



Wat is het ‘gewicht’ van een studie in een meta-analyse?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Uit de in Minerva besproken meta-analyse van Bangalore (1,2) blijkt dat de COMMIT-studie met 45 852 Chinese patiënten die een myocardinfarct doormaakten, zwaar doorweegt in de effectbepaling van bèta-blokkers. De meta-analyse werd uitgevoerd met 12 studies met in totaal 48 806 deelnemers. De COMMIT-studie heeft dus een relatief aandeel van 93% in het totale aantal deelnemers.

Een meta-analyse heeft tot doel een gemiddeld effect te bepalen op basis van studies die voor een systematische review geselecteerd werden. Idealiter mogen de studies zo weinig mogelijk verschillen in populatie, opzet, interventie, controle-interventie, uitkomstmeting en follow-up-periode. Bovendien moeten zij van voldoende kwaliteit zijn en mag er geen risico zijn op bias. In werkelijkheid verschillen studies op veel van deze punten wat resulteert in klinische en statistische heterogeniteit (3).

Los hiervan verschillen studies meestal ook in het aantal geïncludeerde deelnemers. Hoe groter het aantal deelnemers in een studie, hoe preciezer het effect van een interventie bepaald kan worden. Een groot aantal deelnemers vertaalt zich in een nauw betrouwbaarheidsinterval, een kleinere standaardfout en een kleinere variantie (=standaardfout in het kwadraat). De standaardfout is dus omgekeerd evenredig met de wortel van het aantal deelnemers.

Logischerwijze moet een studie met veel deelnemers zwaarder doorwegen in een meta-analyse. Iedere studie krijgt daarom een bepaald gewicht toegekend waarbij de variantie in rekening wordt gebracht via volgende formule (4): gewicht van studie $i = W_i = 1/\text{variantie}_i$

Het gewogen gemiddelde effect is dan: $\sum(\text{individueel effect van studie } i * W_i) / \sum(1/W_i)$

Er wordt voor variantie en niet voor het totale aantal deelnemers gekozen omdat variantie ook de spreiding van de resultaten inherent aan de gebruikte meetinstrumenten en een ongelijke verdeling van de deelnemers over de groepen (bijvoorbeeld verhouding 2/1 in het aantal deelnemers in interventie/controle) in rekening brengt.

Het gewicht van de studie wordt verschillend ingeschat al naargelang men een **fixed effects** versus een **random effects model** gebruikt voor de analyse (5).

Als de verschillen in effectgrootte tussen de verschillende studies te wijten zijn aan toeval en niet aan bijvoorbeeld andere populatiekenmerken, dan is het gebruik van een fixed effects model bij de pooling toegelaten. Het ‘werkelijke’ effect wordt verondersteld even groot te zijn in alle studies. Het gewicht van elke studie is rechtstreeks gecorreleerd aan de individuele variantie van deze studie. Studies met een groot aantal deelnemers gaan dan bij de pooling in het eindresultaat domineren.

Als de verschillen in effectgrootte tussen de verschillende studies niet alleen te wijten zijn aan het aantal deelnemers, maar ook aan een intrinsieke variatie op de effectgrootte zelf, is het gebruik van een random effects model bij de pooling meer aangewezen. Men veronderstelt dat het ‘werkelijke’ effect tussen de verschillende studies verschillend is, bijvoorbeeld wegens verschillen in onderzoekspopulatie (andere co-morbiditeit, andere co-medicatie). Het doel van dit model is een gemiddeld effect te bepalen in een verzameling van verschillende effectgrootten. Het gewicht van een studie in de meta-analyse wordt dan door beide soorten variantie bepaald: variantie door aantal deelnemers en variantie door verschillende

effecten van de interventie. Naarmate het gewicht meer bepaald wordt door de tweede soort variantie, zal de grootte van de studie (= eerste soort variantie) minder doorwegen in het eindresultaat. Als de tweede soort variantie bijna onbestaande is, zal het eindresultaat hetzelfde zijn als met een fixed effects analyse. Sommige statistici opperen dat een random effects model altijd te verkiezen is, anderen vinden dat de grootte van de studie altijd moet doorwegen.

In de COMMIT-studie hebben de auteurs een deel van de heterogeniteit door stratificatie proberen uit te sluiten (reperfusie- versus post-reperfusietijdperk), maar in werkelijkheid, zoals in de bespreking van Minerva aangehaald, blijft er nog een grote klinische heterogeniteit bestaan na deze stratificatie. Een random effects analyse is hier op zijn plaats. Het artikel geeft weinig details over het gebruikte model, maar waarschijnlijk werd het random effect model gebruikt en vergeleken met een gesofisticeerd model dat het gewicht van een grote studie, zoals in een fixed effects model, laat doorwegen. Men vond geen verschil tussen beide analysemethodes.

Als het eindresultaat van een meta-analyse bijna volledig bepaald wordt door één grote studie, is het nuttig om deze studie meer in detail te bekijken om de juiste extrapolaties naar onze klinische context te kunnen maken. De COMMIT-studie werd uitgevoerd in China en we kunnen de vraag stellen of de deelnemers van deze studie in alle opzichten (metabolisme, genetische achtergrond, voeding en levensstijl) voldoende overeenstemmen met onze patiënten.

Besluit

Het gewicht van de studies in een meta-analyse wordt bepaald door twee soorten variantie: variantie in het aantal deelnemers en variantie in effectgrootte van de interventie tussen de verschillende studies. Als één studie de meta-analyse domineert, is controle van de setting en de kenmerken van de onderzoekspopulatie noodzakelijk om een juiste extrapolatie mogelijk te maken.

Referenties

1. Christiaens T, Poelman T. Bèta-blokkers na myocardinfarct? *Minerva* 2016;15(10):246-9.
2. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032
3. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *Minerva* 2007;6(9):150.
4. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Chapter 9.4.2 Principles of meta-analysis. Available from www.handbook.cochrane.org
5. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. *Meta-analysis fixed effect vs. random effects*. 2007. Available from <https://www.meta-analysis.com/downloads/Meta-analysis%20fixed%20effect%20vs%20random%20effects.pdf>