

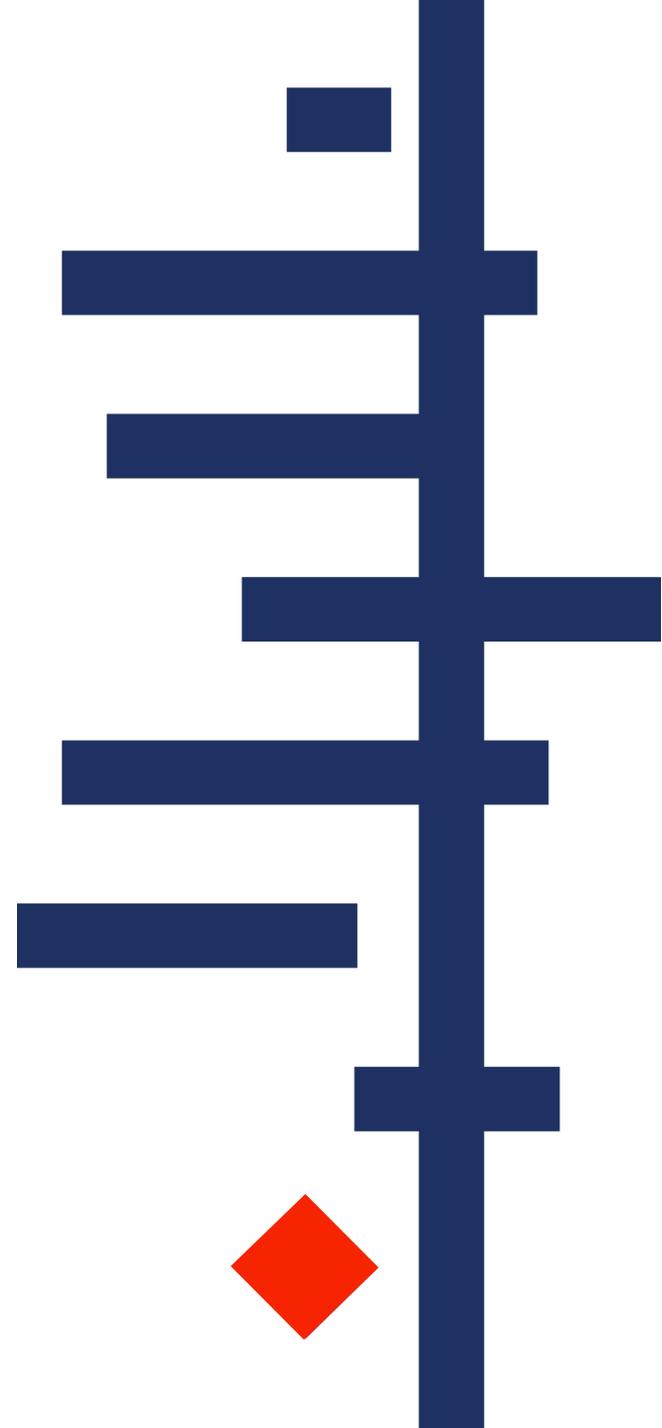
# Evidenzpolizei – Welche Rolle sollen systematische Reviews haben?

IQWiG im Dialog  
Köln, 17. Juni 2016

**Erik von Elm, MD MSc FMH**

Co-Direktor Cochrane Schweiz  
Institut universitaire de médecine sociale et préventive (IUMSP)  
CHUV, Lausanne / Schweiz  
[erik.vonelm@chuv.ch](mailto:erik.vonelm@chuv.ch)

