



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ,
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία (ΜΔΕ) με τίτλο:

Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) για τη donepezil στο Αλτσχάιμερ, που δημοσιεύτηκαν από το 2008 έως το 2024, χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT.

Master of Science Thesis:

Assessment of the reporting quality of RCTs for donepezil in Alzheimer published from 2008 to 2024 using the CONSORT statement.

Μεταπτυχιακός Φοιτητής: **Δρόσος Απόστολος DVM**

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. **Γεώργιος Μπάκαλος** - MD, MSc, PhD, MRQA, MFPM

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2. **Χρυσούλα Δοξάνη** - MSc, MD, PhD

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3. **Θεόδωρος Μπρότσης** – Πληροφορικός, MSc, PhD

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, 2024

Περιεχόμενα

Περίληψη	2
Abstract	2
Εισαγωγή.....	3
Μέθοδοι	4
2.1 Πηγές Δεδομένων και Στρατηγική Αναζήτησης	4
2.2 Επιλογή Μελετών	4
2.3 Εξαγωγή Δεδομένων	5
2.4 Στόχοι και Στατιστική Ανάλυση	6
Αποτελέσματα.....	6
3.1 Αποτελέσματα Αναζήτησης	6
3.2 Αποτελέσματα Κύριου Στόχου	7
3.3 Αποτελέσματα Δευτερευόντων Στόχων	9
Συμπέρασμα.....	10
Αναφορές.....	12
Παραρτήματα.....	16
Παράρτημα Α	16

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ιατρική πρακτική βασίζεται στις Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (ΤΚΔ). Η αναφορά των αποτελεσμάτων τους όμως παραμένει ανεπαρκής. Το Αλτσχάιμερ αποτελεί νόσο με συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό στους υπερήλικες. Βασικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της είναι η δονεπεζίλη.

Στόχοι: Η μέση συμμόρφωση των ΤΚΔ, δημοσιευμένων από το 2008 έως το 2024 για τη χρήση της δονεπεζίλης στο Αλτσχάιμερ, με τη δήλωση των Ενισχυμένων Προτύπων Αναφοράς Δοκιμών (CONSORT) 2010. Δευτερευόντως η σύγκριση προ- και μετά- δήλωσης περιόδων και ο προσδιορισμός παραγόντων επίδρασης στην ποιότητα αναφοράς.

Μέθοδοι: Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε 3 βάσεις δεδομένων (PubMed, Cochrane, Embase). Για την αξιολόγηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκε η λίστα ελέγχου της δήλωσης CONSORT με 37 αντικείμενα. Συμμόρφωση $\geq 75\%$ καθορίστηκε ότι χαρακτηρίζει υψηλή ποιότητα αναφοράς.

Αποτελέσματα: 56 άρθρα ήταν κατάλληλα για ανάλυση. Η μέση συμμόρφωση υπολογίστηκε $59.89\% \pm 15.46\%$. Οι 11/56 (19.64%) μελέτες είχαν υψηλή ποιότητα αναφοράς. Η μετά - δήλωσης περίοδος εμφάνισε βελτίωση μέσης συμμόρφωσης 6.05% (p -value = 0.189). Μόνο οι πολυεθνικές ΤΚΔ συσχετίστηκαν με βέλτιστη ποιότητα αναφοράς [p -value = 0.14, OR = 6.67, 95% ΔΕ (1.5 – 30.3)]. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο δεν απέδωσε στατιστική σημαντικότητα.

Συμπέρασμα: Η αναφορά πληροφοριών των ΤΚΔ για τη δονεπεζίλη στο Αλτσχάιμερ είναι ανεπαρκής, σύμφωνα με τις οδηγίες CONSORT.

Λέξεις – κλειδιά: CONSORT, Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές, Αλτσχάιμερ, Δονεπεζίλη.

ABSTRACT

Introduction: Clinical practice depends on Randomized Controlled Trials (RCTs), but their reporting quality remains inadequate. The prevalence of Alzheimer's disease in old people continues to increase. Donepezil is very common in therapy of its symptoms.

Objectives: The mean compliance to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement 2010 of RCTs using donepezil in Alzheimer, published from 2008 to 2024. Secondary outcomes were the difference in adherence between the pre- and post-statement periods and checking for possible reporting quality determinants.

Methods: Three databases were searched (PubMed, Cochrane, Embase). The articles were assessed using the checklist of the CONSORT statement, consisted of 37 items. Adherence $\geq 75\%$ was considered of high quality.

Results: 56 eligible were analyzed. Mean compliance was $59.89\% \pm 15.46\%$. 11 of 56 (19.64%) were of optimal quality. The mean difference between pre- and post-statement periods was 6.05% (p -value = 0.189). Only the RCTs of multinational design were related to high reporting quality [p -value = 0.14, OR = 6.67, 95% ΔΕ (1.5 – 30.3)]. Multivariable analysis was not statistical significant.

Conclusion: Reporting of RCTs for donepezil in Alzheimer is far from adequate, following CONSORT guidelines.

Keywords: Randomized Controlled Trials, CONSORT, Alzheimer's disease, donepezil.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (ΤΚΔ) αποτελούν την κορωνίδα στο σχεδιασμό κλινικών μελετών για την εξέταση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων, καθώς μειώνουν αρκετά τη μεροληψία (bias) τους [1, 2]. Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων βασίζεται στην ποιότητα αναφοράς των ΤΚΔ [3]. Αρκετές μελέτες, όμως, έχουν αποδείξει ότι η ποιότητα αναφοράς των ΤΚΔ είναι αρκετά φτωχή με πολλές ουσιώδεις πληροφορίες τους, όπως για τη μεθοδολογία και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων τους, να παραλείπονται ή να μην είναι ξεκάθαρες [4 – 6]. Προκειμένου να περιοριστεί το πρόβλημα της ανεπαρκούς ποιότητας αναφοράς των δημοσιευμένων κλινικών μελετών έχει αναπτυχθεί η δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) με πρώτη χρονολογία έκδοσης το 1996 [7] και δύο αναθεωρήσεις το 2001 και το 2010 να ακολουθούν [8, 9]. Η δήλωση εμπεριέχει μία λίστα ελέγχου με 25 αντικείμενα (συνολικά 37 με τις υποκατηγορίες) [10]. Μέχρι τώρα έχουν δημοσιευθεί επεκτάσεις της συγκεκριμένης δήλωσης, όπως για διασταυρούμενο ή παραγοντικό σχεδιασμό και για ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις ή παρεμβάσεις με βότανα, οι οποίες είναι προσβάσιμες στην ιστοσελίδα του δικτύου Enhancing the Quality of Transparency of Health Research (EQUATOR) [11 – 15]. Πολλά περιοδικά έχουν ενσωματώσει τις κατευθυντήριες οδηγίες της δήλωσης χωρίς αυτό να φαίνεται να έχει βελτιώσει την ποιότητα παρουσίασης των μελετών με ανεπαρκή αναφορά σε κρίσιμα αντικείμενα των ΤΚΔ [16].

Η νόσος του Αλτσχάιμερ είναι μία χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος η οποία έχει αργή εξέλιξη στην αρχή και μετέπειτα επιδεινώνεται γρήγορα. Περιλαμβάνει τρεις μεγάλες ομάδες συμπτωμάτων: γνωστική δυσλειτουργία, ψυχιατρικά προβλήματα και προβλήματα συμπεριφοράς, δυσκολία εκτέλεσης βασικών καθημερινών δραστηριοτήτων [17]. Το Αλτσχάιμερ ευθύνεται για το 60 – 70% των περιπτώσεων άνοιας στον άνθρωπο και μπορεί να φτάνει και το 80% [18, 19]. Αν και ακόμα δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως οι αιτίες της νόσου, υπάρχουν δύο κύριες υποθέσεις. Η πρώτη υπόθεση αναφέρεται στην εναπόθεση β αμυλοειδούς εξωκυτταρικά στον εγκέφαλο και η δεύτερη και πιο παλιά υπόθεση αφορά στην μειωμένη σύνθεση του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνης [20, 21]. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως στους υπερήλικες, άνω των 65 ετών, και αυξάνει με την ηλικία, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε νεότερες ηλικίες, όπως και στα άτομα με σύνδρομο Down [18, 22]. Το 2006 πάνω 26 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως νοσούσαν ενώ εκτιμάται ότι το 2050 ο επιπολασμός θα τετραπλασιαστεί [23].

