

Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης στις έρευνες για αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά και η αντιμετώπισή του

**Δημήτρης Μαυρίδης, Ορέστης Ευθυμίου, Stefan Leucht,
Γεωργία Σαλαντη**

**Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων**

**5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Φόρουμ Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Ιατρικής
21-23 Νοεμβρίου 2014
Θεσσαλονίκη**

European Research Council (IMMA, grant 260559)

Τι είναι το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης

- Αναφέρεται στη συστηματική επιλογή μελετών προς δημοσίευση ανάλογα με το αποτέλεσμα
- Συνήθως μελέτες με 'θετικά' αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα δημοσίευσης
- Μικρές μελέτες με 'αρνητικά' αποτελέσματα έχουν μικρότερη πιθανότητα δημοσίευσης (small study effect)

Σύγκριση δημοσιευμένων σε ιατρικά περιοδικά και εγγεγραμμένων στην FDA μελετών



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME | ARTICLES & MULTIMEDIA ▼ | ISSUES ▼ | SPECIALTIES & TOPICS ▼ | FOR AUTHORS ▼ | CME ▶

SPECIAL ARTICLE

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

N Engl J Med 2008; 358:252-260 | January 17, 2008 | DOI: 10.1056/NEJMsa085779

Share:

Abstract | Article | References | Citing Articles (535) | Letters

BACKGROUND

Evidence-based medicine is valuable to the extent that the evidence base is complete and unbiased. Selective publication of clinical trials — and the outcomes within those trials — can lead to unrealistic estimates of drug effectiveness and alter the apparent risk–benefit ratio.

[Full Text of Background...](#)

METHODS

We obtained reviews from the Food and Drug Administration (FDA) for studies of 12 antidepressant agents involving 12,564 patients. We conducted a systematic literature search to identify matching publications. For trials that were reported in the literature, we compared the published outcomes with the FDA outcomes. We also compared the effect size derived from the published reports with the effect size derived from the entire FDA data set.

[Full Text of Methods...](#)

RESULTS

Among 74 FDA-registered studies, 31%, accounting for 3449 study participants, were not published. Whether and how the studies were published were associated with the study outcome. A total of 37 studies viewed by the FDA as having positive results were published; 1 study viewed as positive was not published. Studies viewed by the FDA as having negative or questionable results were, with 3 exceptions, either not published (22 studies) or published in a way that, in our opinion, conveyed a positive outcome (11 studies). According to the published literature, it appeared that 94% of the trials conducted were positive. By contrast, the FDA analysis showed that 51% were positive. Separate meta-analyses of the FDA and journal data sets showed that the increase in effect size ranged from 11 to 69% for individual drugs and was 32% overall.

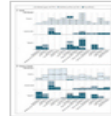
MEDIA IN THIS ARTICLE

FIGURE 1



Effect of FDA Regulatory Decisions on Publication.

FIGURE 2



Publication Status and FDA Regulatory Decision by Study and by Drug.

ARTICLE ACTIVITY

535 articles have cited this article.

- Έκβαση: Κατάθλιψη μετρημένη σε κάποια τυποποιημένη κλίμακα
- **73 μελέτες** στην FDA (από το 1997 έως το 2004) που συγκρίνουν κάποιο αντικαταθλιπτικό με placebo. 12 αντικαταθλιπτικά συνολικά
- **50 μελέτες** δημοσιεύτηκαν σε ιατρικά περιοδικά
- Από τις **38 μελέτες** με ‘θετικά’ αποτελέσματα, μόνο **μια** δε δημοσιεύτηκε
- Από τις **35** που είχαν αρνητικά αποτελέσματα μόνο **3** δημοσιεύτηκαν ενώ άλλες **10** δημοσιεύτηκαν με **διαφορετικά(θετικά)** αποτελέσματα

clinicaltrials.gov

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. [Learn more about clinical studies](#) and [about this site](#), including relevant [history](#), [policies](#), and [laws](#).

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

ClinicalTrials.gov currently lists **163,764 studies** with locations in all 50 states and in **185 countries**.

Text Size ▾

Search for Studies

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)
[See Studies on a Map](#)

Search Help

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

Locations of Recruiting Studies



Total N = 32,496 studies
Data as of March 25, 2014

- [See more trends, charts, and maps](#)

Learn More

- [ClinicalTrials.gov Online Training](#)
- [Glossary of common site terms](#)

[For the Press](#)

[Using our RSS Feeds](#)

For Patients & Families

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more...](#)

For Researchers

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more...](#)

For Study Record Managers

- [Why register?](#)
- [How to register study records](#)
- [FDAAA 801 Requirements](#)
- [Learn more...](#)

[HOME](#)

[RSS FEEDS](#)

[SITE MAP](#)

[TERMS AND CONDITIONS](#)

[DISCLAIMER](#)

[CONTACT NLM HELP DESK](#)

