

Publikationsbias in Studien jenseits RCT

BiPS  **Universität Bremen**



MEDIZINISCHE FAKULTÄT
INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE INFORMATIONSVERARBEITUNG,
BIOMETRIE UND EPIDEMIOLOGIE - IBE
LEHRSTUHL FÜR EPIDEMIOLOGIE

Antje Timmer

20.11.2010, Köln



Publication bias is „a problem made up by professional meta-analysts“

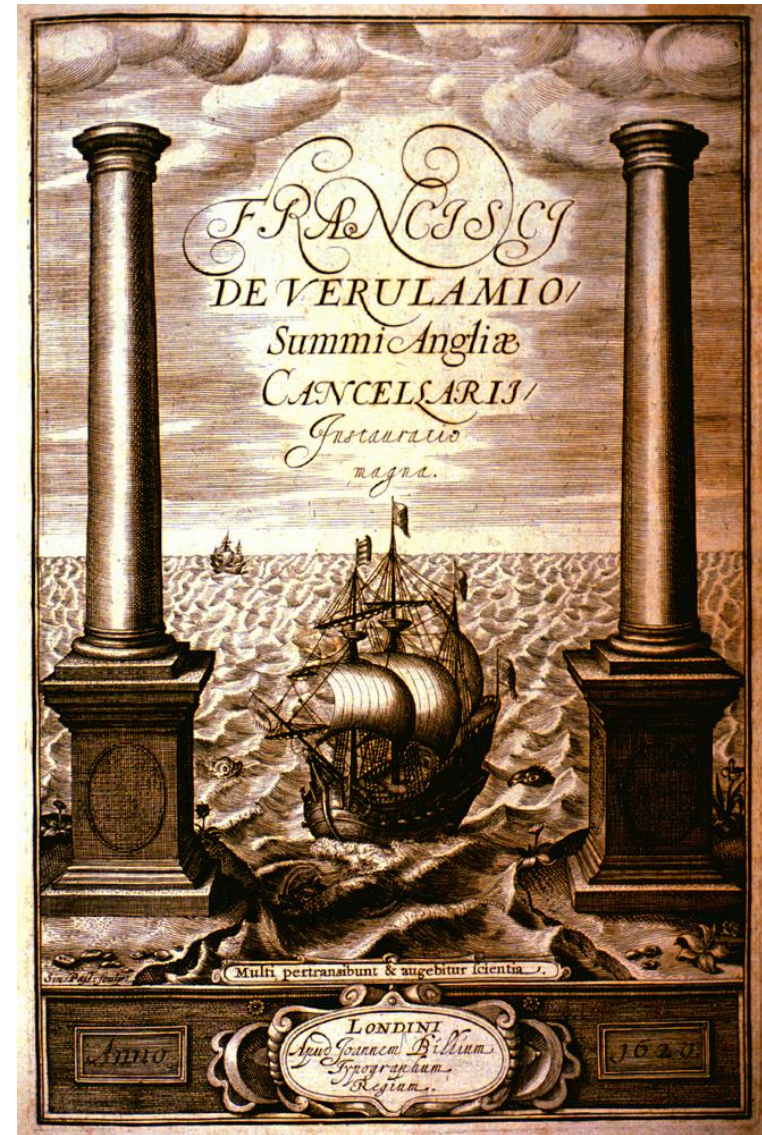
Lancet 1994 (editorial)

„Publication bias is the tendency on the parts of the investigators, reviewers, and editors to submit or accept manuscripts for publication based on the direction or strength of the study findings“

