

Dichiarazione di trasparenza per gli articoli di ricerca

Douglas G Altman¹, David Moher²

¹Director Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Botnar Research Centre, Oxford, UK

²Senior Scientist, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital

*“Tutti i soggetti coinvolti nella ricerca hanno la responsabilità di garantire che ogni pubblicazione rappresenti accuratamente e in maniera non distorta lo studio realizzato”.*¹

I dati della ricerca vengono spesso manipolati per finalità poco nobili con il rischio di danneggiare i pazienti. Di conseguenza, la comunità scientifica deve impegnarsi a introdurre cambiamenti per garantire che i lettori accedano a informazioni attendibili su tutti gli studi condotti, in particolare sui trial controllati randomizzati – *randomized controlled trials* (RCTs) – che hanno un ruolo fondamentale per valutare l'efficacia degli interventi sanitari. Infatti, la mancata pubblicazione dei risultati di tutti gli studi, in particolare dei RCTs, distorce in maniera rilevante le evidenze scientifiche su cui basare le decisioni cliniche. Ad esempio, una revisione sistematica sull'efficacia della reboxetina nel trattamento della depressione ha rilevato che circa tre quarti dei pazienti inclusi erano stati arruolati in trial mai pubblicati². Inoltre, il 20% di 904 trial che hanno valutato l'efficacia di trattamenti nello stroke ischemico acuto – pubblicati tra il 1955 e il 2008 – non è stato adeguatamente pubblicato; peraltro, alcuni studi “avevano dimensioni tali da influenzare le conclusioni delle revisioni sistematiche e la pratica clinica”³.

Oltre alla mancata pubblicazione, anche quella incompleta o distorta può avere conseguenze rilevanti, se non addirittura maggiori. Ad esempio, i risultati dei trial pubblicati su riviste peer-review possono differire notevolmente dalla documentazione precedentemente sottomessa alle agenzie regolatorie⁴⁻⁶, con una distorsione in senso “positivo”. Inoltre, l'outcome primario è spesso differente da quello definito nel protocollo^{7,8} o nel registro dei trial^{9,10} e il reporting selettivo favorisce risultati statisticamente significativi, generando bias nella letteratura^{11,12}. Infine, gli autori spesso tendono ad enfatizzare la presentazione e l'interpretazione dei risultati: ad esempio, Boutron et coll hanno dimostrato che questa forma di manipolazione (*spin*) era comune a 72 report di RCTs con outcome primari statisticamente non significativi¹³. Risultati simili sono stati recentemente riportati anche per gli studi di accuratezza diagnostica¹⁴.

Purtroppo, il meccanismo di peer-review non garantisce che gli articoli pubblicati dalle riviste contengano tutti i dettagli clinici e metodologici indispensabili al lettore. Infatti, revisioni sui report di trial pubblicati hanno rilevato frequenti carenze relative ai dettagli degli interventi in studio^{15,16}, ai criteri di eleggibilità dei partecipanti¹⁷ e agli

outcome^{18,19}. Anche i metodi non sono spesso adeguatamente dettagliati, in particolare per quanto concerne l'allocazione dei partecipanti: ad esempio, Hopewell et coll. hanno rilevato che solo un terzo dei report dei trial riportava le modalità di generazione della sequenza di allocazione e solo un quarto descriveva un metodo adeguato per occultarla²⁰. Una revisione di 357 trial oncologici di fase III ha concluso che “molti trial continuano a non riportare numerosi item”²¹. Anche gli effetti avversi dei trattamenti vengono riportati in maniera inadeguata^{22,23}.

Per altri tipi di studi i problemi legati alla pubblicazione e al reporting potrebbero essere ancora più gravi di quelli rilevati per i trial. Nonostante il fenomeno sia meno studiato, sono emerse analoghe preoccupazioni per la ricerca epidemiologica^{24,25}, farmacoepidemiologica²⁶, diagnostica²⁷, prognostica²⁸ e preclinica^{29,30}. Anche se un adeguato reporting non identifica necessariamente una ricerca di elevata qualità, un report chiaro e completo permette ai lettori di valutare validità, rilevanza e applicabilità dello studio. Desta preoccupazione il fatto che i trial sponsorizzati hanno maggiori probabilità di non essere pubblicati^{2,31}; tuttavia, quando pubblicati il loro report è più completo³².