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
**Better health.**



# Überblick

---

**01** Was können systematische Reviews leisten?

---

**02** Wissenschaftliche Integrität: ja, aber...

---

**03** Eine Kontroverse bei Cochrane

---

**04** Etwas empirische Evidenz

---

**05** Versuch einer Synthese

---

# Überblick

---

**01** Was können systematische Reviews leisten?

---

**02** Wissenschaftliche Integrität: ja, aber...

---

**03** Eine Kontroverse bei Cochrane

---

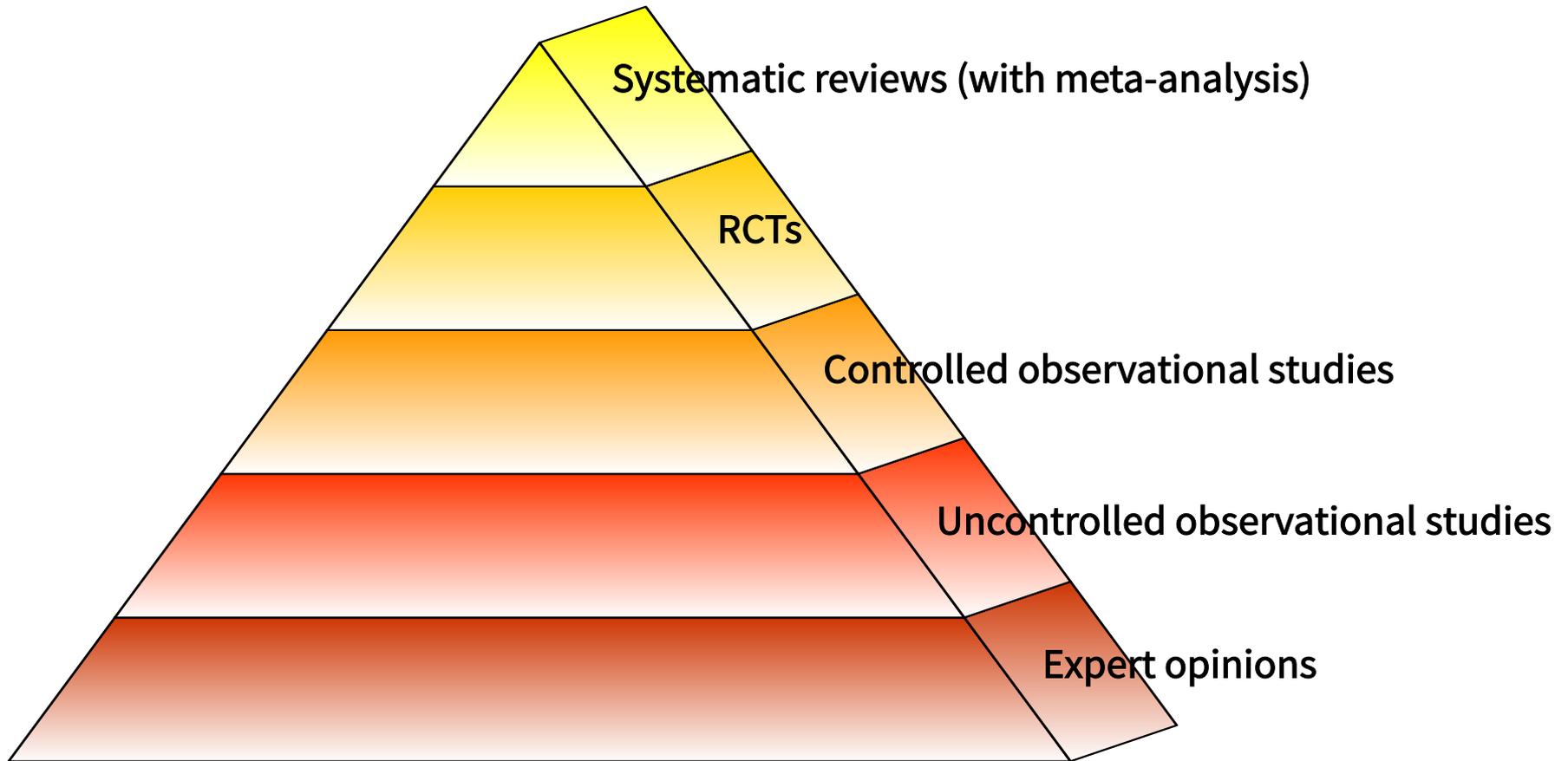
**04** Etwas empirische Evidenz

---

**05** Versuch einer Synthese

---

# Evidenzpyramide



# Systematische Reviews: Aufgaben

- verfügbare Evidenz auffinden / ordnen
  - Studienqualität kritisch bewerten; Limitationen aufzeigen
  - Unterschiede zwischen Studien erklären (Heterogenität)
  - wenn möglich: Präzision / stat. Power der Effektschätzer erhöhen durch Meta-analyse
- ➔ Durch Synthese Entscheidungsgrundlagen liefern

# Garbage in – garbage out...



# Überblick

---

01 Was können systematische Reviews leisten?

---

02 **Wissenschaftliche Integrität: ja, aber...**

---

03 Eine Kontroverse bei Cochrane

---

04 Etwas empirische Evidenz

---

05 Versuch einer Synthese

---



# Voraussetzung: wissenschaftliche Integrität, aber...

- Fälschen von Studiendaten
- Erfinden von Studiendaten
- Plagiat
- Sabotage / Manipulation

## Und was ist mit...?

- Fehlender Genehmigung durch Ethikkommission
- Fehlender Einwilligung durch Teilnehmer
- Fehlendes Offenlegen von Interessenkonflikten
- Fehlende prospektive Studienregisterierung

# Erklärungsansätze für wiss. Fehlverhalten

- Persönliche Gründe
- Fehlendes Wissen
- Schlechte Betreuung
- Steile Hierarchie verbunden mit Druck und unangemessener Kommunikation
- Schlechtes Organisationsklima
- Unterfinanzierung der Wissenschaften
- Wettbewerb und Konkurrenzkampf

