

**11. bojnická AT konferencia
(Dni profesora Vladimíra Novotného)**

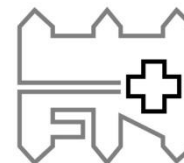
11. – 13. október 2019, Bojnice

PUBLIKAČNÉ OMYLY A LŽI V ADIKTOLÓGII

**Michal Turček
Michal Hajdúk**

Psychiatrická klinika LFUK a UNB, Bratislava

Katedra psychológie FiF UK, Bratislava



Prehlásenie autorov ku konfliktu záujmov

- **Finančné vzťahy s komerčnými subjektmi za ostatné 2 roky**
 - **prednášanie**
 - Angelini
 - Lundbeck
 - Sanofi Aventis
 - **konzultácie**
 - Lundbeck
 - **cestovné granty**
 - Angelini
 - Lundbeck

I. ČASŤ

OMYLY, LŽI A PROBLÉMY SO ŠTATISTIKOU V (ADIKTOLOGICKÝCH) PUBLIKÁCIÁCH

Bias

v (adiktologickom) výskume a publikovaní

**Predpojatý prístup, ktorý
systematicky ovplyvňuje realizáciu alebo interpretáciu
vo výskume (observačnom / intervenčnom)**

Marketingové lži a manipulácie

- **Zavádzajúce tvrdenia o psychoaktívnych látkach / drogách**

- **Propagácia:** „V pive sú vitamíny skupiny B.“
- **Varianta:** „(...) ale je ich tam málo, preto je potrebné ho piť veľa.“

Vitamín	DDD	pivo (1L)
B1 (mg)	1,1	0,1
B2 (mg)	1,4	0,3
B5 (ug)	6,0	1,3
B6 (mg)	1,4	0,6
B12 (ug)	2,5	1,2

Cappella et al.: Tob Regul Sci. 2015 (1): 186-197

Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov>). 2019-10-03

Feinman: Alcohol Health Res World. 1989 (13); 207-210

Layden et al.: N Engl J Med. 2019; doi:10.1056/NEJMoa1911614

Online potravinová databáza (<http://www.pbd-online.sk>). 2019

Petticrew et al.: Drug Alcohol Rev. 2018 (37); 293-303

Singleton & Martin: Curr Mol Med. 2001 (1); 197-207

Sohal et al.: ERJ Open Res. 2019 (5); 00159-2018

DDD – Denná doporučená dávka

11. AT Bojnice 2019

Marketingové lži a manipulácie

- **Zavádzajúce tvrdenia o psychoaktívnych látkach / drogách**
 - Propagácia: „*V pive sú vitamíny skupiny B.*“
 - Varianta: „*(...) ale je ich tam málo, preto je potrebné ho piť veľa.*“
- **Systematické opomínanie známych zdravotných rizík**
 - **Alkoholový priemysel**
 - Popieranie, prekrúcanie alebo odpútavanie pozornosti od zdravotných rizík spôsobených alkoholom v tvrdeniach 92 % spoločností
- **Neinformovanie o „neznámych“ (nezverejnených) rizikách**
 - **Tabakový priemysel**
 - Fajčenie – zavádzanie o škodlivých účinkoch (2. polovica 20. storočia)
 - Heat-not-Burn – rovnaké poškodenie buniek pľúc ako fajčený tabak
 - Elektronické cigarety – 18 úmrtí v súvislosti s ich užívaním

Cappella et al.: Tob Regul Sci. 2015 (1): 186-197

Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov>). 2019-10-03

Feinman: Alcohol Health Res World. 1989 (13); 207-210

Layden et al.: N Engl J Med. 2019; doi:10.1056/NEJMoa1911614

Online potravinová databáza (<http://www.pbd-online.sk>). 2019

Petticrew et al.: Drug Alcohol Rev. 2018 (37); 293-303

Singleton & Martin: Curr Mol Med. 2001 (1); 197-207

Sohal et al.: ERJ Open Res. 2019 (5); 00159-2018

DDD – Denná doporučená dávka

11. AT Bojnice 2019

„Retracted“ publikácie

- **Seriózne periodiká sťahujú už publikované články, ak sa preukáže:**
 - Nepriznaný konflikt záujmov
 - Falšovanie dát
 - Vážne chyby v dátach alebo analýzach
 - Plagiátorstvo
 - Falšovanie recenzií...
- **Databázy stiahnutých článkov**
 - <http://retractiondatabase.org>
 - <https://retractionwatch.com>
 - 10-násobný nárast počtu stiahnutých článkov v období 2005 – 2015
- **Článok „*Hypersexuality Addiction and Withdrawal: Phenomenology, Neurogenetics and Epigenetics*“**
 - Veľmi rýchla akceptácia; hlavný dôvod retrakcie: autori hneď v prvej vete prezentujú hypersexualitu ako závislosť kódovanú v DSM-5: „*Hypersexuality is now part of the DSM-V (...)*“ a odvolávajú sa na túto „diagnózu“ ďalej v texte.

