



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφορών  
των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Μελετών  
που αφορούν τις θεραπείες της Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας  
από το 2000 μέχρι το 2015**

**Assess the reporting quality of Randomized Controlled Trials  
of treatments in Acute Myeloid Leukemia from 2000 to 2015**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης (επιβλέπων)

Χρυσούλα Δοξάνη

Καθηγητής Ηλίας Ζιντζαράς

**Όνομα Φοιτήτριας: Μαρία Μουσικού**

**2017**

## Περιεχόμενα

<b>Συντμήσεις-Μεταφράσεις.....</b>	<b>iv</b>
<b>Περίληψη.....</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>vii</b>
<b>Κεφάλαιο 1- Εισαγωγή.....</b>	<b>1-2</b>
<b>Κεφάλαιο 2- Μέθοδοι.....</b>	<b>3-4</b>
<b>Κεφάλαιο 3- Αποτελέσματα.....</b>	<b>5-12</b>
<b>Consort Βαθμολογία και αξιολόγηση.....</b>	<b>6-9</b>
<b>Επίδραση της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010 στην ποιότητα των αναφορών.....</b>	<b>10</b>
<b>Σχέση της ηλικίας των συμμετεχόντων σε κάθε κλινική δοκιμή συγκριτικά με την ποιότητα της αναφοράς.....</b>	<b>11-12</b>
<b>Κεφάλαιο 4- Συμπέρασμα.....</b>	<b>13-16</b>
<b>Κεφάλαιο 5- Αναφορές.....</b>	<b>17</b>

## Περιεχόμενα Πινάκων

<i>Πίνακας 1: Κατάταξη αναφορών σύμφωνα με βαθμολογία που προκύπτει από αξιολόγηση με βάση την κλίμακα Consort.....</i>	<i>7</i>
<i>Πίνακας 2: Μεταφρασμένη στα ελληνικά αναθεωρημένη λίστα Consort 2010 και συχνότητα παρατήρησης των σημείων της στις υπό μελέτη αναφορές.....</i>	<i>8-10</i>
<i>Πίνακας 3: T test για ανεξάρτητα δείγματα Consort Βαθμολογίας με έτος δημοσίευσης αναφορών από 2000-2010 και 2011-2015.....</i>	<i>10</i>
<i>Πίνακας 4+5: <math>\chi^2</math> test 3X2 για κατηγορίες Consort Βαθμολογίας με έτος δημοσίευσης αναφορών από 2000-2010 και 2011-2015.....</i>	<i>11</i>
<i>Πίνακας 6: Περιγραφικά στοιχεία και One Way Anova ηλικιακών ομάδων των κλινικών δοκιμών και Consort Βαθμολογίας.....</i>	<i>11</i>
<i>Πίνακας 7: Post Hoc Tests μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.....</i>	<i>12</i>

## Περιεχόμενα Διαγραμμάτων

<i>Διάγραμμα 1: Διάγραμμα επιλογής δημοσιευμένων αναφορών που αφορούν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με θέμα θεραπείες οξείας μυελογενούς λευχαιμίας 2000-2015.....</i>	<i>6</i>
---	----------

## Συντμήσεις-Μεταφράσεις

**OMΛ** - οξεία μυελογενής λευχαιμία

**AML** - acute myeloid leukemia - οξεία μυελογενής λευχαιμία

**CML** – chronic myeloid leukemia – χρόνια μυελογενής λευχαιμία

**MDS** – myelodysplastic syndrome – μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

**RCT** - randomized controlled trial- τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές

**Consort** - Consolidated Standards of Reporting Trials- ενοποιημένα πρότυπα αναφορών κλινικών δοκιμών

**Consort Statement** - δήλωση Consort

**Consort Checklist** - λίστα Consort

**Flow diagram** - διάγραμμα ροής

**95% CI** - Confident Interval - 95% διάστημα εμπιστοσύνης



# Περίληψη

## Εισαγωγή

Οι RCTs, χρησιμοποιούνται για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αντιμετώπισης μιας νόσου, όπως η ΟΜΛ. Για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς μιας RCT, χρησιμοποιείται η Consort Statement.

## Στόχοι

Η εκτίμηση της ποιότητας των αναφορών των RCTs που αφορούν την θεραπεία της ΟΜΛ και δημοσιεύτηκαν το 2000-2015.

## Μέθοδοι

Έγινε αναζήτηση στο “PubMed” για αναφορές των RCTs, που αφορούν τη θεραπεία της ΟΜΛ, δημοσιεύτηκαν το 2010-2015 και το πλήρες κείμενο τους είναι διαθέσιμο στα αγγλικά. Ακολούθως αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα 25 σημεία της αναθεωρημένης Consort Checklist 2010 και εκτιμήθηκε η επίδραση της Consort λίστας μετά το 2010, όπως και η επίδραση της ηλικιακής ομάδας του δείγματος της κλινικής δοκιμής, στην ποιότητα των αναφορών .