Quelle: DFG Ombudsman

# Und überhaupt...

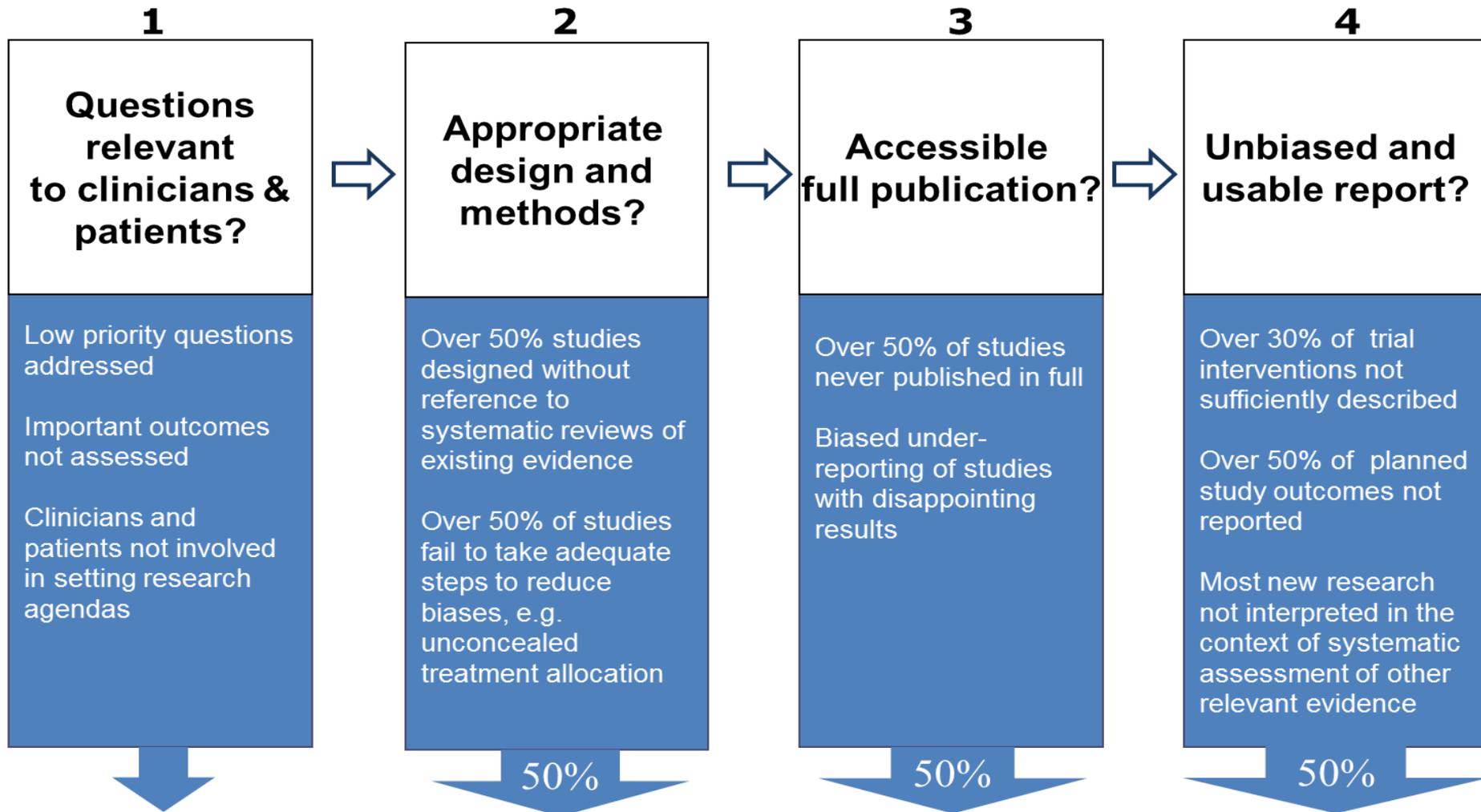
## In der Durchführung:

- Mangelhafte Fallzahlplanung
- Fehlender Transparenz bei statistischen Analysen
- Fehlende Definition primärer / sekundärer Zielgrößen
- Unklare / fehlende Berücksichtigung von Bias-Quellen
- Unklare Studienziele / Fragestellungen

## Beim Publizieren:

- Selektion ganzer Studien (Publication bias)
- Selektion von Zielgrößen (Outcome reporting bias)
- Redundantes Publizieren (Duplikate)

# Waste at four stages of research



**85% Research waste = over \$100 Billion / year**

# REWARD

Priorities | Design conduct analysis | Regulation & management | Accessibility | Complete & usable reporting | Action & recommendations | Statement

## The REWARD Statement

We recognise that, while we strive for excellence in research, there is much that needs to be done to reduce waste and increase the value of our contributions.

We maximise our research potential when:

- we set the right research priorities;
- we use robust research design, conduct and analysis;
- regulation and management are proportionate to risks;
- all information on research methods and findings are accessible;
- reports of research are complete and usable.

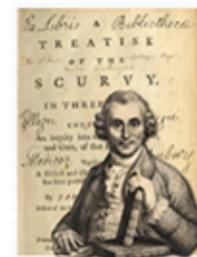
We believe we have a responsibility not just to seek to advance knowledge, but also to advance the practice of research itself. This will contribute to improvement in the health and lives of all peoples, everywhere. As funders, regulators, commercial organisations, publishers, editors, researchers, research users and others – we commit to playing our part in increasing value and reducing waste in research.”

If your organisation would like to sign up to *The Lancet's* REWARD campaign, and you endorse and support the statement above, [click here](#) to send your logo and URL to Sabine Kleinert and Tamara Lucas, for display on *The Lancet's* REWARD campaign page. In addition, please consider providing content for the campaign pages to give examples of the measures your organisation has taken, is taking, and will take to increase value and reduce waste in research.