Dickersin K, 1990

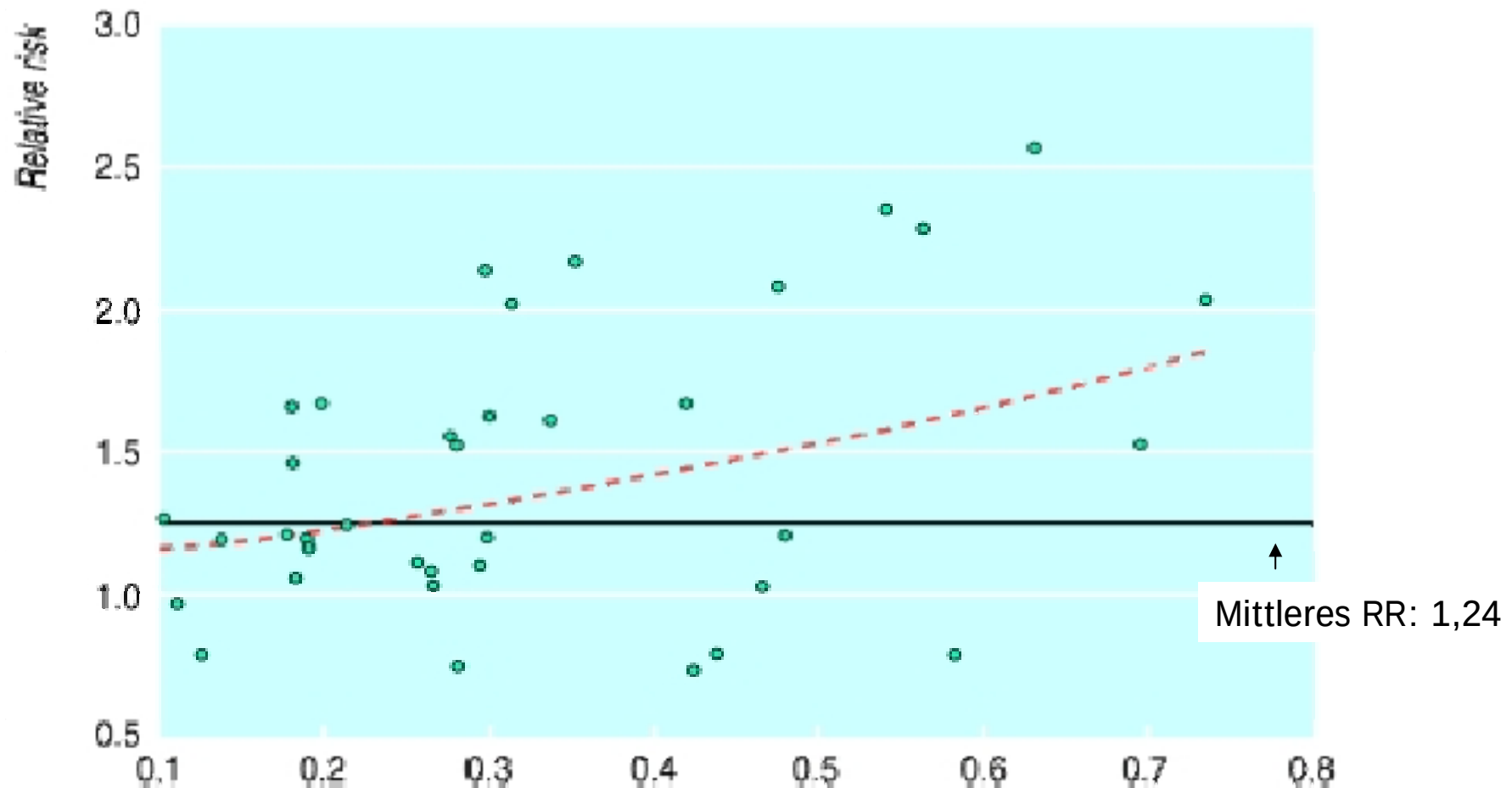


..., it is the perpetual error of the human intellect to be more moved and excited by affirmatives than by negatives; whereas it ought properly to hold itself indifferently disposed towards both alike. Indeed in the establishment of any true axiom, the negative instance is the more forcible of the two.



Francis Bacon, 1621

Passivrauchen und Lungenkrebs



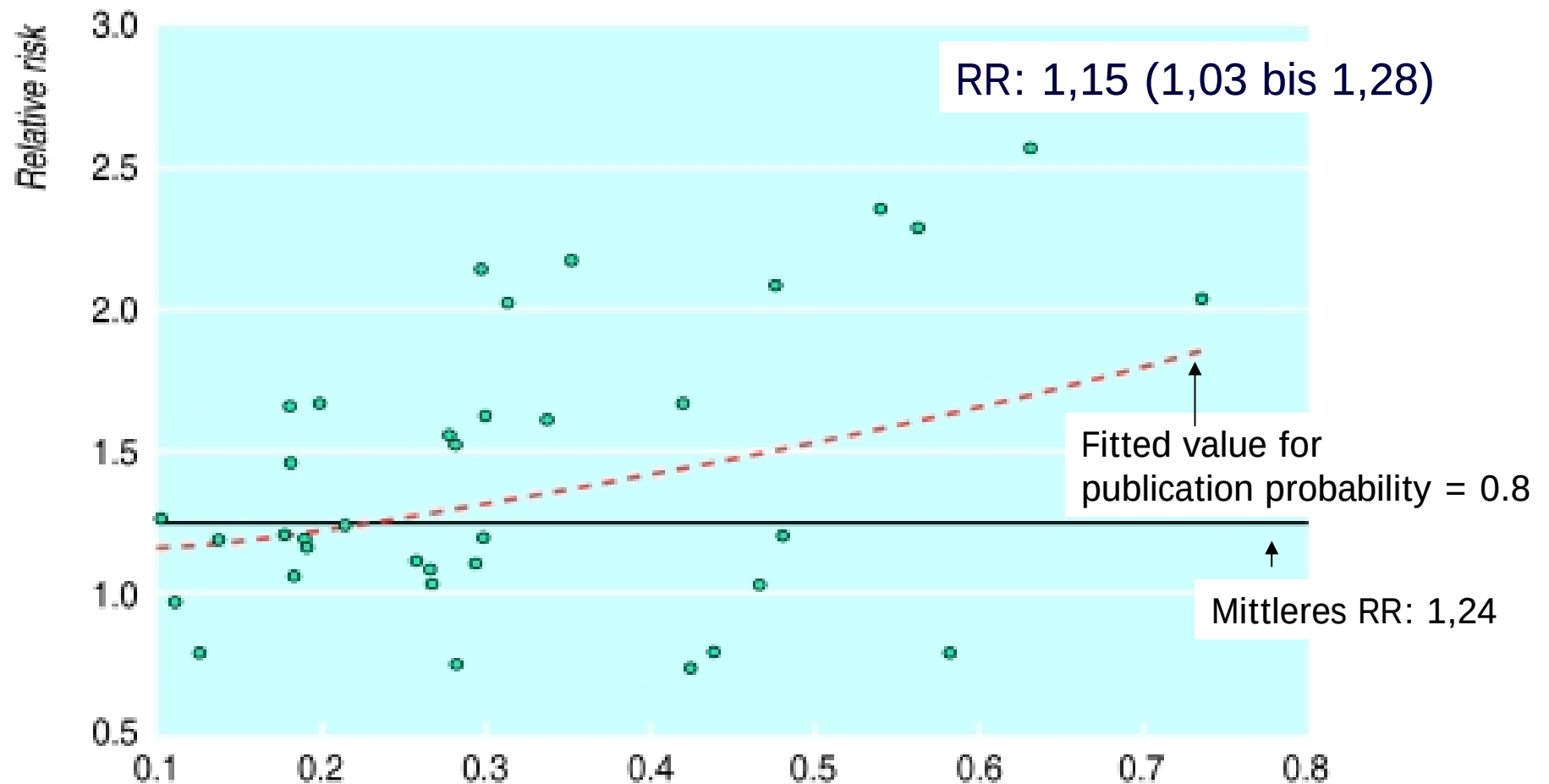
Relatives Risiko (RR) vs. Standardabweichung (s) (des logRR)