Blum et al.: *Cureus*. 2015 (7); e290

Brainard & You: *ScienceMag*. 2018; doi:10.1126/science.aav8384

International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>). 2019

Moylan & Kovalczuk: *BMJ Open*. 2016 (6); e012047

Nerealizované výskumné projekty

- **Grantové agentúry môžu zrušiť výskumný projekt, ak si neudrží kvalitu alebo je netransparentný**

- **National Institute of Health (USA)**

- Výskumný grant v hodnote 100 000 000 USD určený na prospektívnu štúdiu zameranú na výskum vplyve mierneho pitia alkoholu na zdravie: zrušený pred svojím spustením (jún 2018)
- Výskumníci
 - väzby na alkoholový priemysel
 - plán preukázať prospešný efekt mierneho pitia a odporúčať, aby bol alkohol súčasťou zdravej životosprávy

Dôveryhodnosť periodík – „dvojhlavá siréna“

- **Akceptovanie prác publikovaných v nedôveryhodných zdrojoch**
- **Nekritické akceptovanie prác publikovaných v dôveryhodných zdrojoch**

Publikovanie v nedôveryhodných periodikách

- „Predátorské časopisy“
 - Uprednostnenie zisku pred odbornosťou
 - Riziko kradnutia nápadov v priebehu recenzného procesu
 - Kvalitný výskum sa v predátorskom časopise znehodnocuje
- Charakteristiky predátorského časopisu
 - Nie je v databázach *PubMed*, *Scopus*, ani v *DOAJ*
 - Neznámy medzi kolegami
 - Falošný „impact factor“
 - „Open-access“, relatívne nízke poplatky
 - Amatérska webová stránka
 - Neznámi „odborníci“ v redakčnej rade
 - „Redakcia“ spontánne oslovuje autorov (aj z inej oblasti) o publikovanie
- Databázy a príklady predátorských časopisov
 - <https://predatoryjournals.com>
 - <http://kscien.org/predatory.php>

*Forensic Science & Addiction Research
Journal of Addiction & Addictive Disorders
Journal of Addiction Medicine and Therapeutic Science
Journal of Addiction Therapy and Research
Open Access Journal of Addiction and Psychology*

DOAJ – Directory of Open Access Journals

Nekriticky prijímané informácie z dôveryhodných zdrojov

The New England Journal of Medicine

1980

ADDICTION RARE IN PATIENTS TREATED WITH NARCOTICS

To the Editor: Recently, we examined our current files to determine the incidence of narcotic addiction in 39,946 hospitalized medical patients¹ who were monitored consecutively. Although there were 11,882 patients who received at least one narcotic preparation, there were only four cases of reasonably well documented addiction in patients who had no history of addiction. The addiction was considered major in only one instance. The drugs implicated were meperidine in two patients,² Percodan in one, and hydromorphone in one. We conclude that despite widespread use of narcotic drugs in hospitals, the development of addiction is rare in medical patients with no history of addiction.

JANE PORTER

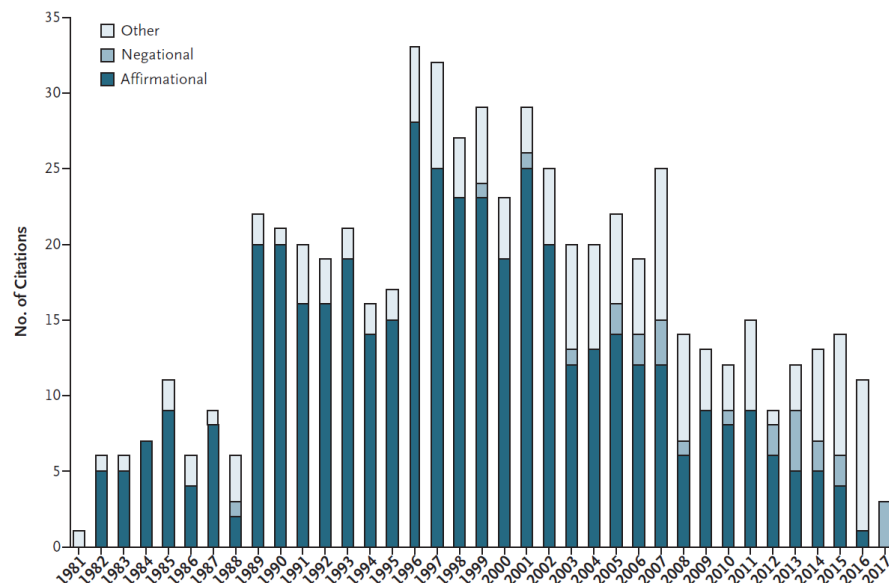
HERSHEL JICK, M.D.