## Partners



TRIALFORGE



Wessex Institute **Southampton** UNIVERSITY OF

# Überblick

---

**01** Was sollen systematische Reviews leisten?

---

**02** Wissenschaftliche Integrität: ja, aber...

---

**03** **Eine Kontroverse bei Cochrane**

---

**04** Etwas empirische Evidenz

---

**05** Versuch einer Synthese

---

# ANALYSIS



---

## The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change

The medical literature is biased and inundated with poor quality trials. **Ian Roberts and colleagues** explain how these problems affect systematic reviews and how they might be overcome

Ian Roberts *professor of epidemiology and public health*, Katharine Ker *lecturer in epidemiology*, Phil Edwards *statistician*, Deirdre Beecher *information scientist*, Daniela Manno *clinical lecturer*, Emma Sydenham *managing editor*

Cochrane Injuries Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK

# Roberts et al. BMJ 2015: Argumente

- Ineffizienz auch bei Erstellung von syst. Reviews :
  - zu lang & kompliziert, daher oft nicht mehr aktuell
  - verbrauchen Ressourcen, um kleine Studien zu finden, die nicht vertrauenswürdig sind

## Forderungen:

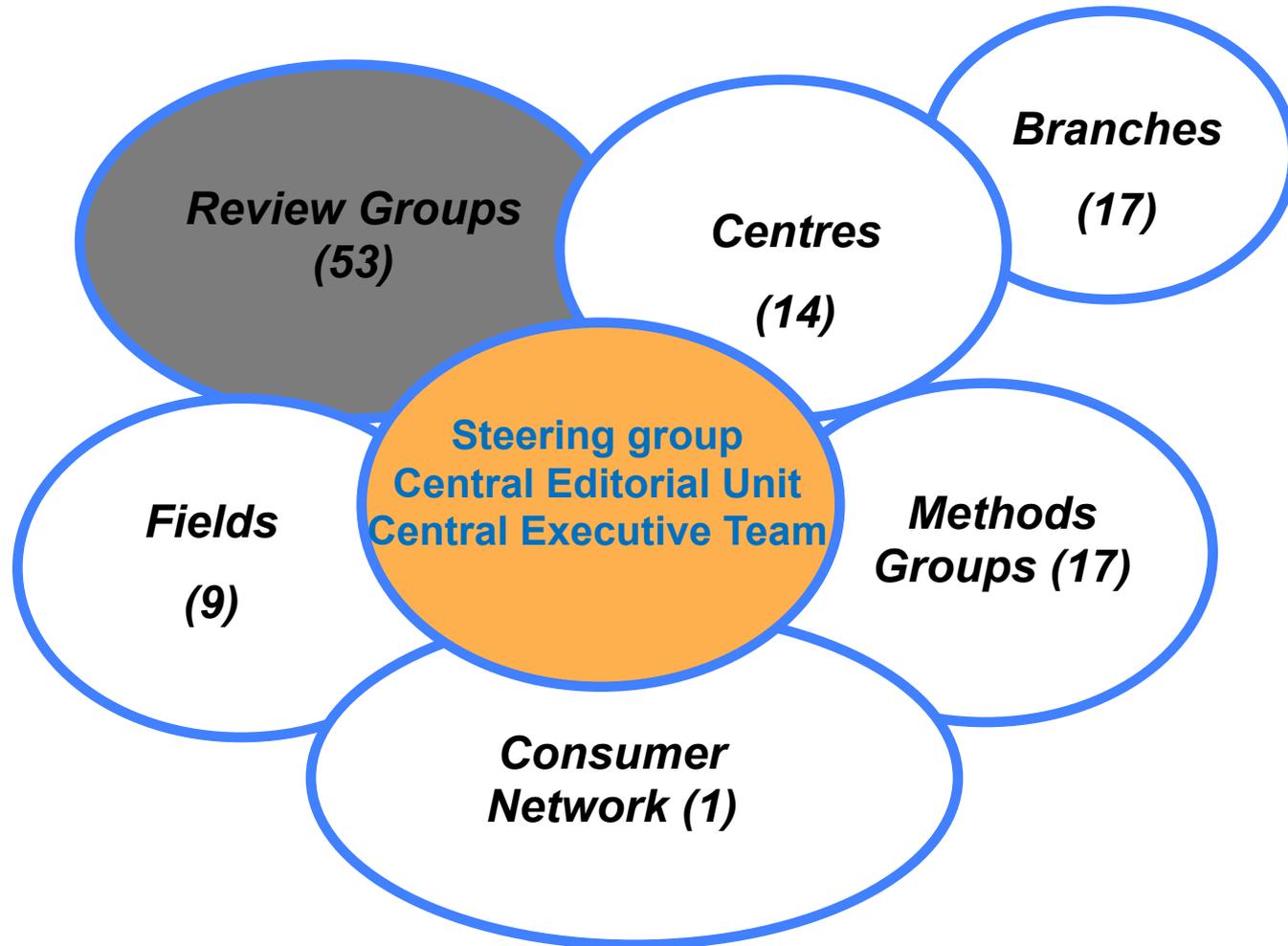
- nur noch prospektiv registrierte Studien einschliessen
- bei zweifelhafter Validität individuelle Studiendaten anfordern & statistische Kontrollen
- « required information size » angeben

