

---

## Capita selecta

# *Het belang van publikatiebias in de medisch-wetenschappelijke literatuur*

H. E. DE MELKER, F. R. ROSENDAAL EN J. P. VANDENBROUCKE

In de laatste jaren is veel aandacht besteed aan publikatiebias, de omstandigheid dat onderzoeken met positieve resultaten vaker gepubliceerd zouden worden dan die met negatieve.<sup>1,11</sup> Hoewel sommige onderzoekers menen dat negatieve resultaten minder belangrijk zijn dan positieve, denken vele anderen daar anders over; zij nemen het probleem van publikatiebias heel serieus.<sup>12</sup>

Overigens is het met de publikatie van een onderzoek nog niet afgelopen wat de bias betreft; er kan ook sprake zijn van vertekening bij het hanteren van de resultaten ná publikatie van een onderzoek: postpublikatiebias.<sup>6</sup> Het

bestaan hiervan werd recentelijk door Ravnskov aangetoond: van in totaal 22 onderzoeken naar de effecten van cholesterolverlaging op de mortaliteit bij coronaire aandoeningen werden onderzoeken waarbij een gunstig effect was gevonden 5 maal zo vaak geciteerd als de overige onderzoeken.<sup>13</sup> In dit geval waren de negatieve onderzoeken wel gepubliceerd, maar werden ze genegeerd.

HOE GROOT IS HET PROBLEEM VAN PUBLIKATIEBIAS? Het schatten van de omvang van publikatiebias is onmogelijk, als men niet weet welke onderzoeken niet gepubliceerd zijn en dus gemist worden. Het vóór publikatie registreren van alle uitgevoerde onderzoeken zou een oplossing zijn. Hiertoe is bijvoorbeeld de International Cancer Research Data Bank opgezet. Deze bevat zowel gepubliceerde als ongepubliceerde onder-

---

Academisch Ziekenhuis, afd. Klinische Epidemiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden

H. E. de Melker, dr. F. R. Rosendaal en prof. dr. J. P. Vandenbroucke, epidemiologen

Correspondentie-adres: dr. F. R. Rosendaal

zoekingen Deze databank kan gebruikt worden om de schatting van een effect op basis van alleen gepubliceerde onderzoeken te vergelijken met de schatting op basis van gepubliceerde en ongepubliceerde onderzoeken<sup>14</sup>

Zo werd in een overzichtsartikel dat alleen op gepubliceerde onderzoeken gebaseerd was een statistisch significant grotere overlevingsduur gevonden voor patiënten met een ver gevorderd stadium van ovariumkanker, behandeld met een combinatie van chemotherapeutica, ten opzichte van patiënten die behandeld werden met monotherapie met alkaloiden Wanneer het overzichtsartikel echter alle geregistreerde onderzoeken had omvat, zou geen statistisch significant verschil tussen beide behandelingen zijn gevonden<sup>14</sup>

Een andere methode om de omvang van het probleem te schatten is het enquêteren van onderzoekers Aan 318 auteurs van gepubliceerde onderzoeken werd gevraagd of zij mee hadden gewerkt aan een gerandomiseerd klinisch onderzoek De 156 respondenten rapporteerden 271 ongepubliceerde en 1041 gepubliceerde onderzoeken Van de ongepubliceerde onderzoeken bleek 96% de nieuwe therapie niet beter te beoordelen dan de standaardtherapie, tegenover 45% van de gepubliceerde onderzoeken<sup>1</sup> Hierbij is berekend dat positieve resultaten een tweemaal zo grote kans hebben om gepubliceerd te worden dan negatieve<sup>3,8</sup> Overigens bedoelen wij met 'positieve resultaten' dat het nieuwe middel beter zou zijn dan het oude middel of het placebo en met 'negatieve resultaten' dat er geen statistisch significant verschil gevonden werd tussen de onderzoeksgroepen

