

Frammentazione e duplicazione della ricerca: il ruolo delle revisioni sistematiche

Nicola Magrini

CeVEAS
Centro per la Valutazione
dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria



Revisioni sistematiche: definizione (1)

A review that has been prepared using a systematic approach to minimise biases and random errors which is documented in a materials and methods section.

A systematic review may, or may not, include a meta-analysis: a statistical analysis of the results from independent studies, which generally aims to produce a single estimate of a treatment effect.

Chalmers I and Altman DG, 1995

Revisioni sistematiche: definizione (1)

Una *review* che è stata realizzata attraverso un approccio sistematico, per ridurre gli errori sistematici e casuali, in un modo documentato nei materiali e metodi.

Una revisione sistematica può includere, o meno, una metanalisi: una analisi statistica dei risultati degli studi indipendenti che ha, generalmente, come obiettivo di produrre una stima dell'effetto del trattamento.

Chalmers I and Altman DG, 1995

Revisioni sistematiche: definizione (2)

Il programma di Technology Assessment inglese (NHS) definisce "sistematiche" le revisioni (*reviews*) in cui la definizione esplicita dei metodi di ricerca, di valutazione critica e di sintesi permette la loro replicazione da parte di altri Autori.

HTA, NHS R&D Programme, 2001

Ruolo delle revisioni sistematiche

- ✓ Valutazione più obiettiva degli studi clinici disponibili (evidenze) rispetto alle reviews tradizionali
- ✓ Risolvere incertezze quando studi originali, reviews e editoriali sono in conflitto
- ✓ Fornire la base di conoscenze per realizzare linee-guida valide e riproducibili
- ✓ Ridurre la probabilità di falsi negativi e migliorare la precisione della stima dell'effetto
- ✓ Generare ipotesi per studi clinici futuri

Publication bias

A tendency toward preparation, submission and publication of research findings, based on the nature and direction of the results

Kay Dickersin

Revisioni sistematiche e decisioni cliniche

Le revisioni sistematiche consentono di analizzare:

- ☆ qualità
 - ⊙ rilevanza clinica
 - ⊙ coerenza / eterogeneità
- } delle evidenze scientifiche disponibili

Limiti delle 'review' tradizionali

- ✓ soggettività nella selezione delle fonti (non esaustività / mancanza di sistematicità)
- ✓ regole poco definite nella analisi dei singoli studi (es. metodo della conta degli studi)
- ✓ dimensione degli studi e dimensione dell'effetto di un trattamento citati in modo selettivo

Revisioni sistematiche: obiettivi e potenzialità

Le revisioni sistematiche hanno permesso di:

- ✓ migliorare la qualità del reporting e della metodologia degli studi (in particolare RCTs)
- ✓ definire e quantificare l'impatto di specifici trattamenti
- ✓ promuovere la realizzazione di trials di grandi dimensioni
- ✓ realizzare linee-guida valide e riproducibili

Struttura e limiti della letteratura biomedica

I lavori scientifici pubblicati rappresentano informazioni tra:

- ☆ ricercatore e ricercatore (rappresentano la maggioranza dei lavori scientifici pubblicati e non hanno una rilevanza clinica o decisionale diretta)
- ⊙ ricercatore e clinico (sono solo una minoranza dei lavori e rischiano di finire "persi" o letti con ritardo)
- ⊙ clinico e clinico (ad esempio le review tradizionali o molti editoriali; hanno standard metodologici assai variabili e spesso carenti)
- ⊙ clinico e ricercatore (case-report o casistiche che hanno un ruolo di ipotesi da valutare o di audit)

Haynes B, 1991

Possibili soluzioni ai limiti della letteratura biomedica

- ✓ Migliorare gli standard qualitativi dei lavori pubblicati (per le principali riviste scientifiche)
- ✓ Migliorare la qualità degli abstract (abstract strutturati)
- ✓ Migliorare la qualità del "reporting"

Haynes B, 1991

Possibili soluzioni ai limiti della letteratura biomedica (II)