Trial Registries

- Η υποχρεωτική καταγραφή ξεκίνησε το 2008, πολλές μελέτες έχουν γίνει νωρίτερα
- Περισσότερες από τις μισές μελέτες δε δίνουν τα αποτελέσματα ύστερα από ένα χρόνο από την καταγραφή τους, το ποσοστό πέφτει στο 20% στα 3 χρόνια
- Το 52% των μελετών καταγράφηκε αφού είχε γίνει επιλογή των συμμετεχόντων και η καταγραφή πιθανόν να επηρεάστηκε από τα αποτελέσματα
- Λιγότερο από το ένα τρίτο των ιατρικών περιοδικών απαιτούν ή ενθαρρύνουν την καταγραφή των μελετών

alltrials.net

+ AllTrials

All Trials Registered | All Results Reported

Περίπου οι μισές από τις μελέτες που γίνονται δεν δημοσιεύονται
με αποτέλεσμα να η λήψη αποφάσεων τελικώς να είναι
διαστρεβλωμένη ή μελέτες να επαναλαμβάνονται και να
πειραματιζόμαστε με ανθρώπους χωρίς να χρειάζεται!

ALL RESULTS REPORTED

Sign the petition 

Donate to the campaign 

It's time all clinical trial results are reported. Patients, researchers, pharmacists, doctors and regulators everywhere will benefit from publication of clinical trial results. Wherever you are in the world please sign the petition:

Thousands of clinical trials have not reported their results; some have not even been registered.

Information on what was done and what was found in these trials could be lost

#alltrials

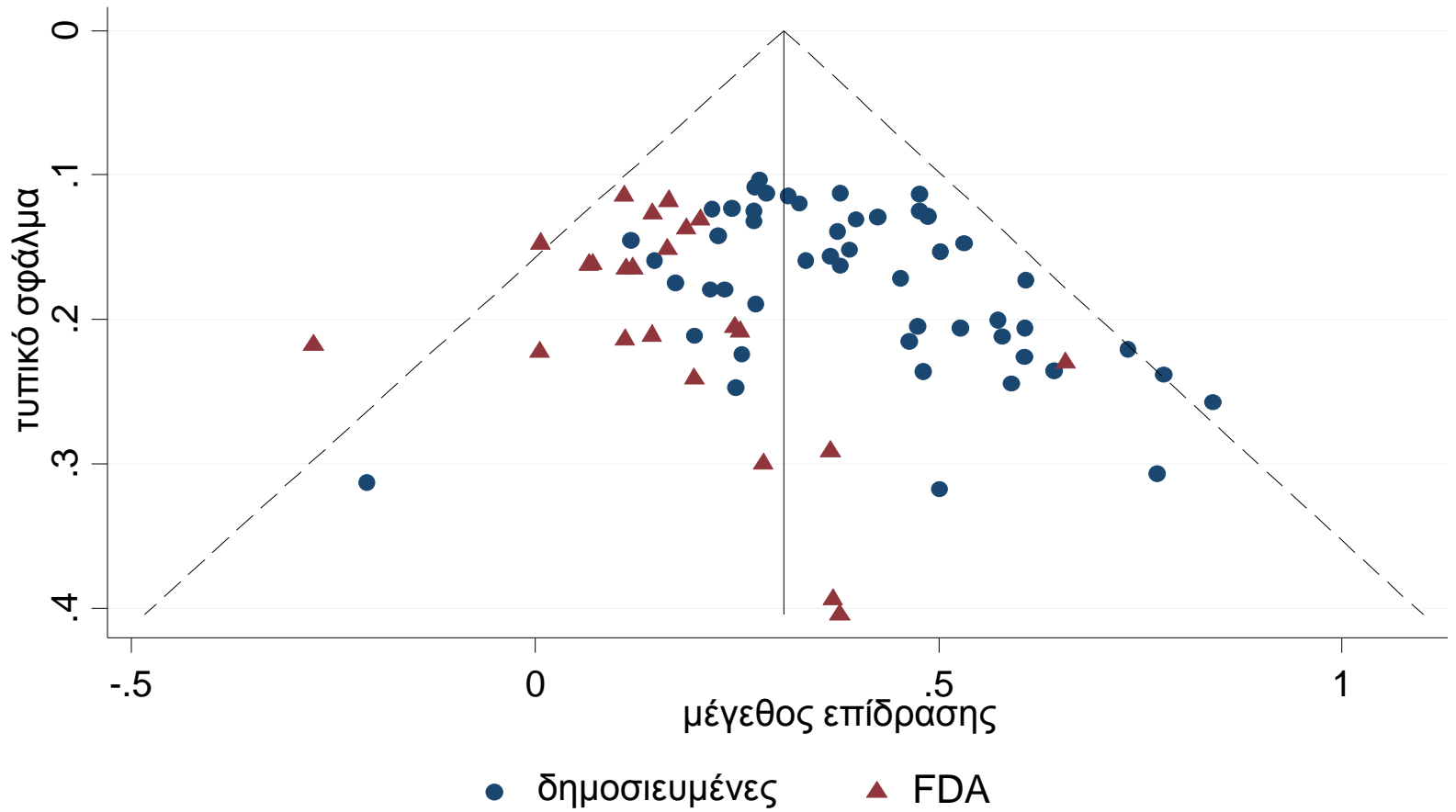


pharmagossip
@pharmagossip

5m

RT @senseaboutsci: #AllTrials campaign 4 clinical trials reporting goes global w/ @Cochranecollab in 120 countries! bit.ly/13uy1pE