Copas, BMJ 2000

Passivrauchen und Lungenkrebs

Publikations- wahrschein- lichkeit	RR (95% KI)	P-Wert des Effektes	Fehlende Studien	
			kleine	große
0,6	1,11 (0,97 bis 1,27)	0,110	36	24
0,7	1,13 (1,00 bis 1,27)	0,052	23	15
0,8	1,15 (1,03 bis 1,28)	0,014	14	9
0,9	1,18 (1,07 bis 1,31)	0,002	7	4
1,0	1,24 (1,13 bis 1,36)	< 0,001	0	0

Passivrauchen und Lungenkrebs



Relatives Risiko (RR) vs. Standardabweichung (s) (des logRR)

Copas, BMJ 2000



Cochrane Bias Methods Group (BMG)

The Bias Methods Group (BMG) is one of 13 Cochrane Methods Groups world-wide comprised of individuals with an interest and expertise in the science of systematic reviews. This group strives to raise awareness of the problem of bias and is exploring important questions with respect to the epidemiology of research results and outcomes. The Cochrane BMG is also investigating a range of different forms of bias such as 'publication bias', 'language bias', and 'outcome variable bias'.

- Cochrane Collaboration
- Cochrane Methods Groups
- BMG News New
- Types of Bias
- About the BMG
- Areas of BMG Activity
- BMG Team and Members
- References & Resources
- Contact

The BMG is administered by the [Ottawa Hospital Research Institute](#) based at the [Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute](#)