Boston Collaborative Drug
Surveillance Program

Boston University Medical Center

Waltham, MA 02154

1. Jick H, Miettinen OS, Shapiro S, Lewis GP, Siskind Y, Slone D. Comprehensive drug surveillance. *JAMA*. 1970; 213:1455-60.
2. Miller RR, Jick H. Clinical effects of meperidine in hospitalized medical patients. *J Clin Pharmacol*. 1978; 18:180-8.



1980 – 2017: vyše 600 citácií

Porter & Jick: *N Engl J Med*. 1980 (302); 123

Leung et al.: *N Engl J Med*. 2017 (376); 2194-2195

Koho a ako (ne-)reprezentujú klinické štúdie?

- **Randomizácia v štúdiách liečby závislosti od látok**

- Súhlasiaci s randomizáciou: dlhšia anamnéza závislosti, horšia socioekonomická situácia (viac zúfalí)
- Nesúhlasiaci s randomizáciou: lepšie výsledky liečby (nie beznádejné prípady)

- **Vylučovacie kritériá v štúdiách liečby závislosti od látok**

- Aplikovanie prísnych vylučovacích kritérií (napr. nedostatočne motivovaní, s komorbiditami) v štúdiách účinnosti liečby alkoholovej závislosti môže vylúčiť podstatnú časť populácie
 - Vzdalovanie sa od reálnych podmienok klinickej praxe
 - Riziko nadhodnocovania účinnosti intervencie

Post-hoc analýzy

- **Dodatočná (neplánovaná) analýza dát**
 - Hľadanie iných vzťahov vs. riziko náhodnej koincidencie
- **Účinnosť nalmefénu podľa potreby na redukciu pitia alkoholu**
 - 3. fáza klinického skúšania
 - Pri analýze všetkých pacientov od skrínungu po ukončenie sledovania nedostatočná separácia signálu nalmefénu od placebo.
 - 2 týždne od skrínungu po randomizáciu malo výrazný placebo efekt.
 - **Post-hoc analýza:** Nalmefén účinný v podskupine, kde nedošlo k významnej spontánnej redukcii pitia od skrínungu po randomizáciu.
 - **SPC nalmefén / indikácia:** „Liečba Selincrom má byť iniciovaná len u pacientov s pretrvávajúcím vysoko rizikovým pitím dva týždne po vstupnom vyhodnotení.“

Celková kvalita klinických štúdií

- **Databáza systematických prehľadov *Cochrane***
 - Systematické prehľady klinických štúdií s dôrazom na minimalizáciu rizika biasu
- **Štúdie s kanabidiolom**
 - staršie štúdie na liečbu epilepsie (do roku 2014) hodnotené *Cochrane* systematickým review ako nedostatočne kvalitné
 - nemožnosť tvorby odporúčaní
 - málo štúdií (4); malá vzorka pacientov (n=48)
 - chýbajúce detaily o randomizácii
 - nejasné charakteristiky kontrolnej skupiny
 - súčasná komedikácia antiepileptikami
 - novšie štúdie s lepšou metodikou preukázali účinnosť na niektoré formy epilepsie → FDA schválená liečba
 - Dravetov syndróm (n=120)
 - Lennox-Gastautov syndróm (n=171)

Interpretácia signifikancie

- **Hodnota „P“**
 - Súvisí s chybou I. typu „alfa“ (pravdepodobnosť falošnej positivity)
 - Vypovedá o pravdepodobnosti výskytu zistených dát za predpokladu, že platí nulová hypotéza
 - Nevypovedá o pravdepodobnosti nulovej alebo alternatívnej hypotézy
 - Nevypovedá o veľkosti rozdielu; t.j. neplatí, že: $P < 0,05$ je menší rozdiel ako $P < 0,01$
- **Vecná významnosť – „Effect size“**
 - Odlišná od štatistickej signifikancie
 - Ukazovatele effect size: korelačný koeficient, relatívne riziko, pomer šancí, hazard ratio, number needed to treat...
- **Sila testu – „Power“**
 - Súvisí s chybou II. typu „beta“ (pravdepodobnosť falošnej negativity)
 - Vypovedá o schopnosti detekovať vzťah, ak nejaký existuje
 - Súvisí s veľkosťou vzorky a effect size

