

# Rendszerszintű problémák

Ferenci Tamás  
tamas.ferenci@medstat.hu

2018. március 29.

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

Tesztstatisztikából lehet  $p$ -értéket számolva (az egyéb paraméterek ismeretében) és fordítva – vajon ugyanazt kapjuk?

Egy 2001-es vizsgálat eredményei (Nature, BMJ!)

11.6% (21 of 181) and 11.1% (7 of 63) of the statistical results published in Nature and BMJ respectively during 2001 were incongruent, probably mostly due to rounding, transcription, or type-setting errors. At least one such error appeared in 38% and 25% of the papers of Nature and BMJ, respectively. In 12% of the cases, the significance level might change one or more orders of magnitude.

García-Berthou E, Alcaraz C. Incongruence between test statistics and P values in medical papers. BMC Med Res Methodol. 2004 May 28;4:13.

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

Tesztstatisztikából lehet  $p$ -értéket számolva (az egyéb paraméterek ismeretében) és fordítva – vajon ugyanazt kapjuk?

## Egy 2001-es vizsgálat eredményei (Nature, BMJ!)

11.6% (21 of 181) and 11.1% (7 of 63) of the statistical results published in Nature and BMJ respectively during 2001 were incongruent, probably mostly due to rounding, transcription, or type-setting errors. At least one such error appeared in 38% and 25% of the papers of Nature and BMJ, respectively. In 12% of the cases, the significance level might change one or more orders of magnitude.

García-Berthou E, Alcaraz C. Incongruence between test statistics and P values in medical papers. BMC Med Res Methodol. 2004 May 28;4:13.

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

- Ilyen mindig is volt, és mindig is lesz. . .
- . . . csakúgy, mint egyéb drasztikus hibák (minta összekeveredése, elcserélése, hibás kódolás stb.), minden rosszhiszeműség nélkül is
- Ez egy – nagyon kicsi, de nem nulla – kockázat, ha bármilyen cikkekre építünk
- Ha kiderül, visszavonják (hasonlóan a rosszhiszemű csalásokat is)
- Ez önmagában még nem „rendszerszintű” hiba, akkor válik azzá, ha erről a visszavonásról nem értesülünk, illetve ha az előtt keletkezett citációt felhasználunk
- Egy jó példa: <http://retractionwatch.com/>

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

- Ilyen mindig is volt, és mindig is lesz. . .
- . . . csakúgy, mint egyéb drasztikus hibák (minta összekeveredése, elcserélése, hibás kódolás stb.), minden rosszhiszeműség nélkül is
- Ez egy – nagyon kicsi, de nem nulla – kockázat, ha bármilyen cikkekre építünk
- Ha kiderül, visszavonják (hasonlóan a rosszhiszemű csalásokat is)
- Ez önmagában még nem „rendszerszintű” hiba, akkor válik azzá, ha erről a visszavonásról nem értesülünk, illetve ha az előtt keletkezett citációt felhasználunk
- Egy jó példa: <http://retractionwatch.com/>

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

- Ilyen mindig is volt, és mindig is lesz. . .
- . . . csakúgy, mint egyéb drasztikus hibák (minta összekeveredése, elcserélése, hibás kódolás stb.), minden rosszhiszeműség nélkül is
- Ez egy – nagyon pici, de nem nulla – kockázat, ha bármilyen cikkekre építünk
  - Ha kiderül, visszavonják (hasonlóan a rosszhiszemű csalásokat is)
  - Ez önmagában még nem „rendszerszintű” hiba, akkor válik azzá, ha erről a visszavonásról nem értesülünk, illetve ha az előtt keletkezett citációt felhasználunk
  - Egy jó példa: <http://retractionwatch.com/>

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

- Ilyen mindig is volt, és mindig is lesz. . .
- . . . csakúgy, mint egyéb drasztikus hibák (minta összekeveredése, elcserélése, hibás kódolás stb.), minden rosszhiszeműség nélkül is
- Ez egy – nagyon kicsi, de nem nulla – kockázat, ha bármilyen cikkekre építünk
- Ha kiderül, visszavonják (hasonlóan a rosszhiszemű csalásokat is)
- Ez önmagában még nem „rendszerszintű” hiba, akkor válik azzá, ha erről a visszavonásról nem értesülünk, illetve ha az előtt keletkezett citációt felhasználunk
- Egy jó példa: <http://retractionwatch.com/>

# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

- Ilyen mindig is volt, és mindig is lesz. . .
- . . . csakúgy, mint egyéb drasztikus hibák (minta összekeveredése, elcserélése, hibás kódolás stb.), minden rosszhiszeműség nélkül is
- Ez egy – nagyon kicsi, de nem nulla – kockázat, ha bármilyen cikkekre építünk
- Ha kiderül, visszavonják (hasonlóan a rosszhiszemű csalásokat is)
- Ez önmagában még nem „rendszerszintű” hiba, akkor válik azzá, ha erről a visszavonásról nem értesülünk, illetve ha az előtt keletkezett citációt felhasználunk
- Egy jó példa: <http://retractionwatch.com/>



# Egyszerűen elszámolják, egyéb fundamentális hiba

- Ilyen mindig is volt, és mindig is lesz. . .
- . . . csakúgy, mint egyéb drasztikus hibák (minta összekeveredése, elcserélése, hibás kódolás stb.), minden rosszhiszeműség nélkül is
- Ez egy – nagyon kicsi, de nem nulla – kockázat, ha bármilyen cikkekre építünk
- Ha kiderül, visszavonják (hasonlóan a rosszhiszemű csalásokat is)
- Ez önmagában még nem „rendszerszintű” hiba, akkor válik azzá, ha erről a visszavonásról nem értesülünk, illetve ha az előtt keletkezett citációt felhasználunk
- Egy jó példa: <http://retractionwatch.com/>

# Interpretáció kérdése

## Comparison of two systematic reviews of albumin for fluid resuscitation

	Wilkes, 2001w1	Alderson, 2002w2
Funding body	Plasma Proteins Therapeutic Association	NHS
Trials included	42 short term trials reporting mortality	31 short term trials reporting mortality
Overall difference in mortality between albumin and crystalloid (relative risk, 95% CI)	1.11 (0.95 to 1.28)	1.52 (1.17 to 1.99)
Difference in burns patients	1.76 (0.97 to 3.17)	2.4 (1.11 to 5.19)
Interests of funding body	Promotes access to and reimbursement for the use of albumin	Pays for use of albumin
Authors' conclusions	Results "should serve to allay concerns regarding the safety of albumin"	Recommend banning use of albumin outside rigorously conducted randomised controlled trials

## Egy radikális javaslat: el se olvassuk a diszkussziót?

Montori VM, Jaeschke R, Schünemann HJ, Bhandari M, Brozek JL, Devereaux PJ, Guyatt GH. Users' guide to detecting misleading claims in clinical research reports. *BMJ*. 2004 Nov 6;329(7474):1093-6.

# Interpretáció kérdése

## Comparison of two systematic reviews of albumin for fluid resuscitation

	Wilkes, 2001w1	Alderson, 2002w2
Funding body	Plasma Proteins Therapeutic Association	NHS
Trials included	42 short term trials reporting mortality	31 short term trials reporting mortality
Overall difference in mortality between albumin and crystalloid (relative risk, 95% CI)	1.11 (0.95 to 1.28)	1.52 (1.17 to 1.99)
Difference in burns patients	1.76 (0.97 to 3.17)	2.4 (1.11 to 5.19)
Interests of funding body	Promotes access to and reimbursement for the use of albumin	Pays for use of albumin
Authors' conclusions	Results "should serve to allay concerns regarding the safety of albumin"	Recommend banning use of albumin outside rigorously conducted randomised controlled trials

## Egy radikális javaslat: el se olvassuk a diszkussziót?

Montori VM, Jaeschke R, Schünemann HJ, Bhandari M, Brozek JL, Devereaux PJ, Guyatt GH. Users' guide to detecting misleading claims in clinical research reports. *BMJ*. 2004 Nov 6;329(7474):1093-6.

# Publikációs torzítás

Egyetlen példa (Turner et al, 2007): összes antidepresszáns anyagai az FDA-nél vs. publikálva, egy 15 éves intervallum alatt – 74 kutatásból 23-at soha, sehol nem publikáltak; a 74 kutatásból 38 volt pozitív kimenetű, ebből 37-et közöltek, a 36 nem pozitív kimenetűből viszont 3-at

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.

Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):252-60.

# Publikációs torzítás

Egyetlen példa (Turner et al, 2007): összes antidepresszáns anyagai az FDA-nél vs. publikálva, egy 15 éves intervallum alatt – 74 kutatásból 23-at soha, sehol nem publikáltak; a 74 kutatásból 38 volt pozitív kimenetű, ebből 37-et közöltek, a 36 nem pozitív kimenetűből viszont 3-at

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.

Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):252-60.