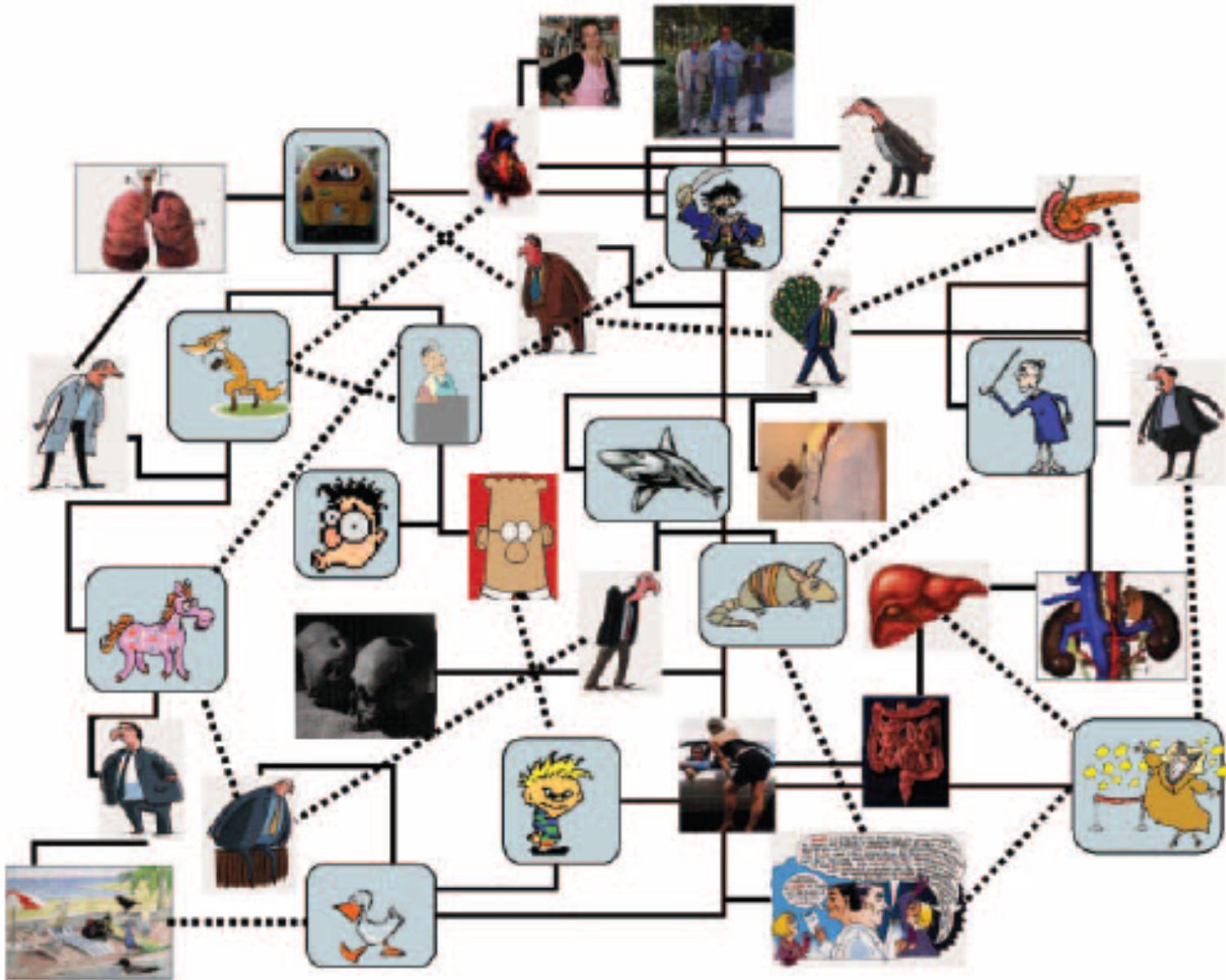
# Roberts et al. BMJ 2015: Argumente (2)



- Frage: Wie gross muss ein Trial (oder mehrere in Meta-analyse) sein, um plausible Effektgrösse statistisch zu zeigen?
  - « required information size » einer Meta-analyse berechnen & angeben; evtl. « sequential analysis » wenn tatsächliche Anzahl Teilnehmer geringer ist
  - Ziel: weniger falsch positive Schlussfolgerungen in syst. Reviews, deren eingeschlossene Studien (zu) klein sind
- (Bastian PLoS Med 2010: Teilnehmerzahl in Trials Median: 80)

# Cochrane: wesentliche Strukturen





Oxman, Sackett, Chalmers, Prescott. J R Soc Med 2005

# Cochrane Methods Symposium

## Wien, September 2015

**Cochrane Groups should be free to use any methods they consider most appropriate for their reviews.**

Methodological diversity and innovation is our strength – the move to central methodological mandates is the beginning of the end for Cochrane. Cochrane is a devolved organization – a family of highly motivated editorial teams innovating in response to the diverse challenges they face. Management consultants are paid millions to create situations like this. But Cochrane wants to move in the opposite direction. In the interests of consistency it is proposed that "all groups MUST implement new methods collectively." This presentation argues that to prosper COCHRANE must innovate and diversity is the lifeblood of innovation. So let a hundred flowers bloom and say no to central methodological mandates