- ✓ Favorire la realizzazione di revisioni sistematiche sugli argomenti più importanti (NHS R&D Program, Agenzie Nazionali di LG/TA)
- ✓ Fonti "secondarie" affidabili
- ✓ Disincentivare "l'inseguimento" dell'ultimo studio pubblicato o presentato
- ✓ Favorire la discussione di ogni studio nel contesto degli altri studi disponibili"

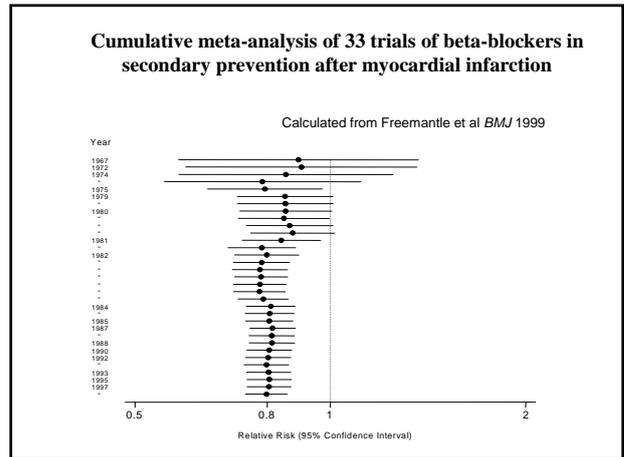
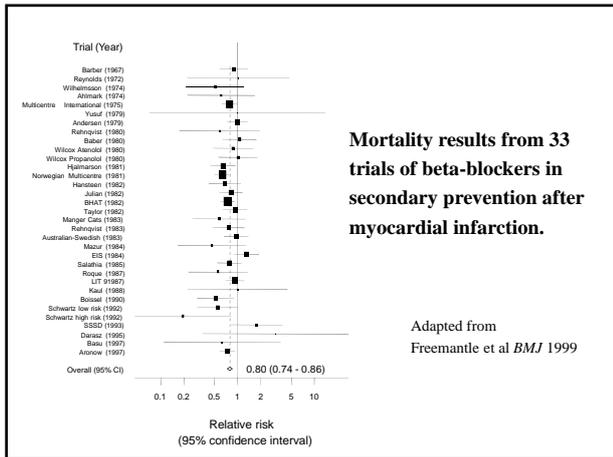
Haynes B, 1991

Possibili soluzioni ai limiti della letteratura biomedica (III)

- ✓ Riviste di alta qualità di pubblicazioni “secondarie” (con commento critico: ACP Journal Club, EBM, Journal Watch, ecc.)
- ✓ Riviste indipendenti metodologicamente di alto livello che pubblicano solo revisioni sistematiche (Effective Health Care, Bandolier, Medical Letter, Drug & Ther Bull)
- ✓ Cochrane Library

Haynes B, 1991

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Notes
Leisman, 1961	parallel group trial. Variable duration with treatment done at 1 month and 2 months.	195 subjects, age range 17-70, 60% women	imipramine mean dose 120mg and average 1.20 mg	1 "response to treatment" category	not clear if re-treatment with lowest amount of imipramine, 100mg
Leisman, 1966	parallel group trial (duration) weeks	19 patients	imipramine 150-200mg placebo combined with placebo (control) imipramine (placebo control)	UCLA Clinical Improvement of Mood scale rated by project physicians and mood scales: Ponsness, Ponsness-Cates, Ponsness-Rating Scale (30 items), Ponsness-Ponsness-Cates Depression Progress Test, Clark West Scale for psychosomatic levels	
Leisman, 1970	parallel group trial. Initial 2nd randomised clinical therapy and antidepressant treatment 12 weeks	120 patients subjected, mean age 35, range 21-67, 70% women	amitriptyline 120mg placebo combined with placebo 0 mg	UCLA Clinical Improvement Scale (30 items), Ponsness-Rating Scale, Ponsness-Cates Depression Progress Test, Clark West Scale for psychosomatic levels, Ponsness-Rating Scale, Ponsness-Cates Depression Progress Test, Clark West Scale for psychosomatic levels	
Leisman, 1981	parallel group trial comparing imipramine, amitriptyline and placebo, duration 12 weeks	118 hospital in-patients mean age 43, range 26-72, all men	imipramine mean dose 177mg, amitriptyline mean dose 150mg, placebo combined with placebo 1mg	UCLA Clinical Improvement Scale (30 items), Ponsness-Rating Scale, Ponsness-Cates Depression Progress Test, Clark West Scale for psychosomatic levels, Ponsness-Rating Scale, Ponsness-Cates Depression Progress Test, Clark West Scale for psychosomatic levels	
Leisman, 1970	parallel group trial	24 patients from	placebo not specified	UCLA Clinical Improvement Scale (30 items), Ponsness-Rating Scale, Ponsness-Cates Depression Progress Test, Clark West Scale for psychosomatic levels	This is a brief