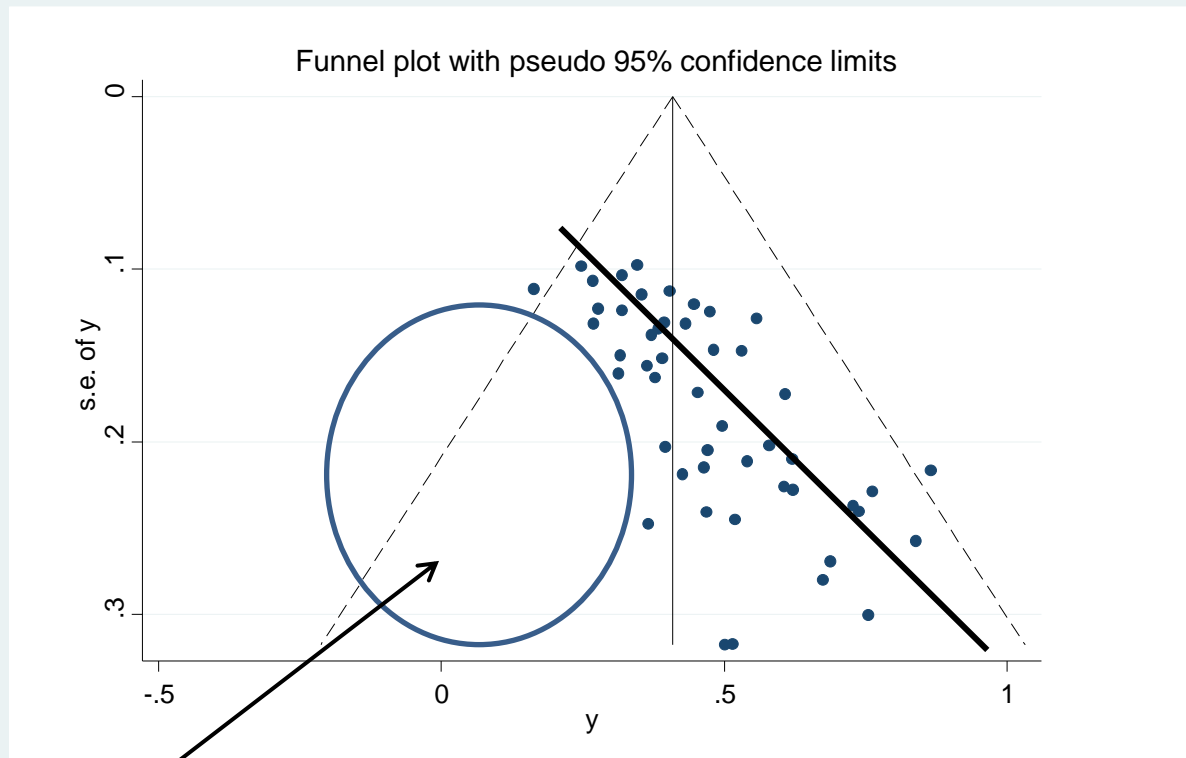
funnel plot



Στατιστικοί έλεγχοι για την ύπαρξη σχέσης μεταξύ του μεγέθους της μελέτης και του μεγέθους επίδρασης