**Ian Roberts** (via video) &  
Emma Sydenham (Debate -  
For the Motion)

**Georgia Salanti**  
(Debate - Against the Motion)

Choosing between Cochrane Anarchy, tyranny and Aristocracy

Ian  
Roberts



## Editorial

# In defence of reviews of small trials: underpinning the generation of evidence to inform practice

Helen HG Handoll, Peter Langhorne

11 November 2015



The value of systematic reviews of small trials has recently been questioned.[1] Contrary to the arguments of others who maintain that systematic reviews are crucial to avoiding waste[2], Roberts and Ker contend that systematic reviews of small trials "cause research waste" primarily because such reviews fail "to acknowledge the unreliability of small, single-centre trials".[1] We suggest that there is considerable awareness of the challenges of using small trials and that adherence to standard Cochrane methods helps counter the concerns

# Überblick

---

01 Was können systematische Reviews leisten?

---

02 Wissenschaftliche Integrität: ja, aber...

---

03 Eine Kontroverse bei Cochrane

---

04 **Etwas empirische Evidenz**

---

05 Versuch einer Synthese

---

# Mit Kanonen auf Spatzen schießen ?



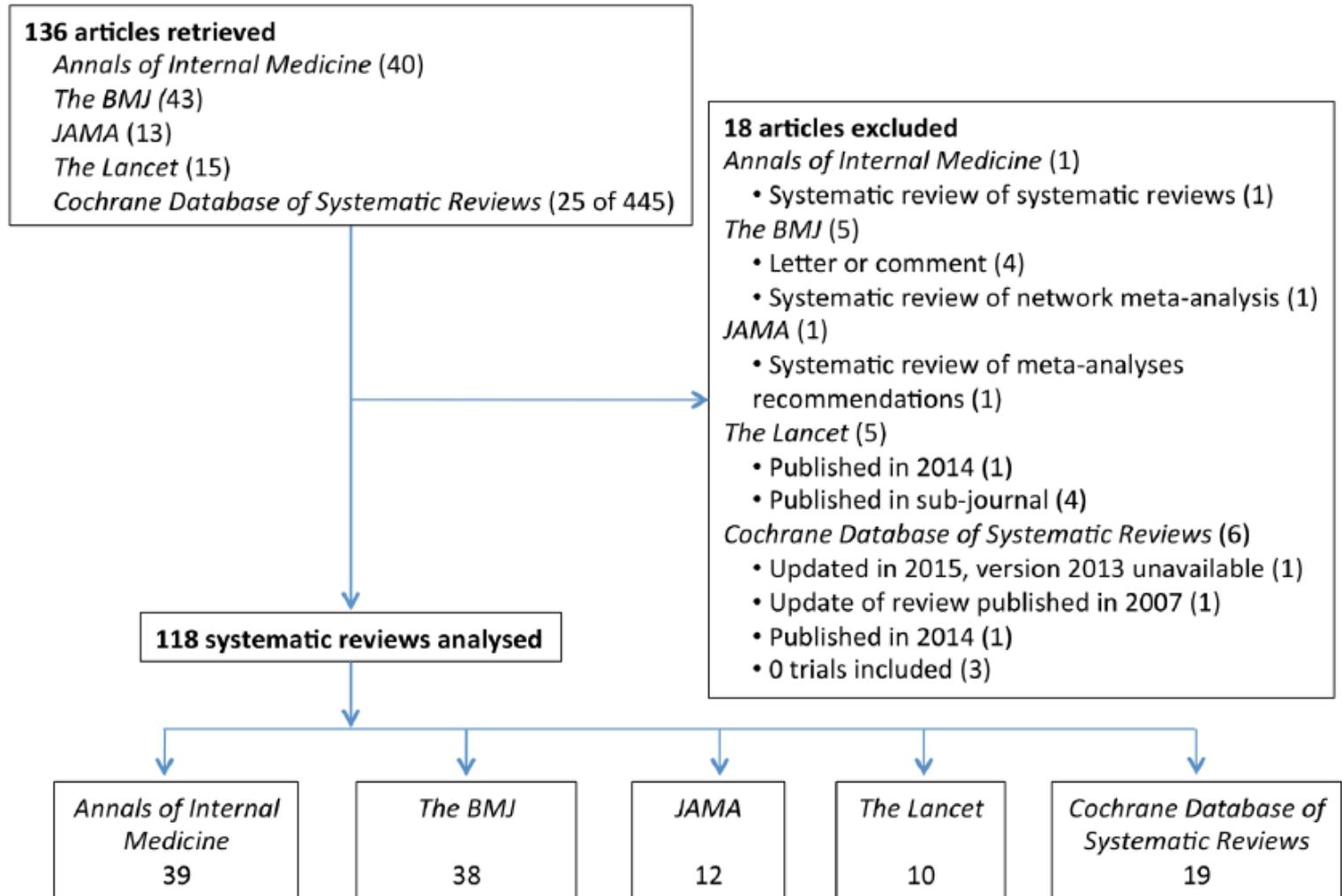
# BMJ Open How do authors of systematic reviews deal with research malpractice and misconduct in original studies? A cross-sectional analysis of systematic reviews and survey of their authors

---

Nadia Elia,<sup>1,2</sup> Erik von Elm,<sup>3</sup> Alexandra Chatagner,<sup>4</sup> Daniel M Pöpping,<sup>5</sup>  
Martin R Tramèr<sup>1,6</sup>

- literaturbasierte Querschnittstudie & Befragung der Review-Autoren (Antwortrate 72%)
- 118 syst. Reviews aus 4 Journalen (Ann Int Med, BMJ, JAMA, Lancet) & Cochrane Library (Zufallsstichprobe)
- Alle in 2013 publiziert & in PubMed indexiert
- Kernfrage: Wie gehen Autoren mit 6 « Problemfeldern » in eingeschlossenen Studien um?