## Αποτελέσματα

Εκτιμήθηκαν 188 αναφορές, από τις οποίες μόνο το 4,5% περιείχε πάνω από το 75% των σημείων της Consort Checklist. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα των αναφορών μετά το 2010 και την εδραίωση της Consort Checklist, ενώ οι αναφορές που αντιστοιχούν σε RCTs με ηλικιωμένους (>60ετών), είναι σημαντικά καλύτερες από τις υπόλοιπες.

## Συμπέρασμα

Οι αναφορές των RCTs για τη θεραπεία της ΟΜΛ είναι ποιοτικά μη ικανοποιητικές. Περισσότερες μελέτες στο θέμα αυτό και εκπαίδευση στην συγγραφή τους, απαιτούνται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος.

# Abstract

## Introduction

RCTs are used to evaluate the effectiveness of treatment for diseases such as AML. We also use Consort Statement to assess the reporting quality of RCT.

## Objectives

The assessment of reporting quality of RCTs of treatments in AML from 2000 to 2015.

## Methods

English-language RCTs reports of treatment in AML, that were published from 2010-2015, were searched by PubMed. Then we evaluated them according to the 25 points of the updated Consort Checklist 2010. Moreover we checked the effect size of Consort Checklist after 2010, as well as the impact of the clinical trial sample age on the quality of the reports.

## Results

188 reports were evaluated and only 4.5% of them included over 75% of the Consort Checklist points. The broadened use of Consort Checklist has enhanced the reporting quality of RCTs since 2010. In addition, the reports of RCTs, which involved elder people (> 60 years old), are significantly better than the other reports.

## Conclusion

The reporting quality of RCTs of the treatment in AML is suboptimal. We would need more studies on this subject and training in report's writing to achieve the best outcome.

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία είναι μια κακοήθεια το αιμοποιητικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του αίματος, του μυελού των οστών και άλλων ιστών με νεοπλασματικά κύτταρα του αιμοποιητικού. Παρατηρείται με συχνότητα 3,7/100000 άτομα ανά έτος και αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Πρόκειται για μια πολυσύνθετη νόσο που καθορίζεται όχι μόνο από τα κλινικά και μορφολογικά της χαρακτηριστικά, αλλά και από τον ανοσοφαινότυπο, τις κυτταρογενετικές και μοριακές ανωμαλίες. Οπότε και η θεραπεία της καθίσταται αυτόματα πολύπλοκη, ώστε να επέλθει η ύφεση και να αποφευχθεί η υποτροπή. Οι πιο διαδεδομένες θεραπευτικές μέθοδοι της ΟΜΛ είναι η χημειοθεραπεία (κυταραβίνη + ανθρακυκλίνη ± ετοποσίδη-σχήμα 7+3, τρετινοΐνη + ανθρακυκλίνη ή τριοξειδίο του αρσενικού για προμυελοκυτταρική) και η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών από συμβατό δότη, θεραπείες που καθορίζονται από τον τύπο της ΟΜΛ, την ηλικία, τη γενική κατάσταση του ασθενούς και συνοδεύονται από επιπλέον υποστηρικτικές θεραπείες (αυξητικοί παράγοντες (G-CSF), μεταγγίσεις, αντιβιοτική και αντιμυκητιασική αγωγή) για την αποφυγή ανεπιθύμητων εκδηλώσεων.<sup>1</sup>

Για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, που είναι η ύφεση της νόσου, απαραίτητη είναι η χορήγηση του σωστού φαρμάκου, στη σωστή δοσολογία, με τη σωστή διάρκεια και συχνότητα. Ο μόνος τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι μέσω των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (Randomized Controlled Trial- RCT), που αποτελούν την κορυφή των ερευνητικών-αναλυτικών μελετών και το “Gold Standard” για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας (καινούργιας ή προϋπάρχουσας), γιατί με αυτό το είδος παρεμβατικής μελέτης μειώνεται η πιθανότητα σφαλμάτων.<sup>2,3,4</sup> Οπότε για την παροχή καλής ιατρικής πρακτικής και την εφαρμογή μιας παρεμβατικής μεθόδου, επιστημονικά αποδεδειγμένης, απαραίτητο είναι να προηγηθεί μια καλά οργανωμένη και ποιοτική RCT.<sup>5, 6, 7</sup>

Όσο καλή και να είναι μια RCT και όσο σημαντικά και να είναι τα αποτελέσματα της στην εξέλιξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης μιας νόσου, για την αποδοχή της και την εφαρμογή της από την ιατρική κοινότητα, αναγκαία είναι μια εμπειριστατωμένη δημοσιευμένη αναφορά. Δυστυχώς η ποιότητα της αναφοράς δεν συνάδει πάντα με την ποιότητα της RCT, οπότε εξαιτίας μιας ανεπαρκούς αναφοράς, ο αναγνώστης μπορεί να οδηγηθεί σε λάθος συμπεράσματα.<sup>3</sup>