Αν και αρκετές θεραπείες έχουν ερευνηθεί για τη νόσο καμία δεν μπορεί να σταματήσει την εξέλιξή της, παρά μόνο να μετριάσει τα συμπτώματα. Μέχρι τώρα οι θεραπείες αφορούν κυρίως σε ψυχοκοινωνικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις, και στη φροντίδα στο σπίτι [24, 25]. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη είναι αναστολείς χολινεστερασών, όπως η donepezil, η ριβαστιγμίνη και η γαλανταμίνη, και ένας ανταγωνιστής NDMA υποδοχέα, η μεμαντίνη [26, 27]. Η donepezil είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας χολινεστερασών δεύτερης γενιάς, ο οποίος είναι από τα πρώτα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην θεραπεία κυρίως της άνοιας που οφείλεται στο Αλτσχάιμερ. Το 1996 πήρε την πρώτη του έγκριση για κυκλοφορία στην Αμερική και το 1997 στην Ευρώπη για τη θεραπεία των πρώτων σταδίων της νόσου. Το 2006 πήρε έγκριση στην Αμερική για τη χρήση της και στα προχωρημένα στάδια [28]. Στις περισσότερες χώρες χρησιμοποιείται στα πρώτα στάδια του Αλτσχάιμερ, εκτός του Καναδά και της Ιαπωνίας που ακολούθησαν την Αμερική στη χρήση της donepezil και στα τελευταία στάδια [19]. Κυκλοφορεί σε χάπια και σε διαδερμικά επιθέματα. Μετά την απόσυρση της τακρίνης, αποτελεί το φάρμακο αναφοράς της νόσου [29].

Καθώς πρόκειται για ένα νόσημα με μεγάλο και συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό παγκοσμίως που απασχολεί των τομέα της υγείας, και όχι μόνο, και για μία δραστική ουσία η οποία αποτελεί την κύρια φαρμακευτική παρέμβαση των περισσότερων κλινικών δοκιμών που σχετίζονται με τη θεραπεία του Αλτσχάιμερ, κρίνεται σκόπιμο να αξιολογηθεί η ποιότητα αναφοράς τους με τη χρήση της δήλωσης CONSORT. Έως σήμερα και όσο είναι

δυνατό να γνωρίζουμε δεν έχουν αξιολογηθεί ΤΚΔ για τη δράση της δονεπεζίλης στο Αλτσχάιμερ. Συναφώς, σκοπός της παρούσας έρευνας είναι πρωτίστως η διερεύνηση της συμμόρφωσης των συγκεκριμένων ΤΚΔ με την υπόψη δήλωση και δευτερογενώς η πρόοδος της συμμόρφωσης μετά την έκδοση της αναθεώρησης της δήλωσης, καθώς και ο βαθμός επίδρασης ορισμένων παραγόντων.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε μία αναδρομική αξιολόγηση της ποιότητας παρουσίασης ΤΚΔ, δημοσιευμένες από το 2008 έως το 2024, που σχετίζονται με τη χρήση δονεπεζίλης, σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT του 2010.

2.1 Πηγές Δεδομένων και Στρατηγική Αναζήτησης

Για την αναζήτηση των ΤΚΔ χρησιμοποιήθηκαν 3 βάσεις δεδομένων: η Pubmed (MEDLINE), η Cochrane και η Embase [30].

Στην Pubmed χρησιμοποιήθηκαν οι όροι αναζήτησης ((alzheimer's disease[MeSH Terms]) OR (alzheimer[MeSH Terms])) AND (donepezil[MeSH Terms]), στον τύπο άρθρων επιλέχτηκε Randomized Control Trials και στη γλώσσα δημοσίευσης English. Στο search manager της Cochrane οι όροι αναζήτησης ήταν ("donepezil"):ti,ab,kw AND ("Alzheimer disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched), επιλέχτηκε η κατηγορία Trials και στη γλώσσα δημοσίευσης English. Στην Emtree της Embase χρησιμοποιήθηκαν οι όροι 'donepezil'/exp AND 'alzheimer disease'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim. Και στις 3 βάσεις το χρονικό διάστημα, σύμφωνα με το έτος δημοσίευσης, περιορίστηκε στο 2008 έως 2024. Καθότι το τρέχον έτος διεξαγωγής της έρευνας είναι το 2024 οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν από το συγκεκριμένο έτος αφορούν έως την ημερομηνία 31/07/2024.

Παρόλο που το έτος πρώτης κυκλοφορίας της δονεζεπίλης για τη θεραπεία της άνοιας που οφείλεται στο Αλτσχάιμερ και πρώτης δήλωσης CONSORT είναι το 1996, επιλέχτηκε το διάστημα 2008 έως 2024 προκειμένου να αξιολογηθούν ΤΚΔ οι οποίες δημοσιεύτηκαν κοντά στην επικαιροποίηση της δήλωσης CONSORT του 2010 και μετέπειτα, καθώς και μετά την τελευταία ένδειξη χρήσης της το 2006 [28].

Για τη διαλογή των μελετών χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα EndNote 21 (endnote.com). Η λήψη των αποτελεσμάτων των αναζητήσεων στις 3 βάσεις δεδομένων έγινε σε αρχεία XLS και RIS (συμβατό με το EndNote).

2.2 Επιλογή Μελετών

Κριτήρια ένταξης:

- Δημοσιευμένες ΤΚΔ με δυνατή πρόσβαση σε όλο το άρθρο.
- Χρήση της δραστικής ουσίας δονεπεζίλης ως φάρμακο είτε δοκιμής είτε σύγκρισης είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή placebo.
- Ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Αλτσχάιμερ σε οποιοδήποτε στάδιο, είτε σε αγωγή με δονεπεζίλη είτε όχι.
- Άνθρωποι ως αντικείμενα μελέτης.
- ΤΚΔ που δημοσιεύθηκαν από 01/01/2008 και μετά.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Μη ΤΚΔ.
- Διπλότυπες μελέτες.
- Μελέτες μη σχετικές με τη νόσο ή/και τη δραστική ουσία.
- Όχι άνθρωποι ως αντικείμενα μελέτης.
- Μελέτες δημοσιευμένες σε διαφορετική γλώσσα της Αγγλικής.
- ΤΚΔ που δημοσιεύθηκαν πριν το 2008.
- Ανασκοπήσεις και Μετα-αναλύσεις.
- Μελέτες οι οποίες δεν έχουν δημοσιευθεί, δεν είναι προσβάσιμες, δεν μπορεί να βρεθεί η περίληψη ή/και το πλήρες κείμενο, έχουν ανακληθεί, δεν έχουν ολοκληρωθεί.
- Μελέτες που αφορούν σε υγιείς ανθρώπους.
- Post-hoc, extension, subgroup αναλύσεις και subanalyses.
- Πρωτόκολλα μελετών.

2.3 Εξαγωγή Δεδομένων

Η αναθεωρημένη δήλωση του CONSORT 2010 περιλαμβάνει 37 συνολικά αντικείμενα μαζί με τις υποκατηγορίες των αντικειμένων, 25 χωρίς αυτές. Τα θέματα αναφοράς μιας ΤΚΔ που θέτει προς αξιολόγηση η δήλωση είναι ο Τίτλος και η Περίληψη (αντικείμενα 1a, 1b), η Εισαγωγή (αντικείμενα 2a, 2b), η Μεθοδολογία (αντικείμενα 3a έως 12b), τα Αποτελέσματα (αντικείμενα 13a έως 19), τα Συμπεράσματα (αντικείμενα 20 έως 22) και τις Διάφορες Πληροφορίες (αντικείμενα 23 έως 25). Για την Περίληψη υπάρχει επέκταση της δήλωσης με 17 αντικείμενα [10, 31]. Αναλυτικά η λίστα ελέγχου της δήλωσης παρατίθεται στον Πίνακα 1.

Η αξιολόγηση της παρουσίας των αποτελεσμάτων ΤΚΔ πραγματοποιήθηκε από έναν ερευνητή. Σε περίπτωση ΤΚΔ που αφορούν σε παραγοντικές, διασταυρούμενες μελέτες, σε μελέτες ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων και βοτανοθεραπειών, δεν χρησιμοποιήθηκαν οι επεκτάσεις της δήλωσης του 2010, καθώς εργαλείο αξιολόγησης σε αυτή την έρευνα αποτέλεσε μόνο το γενικό μέρος της δήλωσης με τα 37 αντικείμενα και το η επέκταση της Περίληψης ως βοήθημα για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης των περιλήψεων. Η λίστα ελέγχου της δήλωσης CONSORT 2010 χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας παρουσίασης των αποτελεσμάτων μιας ΤΚΔ σε ένα δημοσιευμένο άρθρο. Στην περίπτωση που ένα αντικείμενο αναφέρεται ολοκληρωμένο σε ένα άρθρο τότε αυτό παίρνει την τιμή 1, ενώ στην περίπτωση που δεν αναφέρεται ολοκληρωμένα παίρνει 0. Στις περιπτώσεις αντικειμένων όπως το 6b (Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons), το 7b (When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines), το 11a (If done, who was blinded after assignment to interventions and how), το 11b (If relevant, description of the similarity of interventions), το 12b (Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses), το 14b (Why the trial ended or was stopped) και το 18 (Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory), όπου πιθανόν να μην είναι εφαρμόσιμα σε κάποιες μελέτες, αν δεν αναφέρεται, όπως για παράδειγμα στο 11a ότι είναι “open-label”, τότε η μελέτη παίρνει την τιμή 0, διότι ένας αναγνώστης ή ένας ερευνητής δεν δύναται να γνωρίζει αν αυτό ήταν εφαρμόσιμο ή όχι. Στην περίπτωση του αντικειμένου 17b (For binary

outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended) αν οι εξεταζόμενες εκβάσεις ξεκάθαρα δεν ήταν δυαδικές τότε η μελέτη έπαιρνε 1.