Quali azioni concrete è possibile intraprendere? Gli articoli pubblicati dovrebbero fornire una descrizione chiara e trasparente dei metodi seguiti e dei risultati ottenuti: omettere dettagli rilevanti su metodi e risultati è inaccettabile per le riviste, che dovrebbero pertanto rifiutare la pubblicazione. Anche se per rilevare alcune lacune occorre disporre di informazioni esterne (ad es. da un registro di trial o dal protocollo), altre dovrebbe-

Citazione. Altman DG, Moher D. Dichiarazione di trasparenza per gli articoli di ricerca. *Evidence* 2013;5(8): e1000054.

Publicato 29 agosto 2013

Copyright. © 2013 Altman. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Confermiamo di avere letto e compreso la policy del BMJ sulla dichiarazione dei conflitti di interesse e dichiariamo di non avere alcun conflitto.

Provenienza. Tradotto con permesso da: Altman DG, Moher D. Declaration of transparency for each research article. *BMJ*. 2013;347:f4796.

* E-mail: doug.altman@csm.ox.ac.uk

ro essere rilevate in quanto contenute nel manoscritto sottomesso alla rivista. Peraltro, nonostante siano disponibili linee guida per il reporting come il CONSORT Statement³³, i miglioramenti tardano a concretizzarsi³⁴.

Impedendo l'accesso ai risultati dei loro studi, i ricercatori occultano conoscenze e contravvengono alla Dichiarazione di Helsinki. Tralasciando la discutibilità sul piano morale e scientifico, la mancata pubblicazione di tutti i risultati della ricerca costituisce innanzitutto un enorme spreco di risorse già limitate e diminuisce il valore sociale della ricerca³⁵. Inoltre, quando i risultati vengono pubblicati in maniera distorta o inadeguata i ricercatori e le organizzazioni che finanziano la ricerca ingannano anche i cittadini. Infine, dal punto di vista scientifico, il bias di pubblicazione e il reporting selettivo compromettono la validità delle revisioni sistematiche: infatti, sintetizzare un quadro parziale delle evidenze determina conclusioni distorte e meno precise sull'efficacia e sicurezza degli interventi sanitari e può compromettere anche l'identificazione di quelli più efficaci.

Per porre fine a tutto questo, ecco la nostra proposta che può essere immediatamente attuata: gli autori dovrebbero firmare una dichiarazione di trasparenza (box) come elemento integrante della sottomissione dell'articolo per la pubblicazione su qualunque rivista. La stessa dichiarazione potrebbe essere utilizzata per inviare i report in altre situazioni (es. alle agenzie regolatorie).

Editori e gruppi editoriali possono supportare questa iniziativa aggiornando le istruzioni per gli autori: in tal modo l'impegno a una pubblicazione completa e trasparente costituisce un requisito del processo di sottomissione dei manoscritti, come già accade per la disclosure sui conflitti di interesse. L'eventuale rivelazione successiva di informazioni nascoste o non corrette proverebbe una cattiva condotta scientifica per la quale potrebbero essere intraprese varie azioni. L'auspicio è che questa iniziativa incentivi gli autori a riflettere più attentamente sulle modalità di stesura dei propri articoli e li incoraggi a verificare l'aderenza alle principali linee guida sul reporting. Il BMJ, per il quale uno di noi (DGA) è editor senior di statistica e il BMJ Open stanno già implementando questa policy. Invitiamo le altre riviste a fare altrettanto, supportando la dichiarazione di trasparenza sul sito dell'EQUATOR Network (www.equator-network.org).

La comunità scientifica e il pubblico meritano che la ricerca sia pubblicata in maniera accurata e completa e questo richiede l'introduzione di cambiamenti. Un impegno diffuso e l'implementazione di una dichiarazione di trasparenza per la pubblicazione è una modalità per ottenere il massimo risultato dalla ricerca clinica. Sfortunatamente questa iniziativa non avrà alcun impatto sulla mancata pubblicazione degli studi, una condotta altrettanto sciagurata.

Box. Dichiarazione di trasparenza

L'autore principale (garante del manoscritto), dichiara che:

- questo manoscritto è un resoconto onesto, accurato e trasparente dello studio a cui si riferisce;
- non è stato omesso alcun aspetto rilevante dello studio;
- ogni eventuale discrepanza rispetto allo studio pianificato (ed eventualmente registrato) è stata spiegata.