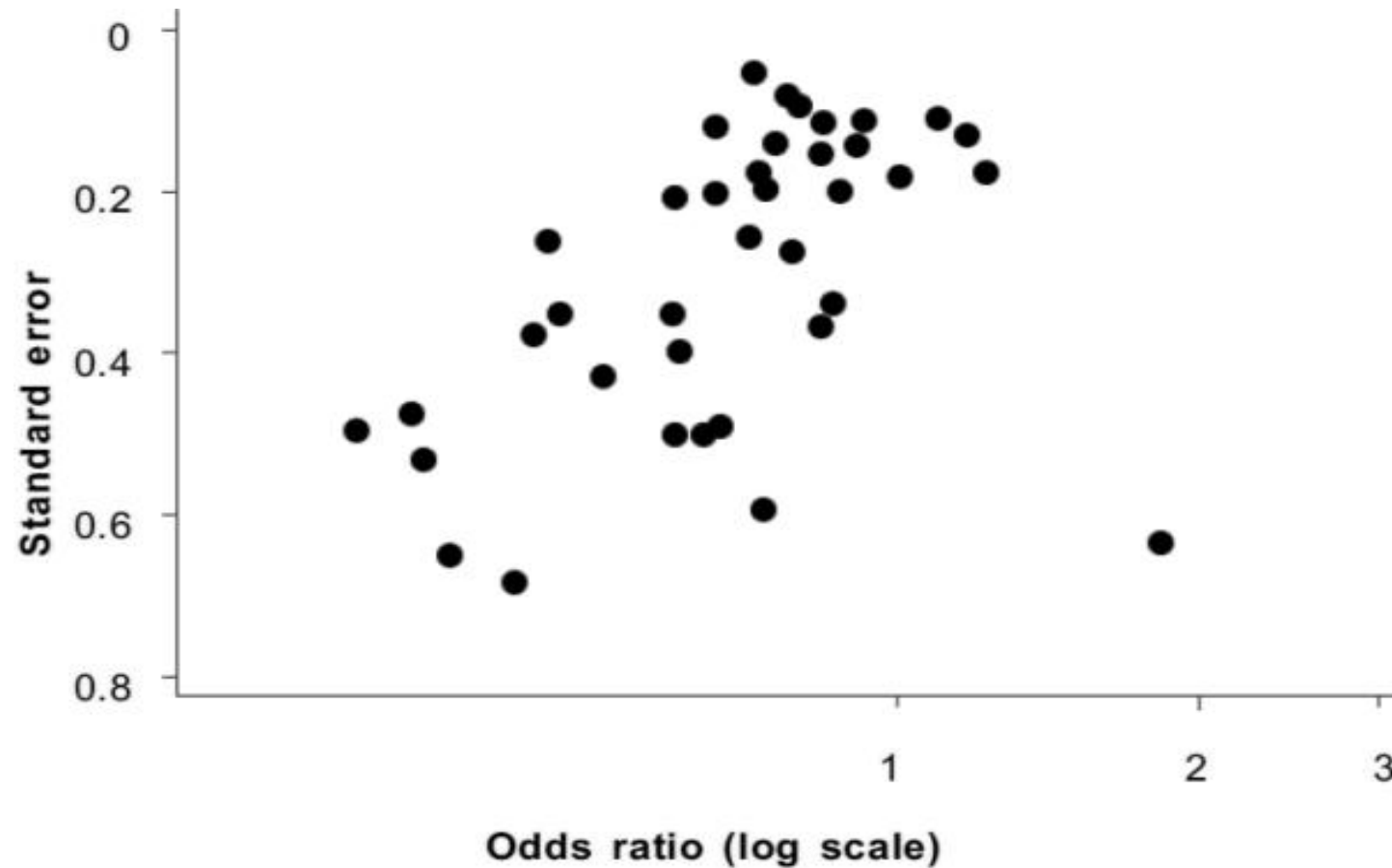
Observational Studies

With regard to observational studies, our knowledge of the pattern of bias and its potential impact on meta-analyses is markedly more limited than is the case with trials.

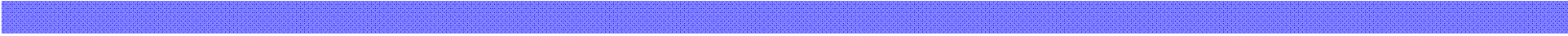
Diversität der Nicht-RCTs

- Nicht-randomisierte kontrollierte Studie
- Kontrollierte Vorher-Nachher Studie
- Historisch kontrollierte Studie
- Beobachtende Kohortenstudie
- Fall-Kontroll-Studie
- Querschnittstudie
- Fallserie, unkontrollierte Follow up Studie

Stillen und Adipositas – protektiv?

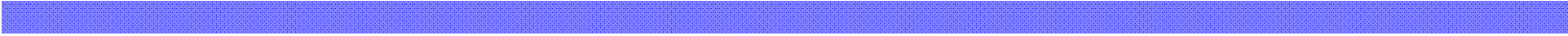


Cope 2010, basierend auf WHO Analyse

- 
- Die Intentionen, eine Studie zu publizieren oder nicht, in Abhängigkeit der Studienergebnisse, können in Studien zu Schaden variieren, scheinen zumindest weniger „clear cut“ als in Studien zu Wirksamkeit
 - „White hat bias“
- 



Hypothesentestend vs. generierend

- Häufig multiple Expositionen
 - Teils multiple Endpunkte
 - Tür und Tor offen für Outcome reporting bias
 - Tür und Tor offen für Location bias
- 

Spielarten von „Reporting Bias“ auf der Basis der Studienergebnisse

- Time lag bias – verspätete Publikation
- Multiple publication bias – Mehrfachpublikation
- Location bias – unterschiedlich einfacher Zugang zu Studien (Datenbanken, Indexierung)
- Citation bias – präferentielle Zitation von Studien
- Language bias – präferentielle Publikation in bestimmten Sprachen
- Outcome reporting bias – präferentielles Berichten von Ergebnissen innerhalb einer Studie

Unerwünschte Nebenwirkungen

- In RCTs oft unsystematisch erfasst
 - „the more you ask the more you get“
- In RCTs oft unzureichend berichtet
 - Beispiel 3 Zeilen in Publikation vs. 6 Seiten in Abschlussbericht
- Andere Gemengelage
 - Industriegeförderte Studien berichten mehr Nebenwirkungen!
 - Interpretieren jedoch „gebiased“

Unpublished data can be of value in systematic reviews of adverse effects: methodological overview

Su Golder^{a,b,*}, Yoon K. Loke^c, Martin Bland^b

^a*Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York, York, YO10 5DD, UK*

^b*Department of Health Sciences, University of York, York, YO10 5DD, UK*

^c*School of Medicine, Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK*

Accepted 5 February 2010

What is new?

The inclusion of unpublished data on adverse effects can provide additional information and lead to more precise pooled estimates of treatment effect in systematic reviews.

There is little evidence, however, to suggest major systematic differences between published and unpublished data on adverse effects.