# Auswahl der syst. Reviews



**Figure 1** Flowchart of retrieved and analysed systemic reviews.

# Wie oft werden „Problemfelder“ adressiert?

1. Suche nach nicht publizierten Studien & Tests zum Erkennen von Publikationsbias: 56 / 118 (47%)
2. Kontakt mit Autoren wegen nicht berichteter Outcomes & anderer Fragen: 73 (62%)
3. Redundante Publikationen untersuchen: 81 (69%)
4. Studienfinanzierung berichten: 27 (23%); Subgruppenanalyse nur in 6
5. Interessenkonflikte der Studienautoren: 5 (4%); kein Review mit Subgruppenanalyse
6. Genehmigung der Studien durch Ethikkommission: 3 (3%)

**Total: 11 (9%) Reviews untersuchten keines, 0 untersuchten alle 6 Problemfelder, im Median 2.5**

**Table 3** Application of the procedures to counter-balance some common research malpractices

	ALL		Answer		No answer		p Value
	N	Per cent	N	Per cent	N	Per cent	
Number of systematic reviews	118	100	80	68	38	32	0.914
Search of unpublished trials and/or test for publication bias							
Publication bias discussed only or not mentioned	39	33	26	33	13	34	
Unpublished trials searched OR publication bias tested	56	47	39	49	17	45	
Unpublished trials searched AND publication bias tested	23	19	15	19	8	21	0.427
Contact with authors of the studies							
Study authors not contacted	45	38	28	35	17	45	
Study authors contacted for method or unspecified reason	15	13	12	15	3	8	
Study authors contacted for unreported outcomes	58	49	40	50	18	47	0.057
Duplicate publications							
Not searched or not mentioned	37	31	21	26	16	42	
Searched and found, not referenced OR no mention of results	71	60	54	68	17	45	
Searched, found and referenced	10	8	5	6	5	13	0.809
Sponsors of the studies							
Not mentioned	91	77	63	79	28	74	
Information extracted	21	18	13	16	8	21	
Information extracted and subgroup analyses performed	6	5	4	5	2	5	0.703
Conflicts of interests of study authors							
Not mentioned	113	96	77	96	36	95	
Information extracted	5	4	3	4	2	5	
Information extracted and subgroup analyses performed	0	0	0	0	0	0	0.481
Ethical approval of included studies							
Not mentioned	115	97	77	96	38	100	
Information extracted	3	3	3	4	0	0	
Information extracted and subgroup analyses performed	0	0	0	0	0	0	0.403
Number of procedures applied							
None	11	9	6	8	5	13	
1 or 2 procedures	48	41	34	43	14	37	
3 or 4 procedures	56	47	38	48	18	47	
5 procedures	3	3	2	3	1	3	
Median (IQR)	2.5 (1–3)		2.5 (2–3)		2.5 (1–3)		0.296
Explicit mention of misconduct by reviewers							
No, or not mentioned	111	94	74	93	37	97	
Yes	7	6	6	8	1	3	

Answer: reviews in which extracted data were confirmed by reviewers. No answer: reviews in which extracted data were not confirmed by reviewers. p Value testing the null hypothesis of equal distribution between the reviews for which the authors responded to our inquiry and those who did not ( $\chi^2$  test). Percentages may not add-up to 100% because of rounding errors.