#### WAT ZIJN DE OORZAKEN VAN PUBLIKATIEBIAS?

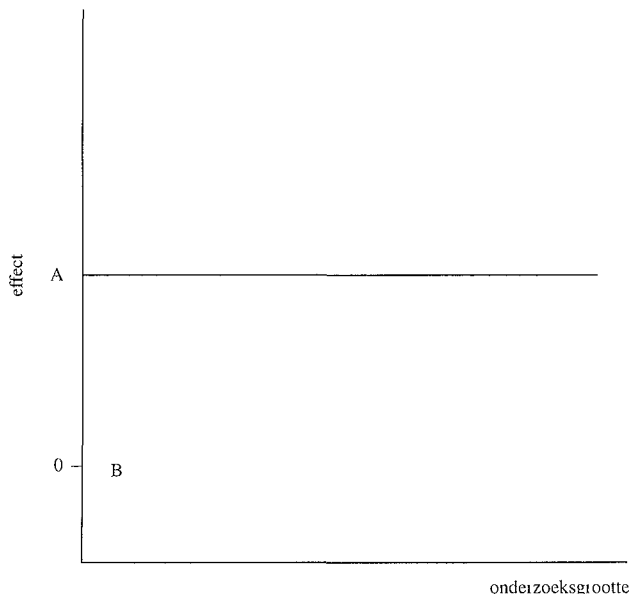
Hoewel vaak wordt gesuggereerd dat referenten en redacties een grote rol spelen bij het ontstaan van publicatiebias door het niet accepteren van onderzoeken met negatieve resultaten,<sup>4</sup> blijkt het niet aanbieden van onderzoeken met negatieve resultaten de belangrijkste factor te zijn<sup>1,3,8,15</sup> Onderzoeken met positieve resultaten zouden 3 maal zo vaak voor publicatie aangeboden worden en 2 maal zo vaak gepubliceerd, vaker in tijdschriften met een grote 'impact factor', en een groter aantal publicaties en presentaties op gang brengen dan onderzoeken met negatieve resultaten<sup>8</sup> De meeste manuscripten die aangeboden worden voor publicatie worden echter uiteindelijk gepubliceerd<sup>1,16</sup> Wanneer onderzoekers vaker negatieve resultaten aan tijdschriften zouden aanbieden, zou publicatiebias dus wellicht kunnen verminderen Publicatiebias zou het grootste zijn voor onderzoeken met kleine aantallen patiënten<sup>10,17</sup>

Ook het verstrekken van subsidie kan invloed hebben op de kans op een publicatie Van intern of niet-gesubsidieerd onderzoek bleef 39% ongepubliceerd, ten opzichte van 17% van extern gesubsidieerd onderzoek<sup>3</sup> Nieuwe therapieën worden vaker verkozen wanneer de farmaceutische industrie het onderzoek subsidieert dan wanneer het onderzoek op een andere manier is gesubsidieerd (89 versus 61%)<sup>18</sup> Dit laatste vindt zijn oorzaak in een geringe bereidheid tot risicodragend onderzoek bij

commerciële opdrachtgevers, alsmede in zogenoemde 'marketing trials' ondezoek dat niet zozeer uit wetenschappelijke motieven wordt uitgevoerd, maar om mensen te laten wennen aan een nieuw middel