Συγκεντρώθηκαν επιπρόσθετα στοιχεία που μπορεί να επιδρούν στην ποιότητα παρουσίασης των ΤΚΔ, όπως ο αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, το περιοδικό δημοσίευσης και η θέση του σύμφωνα με το Journal Impact Factor (IF) για το έτος δημοσίευσης της ΤΚΔ (δημοσιεύεται από την Clarivate Analytics με το Journal Citation Reports), η χώρα ή οι χώρες που πραγματοποιήθηκε η ΤΚΔ [32]. Δεν συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για τα περιοδικά που ενσωματώνουν τη δήλωση CONSORT 2010 στα προαπαιτούμενα υποβολής μιας μελέτης για δημοσίευση, διότι η ενσωμάτωση της μπορεί να υλοποιήθηκε σε μεταγενέστερο χρόνο της δημοσίευσης.

2.4 Στόχοι και Στατιστική Ανάλυση

Ο πρωταρχικός στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η επί της 100 μέση συμμόρφωση στη δήλωση CONSORT 2010 του συνόλου των ΤΚΔ που αξιολογήθηκαν. Ως % συμμόρφωση θεωρείται αριθμός των αντικειμένων που αναφέρονται σε ένα άρθρο προς τον συνολικό αριθμό των αντικειμένων επί τις 100. Συμμόρφωση $\geq 75\%$ θεωρείται άριστη ποιότητα αναφοράς μιας μελέτης, ενώ συμμόρφωση $< 75\%$ θεωρείται ανεπαρκούς ποιότητας [33]. Δευτερογενείς στόχοι της μελέτης ήταν: (1) η σύγκριση των μέσων όρων συμμόρφωσης των μελετών που δημοσιεύθηκαν πριν τη δημοσίευση της τελευταίας αναθεώρησης του CONSORT (από το 2008 έως και το 2010) και μετά (από το 2011 έως το 2024), (2) η επίδραση παραγόντων, όπως το IF του περιοδικού το έτος δημοσίευσης, η διεξαγωγή της ΤΚΔ σε άνω του ενός κράτη ή σε ένα κράτος, η προγενέστερη (2008 έως και 2010) ή μεταγενέστερη (2011 έως 2024) της αναθεωρημένης δήλωσης περιόδου και το μέγεθος δείγματος της δοκιμής. Το έτος 2010 συμπεριλαμβάνεται ολόκληρο στην προ-αναθεώρησης περίοδο, προκειμένου να δοθεί ένα διάστημα γνωστοποίησης της δήλωσης και προσαρμογής στους ερευνητές.

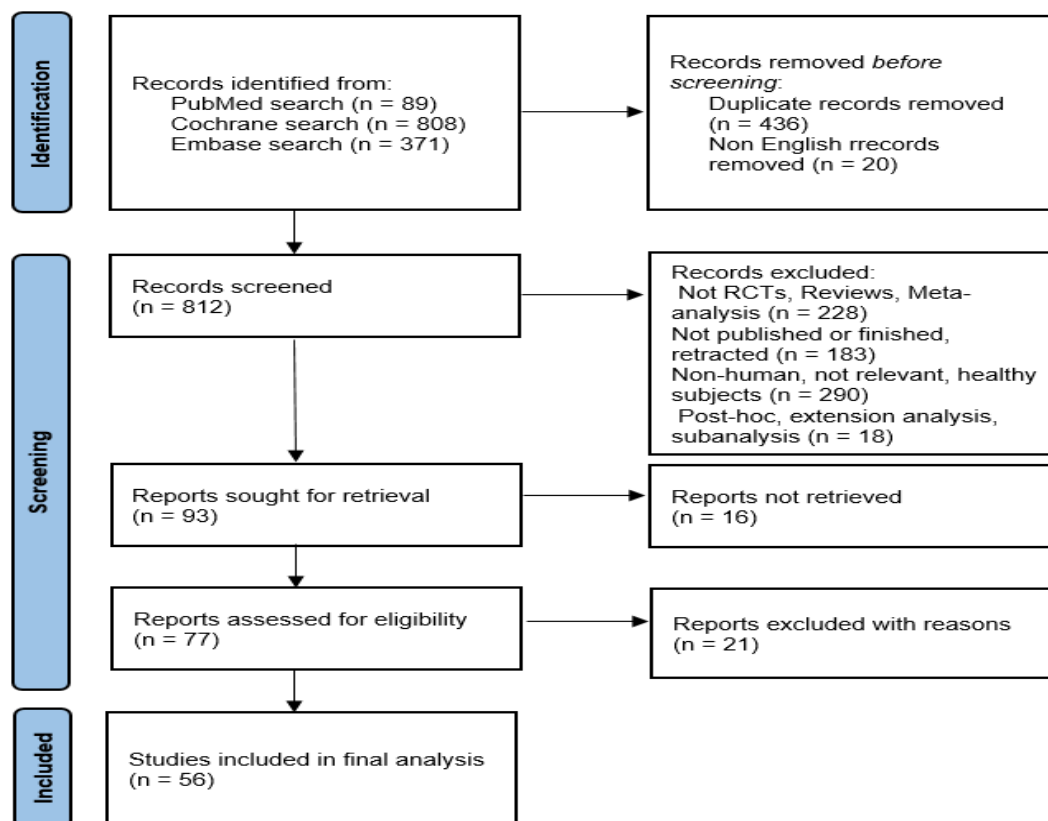
Για τη συγκέντρωση και τον έλεγχο της συμμόρφωσης των ΤΚΔ χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα EXCEL 2016 της Microsoft. Η σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ των περιόδων σύγκρισης έγινε με t-test για ανεξάρτητα δείγματα, και το p-value για στατιστικά σημαντική διαφορά καθορίστηκε στο 0.05 για δίπλευρο έλεγχο. Όσο αφορά του παράγοντες που δυνητικά επιδρούν στην ποιότητα αναφοράς μιας ΤΚΔ, αυτοί αναλύθηκαν ως κατηγορικές μεταβλητές. Το διαχωριστικό σημείο στο IF και στο μέγεθος δείγματος βασίστηκε στη διάμεσο των άρθρων που αξιολογήσαμε. Συγκεκριμένα, για το IF ≥ 3.29 και < 3.29 , και για το μέγεθος δείγματος ≥ 105 και < 105 . Για τη μονοπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε το χ^2 test. Προκειμένου να συμπεριληφθεί ένας παράγοντας στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, για το οποίο εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση, αυθαίρετα επιλέχθηκε ως διαχωριστική τιμή το 0.20 για το p-value [32, 33]. Για την πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε p-value 0.05 ως σημαντικό. Τα Odds ratios (ORs), το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) και τα p-value, που υπολογίστηκαν, παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη. Το στατιστικό πακέτο SPSS της IBM, έκδοση 27, χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Αποτελέσματα Αναζήτησης

Η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane και Embase απέδωσε 89, 808 και 371 αρχεία αντίστοιχα. Κατά το πρώτο στάδιο διαλογής εξαιρέθηκαν 436 διπλότυπα αρχεία και 20 μη αγγλόφωνα. Στη συνέχεια, κατά τον έλεγχο των τίτλων και των περιλήψεων εξαιρέθηκαν 228 αρχεία ως μη ΤΚΔ, μετα-αναλύσεις, ανασκοπήσεις, 183 αρχεία ως μη δημοσιευμένα, μελέτες που δεν έχουν ολοκληρωθεί ή έχουν ανακληθεί, 290 αρχεία, ως μη

σχετικές μελέτες, όχι σε ανθρώπους, σε υγιείς ανθρώπους, και 18 αρχεία ως post-hoc, extension αναλύσεις, subanalysis και πρωτόκολλα ΤΚΔ. Από τα 93 άρθρα για τα οποία αναζητήθηκε το πλήρες κείμενο τα 77 ανακτήθηκαν για έλεγχο των κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού. Τα 56 πληρούσαν αυτά τα κριτήρια. Τα βήματα διαλογής των προς αξιολόγηση άρθρων φαίνονται στο Διάγραμμα 1, σύμφωνα με το PRISMA 2020 διάγραμμα ροής για συστηματικές ανασκοπήσεις. Τα 56 αξιολογούμενα άρθρα παρατίθενται υπό τύπου αναφορών στο Παράρτημα Α.