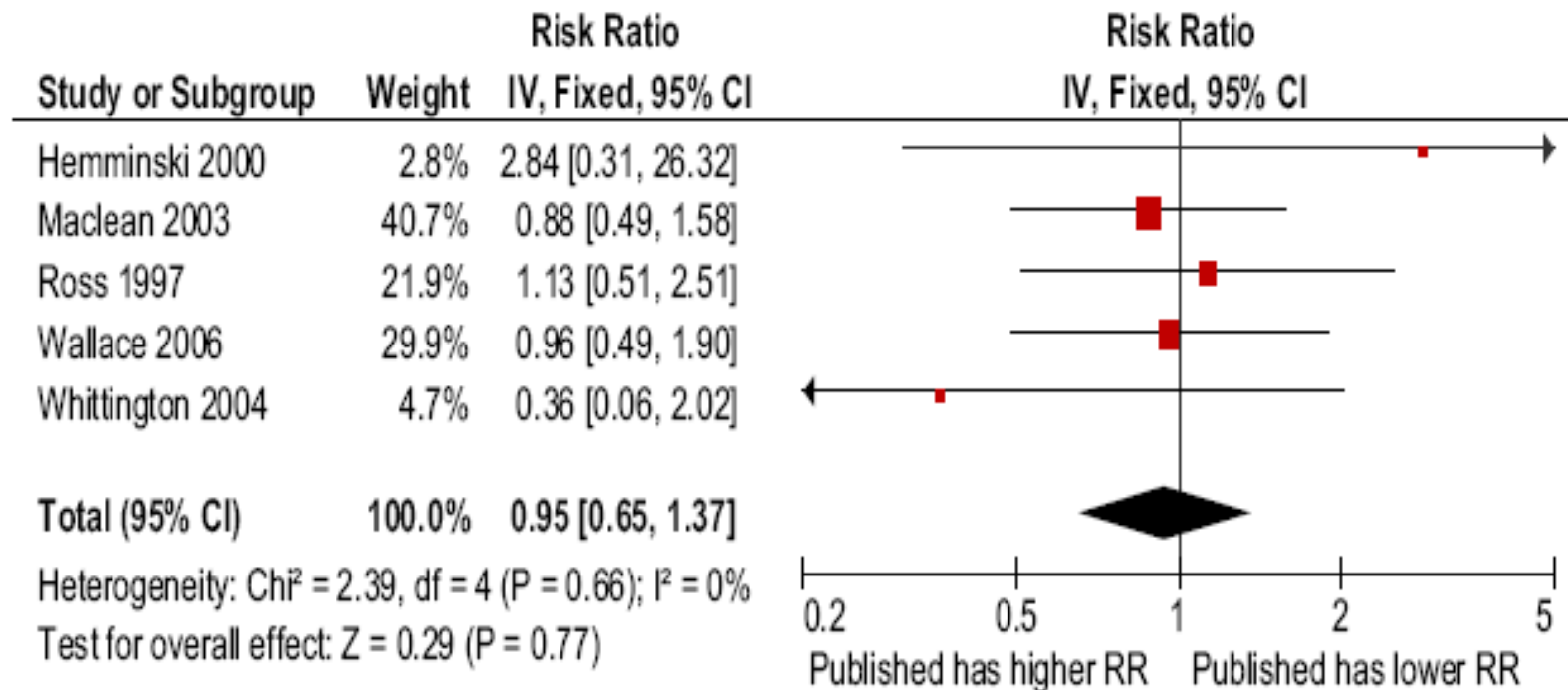


Fig. 2. Meta-analysis of ratios of relative risks of unpublished vs. published studies.

Aber:

- unpublizierte Studien enthalten häufiger Angaben zu AE
- unpublizierte Studien enthalten mehr Angaben zu AE

Sonderfall Fallberichte zu AE

- Mehrheitlich Spontanmeldungen an FDA / CDC, nicht als Fallberichte oder in RCTs publiziert (Bennett 2005*)
- Beispiel Bradykardie unter Propofol: ebenfalls vor allem Spontanmeldungen, seltener aus Publikationen (Tramer 1997*)
- Beispiel AE unter Amiodaron (Loke 2004*):
 - Publiziert häufiger neurologisch und Atemwege
 - WHO datenbank: häufiger Schilddrüse und Haut

* Zitiert bei Golder, 2010

Für unerwünschte Effekte gilt:

- Selbst für publizierte Studien teils andere Datenbanken zu berücksichtigen
 - Embase besser als Medline (Golder 2010)
- Besondere Recherche-Empfehlungen
 - Extrem schlechte Spezifität
- Große Probleme mit Outcome Reporting Bias und nicht standardisierte Erhebung
- Spontanmeldungssysteme ergiebiger als Fälle aus Fallberichten oder RCTs

Beobachtungsstudien sind weniger reguliert

- Es gibt (bisher) kein allgemeines Studienregister für Beobachtungsstudien
 - Initiative z.B. Swaen JCE in press
 - Protokolle häufig nicht einsehbar
- Ethikkommissionsvorlage nicht einheitlich
- Aber immerhin
 - Es gibt Reporting Standards (STROBE, TREND, REMARK.... Siehe Equator-Network)
 - Es gibt GEP



Niedrigere Publikationsraten?