Reálne deskriptívne údaje: interpretačné problémy

Spotreba alkoholu na obyvateľa v SR

Alkohol	Populácia	Spotreba 100 % alkoholu na obyvateľa v roku 2016 (litre)
legálny	0+	8,4
legálny	15+	10,4
legálny + ilegálny	15+	11,5
legálny + ilegálny	15+ (neabstinujúci daný rok)	16,6

Odhad skladby reálne konzumovaného alkoholu v roku 2016 na obyvateľa:

16,6 litrov 100 % alkoholu = 23 litrov vodky (40 %)
+ 40 litrov vína (11,5 %)
+ 164 litrov piva (4,5 %)

II. ČASŤ

AKO ČÍTAŤ (ADIKTOLOGICKÉ) PUBLIKÁCIE

Spol'ahlivé adiktologické zdroje

- **Databázy**

- <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (PubMed)
- <https://scopus.com> (Scopus)
- <https://doaj.org> (Directory of Open-Access Journals)

- **Časopisy**

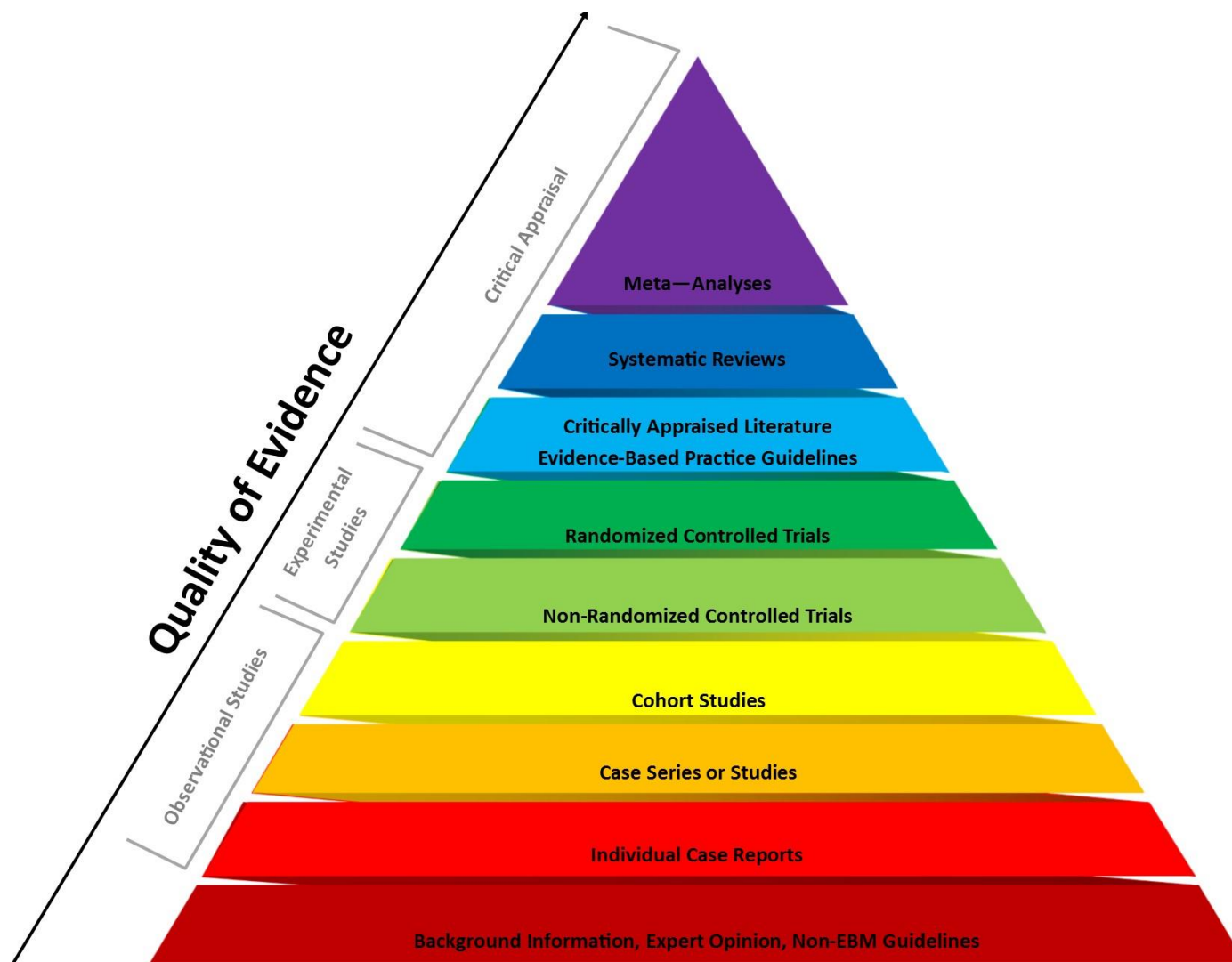
- **zahraničné (top 10 – impact factor)**