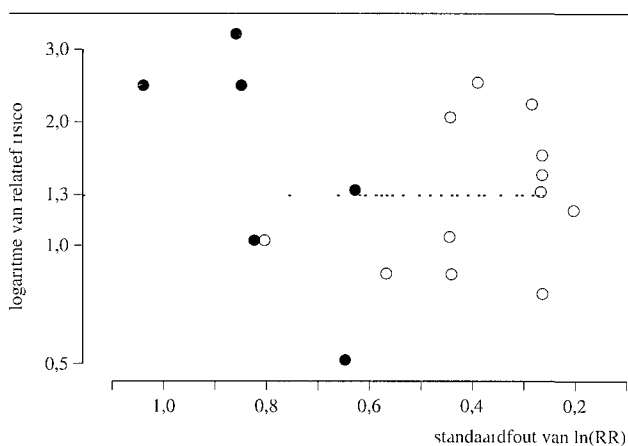
#### OPSPORING VAN PUBLIKATIEBIAS MET BEHULP VAN DE FUIKGRAFIEK

Een methode om te zien of sprake is van publicatiebias op een bepaald gebied is de fuikgrafiek (Engels 'funnel plot') Wanneer in een aantal onderzoeken precies hetzelfde wordt onderzocht, zal louter door toeval rondom het werkelijke effect een spreiding ontstaan Dit toevalselement, en dus de spreiding, is kleiner bij grote dan bij kleine onderzoeken Wanneer men in een grafiek een maat voor spreiding (bijvoorbeeld de onderzoeksgrootte of 1/standaarddeviatie) uitzet tegen de maat voor effect (bijvoorbeeld de sterftereductie of de gemiddelde bloeddrukverlaging), krijgt deze in het ideale geval de vorm van een fuik Kleine onderzoeken hebben de meeste spreiding en geven dus meer extreme resultaten, hetzij negatief, hetzij positief Wanneer er sprake is van publicatiebias zullen de sterk negatieve resultaten niet gepubliceerd worden Sterk negatieve resultaten zullen zeker vaak ongepubliceerd blijven wanneer de resultaten absurd zijn, bijvoorbeeld 'passief roken beschermt tegen longkanker', of oninteressant, bijvoorbeeld 'aspirine geneest leukemie niet' Er zal een gat in de fuik ontstaan op de plaats waar het effect ongeloofwaardig of oninteressant is (figuur 1)<sup>19</sup> In een overzicht betreffende onderzoeken naar passief roken



FIGUUR 1 Ideale fuikgrafiek van verwachte spreiding van onderzoeksresultaten naar onderzoeksgrootte De onderzoeken vormen een puntenwolk die door de stippellijnen wordt begrensd Het horizontale niveau A geeft een werkelijk positief effect aan, het niveau 0 houdt in geen effect, een 'gat' ter plaatse van B in de puntenwolk ontstaat als er sprake is van publicatiebias (met toestemming overgenomen)<sup>21</sup>





FIGUUR 2. Fuikgrafiek van het relatief risico (op een logaritmische schaal) ten opzichte van de standaardfout van  $\ln(RR)$  voor mannen (●) en vrouwen (○) in een review van 13 onderzoeken naar passief roken en longkanker.<sup>20,21</sup> De gestippelde lijn komt overeen met een effect van passief roken van 1,30 (met toestemming overgenomen).<sup>21</sup>

en longkanker werd met behulp van deze fuikgrafiek publikatiebias aannemelijk gemaakt (figuur 2).<sup>20,21</sup>

#### CORRECTIE VAN PUBLIKATIEBIAS

Er zijn verschillende statistische methoden ontwikkeld waarmee publikatiebias gecorrigeerd zou kunnen worden.<sup>4,22,25</sup> Een bezwaar is echter dat altijd bepaalde aannamen gemaakt moeten worden over de ontbrekende gegevens die per definitie niet geverifieerd kunnen worden.

Behalve correctiemethoden zijn er ook manieren beschreven waarmee publikatiebias voorkómen zou kunnen worden. Het voorstel een artikel alleen op Inleiding en Methoden te beoordelen, of reeds vóór aanvang van een onderzoek protocollen te beoordelen, lost het 'bureaulaprobleem' ('file drawer problem') – niet-significante resultaten blijven in de lade van de onderzoeker liggen – niet op.<sup>10,26,28</sup> Het voorstel gaat bovendien voorbij aan het gegeven dat tijdschriftredacties onderling wedijveren om de meest nieuwwaardige artikelen, waarbij men minstens even vaak naar de citatie-index kijkt als onderzoekers. Vandaar het voorstel om van onderzoeken met negatieve resultaten alleen de titels in tijdschriften te vermelden.<sup>29</sup>

De meest directe manier om het probleem van selectieve publikatie te omzeilen is echter om informatie te verzamelen van alle onderzoeken, zowel gepubliceerde als ongepubliceerde. Ongepubliceerde onderzoeken zouden achteraf opgespoord kunnen worden, maar dit blijkt in de praktijk niet goed mogelijk te zijn.<sup>30</sup> Bovendien zijn sommigen van mening dat de kwaliteit van gepubliceerde onderzoeken groter is dan die van ongepubliceerde.<sup>31-33</sup>