Ruolo delle revisioni sistematiche

- ✓ Valutazione più obiettiva degli studi clinici disponibili (evidenze) rispetto alle reviews tradizionali
- ✓ Risolvere incertezze quando studi originali, reviews e editoriali sono in conflitto
- ✓ Fornire la base di conoscenze per realizzare linee-guida valide e riproducibili
- ✓ Ridurre la probabilità di falsi negativi e migliorare la precisione della stima dell'effetto
- ✓ Generare ipotesi per studi clinici futuri

Bias di pubblicazione identificati da revisioni sistematiche

1. bias da pubblicazioni multiple:
 - ☐ **FANS** (Gotsche PC et al., *BMJ* 1987)
 - ☐ **risperidone** (Huston P et al., *Lancet* 1996)
 - ☐ **ondasetron** (Tramèr M et al., *BMJ* 1997)
- ☐ bias di pubblicazione e conflitto di interessi:
 - ☐ **tiroxina generica** (Dong BJ, *JAMA* 1997; Rennie D, *JAMA* 1997)
 - ☐ **effetti calcio-antagonisti** (Steffox, *NEJM*, 1998)
 - ☐ **fumo passivo e danni alla salute** (Barnes DE, *JAMA* 1998)
- ☐ studi pubblicati vs non pubblicati: tendenza ad una sovrastima dei risultati per gli studi pubblicati

Esempi di pubblicazioni multiple

- ✓ FANS (*Gotzsche PC et al., BMJ 1987; 295: 654*)
- ✓ Risperidone (*Huston P et al., Lancet 1996; 347: 1024*)
- ✓ Ondasetron (*Tramèr M et al., BMJ 1997; 315: 635*)

FANS e pubblicazioni multiple (244 trials individuati)

Review

Reference bias in reports of drug trials

Gotzsche PC, et al. *BMJ* 1987; 295: 654

Totale duplicazioni e ridondanti	44 (18%)
Publicati 2 volte	20
Publicati 3 volte	10
Publicati 4 volte	1

Ondasetron: 19 trials reali; 25 pubblicati (prevenzione nausea/vomito post-operatori)

La pubblicazione ripetuta di singoli studi (con risultati più favorevoli) produce una sovrastima dell'effetto reale del trattamento, come nel caso dell'ondansetron.

Di 19 studi clinici sull'ondansetron nella prevenzione del vomito, i 3 studi di maggiori dimensioni sono stati pubblicati più volte.

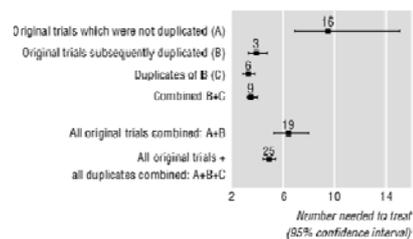
I 16 studi non duplicati davano un numero di persone da trattare (NNT) per evitare un episodio di vomito pari a 9,5 mentre l'NNT era di 3,9 per i 3 studi pubblicati più volte.

Combinando assieme gli studi pubblicati (25) si otterrebbe un erroneo NNT di 4,9 mentre analizzando solo i 19 studi realmente effettuati l'NNT è di 6,4.