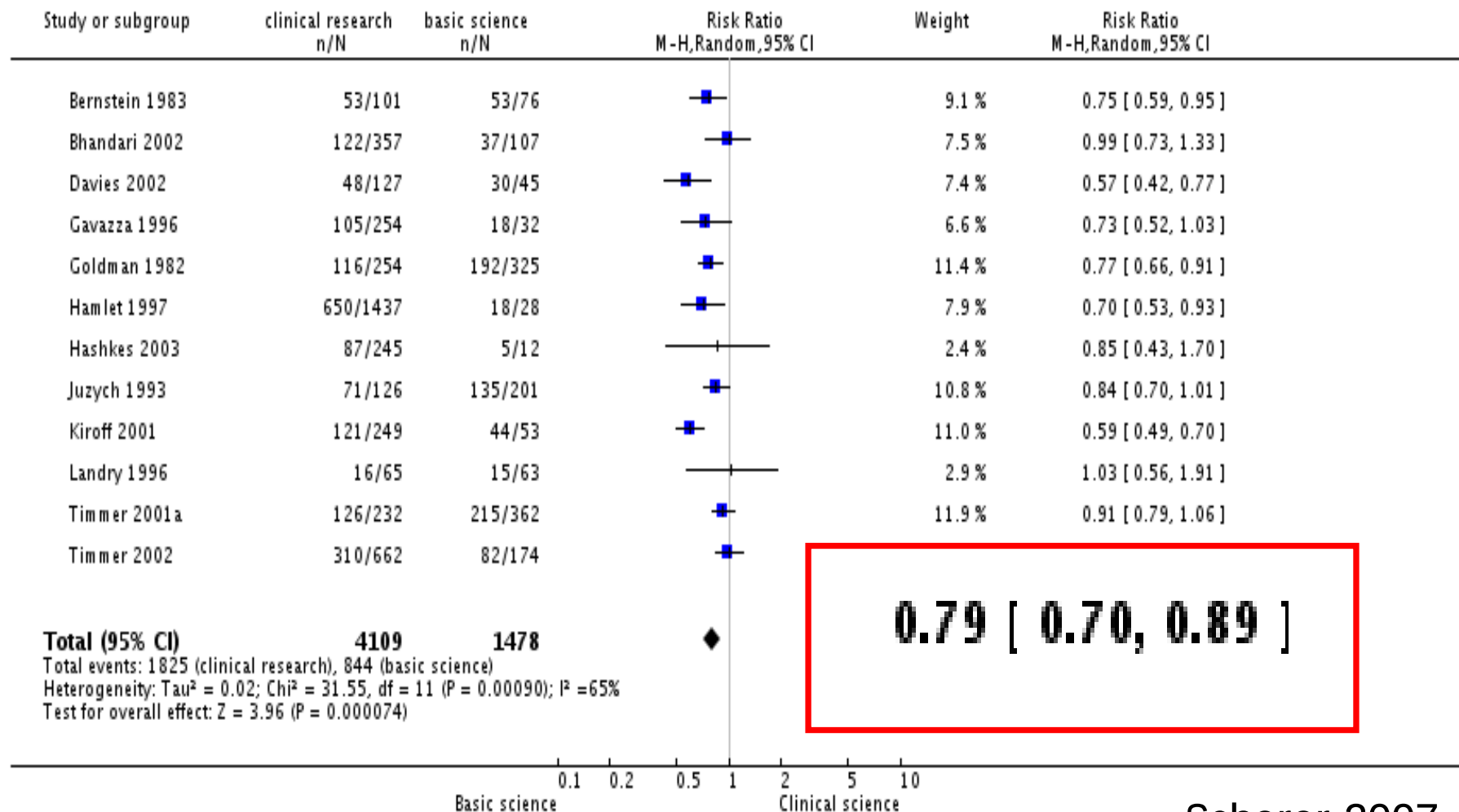
- Abbruch leichter?

➔ Datenlage?