Het vooraf registreren van onderzoeken zou een betere oplossing voor publikatiebias zijn.<sup>7,14,29</sup> Voorbeelden van registraties zijn de 'Oxford database of perinatal trials',<sup>34</sup> de 'Early Breast Cancer Trialists Collaboration

Group' en het 'Cochrane centre'. Altman en Chinn zijn echter van mening dat voor het merendeel van medische onderzoeken registratie vooraf niet haalbaar is.<sup>35,36</sup> Misschien wordt veel onderzoek pas 'doorgezet' als het positief is ...

#### WAT ZIJN DE GEVOLGEN VAN PUBLIKATIEBIAS?

In de tabel wordt aangegeven hoeveel onderzoeken een statistisch significant resultaat zullen hebben bij bepaalde aannamen ten aanzien van het onderscheidingsvermogen, de onbetrouwbaarheidsdrempel en de a priori-kans dat de alternatieve hypothese ( $H_1$ ) juist is.

Wanneer er in het geheel geen publikatiebias is (alle onderzoeken worden gepubliceerd), in de onderzoeken een significantiedrempel van 5% wordt gebruikt en de geformuleerde nulhypothese ( $H_0$ ) waar is ('de nieuwe therapie is niet beter'), zal 5% van de onderzoeken toch een statistisch significant resultaat laten zien (in de tabel: 45/900) en wel een fout-positief resultaat (type I-fout: de alternatieve hypothese ( $H_1$ ) wordt ten onrechte aanvaard: 'de nieuwe therapie is beter'). De verhouding van positieve en negatieve gepubliceerde onderzoeken (hier: 45/855) geeft zodoende een middel om te kiezen voor  $H_1$  dan wel voor  $H_0$ . In het extreme voorbeeld dat publikatiebias absoluut is en alle alternatieve hypothesen onjuist zijn, zal toch 5% van de onderzoeken een positieve uitslag geven; alleen deze 5% fout-positieve onderzoeken verschijnen door de bias in tijdschriften, terwijl de 95% zonder significante resultaten in de bureaulade van de onderzoeker blijven liggen.<sup>28</sup>

Als  $H_1$  waar is ('de nieuwe therapie is beter') en het onderscheidingsvermogen ('power') om een statistisch significant verschil te vinden 80% bedraagt, zal, wanneer alle onderzoeken gepubliceerd worden, 80% (80/100; zie de tabel) van deze statistisch significant uitvallen. De verhouding tussen positieve en negatieve onderzoeken (hier: 80/20) helpt ons ook nu weer om een keuze voor  $H_1$  of  $H_0$  te maken.

Wanneer alleen positieve onderzoeken gepubliceerd worden, kunnen we geen keuze meer maken tussen  $H_1$  en  $H_0$  op grond van de verhouding van het aantal positieve en het aantal negatieve onderzoeken; het is

Het aantal gepubliceerde onderzoeken met significante of niet-significante positieve of negatieve bevindingen ten aanzien van een bepaalde therapie, wanneer er geen publikatiebias zou bestaan<sup>4</sup>

gevonden waar de van p	aantal publikaties in de situatie		
	$H_1 = \text{waar}$	$H_0 = \text{waar}$	totaal
$\leq 0,05$	80	45	125
$> 0,05$	20	855	875
	100	900	1000

p = overschrijdingskans,  $H_0$  = nulhypothese 'de therapie is even goed als placebo',  $H_1$  = alternatieve hypothese 'de therapie is beter dan placebo'.