BIBLIOGRAFIA

1. PLoS Medicine Editors. An unbiased scientific record should be everyone's agenda. *PLoS Med* 2009;6:e1000038.
2. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Rboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737.
3. Gibson LM, Brazzelli M, Thomas BM, Sandercock PA. A systematic review of clinical trials of pharmacological interventions for acute ischaemic stroke (1955-2008) that were completed, but not published in full. *Trials* 2010;11:43.
4. Turner EH, Knoopfmacher D, Shapley L. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database. *PLoS Med* 2012;9:e1001189.
5. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
6. Vitry AI. Reporting of studies on new medicines in major medical journals: a case study in breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:398-400.
7. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:MR000031.
8. Nankervis H, Baibergenova A, Williams HC, Thomas KS. Prospective registration and outcome-reporting bias in randomized controlled trials of eczema treatments: a systematic review. *J Invest Dermatol* 2012;132:2727-34.
9. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.
10. Rosenthal R, Dwan K. Comparison of randomized controlled trial registry entries and content of reports in surgery journals. *Ann Surg* 2013;257:1007-15.
11. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1-193.
12. Dwan K, Kirkham JJ, Williamson PR, Gamble C. Selective reporting of outcomes in randomised controlled trials in systematic reviews of cystic fibrosis. *BMJ Open* 2013;3.
13. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 2010;303:2058-64.
14. Ochodo EA, de Haan MC, Reitsma JB, Hooft L, Bossuyt PM, Leeflang MM. Overinterpretation and misreporting of diagnostic accuracy studies: evidence of "spin." *Radiology*

- 2013;267:581-8.
15. Duff JM, Leather H, Walden EO, LaPlant KD, George TJ Jr. Adequacy of published oncology randomized controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:702-5.
16. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
17. Shapiro SH, Weijer C, Freedman B. Reporting the study populations of clinical trials. Clear transmission or static on the line? *J Clin Epidemiol* 2000;53:973-9.
18. Vera-Badillo FE, Shapiro R, Ocana A, Amir E, Tannock IF. Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1238-44.
19. Le Cleach L, Chassany O, Levy A, Wolkenstein P, Chosidow O. Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. *Dermatology* 2008;216:46-55.
20. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomized trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340:c723.
21. Peron J, Pond GR, Gan HK, Chen EX, Almufti R, Maillet D, et al. Quality of reporting of modern randomized controlled trials in medical oncology: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:982-9.
22. Bagul NB, Kirkham JJ. The reporting of harms in randomized controlled trials of hypertension using the CONSORT criteria for harm reporting. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:548-54.
23. Shukralla AA, Tudur-Smith C, Powell GA, Williamson PR, Marson AG. Reporting of adverse events in randomised controlled trials of antiepileptic drugs using the CONSORT criteria for reporting harms. *Epilepsy Res* 2011;97:20-9.
24. Knol MJ, Egger M, Scott P, Geerlings MI, Vandenbroucke JP. When one depends on the other: reporting of interaction in case-control and cohort studies. *Epidemiology* 2009;20:161-6.
25. Lee W, Bindman J, Ford T, Glozier N, Moran P, Stewart R, et al. Bias in psychiatric case-control studies: literature survey. *Br J Psychiatry* 2007;190:204-9.
26. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2009;4:e7960.
27. Zintzaras E, Papathanasiou A, Ziogas D, Voulgarelis M. The reporting quality of studies investigating the diagnostic accuracy of anti-CCP antibody in rheumatoid arthritis and its impact on diagnostic estimates. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:113.
28. Kyzas PA, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. Quality of reporting of cancer prognostic marker studies: association with reported prognostic effect. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:236-43.
29. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MF, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One* 2009;4:e7824.
30. Dirnagl U, Macleod MR. Stroke research at a road block: the streets from adversity should be paved with meta-analysis and good laboratory practice. *Br J Pharmacol* 2009;157:1154-6.
31. Lundh A, Sisonondo S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:MR000033.
32. Khan NA, Lombeida JI, Singh M, Spencer HJ, Torralba KD. Association of industry funding with the outcome and quality of randomized controlled trials of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2059-67.
33. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
34. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomized controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:MR000030.
35. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9.