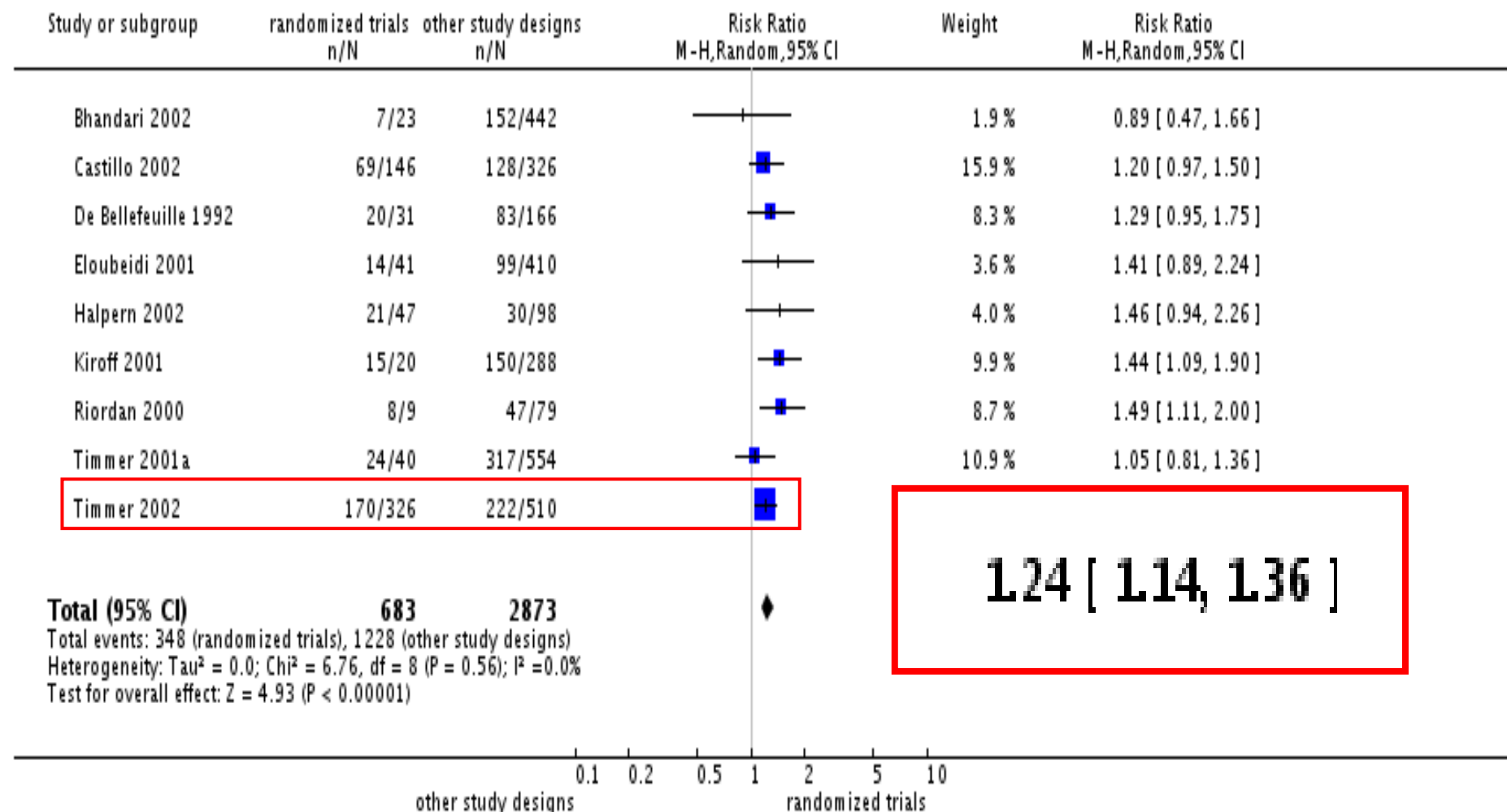
Klinische Forschung vs. Laborforschung

Publikationsraten



Scherer 2007

RCTs vs. andere Designs



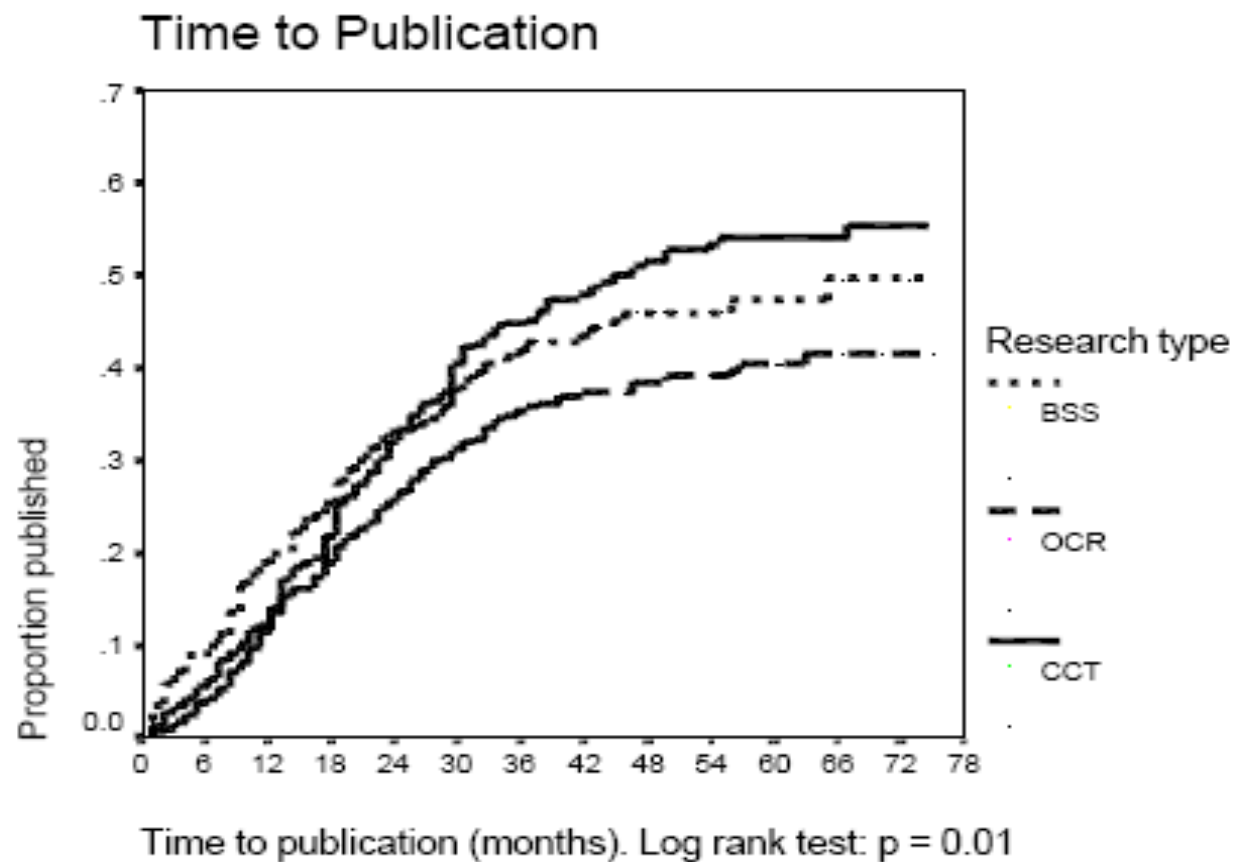


Figure 1
Time to publication

BSS: Basic Science Research
OCR: Other Clinical Research
CCT: Controlled Clinical Trials