<sup>4</sup> Aannames  $\beta$  (de kans op een type II-fout) = 0,20; onderscheidingsvermogen ( $= 1 - \beta$ ) = 0,80;  $\alpha$  (betrouwbaarheidsdrempel) = 0,05; de a priori-kans voor de hypothese  $H_1$  is in werkelijkheid 0,1 (100/1000)

immer niet meer te zien wat de werkelijke meerderheid is, zowel wanneer  $H_0$  als wanneer  $H_1$  juist is, tonen de gepubliceerde onderzoeken positieve statistisch significante resultaten aan. Het gevolg hiervan is dat er te vaak voor  $H_1$  wordt gekozen (hier 80/125). Bij een onbetrouwbaarheidsdrempel ( $\alpha$ ) van 0,05 zal 5% (45/900) van de onderzoeken waarin in feite  $H_0$  waar is, positief over de therapie zijn. Indien alleen statistisch significante resultaten gepubliceerd worden, zal het aantal positieve onderzoeken als  $H_0$  juist is 100% (45/45) bedragen (er is dan eigenlijk geen verschil tussen behandeling en placebo). Een van de gevolgen van publicatiebias is dus dat het aantal onterecht positieve onderzoeken als  $H_0$  waar is, verhoudingsgewijs toeneemt (zie de tabel)<sup>10</sup>

Of er nu wel of geen sprake is van publicatiebias, het valt te verwachten dat het aandeel van onderzoeken met statistisch significante resultaten groter is dan 5%. Een type I-fout van 5% wil zeggen dat in 5% van de gevallen wanneer er geen verschil tussen twee therapieën bestaat, er toch een significant verschil gevonden wordt. In extremo houdt dit in dat wanneer uitsluitend onderzoek verricht werd naar zinloze therapie, in 5% van de gevallen toch significant resultaten gevonden worden. Dit verklaart bijvoorbeeld dat een onderzoek naar homeopathie wel eens positief kan uitvallen. Vanzelfsprekend is in werkelijkheid regelmatig de alternatieve hypothese juist en dit zal zelfs eerder regel dan uitzondering zijn. In ons voorbeeld waarbij in 10% van alle onderzoeken  $H_1$  waar is, is 12,5% (125/1000) van alle resultaten significant. Indien 50% van de alternatieve hypothesen waar zou zijn, wordt 42,5% (80% van 500 = 400 terecht positief + 5% van 500 onterecht positief) van alle resultaten significant. Kortom, het aantal significante resultaten (terecht en onterecht) hangt dus van een aantal factoren af: de onbetrouwbaarheidsdrempel (significantieniveau, type I-fout,  $\alpha$ ), het onderscheidingsvermogen ( $1 -$  type II-fout,  $1 - \beta$ ), maar vooral van de voorafkans (a priori-kans) op  $H_1$ .

Doordat onderzoekers ten onrechte de nadruk leggen op significante verschillen en weinig aandacht schenken aan niet-significante verschillen, kan publicatiebias verhoogd worden. Door het onderappoorten van negatieve onderzoeken zullen goed uitgevoerde onderzoeken onnodig herhaald worden.<sup>8</sup> Verder kan publicatiebias een probleem zijn bij medische besluitkunde en kosteneffectiviteitsanalyses: de literatuur is door de bias niet juist en de berekende kansen zullen niet betrouwbaar zijn.<sup>37</sup>

Het belangrijkste is natuurlijk dat door publicatiebias de effectiviteit van een behandeling te positief beoordeeld zou kunnen worden.<sup>35</sup> Doordat kleine onderzoeken met kleine, niet-significante effecten niet gepubliceerd worden, wordt de grootte van het effect te positief ingeschat. Aangezien de richting van het effect doorgaans wel juist is, zal zelden een tegengestelde conclusie worden getrokken.

Sommigen zijn van mening dat onderzoeken met een gering onderscheidingsvermogen niet gepubliceerd dienen te worden.<sup>10,17,35</sup> Wanneer echter gebruik wordt gemaakt van betrouwbaarheidsintervallen, kunnen on-