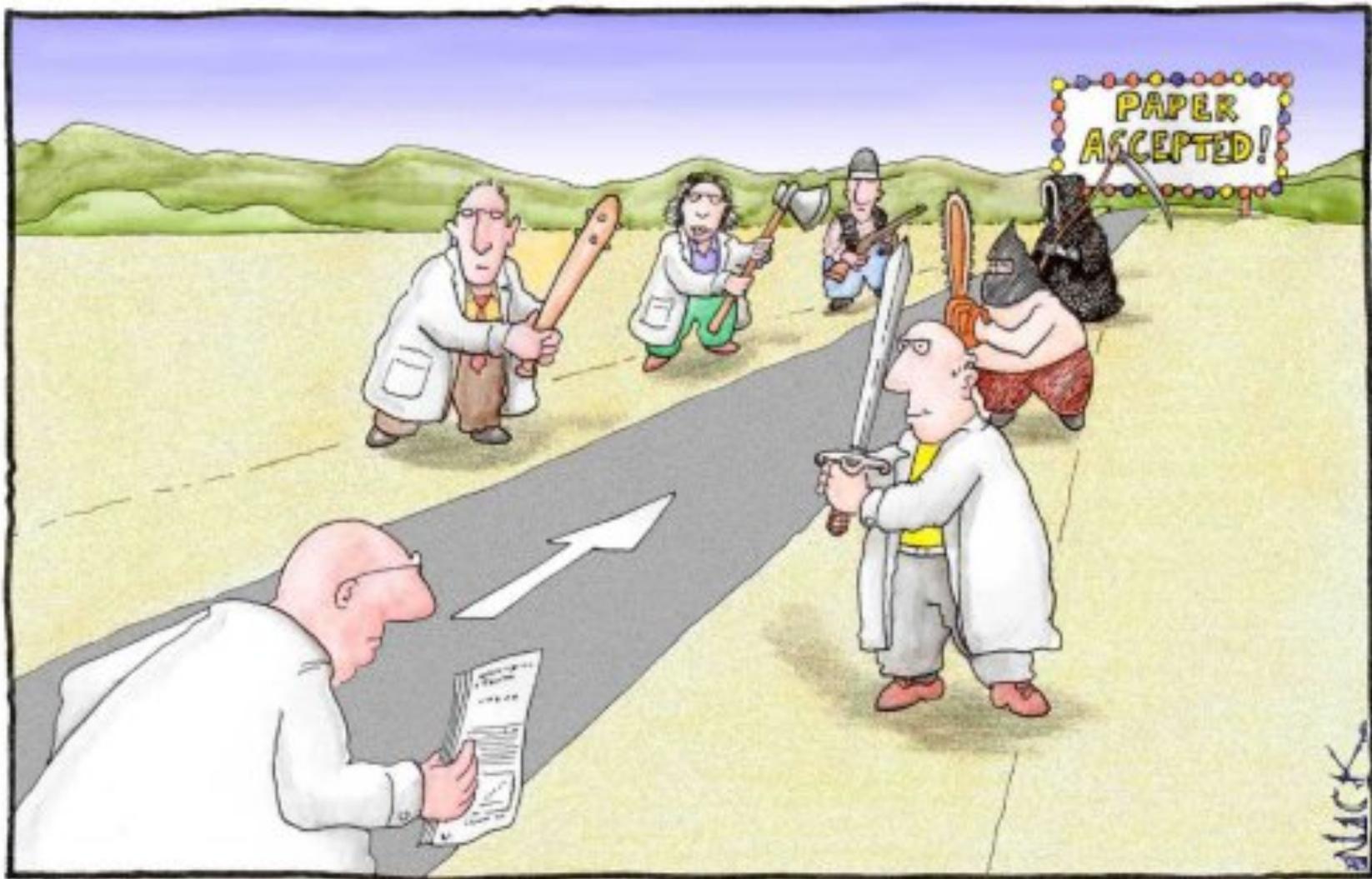
Sonnenfinsternis 20. März 2015

# Vermutetes wissenschaftliches Fehlverhalten in eingeschlossenen Studien

- Total 7 (6%) Reviews mit möglichen Fällen
- 2 berichten in Publikation, 5 auf Nachfrage bei Review-Autoren

## Davon:

- 3 mit Vermutung auf gefälschte Daten, davon 1 wegen Unterschieden zwischen Publikation und FDA-Daten
- 2 mit offensichtlich nicht berichteten Outcome-Daten
- 1 mit Plagiaten
- 1 nicht näher bezeichnet, aber Reviewer entschieden sich für Sensitivitätsanalysen (best / worst case)



# Überblick

---

**01** Was können systematische Reviews leisten?

---

**02** Wissenschaftliche Integrität: ja, aber...

---

**03** Eine Kontroverse bei Cochrane

---

**04** Etwas empirische Evidenz

---

**05** Versuch einer Synthese

---

# Welche Rolle sollen systematische Review(er)s haben?

- Review-Autoren sollten sich noch mehr ihrer Sonderstellung bewusst sein; sie nutzen – nicht missbrauchen
- Wir brauchen klare Regeln, was im Verdachtsfall zu tun ist
  - Kontakt mit: Autoren? Universitäten? Editoren?
- « Polizeimethoden » gefährden Vertrauen & Zusammenarbeit zwischen Review- und Studienautoren
- Statistische Methoden weiterentwickeln
- Einbezug von Daten aus Clinical Study Reports & Rohdaten
- Instrument « syst. Review » muss weiter verbessert werden
  - Sensitivitätsanalysen, nicht Ausschluss *a priori*

# Auch hier: „more research is needed..“

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Methods for obtaining unpublished data

Review

Methodology

Taryn Young , Sally Hopewell

First published: 9 November 2011

Assessed as up-to-date: 13 September 2010

Editorial Group: [Cochrane Methodology Review Group](#)

DOI: [10.1002/14651858.MR000027.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.MR000027.pub2) [View/save citation](#)

- Nur 6 Studien, davon 2 randomisierte, 4 beobachtende Vergleichsstudien

# Vielen Dank!

Website: [www.swiss.cochrane.org](http://www.swiss.cochrane.org)

Email: [swiss.cochrane@chuv.ch](mailto:swiss.cochrane@chuv.ch)

Twitter: @CochraneSuisse

Cochrane Blog auf Deutsch:  
[www.wissenwaswirkt.org](http://www.wissenwaswirkt.org)

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
**Better health.**