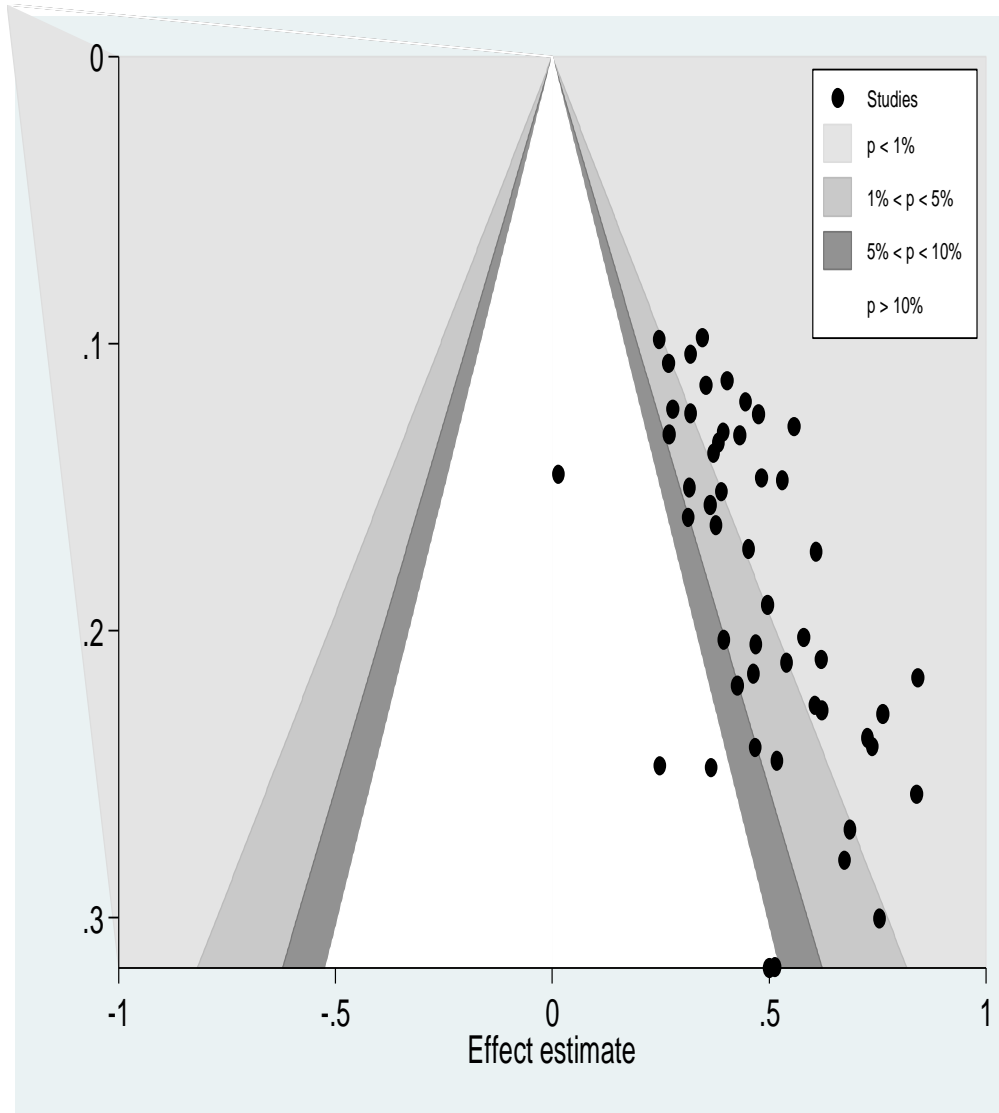
- H_0 : Το μέγεθος επίδρασης δε σχετίζεται με το μέγεθος της μελέτης
- Όπως και ο οπτικός έλεγχος των funnel plot, οι στατιστικοί έλεγχοι ανιχνεύουν την ύπαρξη small study effects
- Μπορεί μια θεραπεία να είναι αποτελεσματική σε βαριά αρρώστους και τέτοιου είδους ασθενείς είναι δύσκολο να βρεθούν και να συμπεριληφθούν σε μια μελέτη

Ασυμμετρία στο funnel plot δείχνει small-study effect



Δεν υπάρχουν μελέτες σε αυτή την περιοχή

contour enhanced funnel plot



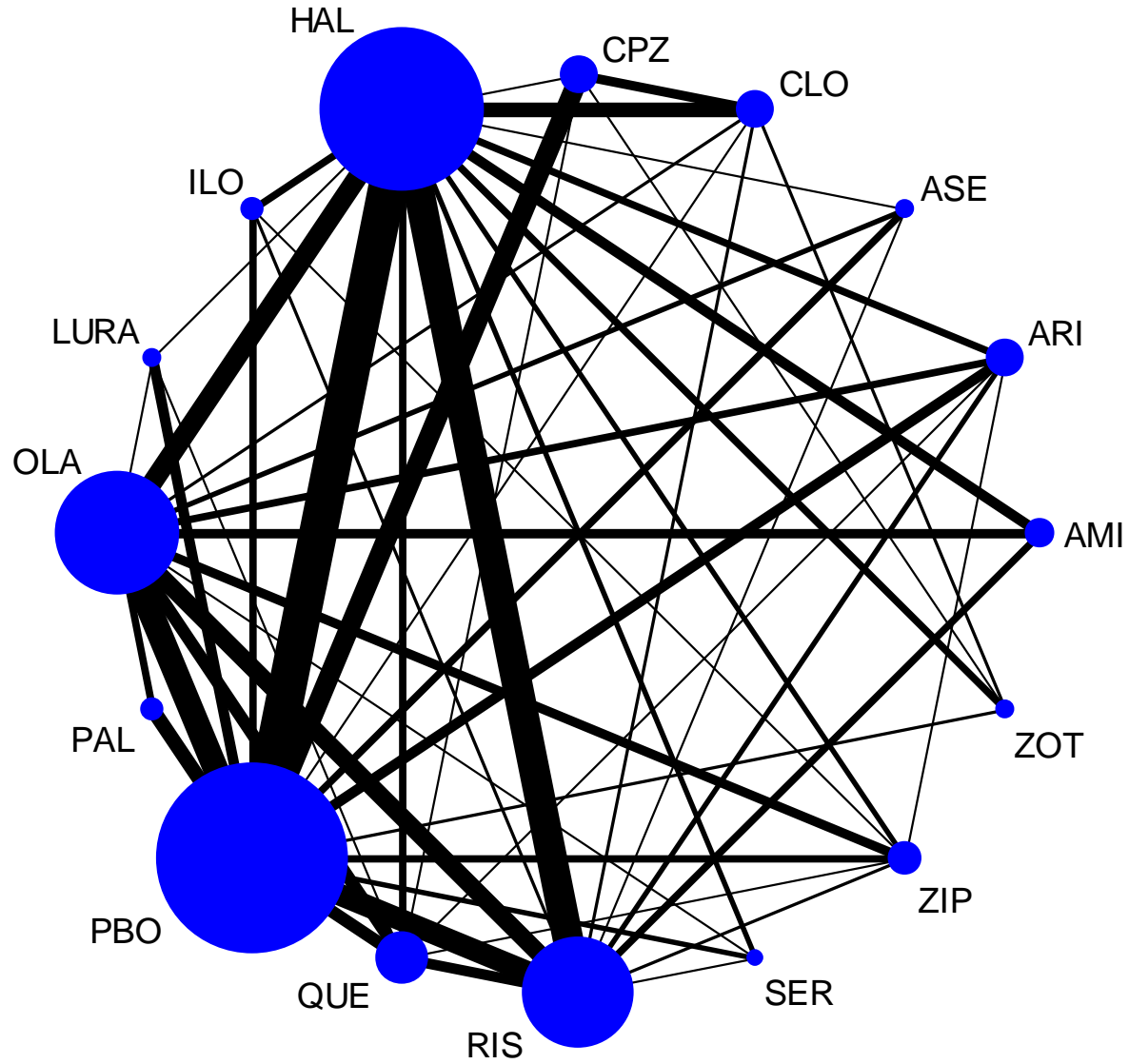
- Ξεχωρίζει αν η ασυμμετρία οφείλεται σε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης ή small study effects
- Περιοχές στατιστικής σημαντικότητας φανερώνονται με διαφορετικά χρώματα
- Αν υπάρχει ασυμμετρία και δεν υπάρχουν μελέτες με 'αρνητικά' αποτελέσματα (στην άσπρη περιοχή στο κέντρο του γραφήματος) τότε η ασυμμετρία είναι πιθανό να οφείλεται σε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης
- Υποκειμενική ερμηνεία, ενδέχεται η ετερογένεια να δίνει ψευδή εικόνα συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης

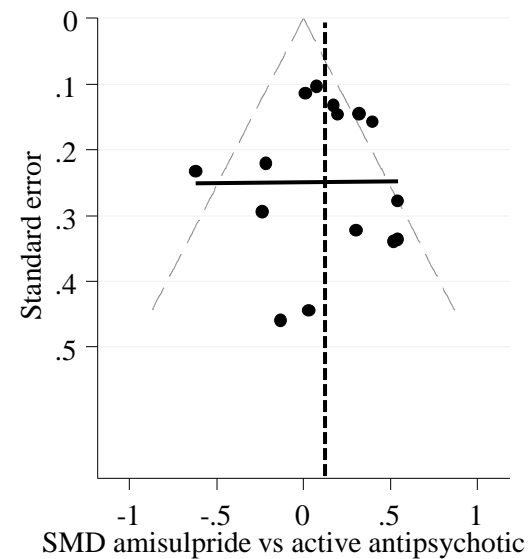
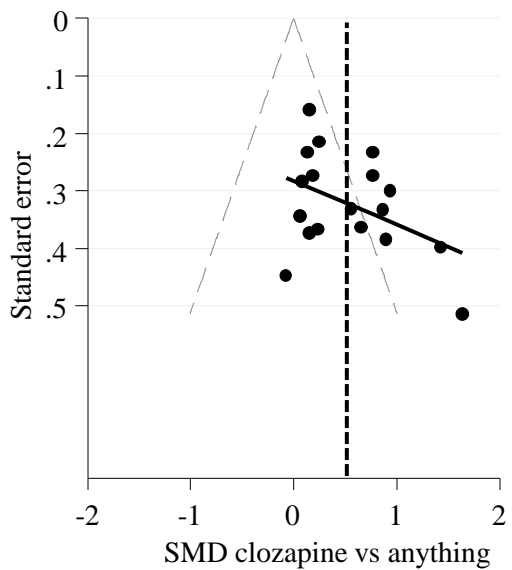
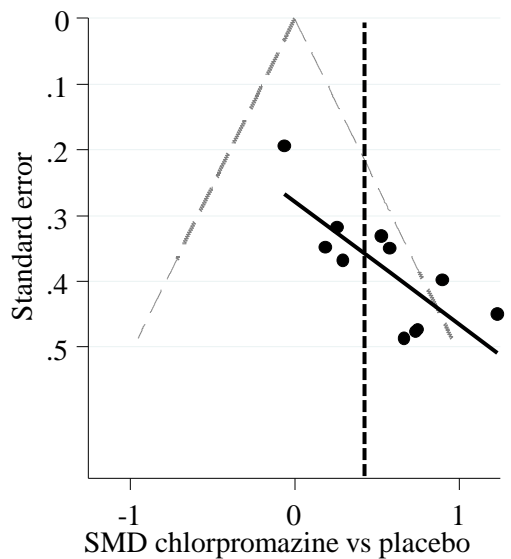
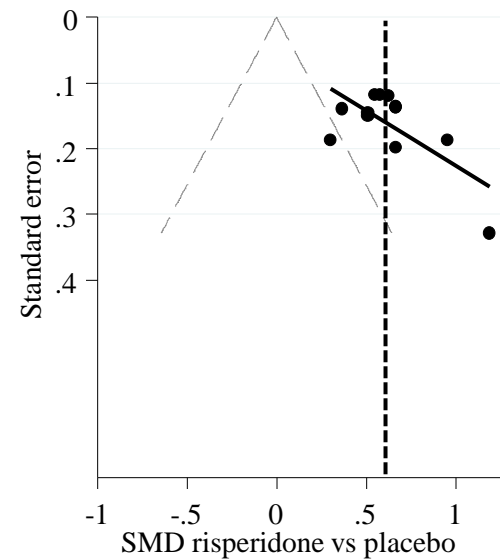
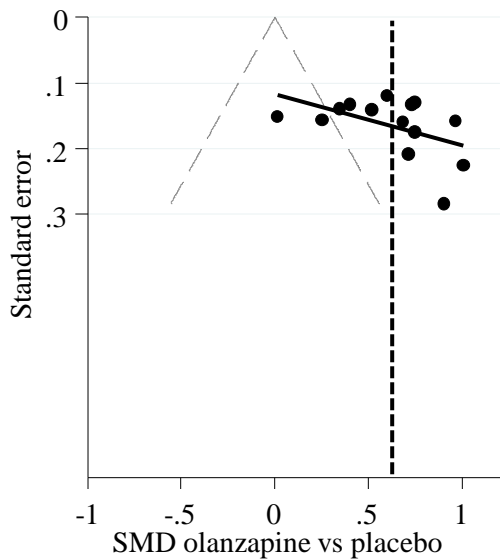
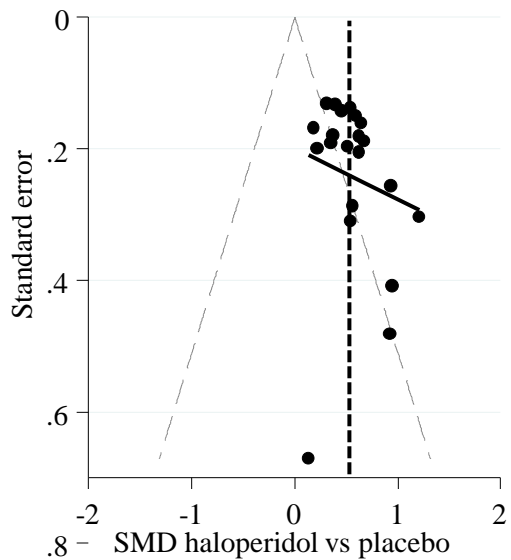
Selection models