Timmer 2002

Publikationsraten

	CCT N (%)	OCR N (%)	BSS N (%)
total in analysis	326	336	174
total published	170 (52)	140 (42)	82 (47)
abstract acceptance			
accepted	128 (56)*	107(50)*	59 (58)*
rejected	42 (42)	33 (27)	23 (32)
country group			
USA/Canada	43 (49)	57 (45)	48 (51)
N/W Europe/Australia	78 (57)	43 (40)	14 (41)
S/E Europe/Mediterranean.	22 (42)	19(43)	6(67)
other	27 (56)	21 (37)	14 (39)
multi-center status			
1–3 centers	134(48)*	n/a	n/a
> 3 centers	36 (78)		
sample size			
< median	72 (50)	69 (40)	8(44)
> median	98 (54)	68 (42)	12 (41)
statistical significance			
positive	84 (60)*	64 (43)	32 (49)
negative	47 (48)	17(42)	5(71)
equivocal	39 (45)	59 (40)	45 (44)

Publikationsraten

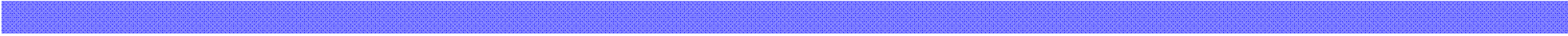
Statistische Signifikanz	CCT	OCR	BSS
Positive	84 (60%)	64 (43%)	32 (49%)
Negative	47 (48%)	17 (42%)	5 (71%)
Unklar	39 (45%)	59 (40%)	45 (44%)
Gesamt	170 (52%)	140 (42%)	82 (74%)

Abstraktcharakteristika

Statistische Signifikanz	CCT	OCR	BSS
Positive	140 (43%)	149 (44%)	65 (37%)
Negative	99 (30%)	41 (12%)	7 (4%)
Unklar	87 (27%)	146 (44%)	102 (59%)
Gesamt	326	336	174



Cochrane Reviews

- Publikationsraten auf der Basis von Konferenzabstrakten (Scherer 2007)
 - Keine Untersuchung auf PB nach Studententyp
 - Publikationsraten auf der Basis von Ethikkommissionsvorlagen (Hopewell 2009)
 - Begrenzt auf CCTs!
- 

Fazit

- Publikationsbias findet selbstverständlich und nachgewiesenermaßen auch in Studien jenseits von RCTs statt
- Bei insgesamt niedrigeren Publikationsraten ist das Potential für Publikationsbias höher als bei RCTs
- Vergleichende Untersuchungen gibt es bisher kaum
 - Inzeptionskohorten sind schwieriger zu definieren
 - Möglicherweise findet die Selektion auf anderen Ebenen statt
- Verwandte Biasformen sind ebenfalls problematisch
 - Retrieval Bias (weniger gut validierte Suchstrategien, andere Datenbanken vorzuziehen)
 - Outcome reporting bias (vor allem bei AEs)

Dank an

- Gerta Rücker, Freiburg
- Su Golder, York
- Lloyd R. Sutherland, Calgary



Relevante Cochrane Gruppen

- Adverse Effects Methods Group
- Bias Methods Group
- Non-Randomized Studies Group

Literaturhinweise

- Donaldson IML (2008). Francis Bacon's comments on the power of negative observations in his Novum Organum. JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation (www.jameslindlibrary.org).
- Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. Br Med J 2000; 320: 417-418
- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997; 315:980-988
- Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. JAMA 1987; 263: 1385-1389
- Higgins J, Green S. Cochrane Handbook of Systematic Reviews, Wiley, 2008.
 - Sterne AC et al Addressing reporting biases
 - Reeves B et al. Including non-randomized studies
 - Loke YK et al. Adverse events
- Golder S, Loke YK, Bland M. Unpublished data can be of value in systematic reviews of adverse effects: methodological overview. J Clin Epidemiol 2010; 63: 1071-1081
- Golder S, Loke YK. Sources of information on adverse effects: a systematic review. Health Information Libr J 2010; 27: 176-190
- Golder S, Loke YK. Search strategies to identify information on adverse events. J Med Libr Assoc 97; 2
- Ioannides JP, Mulrow CD, Goodman SN. Adverse events: the more you search, the more you find. Ann Intern Med 2006 144:298-300
- Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.
- Timmer A, Hilsden RJ, Cole J, Hailey D, Sutherland LR. Publication bias in gastroenterological research - a retrospective cohort study based on abstracts submitted to a scientific meeting. BMC Med Res Methodol 2002;2:7
- Cope MB. White hat Bias: examples of its presence in obesity research and a call for renewed commitment to faithfulness in research reporting. In J Obes 2010; 34: 84
- Song F et al. Extent of publication bias in different categories of research cohorts: a meta-analysis of empirical studies. BMC Med Res Methodol 2009; 9: 79