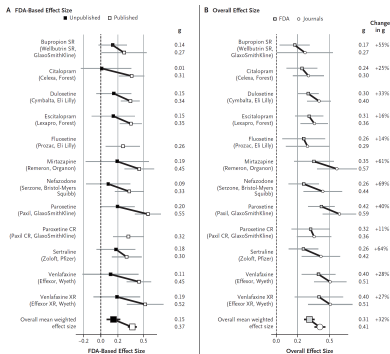
# Publikációs torzítás

Egyetlen példa (Turner et al, 2007): összes antidepresszáns anyagai az FDA-nél vs. publikálva, egy 15 éves intervallum alatt – 74 kutatásból 23-at soha, sehol nem publikáltak; a 74 kutatásból 38 volt pozitív kimenetű, ebből 37-et közöltek, a 36 nem pozitív kimenetűből viszont 3-at

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.

Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):252-60.

Ennek hatása:

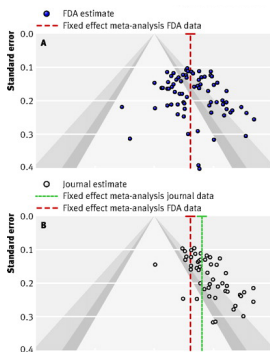


Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.

Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):252-60.

# Publikációs torzítás megítélése

Antidepresszánsok (az FDA-nél és újságban publikálva):



Moreno SG, Sutton AJ, Turner EH, et al. Novel methods to deal with publication biases: secondary analysis of antidepressant trials in the FDA trial registry database and related journal publications. *BMJ*. 2009 Aug 7;339:b2981.



# A funnel plot alkalmazása és problémái

- Igazából azt méri, hogy a kis kutatások eredményei *eltérnek-e* a nagyokétól
- Az aszimmetria megítélése szubjektív lehet
  - ▶ Egger-teszt, Rosenthal „fail-safe-N”, Trim-and-Fill...?
- Sok szubjektív választás van, ami befolyásolhatja a végeredményt

Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*. 1979; 86(3): 638-641. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000 Jun;56(2):455-63. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):676-80. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008 Oct;61(10):991-6. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):597-600.

# A funnel plot alkalmazása és problémái

- Igazából azt méri, hogy a kis kutatások eredményei *eltérnek-e* a nagyokétól
- Az aszimmetria megítélése szubjektív lehet
  - Egger-teszt, Rosenthal „fail-safe-N”, Trim-and-Fill...?
- Sok szubjektív választás van, ami befolyásolhatja a végeredményt

Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*. 1979; 86(3): 638-641. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000 Jun;56(2):455-63. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):676-80. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008 Oct;61(10):991-6. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):597-600.

# A funnel plot alkalmazása és problémái

- Igazából azt méri, hogy a kis kutatások eredményei *eltérnek-e* a nagyokétól
- Az aszimmetria megítélése szubjektív lehet
  - Egger-teszt, Rosenthal „fail-safe-N”, Trim-and-Fill...?
- Sok szubjektív választás van, ami befolyásolhatja a végeredményt

Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*. 1979; 86(3): 638-641. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000 Jun;56(2):455-63. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):676-80. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008 Oct;61(10):991-6. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):597-600.

# A funnel plot alkalmazása és problémái

- Igazából azt méri, hogy a kis kutatások eredményei *eltérnek-e* a nagyokétól
- Az aszimmetria megítélése szubjektív lehet
  - Egger-teszt, Rosenthal „fail-safe-N”, Trim-and-Fill...?
- Sok szubjektív választás van, ami befolyásolhatja a végeredményt

Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*. 1979; 86(3): 638-641. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000 Jun;56(2):455-63. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):676-80. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008 Oct;61(10):991-6. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):597-600.

# A funnel plot alkalmazása és problémái

- Igazából azt méri, hogy a kis kutatások eredményei *eltérnek-e* a nagyokétól
- Az aszimmetria megítélése szubjektív lehet
  - Egger-teszt, Rosenthal „fail-safe-N”, Trim-and-Fill...?
- Sok szubjektív választás van, ami befolyásolhatja a végeredményt

Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin*. 1979; 86(3): 638-641. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000 Jun;56(2):455-63. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):676-80. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008 Oct;61(10):991-6. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):597-600.

# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
  - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)

# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
    - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)

# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
  - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)



# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
  - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)

# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
  - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)

# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
  - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)

# Kísérletek regisztráltsága

- Kísérlet regisztráltsága – természetesen *előzetes* regisztráltsága – kísérleti regiszterben (pl. <https://clinicaltrials.gov/> vagy <https://eudract.ema.europa.eu/>):
  - Kevésbé lehessen eltitkolni a nem kedvező eredményeket
  - Lehessen ellenőrizni, hogy tényleg azt csinálták-e, amit elterveztek
- Ez utóbbi legfontosabb oka: outcome switching
- COMPare projekt: <http://compare-trials.org/>
- Egy fontos kezdeményezés: <http://www.alltrials.net/>
- (Az utóbbi években sokat javult a helyzet; de az információhoz való hozzáférés továbbra is igen problémás)