Διάγραμμα 1 Βήματα διαλογής άρθρων

3.2 Αποτελέσματα Κύριου Στόχου

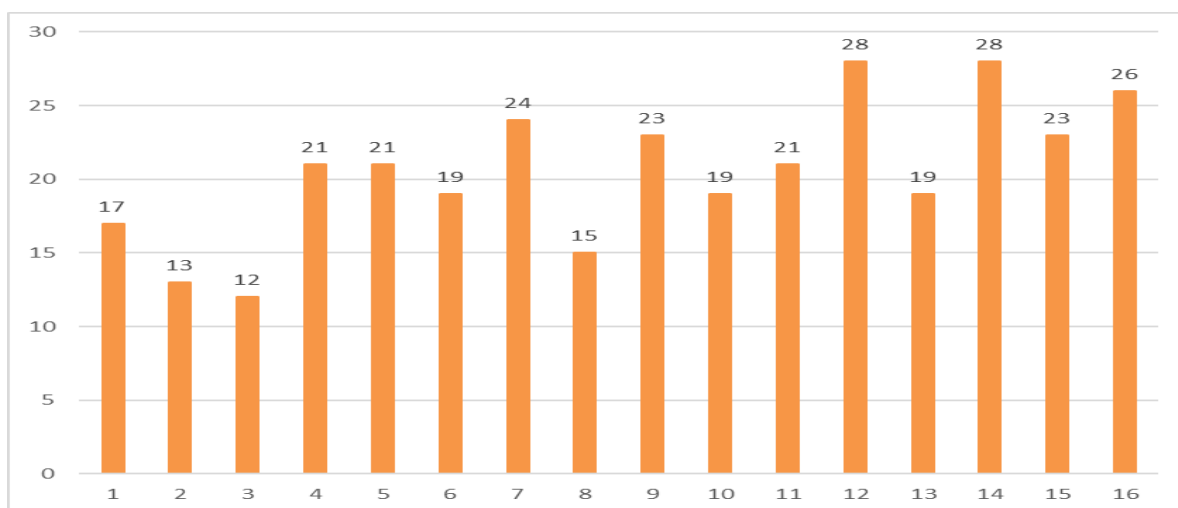
Το σύνολο των αξιολογούμενων ΤΚΔ εμφάνισαν 59.89% μέση συμμόρφωση στη δήλωση CONSORT 2010 με τυπική απόκλιση 15,46%. Η διάμεσος υπολογίστηκε 60.81% με ελάχιστο 27.03% και μέγιστο 94.59%. Υψηλή ποιότητα αναφοράς είχαν οι 11/56 δοκιμές (19.64%), ενώ οι υπόλοιπες 45/56 (80.36%) ήταν χαμηλής ποιότητας. Μόνο 3/37 αντικείμενα (8%) αναφέρονται σε όλες τις μελέτες και 14/37 αντικείμενα (37.8%) αναφέρονται σε $\geq 75\%$ των άρθρων. Όσο αφορά τη θεματική ενότητα Τίτλος/Περίληψη και Εισαγωγή αναφέρονται σε $\geq 75\%$ των άρθρων τα 3/4 αντικείμενα (75%), την ενότητα Μέθοδοι τα 4/17 (23.5%), την ενότητα Αποτελέσματα τα 6/10 (60%), την ενότητα Συμπεράσματα το 1/3 (33.3%) και την ενότητα Διάφορες Πληροφορίες τα 0/0 (0%). Η μέση % συμμόρφωση για κάθε αντικείμενο ξεχωριστά αποτυπώνεται στον Πίνακα 1. Ο αριθμός των αναφερόμενων αντικειμένων ανά άρθρο απεικονίζεται στις Εικόνες 1 και 2 (η σειρά εμφάνισης των άρθρων στους οριζόντιους άξονες των γραφημάτων είναι η ίδια με του Παραρτήματος Α).

Θέμα	A/A	Περιγραφή Αντικειμένου	Συμμόρφωση
Τίτλος και Περίληψη	1α	Αναγνώριση ως τυχαioποιημένη δοκιμή στον τίτλο	33 (0.59)
	1β	Δομημένη περίληψη σχεδιασμού, μεθοδολογίας, αποτελεσμάτων, συμπεράσματος δοκιμής	49 (0.88)
Εισαγωγή	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και επεξήγηση λογικής	56 (1)
	2β	Συγκεκριμένοι στόχοι ή υποθέσεις	50 (0.89)
Μέθοδοι	3α	Περιγραφή σχεδιασμού συμπεριλαμβανομένου του λόγου κατανομής	31 (0.55)
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της δοκιμής, με αιτιολόγηση	7 (0.13)
	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	56 (1)
	4β	Ρυθμίσεις και τοποθεσίες που συλλέχθηκαν τα δεδομένα	45 (0.8)
	5	Παρεμβάσεις σε κάθε γκρουπ με επαρκείς λεπτομέρειες για αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε εφαρμόστηκαν	52 (0.93)
	6α	Πλήρως ορισμένα προκαθορισμένα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν	40 (0.71)
	6β	Οποιαδήποτε αλλαγή στα αποτελέσματα της δοκιμής μετά την έναρξή της, με αιτιολόγηση	2 (0.04)
	7α	Πώς καθορίστηκε το μέγεθος δείγματος	33 (0.59)
	7β	Όταν εφαρμόζεται, επεξήγηση οποιασδήποτε ενδιάμεσης ανάλυσης και οδηγιών τερματισμού	5 (0.09)
	8α	Μέθοδος για την παραγωγή της τυχαίας αλληλουχίας κατανομής	37 (0.66)
	8β	Τύπος τυχαioποίησης, λεπτομέρειες για οποιοδήποτε περιορισμό	21 (0.38)
	9	Μηχανισμός για την υλοποίηση της τυχαίας αλληλουχίας κατανομής, περιγράφοντας κάθε βήμα για την απόκρυψη της αλληλουχίας μέχρι να ανατεθεί η παρέμβαση	16 (0.29)
	10	Ποιος παρήγαγε την τυχαία αλληλουχία κατανομής, ποιος ενέταξε τους συμμετέχοντες, ποιος τους ανέθεσε τις παρεμβάσεις	30 (0.54)
	11α	Αν εφαρμόστηκε, σε ποιόν έγινε τυφλοποίηση μετά την ανάθεση της παρέμβασης και πώς	32 (0.57)
	11β	Αν είναι σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	36 (0.64)
	12α	Στατιστικοί μέθοδοι για τη σύγκριση των ομάδων για τα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα	56 (1)
Αποτελέσματα	12β	Μέθοδοι για επιπλέον ανάλυση, όπως ανάλυση υποομάδων και προσαρμοσμένη ανάλυση	15 (0.27)
	13α	Για κάθε γκρουπ, τον αριθμό των συμμετεχόντων που τυχαioποιήθηκαν, τον αριθμό των συμμετεχόντων που έλαβε τη θεραπεία και αναλύθηκαν για τα κύρια αποτελέσματα	47 (0.84)
	13β	Για κάθε γκρουπ οι απώλειες και εξαιρέσεις μετά την τυχαioποίηση, με αιτιολόγηση	46 (0.82)
	14α	Ημερομηνίες που ορίζουν τις περιόδους ένταξης και παρακολούθησης	33 (0.59)
	14β	Γιατί η δοκιμή τελείωσε ή τερματίστηκε	5 (0.09)
	15	Ένας πίνακας που δείχνει τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε γκρουπ	52 (0.93)
	16	Για κάθε γκρουπ, τον αριθμό των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν στην κάθε ανάλυση και αν προέρχονται από τα αρχικά γκρουπ	49 (0.88)
	17α	Τα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα για κάθε γκρουπ, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβεια του (όπως το 95% διάστημα εμπιστοσύνης)	20 (0.36)
	17β	Για δίτιμα αποτελέσματα, η παρουσίαση και του απόλυτου και του σχετικού μεγέθους επίδρασης συστήνεται	51 (0.91)
	18	Αποτελέσματα από οποιαδήποτε άλλη ανάλυση υλοποιήθηκε, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και της προσαρμοσμένης ανάλυσης, ξεχωρίζοντας τις προκαθορισμένες από τις διερευνητικές	9 (0.16)
Συζήτηση	19	Όλες οι σημαντικές επιβλαβείς συνέπειες για κάθε γκρουπ	46 (0.82)
	20	Περιορισμοί δοκιμής, πηγές πιθανής μεροληψίας (bias), ανακρίβεια, και, αν σχετικό, πολλαπλότητα αναλύσεων	39 (0.7)
	21	Γενίκευση των ευρημάτων της δοκιμής	26 (0.46)
	22	Ερμηνεία σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας οφέλη και επιβλαβείς συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη σχετικών δεδομένων	54 (0.96)
Διάφορες Πληροφορίες	23	Αριθμός εγγραφής και όνομα του φορέα εγγραφής	26 (0.46)
	24	Που μπορεί να βρεθεί το πρωτόκολλο, αν είναι διαθέσιμο	8 (0.14)
	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλης υποστήριξης, ο ρόλος των χρηματοδοτών	28 (0.5)