- Μοντελοποιείται η σχέση μεταξύ της πιθανότητας δημοσίευσης και του μεγέθους επίδρασης
- Όπως και τα μοντέλα παλινδρόμησης μπορεί να μας δώσει διορθωμένες εκτιμήσεις για το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα
- Δυσνόητο, βασίζεται σε υποθέσεις για μελέτες που δεν παρατηρήθηκαν
- Χρησιμοποιείται σε αναλύσεις ευαισθησίας ή οι υποθέσεις ενημερώνονται από ειδικούς

Δίκτυο παρεμβάσεων στη Σχιζοφρένια

- Σύγκριση 15 αντιψυχωσικών και placebo στη Σχιζοφρένια
- Έκβαση: αποτελεσματικότητα μετρημένη από τη διαφορά του μέσου όρου στα συμπτώματα
- Η σύνθεση έγινε χρησιμοποιώντας SMD
- 167 μελέτες από τις οποίες 130 συνέκριναν 2 ομάδες (43 placebo-control)
- Η πλειοψηφία των μελετών με περισσότερες από 2 ομάδες περιλαμβάνουν το placebo (30 από τις 37)





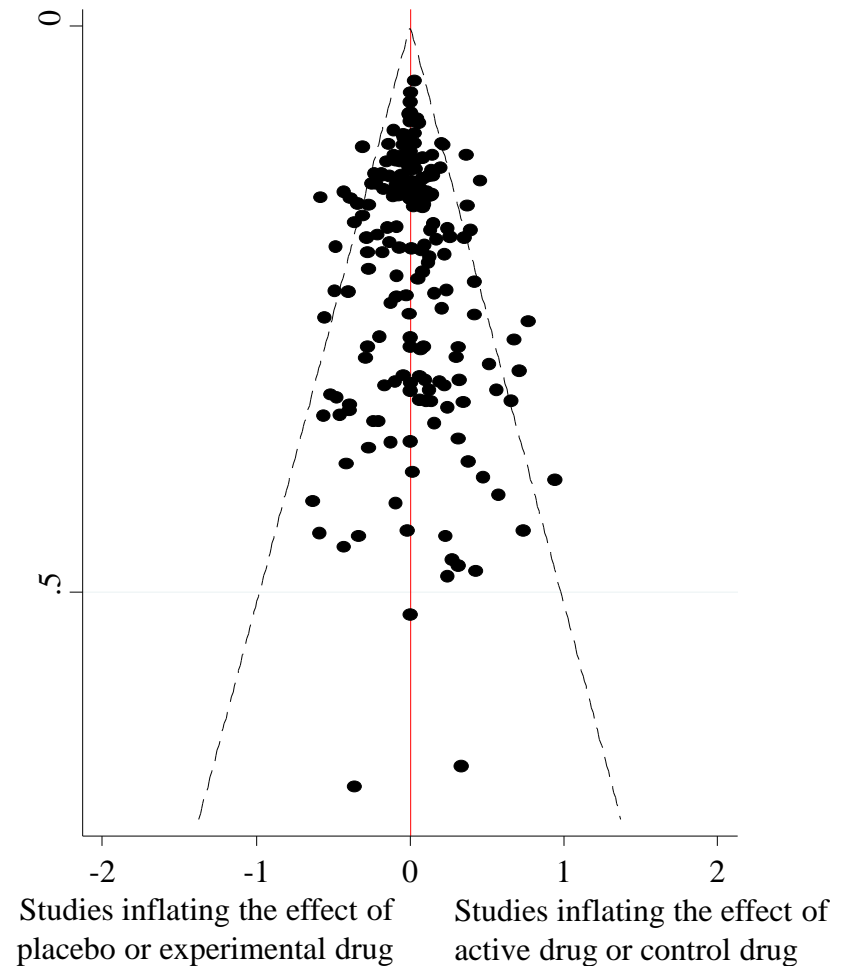
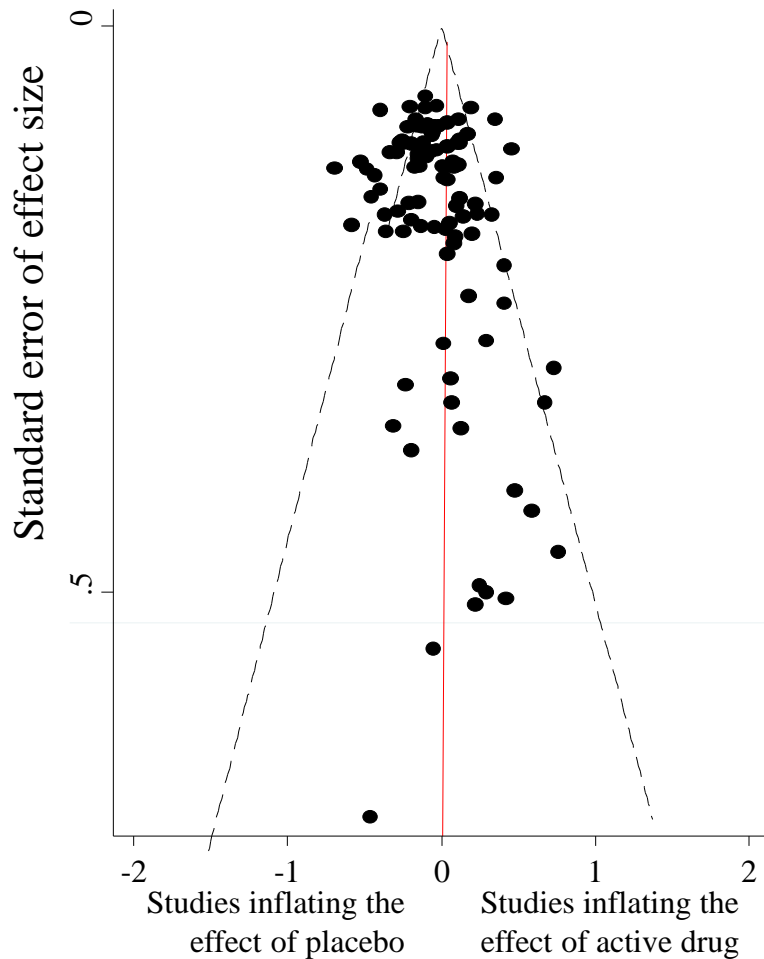
Ανίχνευση small study effect σε δίκτυο παρεμβάσεων

- Γενίκευση του funnel plot στην μετα-ανάλυση δικτύων
- Δεν υπάρχει μια αλλά $\binom{T}{2}$ συγκρίσεις όπου $T > 2$
- Πρέπει να αποφασίσουμε ποιά θεραπεία ενδέχεται να ωφεληθεί από τα small-study effects σε μια σύγκριση
- Σε μια μελέτη ευνοείται η πειραματική θεραπεία/ η καινούρια θεραπεία