Ondasetron (19 trials; 25 pubblicati): prevenzione nausea/vomito post-operatori Papers

Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study

Tramèr M et al. *BMJ* 1997; 315: 635



Risperidone e pubblicazioni multiple (9 trials reali; 20 trials pubblicati)

THE LANCET

Essay

Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research

Huston P, Moher D. *Lancet* 1996; 347: 1024

Totale studi originali: 9 (2 grandi e 7 piccoli)
Studio multicentrico USA/Canada

Anno	Dati presentati	Primo autore	Rivista
1992	Risultati USA	Marder et al.	<i>Clin Neuropharmacol</i>
1993	Risultati USA	Meibach et al	<i>Schizophr Res</i>
	Risultati canadesi	Chouinard et al	<i>J Clin Psychopharmacol</i>
1994	Risultati USA	Marder et al.	<i>Am J Psychiatry</i>
	Risultati USA (subanalisi)	McEvoy et al.	<i>J Clin Psychiatry</i>
1995	Risultati USA	Huttunen et al	<i>Acta Psychiatr Scand</i>

I risultati completi dello studio (USA/Can) non sono mai stati pubblicati

Publication bias e conflitto di interessi

- ✓ Fumo passivo e danni alla salute (Barnes DE and Bero LA, *JAMA* 1998)
- ✓ Effetti calcio-antagonisti (Stelfox, *NEJM* 1998)
- ✓ Tiroxina generica (Dong BJ, *JAMA* 1997; Rennie D, *JAMA* 1997)

Original Article

Why Review Articles on the Health Effect of Passive Smoking Reach Different Conclusions

Deborah E. Barnes, MPH; Lisa A. Bero, PhD

[...] **Conclusioni.** - Le conclusioni delle revisioni sono fortemente associate con l'affiliazione dei loro autori. Gli autori delle revisioni dovrebbero rendere espliciti i loro potenziali conflitti di interesse ed i lettori di queste revisioni dovrebbero tener conto dell'affiliazione degli autori nella valutazione delle conclusioni di questo tipo di articoli

JAMA 1998; 279:1566-1570

Original Article

Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists

[...] **Conclusioni.** - I nostri risultati dimostrano una forte associazione tra le posizioni pubblicate dagli autori e la loro relazione con l'industria farmaceutica...

Steffox HT et al., N Engl J Med 1998; 338:101-6

Editorials

Thyroid Storm

In this issue of the journal, we are publishing report of work that started 9 years ago....

Rennie D. JAMA 1997

Ritardi nella pubblicazione per interessi commerciali dell'industria

“L'industria farmaceutica tende a scoraggiare la pubblicazione di studi negativi che ha finanziato.”

Un lavoro sulla bioequivalenza tra un farmaco a base di tiroxina e un generico era stato ritirato dalla pubblicazione per un'azione legale della Boots contro l'università e i ricercatori.

Il lavoro finale ha avuto un ritardo di 7 anni nella pubblicazione.

Dong BJ, JAMA 1997

Rennie D, JAMA 1997

In conclusione ...

Le revisioni sistematiche hanno consentito di valutare meglio:

- ✓ la qualità degli studi pubblicati
- ✓ il problema della rilevanza e trasferibilità dei risultati
- ✓ il ruolo dei potenziali conflitti di interesse (economico, pubblico/privato, ricerca clinica/ricerca sui servizi)
- ✓ il ruolo della ricerca clinica

RS: una modesta proposta

- ✓ Le revisioni dovrebbero essere sistematiche (RS) per ridurre i numerosi bias di pubblicazione e interpretazione esistenti.
- ✓ Dovrebbero basare le loro decisioni su RS:
 - Enti che finanziano la ricerca
 - Comitati Etici
 - Enti/organismi che assumono decisioni
- ✓ La elaborazione e interpretazione di RS di buona qualità può orientare la ricerca verso obiettivi clinicamente e epidemiologicamente più rilevanti.

RS: in prospettiva...

- ✓ Vanno identificate strategie più integrate tra ricerca e pratica clinica attraverso programmi di ricerca e sviluppo
- ✓ Vanno validati strumenti per la valutazione della qualità degli studi (per i diversi livelli: disegno, conduzione e analisi)
- ✓ La qualità del “*reporting*” va migliorata e occorre favorire una discussione dei singoli studi nel contesto delle conoscenze disponibili (CONSORT statement)