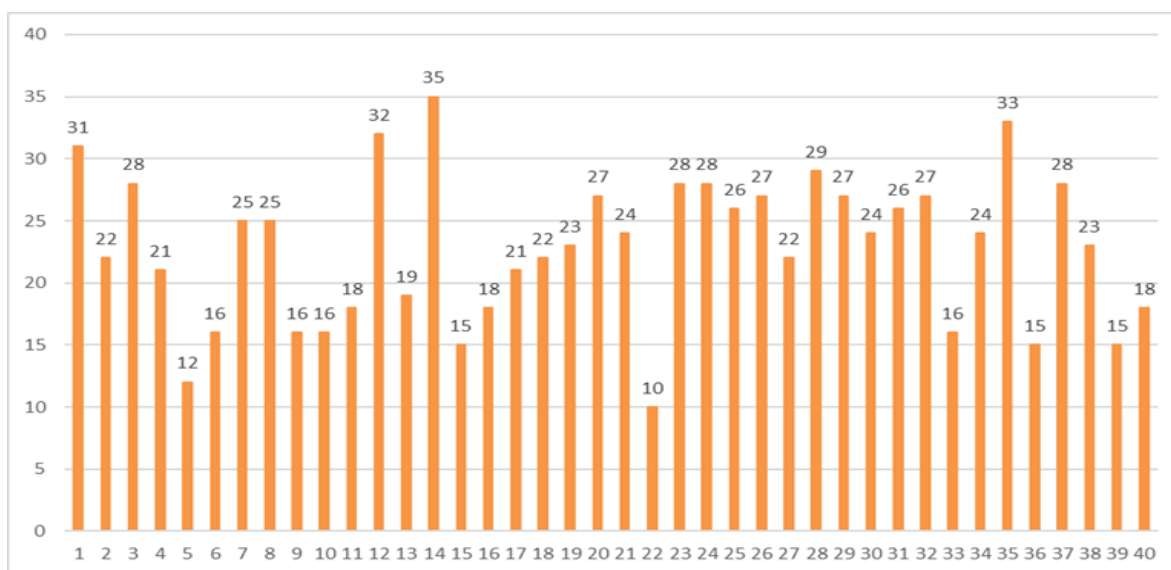
Πίνακας 1 Συμμόρφωση ανά αντικείμενο (σύνολο άρθρων που αναφέρουν ένα αντικείμενο προς το σύνολο των άρθρων) του CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

3.3 Αποτελέσματα Δευτερευόντων Στόχων

Η μέση % συμμόρφωση στην αναθεωρημένη δήλωση CONSORT για την προγενέστερη της δήλωσης περίοδο (2008 έως και 2010), σε σύνολο 16 άρθρων, υπολογίστηκε 55.57% με τυπική απόκλιση 12.98%. Η αντίστοιχη μέση τιμή για τη μεταγενέστερη περίοδο (2011 έως 2024), σε σύνολο 40 άρθρων, υπολογίστηκε 61.62% με τυπική απόκλιση 16.17%. Οι 2/16 ΤΚΔ (12.5%) κατά την προγενέστερη περίοδο και οι 9/40 (22.5%) κατά τη μεταγενέστερη ήταν υψηλής ποιότητας. 12/37 αντικείμενα (32.4%) και 15/37 (40.5%) αναφέρονται σε $\geq 75\%$ των άρθρων στην πρώτη και δεύτερη περίοδο, αντίστοιχα. Για τα θέματα Τίτλος/Περίληψη/Εισαγωγή και Διάφορες Πληροφορίες δεν υπάρχει διαφορά στα παρουσιαζόμενα αντικείμενα μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων (75% και 0% αντίστοιχα). Για το θέμα Μέθοδοι τα 5/17 (29.4%) και τα 4/17 (23.5%) αναφέρονται σε $\geq 75\%$ των άρθρων στην πρώτη και τη δεύτερη περίοδο αντίστοιχα, για το θέμα Αποτελέσματα τα 3/10 (30%) και τα 6/10 (60%), και για το θέμα Συμπεράσματα το 1/3 (33.3%) και 2/3 (66.7%). Η διαφορά των μέσων όρων συμμόρφωσης μεταξύ των δύο περιόδων 6.05% δεν αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική με p -value 0.189. Η % συμμόρφωση για κάθε ενότητα αντικειμένων ξεχωριστά και για κάθε μία χρονική περίοδο αποτυπώνονται στην Εικόνα 3.



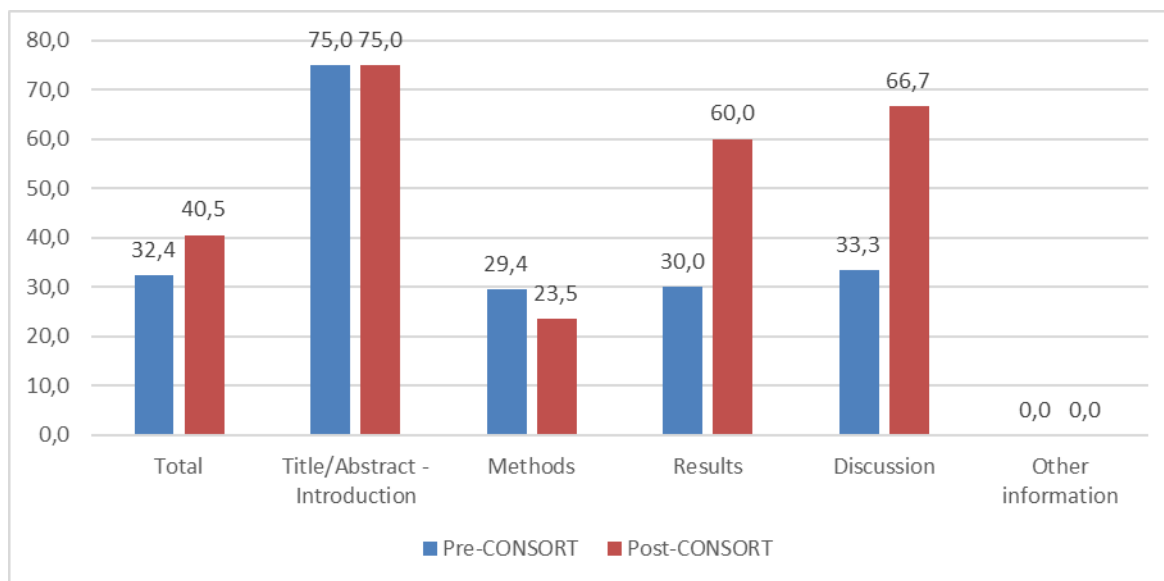
Εικόνα 1 Αριθμός αναφερόμενων αντικειμένων σε κάθε άρθρο από το 2008 έως και το 2010, με αύξουσα χρονολογική σειρά



Εικόνα 2 Αριθμός αναφερόμενων αντικειμένων σε κάθε άρθρο από το 2011 και μετά, με αύξουσα χρονολογική σειρά

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση το υψηλό IF (≥ 3.29) και το χρονικό διάστημα δημοσίευσης των ΤΚΔ δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την άριστη ποιότητα αναφοράς. Μόνο η πολυεθνική διεξαγωγή μίας ΤΚΔ επιδρά στατιστικά σημαντικά, με $p\text{-value} < 0.05$, στην ποιότητα αναφοράς. Το μεγάλο μέγεθος δείγματος με $p\text{-value} = 0.101$ (< 0.20), μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση, εισήχθη στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, στο οποίο κανένας από τους δύο παράγοντες, τοποθεσία διεξαγωγής και μέγεθος δείγματος, δεν παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα με $p\text{-value}$ 0.072 και 0.561, αντίστοιχα. Τα ORs, τα 95% ΔΕ και τα $p\text{-value}$ φαίνονται στους Πίνακες 2 και 3.

Εικόνα 3 Ποσοστό αναφερόμενων αντικειμένων συνολικά και ανά θεματική ενότητα σε >75% των άρθρων στη προ- και μετά-δήλωσης περίοδο



4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην παρούσα έρευνα αξιολογήσαμε την ποιότητα αναφοράς των ΤΚΔ που σχετίζονται με τη χρήση δονεπεζίλης στη νόσο του Αλτσχάιμερ από το 2008 έως το 2024, σύμφωνα με την αναθεωρημένη δήλωση CONSORT του 2010. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 10185 ασθενείς σε 56 κλινικές δοκιμές.