derzoekingen met kleine aantallen toch zeer informatief zijn.<sup>33</sup>

#### PUBLIKATIEBIAS HOEFT GEEN PRAKTISCH PROBLEEM OP TE LEVEREN

Hocwel publicatiebias tot gevolg kan hebben dat de effectiviteit van een bepaalde behandeling niet juist wordt beoordeeld, hoeft dit voor de medische praktijk lang niet altijd problemen op te leveren. Bij het vergelijken van de effectiviteit van twee behandelingen met behulp van statistische toetsen kunnen er 3 soorten fouten optreden. Een type I-fout houdt in dat het nieuwe middel, dat eigenlijk geen verbetering inhoudt ten opzichte van de gangbare therapie, toch verkozen wordt. Dit heeft waarschijnlijk financiële, maar geen medische nadelen. Een type II fout betreft de situatie dat het nieuwe middel beter is dan de gebruikelijke therapie en men hieraan voorbijgaat omdat het gevonden verschil niet significant was. Meestal wordt toch enig effect gevonden, wat leidt tot herhaling van onderzoek. Dat betekent dat de geneeskunst iets langzamer vooruitgang boekt dan wellicht mogelijk was. De patient wordt een vooruitgang ontzegd, maar is niet slechter af dan de patient die een jaar eerder ziek werd, beiden krijgen de gangbare therapie.

Wanneer het nieuwe middel slechter is dan de gangbare therapie en toch wordt verkozen, betekent dit dat de patient de (superieure) gangbare therapie onthouden wordt en hij slechter af is dan zijn collega-patient van een jaar eerder. Dit wordt wel de type III-fout genoemd.<sup>40</sup>

De situaties bij een type I- en II-fout zijn niet ideaal, maar lijken ook niet dramatisch voor de patient. De situatie bij een type III fout zal men natuurlijk wel koste wat het kost willen vermijden. Maar is er veel kans op deze situatie?

De type I-fout (het gelijkwaardige nieuwe middel wordt verkozen) zal door publicatiebias kunnen optreden. De type II-fout (het betere middel wordt niet verkozen) zal niet optreden ten gevolge van publicatiebias - integendeel. Wel is denkbaar dat deze fout ontstaat door publicatie van kleine onderzoeken zonder duidelijk resultaat.

Het is nauwelijks voorstelbaar dat door publicatiebias type III-fouten zouden optreden, dus dat een nieuw inferieur middel boven de gangbare therapie wordt verkozen (ook in een klein onderzoek zal het zelden voorkomen dat een duidelijk positief en significant effect gevonden wordt van een inferieure therapie). De medicus practicus kan dit risico nog verkleinen door niet op basis van een of luttele publicaties zijn beleid te wijzigen, maar *engszins* de kat uit de boom te kijken.

Publicatiebias kan dus het beeld omtrent het effect van een therapie te optimistisch beïnvloeden, maar het is niet waarschijnlijk dat dit belangrijke negatieve gevolgen heeft voor de patient.

#### CONCLUSIE

Positieve resultaten van onderzoek worden vaker voor publicatie aangeboden en gepubliceerd dan negatieve resultaten. Hierdoor ontstaat een systematisch verschil

tussen gepubliceerde en ongepubliceerde onderzoeken.

Bij het ontstaan van publikatiebias spelen onderzoekers in tegenstelling tot referenten en redacties van tijdschriften een grote rol. Tot op zekere hoogte bestaat er een plicht om te publiceren, zowel van positieve als van negatieve resultaten. Bij nieuwe belangwekkende bevindingen is het van belang deze gematigd naar voren te brengen.<sup>40-41</sup> Als men een dergelijke wijze van publiceren door oudere onderzoekers aan nieuwe onderzoekers kan laten bijbrengen, zou publikatiebias teruggedrongen kunnen worden.

Hoewel de medicus practicus zich dient bewust te zijn van het bestaan van publikatiebias, moet hij bedenken dat het onaannemelijk is dat het voor de patient belangrijk negatieve gevolgen zal hebben. Het is namelijk zeer onwaarschijnlijk dat de enige fout die dramatisch zal zijn voor de patient, het verkiezen van een inferieur nieuw middel boven de gangbare therapie, door publikatiebias zal optreden.

Kortom: publikatiebias is zeker een probleem voor de professionele metanalist, maar wat minder voor de medicus practicus.

