeven op de korte termijn. Bovendien blijkt catgut, vergeleken met andere hechtmaterialen, geen voordelen te bieden. Beide uitkomsten zouden moeten leiden tot veranderingen of aanpassingen van de klinische praktijk.

In het boek van Chalmers et al. wordt een onderzoek uit 1979 als de eerste meta-analyse op het gebied van de verloskunde genoemd. Daarin worden vier trials naar het effect van verschillende wijzen van monitoring van de foetus tijdens de bevalling, in samenhang geëvalueerd.<sup>8</sup> Het aantal meta-analyses op het gebied van de verloskunde is sindsdien enorm gegroeid. Verloskundige en gynaecoloog verkeren daardoor in een relatief gunstige positie ten opzichte van hun collega's in andere klinische vakgebieden waar de ontwikkelingen minder snel zijn gegaan. Ook hier geldt echter helaas dat op het specifieke gebied van de eerste-lijnsverloskunde relatief weinig gegevens voorhanden zijn. ●

#### Referenties

- 1 Buitendijk SE, Miranda E de. Gerandomiseerde trials. *Tijdschr Verloskd* 2001;1:29-37.
- 2 Offringa M, Craen AJM de. De praktijk van systematische reviews. I. Inleiding *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:653-6.
- 3 Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group, BMJ* 1998;317:465-8.
- 4 Glass G. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976;5:3-8.
- 5 Counsell CE, Clarke MJ, Slattery J et al. The miracle of DICE therapy for acute stroke: fact or fictional product of a subgroup analysis. *BMJ* 1994;309:1677-81.
- 6 Greenhalgh T. How to read a paper: papers that summarize other papers (systematic reviews and meta-analyses. *BMJ* 1997;315:672-5.
- 7 Chalmers I, Enkin M, Keirse MJN. *Effective Care in pregnancy and Childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
- 8 Chalmers I, Enkin M, Keirse MJN. Materials and Methods used in synthesizing evidence to evaluate the effects of care during pregnancy and childbirth. In: *Effective Care in pregnancy and Childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1990: 39-65.