Τα αποτελέσματα για τη μέση συμμόρφωση των ΤΚΔ δεν ήταν ενθαρρυντικά καθώς το 59.89% απέχει αρκετά από το διαχωριστικό όριο του 75% για τον χαρακτηρισμό υψηλής ποιότητας αναφοράς ΤΚΔ. Μόνο το 20% σχεδόν των άρθρων ακολουθεί τη δήλωση σε ποσοστό $\geq 75\%$. Τα αντικείμενα που δεν αναφέρονται επαρκώς, είναι κυρίως αυτά της Μεθοδολογίας (23.5%), των Συμπερασμάτων (33,3%) και των Διάφορων Πληροφοριών (0%). Η ενότητα Τίτλος/Περίληψη και Εισαγωγή παρουσιάζει την καλύτερη συμμόρφωση με 75% των αντικειμένων να αναφέρονται σε $\geq 75\%$ των άρθρων. Σχετικά με σημαντικά αντικείμενα των θεμάτων Μεθοδολογία και Αποτελέσματα, το αντικείμενο 8b (τύπος τυχαιοποίησης), το 11a (τυφλοποίηση) και το 17a (έκφραση αποτελεσμάτων) αναφέρονται σε μικρό ποσοστό των άρθρων (0.375, 0.571 και 0.357 αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης στο σύνολο των άρθρων συμφωνούν με τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς ΤΚΔ με το CONSORT 2010 (διαφορετικά όμως νόσημα και παρέμβαση) σχετικά με τη μέση συμμόρφωση [32 – 35], αλλά και στην ανεπαρκή αναφορά αντικειμένων τα οποία είναι κρίσιμα στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων μίας ΤΚΔ [36 – 38]. Επιπρόσθετα, τα αντικείμενα τα οποία αναφέρονται σε >75% των άρθρων είναι μόνο 14/37 (37.8%) σε αντίθεση με παρόμοια δημοσιευμένη έρευνα όπου η αναλογία είναι 20/38 (52.6%) [39].

Υπήρξε βελτίωση στη μέση συμμόρφωση μεταξύ της περιόδου προ της αναθεώρησης του CONSORT και της περιόδου μετά, η οποία όμως δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική. Παρατηρήθηκε αύξηση της αναφοράς στα αντικείμενα των Αποτελεσμάτων και των Συμπερασμάτων. Αντίστοιχη βελτίωση αναφέρθηκε και σε άλλες μελέτες [37, 40 – 42].

Ο μόνος παράγοντας με σημαντική επίδραση στην ποιότητα των μελετών, κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, ήταν η διεξαγωγή της ΤΚΔ σε ένα ή παραπάνω του ενός κράτη, με 6.67 φορές (1.5 – 30.3 95% ΔΕ) μεγαλύτερη πιθανότητα βέλτιστης ποιότητας αναφοράς στις πολυεθνικές ΤΚΔ σε σχέση με αυτές που διεξάγονται σε ένα κράτος. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα συμβαδίζει με αντίστοιχο προγενέστερης δημοσίευσης [32]. Κανένας από τους υπόλοιπους παράγοντες (υψηλό IF, μέγεθος δείγματος, χρονική περίοδος δημοσίευσης) δεν κατάφερε να δείξει σημαντική συσχέτιση με βέλτιστη ποιότητα αναφοράς. Αντίθετα, σε διάφορες μελέτες υπάρχει συσχέτιση με το υψηλό IF [33, 39, 42 – 44]. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο της παρούσας μελέτης κανένας παράγοντας (περιοχή διεξαγωγής, μέγεθος δείγματος) δεν έδειξε στατιστική σημαντικότητα, όπως παρουσιάστηκε και σε ακόμη μία πρόσφατη μελέτη [33].

Πίνακας 2 Μονοπαραγοντική ανάλυση πιθανών καθοριστικών παραγόντων στην ποιότητα αναφοράς ΤΚΔ

Παράγοντας	OR	95% CI	p value
IF περιοδικού (>3.29)	1.26	0.33 – 4.71	0.737
Μέγεθος Δείγματος (>105)	3.33	0.78 – 14.30	0.104
Πολυεθνική Κλινική Δοκιμή	6.67	1.48 – 30.30	0.014
Έτος δημοσίευσης (μετά το 2010)	2.03	0.39 – 10.66	0.402

OR odds ratio, 95% CI 95% confidence interval, IF impact factor

Πίνακας 3 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Παράγοντας	OR	95% CI	p value
Μέγεθος Δείγματος (>105)	1.67	0.30 – 9.34	0.561
Πολυεθνική Κλινική Δοκιμή	5	0.87 – 28.57	0.072

OR odds ratio, 95% CI 95% confidence interval, IF impact factor

Ένας ακόμη ουσιαστικός παράγοντας ο οποίος θα μπορούσε να ελεγχθεί στη μονοπαραγοντική και στην πολυπαραγοντική ανάλυση είναι η ενσωμάτωση της δήλωσης CONSORT στις οδηγίες δημοσίευσης των επιστημονικών περιοδικών το έτος δημοσίευσης των ΤΚΔ. Δεν υπάρχουν, όμως, επαρκή στοιχεία ακόμα που να υποστηρίζουν την επίδραση της στην ποιότητα αναφοράς των μελετών [16, 45]. Όσο αφορά την περιοχή διεξαγωγής των δοκιμών, θα μπορούσε να εφαρμοστεί γεωγραφικός διαχωρισμός με την προϋπόθεση ότι στις πολυεθνικές ΤΚΔ δεν εμπλέκονταν οι περισσότερες από τις γεωγραφικές περιοχές σε κάθε δοκιμή. Ο διαχωρισμός αυτός δεν ήταν εφικτός στην παρούσα έρευνα. Ένας από τους περιορισμούς της είναι η διενέργεια της από έναν ερευνητή. Η σύγκριση στον έλεγχο αναφοράς αντικειμένων ή/και στη διαλογή των άρθρων με έναν ακόμα ερευνητή εκτιμάται ότι θα απέδιδε πιο ισχυρά αποτελέσματα. Επίσης, θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν άρθρα και πριν το 2008, προκειμένου να ελεγχθεί η ύπαρξη μεγαλύτερης ή/και στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη συμμόρφωση μεταξύ των περιόδων πριν και μετά το έτος δημοσίευσης της αναθεωρημένης δήλωσης. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ίδιες βάσεις δεδομένων έως το 2007, η οποία απέδωσε συνολικά 41 κατάλληλα άρθρα. Κρίνεται

σκόπιμο να υλοποιηθεί μία επέκταση της παρούσας μελέτης με κύριο στόχο τη σύγκριση μεταξύ των δύο περιόδων. Τα 16 άρθρα που δεν ανακτήθηκαν εκτιμάται ότι δεν θα τροποποιούσαν ιδιαίτερα το αποτέλεσμα του κύριου στόχου. Από την άλλη, η αναζήτηση σε 3 βάσεις δεδομένων ενίσχυσε την παρούσα μελέτη, ώστε να συμπεριληφθούν τα περισσότερα δυνατά κατάλληλα άρθρα.

Εν κατακλείδι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, υπάρχουν αρκετά περιθώρια βελτίωσης στην αναφορά των δημοσιευμένων ΤΚΔ σχετικά με τη δονεπεζίλη στο Αλτσχάιμερ. Πρόκειται για ένα από τα κύρια φάρμακα θεραπείας των συμπτωμάτων της νόσου και φάρμακο σύγκρισης σε αρκετές δοκιμές νέων θεραπειών σε όλα τα στάδια του Αλτσχάιμερ. Καθώς τα περιστατικά της νόσου παγκοσμίως αυξάνονται με την πάροδο των ετών, αρκετές έρευνες ασχολούνται με τη θεραπεία και τη διάγνωσή της. Προκειμένου οι δημοσιευμένες ΤΚΔ να αποτελέσουν αξιόπιστες πηγές ουσιωδών κλινικών πρακτικών απαιτείται η περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας αναφοράς τους.

6. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. H.O. Stolberg, G. Norman, I. Trop, Randomized controlled trials. Am. J. Roentgenol. 183(6), 1539–1544 (2004).
2. Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 342:1887–1892.
3. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet. 1998 Aug 22;352(9128):609-13.
4. Hopewell S, Boutron I, Chan AW, Collins GS, de Beyer JA, Hróbjartsson A, Nejstgaard CH, Østengaard L, Schulz KF, Tunn R, Moher D. An update to SPIRIT and CONSORT reporting guidelines to enhance transparency in randomized trials. Nat Med. 2022 Sep;28(9):1740-1743.
5. Blanco D, Altman D, Moher D, Boutron I, Kirkham JJ, Cobo E. Scoping review on interventions to improve adherence to reporting guidelines in health research. BMJ Open. 2019 May 9;9(5):e026589.
6. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: MR000030.
7. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA. 1996 Aug 28;276(8):637-9.
8. D. Moher, The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 285(15), 1987 (2001) Apr 18.
9. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c332.
10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010 Mar 23;340:c869.
11. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. BMJ. 2019 Jul 31;366:l4378.

12. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, Li T, Mayo-Wilson E, Pham B, Phillips R, Santaguida P, Scherer RW, Gøtzsche PC, Moher D, Ioannidis JPA, Vohra S; CONSORT Harms Group. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ*. 2023 Apr 24;381:e073725.
13. Montgomery P, Grant S, Mayo-Wilson E, Macdonald G, Michie S, Hopewell S, Moher D; CONSORT-SPI Group. Reporting randomised trials of social and psychological interventions: the CONSORT-SPI 2018 Extension. *Trials*. 2018 Jul 31;19(1):407.
14. Cheng CW, Wu TX, Shang HC, Li YP, Altman DG, Moher D, Bian ZX; CONSORT-CHM Formulas 2017 Group. CONSORT Extension for Chinese Herbal Medicine Formulas 2017: Recommendations, Explanation, and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2017 Jun 27;167(2):112-121.
15. Kahan BC, Hall SS, Beller EM, Birchenall M, Chan AW, Elbourne D, Little P, Fletcher J, Golub RM, Goulao B, Hopewell S, Islam N, Zwarenstein M, Juszczak E, Montgomery AA. Reporting of Factorial Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement. *JAMA*. 2023 Dec 5;330(21):2106-2114.
16. Stevens A, Shamseer L, Weinstein E, Yazdi F, Turner L, Thielman J, Altman DG, Hirst A, Hoey J, Palepu A, Schulz KF, Moher D. Relation of completeness of reporting of health research to journals' endorsement of reporting guidelines: systematic review. *BMJ*. 2014 Jun 25;348:g3804.
17. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009 Feb 5;338:b158.
18. "Dementia Fact sheet". World Health Organization. 15 March 2023. Retrieved 4 September 2024.
19. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190.
20. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789.
21. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb;66(2):137-47.
22. Prasher VP, Huxley A, Haque MS; Down syndrome Ageing Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease--pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Mar;17(3):270-8.
23. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007 Jul;3(3):186-91.
24. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019 Oct 3;179(2):312-339.
25. Peng Y, Jin H, Xue YH, Chen Q, Yao SY, Du MQ, Liu S. Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Front Aging Neurosci*. 2023 Aug 3;15:1206572.
26. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005 Aug 6;331(7512):321-7.
27. Gabriella Marucci, Michele Moruzzi, Francesco Amenta, Chapter 31 - Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease, Editor(s): Colin R. Martin, Victor R. Preedy, Diagnosis and Management in Dementia, Academic Press, 2020, Pages 495-510.

28. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1057-1065.
29. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Jun;3(3):303-33.
30. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2024.
31. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, Schulz KF; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008 Jan 22;5(1):e20.
32. Liampas I, Chlinos A, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Assessment of the reporting quality of RCTs for novel oral anticoagulants in venous thromboembolic disease based on the CONSORT statement. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Nov;48(4):542-553.
33. Vrysis C, Beneki E, Zintzaras E, Doxani C. Assessment of the reporting quality of randomised controlled trials for vitamin D supplementation in autoimmune thyroid disorders based on the CONSORT statement. *Endocrine*. 2023 May;80(2):346-354.
34. Zavitsanos PJ, Bird VG, Mince KA, Neuberger MM, Dahm P. Low methodological and reporting quality of randomized, controlled trials of devices to treat urolithiasis. *J Urol*. 2014 Apr;191(4):988-93.
35. Huang YQ, Traore K, Ibrahim B, Sewitch MJ, Nguyen LHP. Reporting quality of randomized controlled trials in otolaryngology: review of adherence to the CONSORT statement. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 May 15;47(1):34.
36. Patel MX, Collins S, Hellier J, Bhatia G, Murray RM. The quality of reporting of phase II and III trials for new antipsychotics: a systematic review. *Psychol Med*. 2015 Feb;45(3):467-79.
37. Karpouzis F, Bonello R, Pribicevic M, Kalamir A, Brown BT. Quality of reporting of randomised controlled trials in chiropractic using the CONSORT checklist. *Chiropractic & manual therapies*. 2016;24:19.
38. Chen YP, Chen L, Li WF et al (2017) Reporting quality of randomized, controlled trials evaluating combined chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98(1):170– 176.
39. Rikos D, Dardiotis E, Tsivgoulis G et al (2016) Reporting quality of randomized-controlled trials in multiple sclerosis from 2000 to 2015, based on CONSORT statement. *Mult Scler Relat Disord* 2016:135–139.
40. Partsinevelou A, Zintzaras E. Quality of reporting of randomized controlled trials in polycystic ovary syndrome. *Trials*. 2009 Nov 20;10:106.
41. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou GA, Green PA, Maden M, Torella F. Reporting and Methodological Quality of Randomised Controlled Trials in Vascular and Endovascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Nov;50(5):664-70.
42. Kodounis M, Liampas IN, Constantinidis TS, Siokas V, Mentis AA, Aloizou AM, Xiromerisiou G, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E. Assessment of the reporting quality of double-blind RCTs for ischemic stroke based on the CONSORT statement. *J Neurol Sci*. 2020 Aug 15;415:116938.

43. Ziogas DC, Zintzaras E (2009) Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement. *Ann Epidemiol* 19(7):494–500.
44. Tardy MP, Gal J, Chamorey E, Almairac F et al (2018) Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of adult patients with high-grade gliomas. *Oncologist* 23(3):337–345.
45. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Medical Journal of Australia* 2006;185:263-7.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Άρθρα που αξιολογήθηκαν με χρονολογική σειρά από το παλαιότερο προς το νεότερο.

1. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*. 2008 Mar;133(3):677-83.
2. Meguro M, Kasai M, Akanuma K, Ishii H, Yamaguchi S, Meguro K. Comprehensive approach of donepezil and psychosocial interventions on cognitive function and quality of life for Alzheimer's disease: the Osaki-Tajiri Project. *Age Ageing*. 2008 Jul;37(4):469-73.
3. Kadir A, Andreasen N, Almkvist O, Wall A, Forsberg A, Engler H, Hagman G, Lärksäter M, Winblad B, Zetterberg H, Blennow K, Långström B, Nordberg A. Effect of phenserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2008 May;63(5):621-31.
4. Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Ohbayashi T. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(5):399-407.
5. Doody RS, Corey-Bloom J, Zhang R, Li H, Ieni J, Schindler R. Safety and tolerability of donepezil at doses up to 20 mg/day: results from a pilot study in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2008;25(2):163-74.
6. Sadowsky CH, Dengiz A, Olin JT, Koumaras B, Meng X, Brannan S; US38 study group. Switching from donepezil tablets to rivastigmine transdermal patch in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009 Jun-Jul;24(3):267-75.
7. S. Yancheva , R. Ihl , G. Nikolova , P. Panayotov , S. Schlaefke , R. Hoerr & for the GINDON Study Group (2009) Ginkgo biloba extract EGb 761®, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial, *Aging & Mental Health*, 13:2, 183-190.
8. Brodaty H, Mittelman M, Gibson L, Seeher K, Burns A. The effects of counseling spouse caregivers of people with Alzheimer disease taking donepezil and of country of residence on rates of admission to nursing homes and mortality. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Sep;17(9):734-43.
9. Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SS, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Rezazadeh SA, Yousefi A, Zare F, Moradi A, Vossoughi A. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Jan;207(4):637-43. Epub 2009 Oct 20.
10. Nordberg A, Darreh-Shori T, Peskind E, Soininen H, Mousavi M, Eagle G, Lane R. Different cholinesterase inhibitor effects on CSF cholinesterases in Alzheimer patients. *Curr Alzheimer Res*. 2009 Feb;6(1):4-14.
11. Modrego PJ, Fayed N, Errea JM, Rios C, Pina MA, Sarasa M. Memantine versus donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized trial with magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):405-12.
12. Maher-Edwards G, Dixon R, Hunter J, Gold M, Hopton G, Jacobs G, Hunter J, Williams P. SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 May;26(5):536-44. Epub 2010 Sep 24.

13. Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, Yoshimuta H, Kiue K, Ninomiya Y, Kawano J, Yoshida K, Noda S, Tomita S, Fujimoto M, Hosomi J, Mitsuyama Y. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Apr 16;34(3):532-6. Epub 2010 Feb 17.
14. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, Craft S, Landreth G, Linnamägi U, Sawchak S. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(2):131-46. Epub 2010 Aug 21.
15. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, Schwam E, Schindler R, Hey-Hadavi J, DeMicco DA, Breazna A; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):956-64.
16. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, Brand-Schieber E, Zou H, Hsu T, Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther*. 2010 Jul;32(7):1234-51.
17. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Couceiro V, Aleixandre M, Vargas M, Linares C, Granizo E, García-Fantini M, Baurecht W, Doppler E, Moessler H. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Aug;8(5):583-91.
18. Burns A, Perry E, Holmes C, Francis P, Morris J, Howes MJ, Chazot P, Lees G, Ballard C. A double-blind placebo-controlled randomized trial of Melissa officinalis oil and donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(2):158-64.
19. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszczak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903.
20. Zhang Z, Yu L, Gaudig M, Schäuble B, Richarz U. Galantamine versus donepezil in Chinese patients with Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:571-7.
21. McLaren DG, Sreenivasan A, Diamond EL, Mitchell MB, Van Dijk KR, Deluca AN, O'Brien JL, Rentz DM, Sperling RA, Atri A. Tracking cognitive change over 24 weeks with longitudinal functional magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2012;9(4):176-86.
22. Li DQ, Zhou YP, Yang H. Donepezil combined with natural hirudin improves the clinical symptoms of patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a 20-week open-label pilot study. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):248-55.
23. Andersen F, Viitanen M, Halvorsen DS, Straume B, Wilsgaard T, Engstad TA. The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. *BMC Neurol*. 2012 Jul 19;12:59.
24. Marek GJ, Katz DA, Meier A, Greco N 4th, Zhang W, Liu W, Lenz RA. Efficacy and safety evaluation of HSD-1 inhibitor ABT-384 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013 Oct;10(5 Suppl):S364-73.

25. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Lladó A, Bosch B, Peña-Gómez C, Castellví M, Rami L, Bargalló N, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL. Donepezil treatment stabilizes functional connectivity during resting state and brain activity during memory encoding in Alzheimer's disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Apr;33(2):199-205.
26. Kano O, Ito H, Takazawa T, Kawase Y, Murata K, Iwamoto K, Nagaoka T, Hirayama T, Miura K, Nagata R, Kiyozuka T, Aoyagi J, Sato R, Eguchi T, Ikeda K, Iwasaki Y. Clinically meaningful treatment responses after switching to galantamine and with addition of memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:259-65.
27. Araki T, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, Limoa E, Liaury K, Hashioka S, Murotani K, Horiguchi J. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Sep;29(9):881-9.
28. Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jørgensen E. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1092-1099.
29. Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavado E, Croisile B, Louis Tisserand G, Touchon J, Bonafe A, Ousset PJ, Ait Ameur A, Rouaud O, Ricolfi F, Vighetto A, Pasquier F, Delmaire C, Ceccaldi M, Girard N, Dufouil C, Lehericy S, Tonelli I, Duveau F, Colliot O, Garnero L, Sarazin M, Dormont D; "Hippocampus Study Group"; Hippocampus Study Group. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1041-9.
30. Zhang Y, Lin C, Zhang L, Cui Y, Gu Y, Guo J, et al. (2015) Cognitive Improvement during Treatment for Mild Alzheimer's Disease with a Chinese Herbal Formula: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 10(6): e0130353.
31. Camargo CH, Justus FF, Retzlaff G. The effectiveness of reality orientation in the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015 Aug;30(5):527-32.
32. Kuzmickienė J, Kaubrys G. Selective Ability of Some CANTAB Battery Test Measures to Detect Cognitive Response to a Single Dose of Donepezil in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit*. 2015 Aug 31;21:2572-82.
33. Pakdaman H, Harandi AA, Hatamian H, Tabatabae M, Delavar Kasmaei H, Ghassemi A, Gharagozli K, Ashrafi F, Emami Naeini P, Tavakolian M, Shahin D. Effectiveness and Safety of MLC601 in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015 Mar 7;5(1):96-106.
34. Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, Sakurai H, Hanyu H. Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow changes in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015 Apr 10;5(1):135-46.
35. Quintana-Hernández DJ, Miró-Barrachina MT, Ibáñez-Fernández IJ, Pino AS, Quintana-Montesdeoca MP, Rodríguez-de Vera B, Morales-Casanova D, Pérez-Vieitez Mdel C, Rodríguez-García J, Bravo-Caraduje N. Mindfulness in the Maintenance of Cognitive Capacities in Alzheimer's Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(1):217-32.
36. Homma A, Atarashi H, Kubota N, Nakai K, Takase T. Efficacy and Safety of Sustained Release Donepezil High Dose versus Immediate Release Donepezil Standard Dose in

Japanese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Alzheimers Dis.* 2016 Mar 11;52(1):345-57.

37. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, Zheng M, Zhang M, Xu W, Huang G. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5912146.

38. Valis M, Masopust J, Vysata O, Hort J, Dolezal R, Tomek J, Misik J, Kuca K, Karasova JZ. Concentration of Donepezil in the Cerebrospinal Fluid of AD Patients: Evaluation of Dosage Sufficiency in Standard Treatment Strategy. *Neurotox Res.* 2017 Jan;31(1):162-168.

39. Gault LM, Lenz RA, Ritchie CW, Meier A, Othman AA, Tang Q, Berry S, Pritchett Y, Robieson WZ. ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's dementia: randomized double-blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Oct 18;8(1):44.

40. Jia Y, Zhang X, Yu J, Han J, Yu T, Shi J, Zhao L, Nie K. Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Dec 29;17(1):556.

41. Jia J, Wei C, Jia L, Tang Y, Liang J, Zhou A, Li F, Shi L, Doody RS. Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(4):1495-1504.

42. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Li L, Hendrie HC, Fowler N, Callahan CM, Boustani MA. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Jul;65(7):1497-1504.

43. Ridha BH, Crutch S, Cutler D, Frost C, Knight W, Barker S, Epie N, Warrington EK, Kukkastenvemas R, Douglas J, Rossor MN. A double-blind placebo-controlled cross-over clinical trial of DONEpezil In Posterior cortical atrophy due to underlying Alzheimer's Disease: DONIPAD study. *Alzheimers Res Ther.* 2018 May 1;10(1):44.

44. Fullerton T, Binneman B, David W, Delnomdedieu M, Kupiec J, Lockwood P, Mancuso J, Miceli J, Bell J. A Phase 2 clinical trial of PF-05212377 (SAM-760) in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease with existing neuropsychiatric symptoms on a stable daily dose of donepezil. *Alzheimers Res Ther.* 2018 Apr 5;10(1):38.

45. Hong YJ, Han HJ, Youn YC, Park KW, Yang DW, Kim S, Kim HJ, Kim JE, Lee JH; ODESA study (Optimal Dose Escalation Strategy to Successful Achievement of High Dose Donepezil 23 mg). Safety and tolerability of donepezil 23 mg with or without intermediate dose titration in patients with Alzheimer's disease taking donepezil 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, parallel-design, three-arm, prospective trial. *Alzheimers Res Ther.* 2019 May 1;11(1):37.

46. Vila-Castelar C, Ly JJ, Kaplan L, Van Dyk K, Berger JT, Macina LO, Stewart JL, Foldi NS. Attention Measures of Accuracy, Variability, and Fatigue Detect Early Response to Donepezil in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Arch Clin Neuropsychol.* 2019 May 1;34(3):277-289.

47. Yang Y, Liu JP, Fang JY, Wang HC, Wei Y, Cao Y, Liu JG, Liu LT, Li H. Effect and Safety of Huannao Yicong Formula () in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blinded, Donepezil-Controlled Trial. *Chin J Integr Med.* 2019 Aug;25(8):574-581.

48. Yokoyama S, Yoshinaga T, Matsuzaki J, Suzuki H. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Teprenone in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(4):1187-1199.

49. Lin ZY, Huang TW, Huang JS, Zheng GY. Tiaobu Xinshen Recipe () Improved Mild Cognitive Impairment of Alzheimer's Disease Patients with Xin (Heart) and Shen (Kidney) Deficiency. *Chin J Integr Med*. 2020 Jan;26(1):54-58.
50. Wang HC, Liu NY, Zhang S, Yang Y, Wang ZY, Wei Y, Liu JG, Pei H, Li H. Clinical Experience in Treatment of Alzheimer's Disease with Jiannao Yizhi Formula () and Routine Western Medicine. *Chin J Integr Med*. 2020 Mar;26(3):212-218.
51. Prabhakar S, Vishnu VY, Modi M, Mohanty M, Sharma A, Medhi B, Mittal BR, Khandelwal N, Goyal MK, Lal V, Singla R, Kansal A, Avasthi A. Efficacy of Bacopa Monnieri (Brahmi) and Donepezil in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Randomized Double-Blind Parallel Phase 2b Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Nov-Dec;23(6):767-773.
52. Huang P, He XY, Xu M. Dengzhan shengmai capsule combined with donepezil hydrochloride in the treatment of Alzheimer's disease: preliminary findings, randomized and controlled clinical trial. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021 Feb;67(2):190-194.
53. Koh SH, Kwon HS, Choi SH, Jeong JH, Na HR, Lee CN, Yang Y, Lee AY, Lee JH, Park KW, Han HJ, Kim BC, Park JS, Lee JY, Kim S, Lee KY. Efficacy and safety of GV1001 in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Mar 26;13(1):66.
54. Han HJ, Park MY, Park KW, Park KH, Choi SH, Kim HJ, Yang DW, Ebenezer EGAM, Yang YH, Kewalram GM, Han SH; on Behalf the IPI-301 Study. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Comparator, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Donepezil Transdermal Patch in Patients With Alzheimer's Disease. *J Clin Neurol*. 2022 Jul;18(4):428-436.
55. Valis M, Dlabkova A, Hort J, Angelucci F, Pejchal J, Kuca K, Pavelek Z, Karasova JZ, Novotny M. The measured CSF/plasma donepezil concentration ratio but not individually measured CSF and plasma concentrations significantly increase over 24 h after donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*. 2023 Mar;159:114223. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114223.
56. Kim HJ, Shim Y, Han HJ, Kim BC, Park KH, Moon SY, Choi SH, Yang DW, Yoon B, Kim EJ, Jeong JH, Han SH. A Multicentre, Randomised, Open-Label, Prospective Study to Estimate the Add-On Effects Of Memantine as Ebixa® Oral Pump (Solution) on Language in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease Already Receiving Donepezil (ROMEO-AD). *Neurol Ther*. 2023 Aug;12(4):1221-1233.