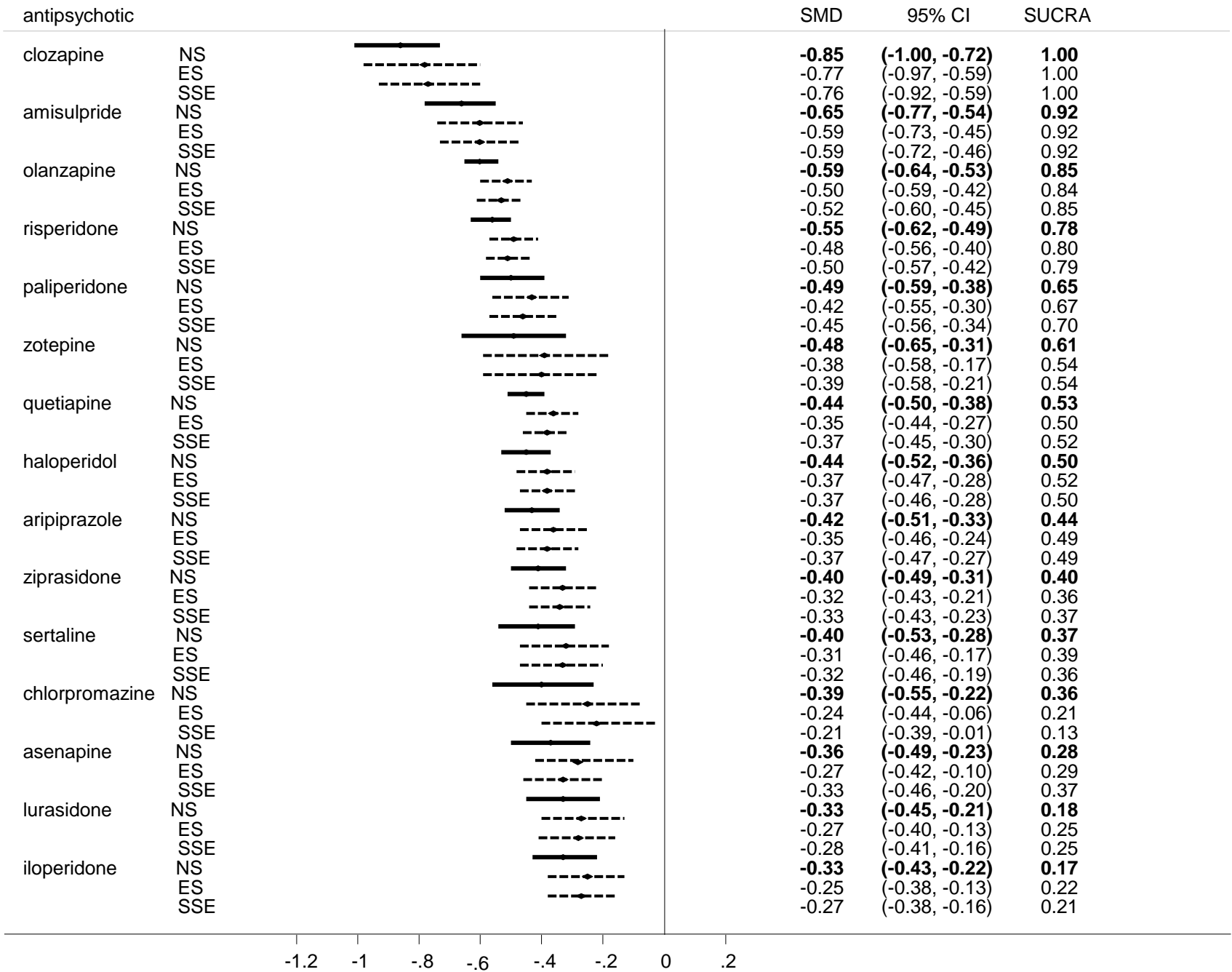
Comparison adjusted funnel plot

placebo-controlled μελέτες

Όλες οι μελέτες



Study effect size centered at comparison-specific pooled effect



Συμπεράσματα από την ανάλυση του δικτύου της σχιζοφρένειας

- Μικρότερες μελέτες δίνουν διογκωμένα αποτελέσματα
- Οι μελέτες που συγκρίνουν το placebo ενδέχεται να δίνουν διογκωμένα αποτελέσματα λόγω συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης
- Οι μελέτες που συγκρίνουν το placebo συνεισφέρουν το 1/3 της συνολικής πληροφορίας του δικτύου
- Στατιστικές μέθοδοι έδειξαν ότι οι 'διογκωμένες' μελέτες που συγκρίνουν το placebo δεν επηρεάζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα και ιεράρχηση των πιο αποτελεσματικών θεραπειών (clozapine, amisulpride, olanzapine, risperidone, paliperidone) .
- Στις μελέτες που δε συγκρίνουν το placebo δε φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ μεγέθους μελέτης και μεγέθους επίδρασης και δε φαίνεται να υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης
- Η μέτα ανάλυση δικτύων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συνολική αποτίμηση της αποτελεσματικότητας των αντιψυχωσικών και οι μελέτες που δεν περιέχουν placebo (2/3 της πληροφορίας του δικτύου) περιορίζουν τη μεροληψία που δημιουργείται από τις μελέτες που συγκρίνουν placebo

Βιβλιογραφία ερευνητικής ομάδας

- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;**373**(9665):746-58.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;**382**(9896):951-962.
- Mavridis D, Salanti G. (2014). Exploring and accounting for publication bias in mental health: a brief overview of methods. *Evidence Based Mental Health* 17(1),11-15.
- Chaimani A, Vasiliadis HS, Pandis N, Schmid CH, Welton NJ, Salanti G: Effects of study precision and risk of bias in networks of interventions: a network meta-epidemiological study. *International Journal of Epidemiology*. 2013; **42**: 1120-1131.
- Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Research Synthesis Methods*. 2012;**3**(2):161-76.
- Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. *PLoS One*. 2013;**8**(10):e76654.
- Mavridis D, Sutton A, Cipriani A, Salanti G. A fully Bayesian application of the Copas selection model for publication bias extended to network meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2013;**32**(1):51-66.
- Mavridis D, Welton NJ, Sutton A and Salanti G. A selection model for accounting for publication bias in a full network meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2014