#### LITERATUUR

- Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith JI H Publication bias and clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1987, 8: 343-53
- Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990, 263: 1385-9
- Dickersin K, Min Y, Meiert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992, 267: 374-8
- Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting data. *J R Statist Soc A* 1988, 151: 419-63
- Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989, 81: 107-15
- Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA* 1990, 263: 1392-5
- Easterbrook P. Reducing publication bias. *Br Med J* 1987, 295: 1347
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991, 337: 867-72
- Simes RJ. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med* 1987, 6: 11-29
- Newcombe RG. Towards a reduction in publication bias. *Br Med J* 1987, 295: 656-9
- Rennie D, Flanagan A. Publication bias: the hope over experience. *JAMA* 1992, 267: 411-2
- Simon R. Discussion of the paper by Begg and Berlin. *J R Statist Soc A* 1988, 151: 459
- Ravnskov K. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *Br Med J* 1992, 305: 15-9
- Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1529-41
- Chalmers TC, Levin H, Sacks HS, Reitman D, Bernier J, Nagalingam R. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. I. Control of bias and comparison with large co-operative trials. *Stat Med* 1987, 6: 315-25
- Chew FS. Fate of manuscripts rejected for publication in the *AJR*. *AJR* 1991, 156: 627-32
- Pocock SJ. *Clinical trials: A practical approach*. Chichester: Wiley, 1988
- Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986, 1: 155-8
- Light RJ, Pillemer DB. *Summing up: The science of reviewing research*. Cambridge, Mass: University Press, 1984
- Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J* 1986, 293: 1217-22
- Vandenbroucke JP. Passive smoking and lung cancer: a publication bias? *Br Med J* 1988, 296: 391-2
- Rosenthal R. Combining results of independent studies. *Psychol Bull* 1978, 85: 185-93
- Iyengar S, Greenhouse JB. Selection model and the file drawer problem. *Stat Sci* 1988, 3: 109-35
- Berlin JA, Begg CB, Louis TA. An assessment of publication bias using a sample of published clinical trials. *J Am Statist Ass* 1989, 84: 381-92
- Sugita M, Kanamori M, Izuno T, Miyakawa M. Estimating a summarized odds ratio whilst eliminating publication bias in meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 1992, 22: 354-8
- Kochan MS. The peer review of manuscripts in need for improvement. *J Chronic Dis* 1986, 39: 147-9
- Charney M. Publication bias. *Lancet* 1991, 337: 1102
- Rosenthal R. The 'file drawer problem' and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979, 80: 638-41
- Maxwell C. Clinical trials review and the journal of negative results. *Br J Clin Pharmacol* 1981, 1: 15-8
- Hetherington J, Dickersin K, Chalmers I, Meiert CL. Retrospective and prospective identification of unpublished controlled trials: lessons from a survey of obstetricians and pediatricians. *Pediatrics* 1989, 84: 374-80
- Reiman AS. News reports of medical meetings: how reliable are abstracts. *N Engl J Med* 1980, 303: 277-8
- Angell M. Negative studies. *N Engl J Med* 1989, 321: 464-6
- Bailar JC. Discussion of the paper by Begg and Berlin. *J R Statist Soc A* 1988, 151: 451
- Chalmers I, Hetherington J, Newdick M, et al. The Oxford database of perinatal trials: developing a register of published reports of controlled trials. *Controlled Clin Trials* 1986, 7: 306-24
- Altman DG. Discussion of the paper by Begg and Berlin. *J R Statist Soc A* 1988, 151: 447
- Chinn S. Discussion of the paper by Begg and Berlin. *J R Statist Soc A* 1988, 151: 449
- Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision analysis*. Philadelphia: Saunders, 1980
- Hedges LV. Estimation of effect size under nonrandom sampling: the effects of censoring studies yielding statistically significant mean differences. *J Educ Statist* 1984, 9: 61-85
- Powell-Tuck J, MacRae KP, Healy MJR, Lennard-Jones JE, Parkins RA. A defence of the small clinical trial: evaluation of three gastroenterological studies. *Br Med J* 1988, 292: 599-602
- Thorogood M, Cowen P, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young women. *Lancet* 1992, 340: 1067-8
- Editorial. Psychotropic drugs and myocardial infarction: course for or caused by panic? *Lancet* 1992, 340: 1069

Aanvaard op 16 augustus 1993