- *Addiction*
- *Addiction Biology*
- *Addictive Behaviors*
- *Alcohol and Alcoholism*
- *Alcoholism Clinical and Experimental Research*
- *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*
- *Drug and Alcohol Dependence*
- *Drug and Alcohol Review*
- *International Journal of Drug Policy*
- *Nicotine and Tobacco Research*

- **„domáce“ (česko-slovenské)**

- *Alkoholizmus a drogové závislosti (Protialkoholický obzor)*
- *Adiktologie v preventivní a léčebné praxi*

Hierarchia dôkazov v Evidence-Based Medicine



RCT vs. PCT

Parameter	RCT (randomizované klinické štúdie)	PCT (pragmatické klinické štúdie)
dôkaz v prospech liečby	efficacy (efektivita)	effectiveness (účinnosť)
populácia	homogénna (prísne selektovaní pacienti)	heterogénna (podľa možnosti všetci pacienti)
študijný protokol	fixný	flexibilný
randomizácia	povinná	voliteľná
dizajn	zaslepenie	open-label
komparátor	placebo / zlatý štandard	použité intervencie navzájom
sledovanie	prospektívne	pro- aj retrospektívne
hodnotiteľ	externý / asociovaný výskumník alebo praktik	praktik
predmet hodnotenia	klinický stav, kvalita života	klinický stav, retencia v liečbe, kvalita života, dĺžka dožitia
základná výhoda	reliabilita, interná validita	externá (ekologická) validita
úskalie	generalizácia premisy na základe overenej hypotézy	veľkosť výskumnej vzorky a zohľadnenie všetkých faktorov

Ford & Norrie: N Engl J Med. 2016 (375); 454-463

Gamerman et al.: Health Serv Outcomes Res Methodol. 2019 (19); 23-35

Kim et al.: J Korean Med Sci. 2018 (33); e213

Porzsolt et al.: Pragmat Obs Res. 2015 (6); 47-54

Uveriteľnosť výsledkov výskumu

- **Jasná a zmysluplná metodika**
 - Vopred stanovené ciele, hypotézy, postupy, analýzy...
 - Registrácia štúdií: <https://www.clinicaltrials.gov>
 - V intervenčných štúdiách by vylučovacie kritériá nemali redukovať súbor, vzdialený od reálnych podmienok
 - V observačných štúdiách je potrebné vyhodnocovať účinnosť u všetkých pacientov vstupujúcich do liečby, nielen u tých, ktorí zotrávajú v štúdiu počas jej celého trvania
- **Deklarovanie konfliktov záujmov**
 - Kritické posúdenie vo vzťahu k záverom / odporúčaniam
 - Všeobecne: deklarovanie potenciálnych konfliktov záujmov je skôr pozitívny ako negatívny jav

Iniciatíva *Open Science*

- **Open Science Framework**

- <https://osf.io>

- Iniciatíva za otvorenú a transparentnú vedu

- Dôsledok replikačnej krízy v psychológii a biomedicínskych vedách

- **Ciele:**

- otvorenosť výsumu
 - integrita výskumu
 - reprodukovateľnosť výskumu

- **Prostriedky:**

- predregistrácia štúdií
 - sprístupnenie výskumných dát vedeckej komunite

Pomôcka pre identifikovanie spoľahlivých textov

- **Skôr než si informáciu definitívne osvojím...**
 - Kde bol článok publikovaný?
 - O aký typ článku v hierarchii EBM sa jedná?
 - Sú v článku deklarované konflikty záujmov autorov?
 - Je metodika dostatočne vysvetlená?
 - Sú štatisticky významné zistenia aj klinicky významné?
 - Je miera generalizácie výsledkov primeraná?
 - Sú v článku uvedené limitácie?

Ďakujeme za pozornosť

MUDr. Michal Turček, PhD.
Psychiatrická klinika LFUK a UNB
Mickiewiczova 13, Bratislava
michal.turcek@fmed.uniba.sk