Για την αποφυγή αυτού του ενδεχόμενου, το 1996 έγινε για πρώτη φορά η σύνταξη της Consort (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement <sup>6</sup>, δηλαδή ενός συνόλου προδιαγραφών, τις οποίες πρέπει να πληρεί η αναφορά μιας RCT, ώστε να διευκολύνονται τόσο οι συντάκτες στην πλήρη και διαφανή παρουσίαση των πορισμάτων της μελέτης τους, όσο και οι αναγνώστες στην κριτική εκτίμηση και ερμηνεία τους. Η Consort Statement αναθεωρήθηκε το 2001 και στην συνέχεια το 2010<sup>8,9</sup> και αποτελείται από μια λίστα (Consort Checklist)<sup>10</sup> 25 σημείων και ένα διάγραμμα ροής<sup>11</sup>. Τα στοιχεία της λίστας επικεντρώνονται στην αναφορά του τρόπου σχεδιασμού, ανάλυσης και ερμηνείας της δοκιμής, ενώ το διάγραμμα ροής παρουσιάζει την πορεία όλων των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της δοκιμής<sup>9,8</sup>.

Για την εδραίωση της χρήσης τους, είναι μεταφρασμένα σε πολλές γλώσσες και υποστηρίζονται από πολλά κορυφαία επιστημονικά περιοδικά (<http://www.consort-statement.org/>). Σκοπός της όλης προσπάθειας είναι η βελτίωση των ερευνητικών αναφορών και γενικότερα της ποιότητας της έρευνας, που αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την εξέλιξη της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.<sup>7</sup>

Παρά το γεγονός ότι έχουν γίνει πολλές εκτιμήσεις της ποιότητας των δημοσιευμένων αναφορών RCT σε νοσολογικές οντότητες αρκετών ιατρικών ειδικοτήτων <sup>2, 12, 13</sup>, η ΟΜΛ και ιδιαίτερα η θεραπεία της, δεν έτυχαν της ίδιας αντιμετώπισης το τελευταίο χρονικό διάστημα. Αυτό οφείλεται πιθανότητα στις ιδιαιτερότητες της νόσου και στην πολυπλοκότητα της αντιμετώπισης της. Πρόκειται όμως για μια ταχέως εξελισσόμενη θανατηφόρο ασθένεια αν δεν τύχει της κατάλληλης και έγκαιρης αντιμετώπισης, οπότε η αξιολόγηση των δημοσιευμένων αναφορών που αφορούν την θεραπεία της ΟΜΛ αποτελεί επιτακτική ανάγκη για την βελτίωση και την εξέλιξη της έρευνας στο κομμάτι αυτό.

Με την παρούσα μελέτη θα επιχειρήσουμε να αξιολογήσουμε την ποιότητα των αναφορών των RCTs που πραγματεύονται τη θεραπεία της ΟΜΛ και δημοσιεύτηκαν το διάστημα 2000-2015, στηριζόμενοι στην Consort Statement . Αξιολογώντας την τελευταία δεκαπενταετία και εντοπίζοντας τις ελλείψεις και παραλείψεις των δημοσιευμένων αναφορών των RCTs, θα εντοπίσουμε την επίδραση της Consort Statement στην ποιότητα των αναφορών, ιδιαίτερα μετά την εδραίωση της αναθεωρημένης μορφής του 2010 <sup>8</sup>, καθώς και άλλων παραγόντων που με τη βελτίωση τους μπορούν να συνδράμουν τόσο στην βελτίωση της ποιότητας των αναφορών, όσο και στην βελτίωση της έρευνας και της θεραπείας της ΟΜΛ.

## Κεφάλαιο 2

### Μέθοδοι

Η αξιολόγηση των αναφορών των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, που αφορούν την θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) από το 2000 μέχρι το 2015, προϋποθέτει αρχικά τη συλλογή των δημοσιευμένων άρθρων (αναφορών) που πραγματεύονται το πιο πάνω θέμα.

Η αναζήτηση αυτή έγινε με τη βοήθεια της μηχανής αναζήτησης “PubMed” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι όροι “Acute Myeloid Leukemia Treatment Randomized Controlled Trial” και έγινε επιλογή του τύπου των άρθρων σε κλινικές δοκιμές (Article types-Clinical Trial), καθώς και της χρονικής περιόδου των δημοσιεύσεων, που στην προκειμένη περίπτωση αφορά το διάστημα από 01/01/2000 μέχρι 31/12/2015 (Publication dates - 01/01/2000-31/12/2015). Επίσης επιλέχθηκαν μόνο κλινικές δοκιμές που αφορούν το ανθρώπινο είδος (Species-Humans) και που το πλήρες κείμενο τους ήταν διαθέσιμο σε ηλεκτρονική μορφή (Text availability-Free full text), κατά την περίοδο που έγινε η αναζήτηση (Αύγουστος 2017), ώστε να καταστεί δυνατή και η αξιολόγηση τους.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την πιο πάνω αναζήτηση, εξαιρέθηκαν οι αναφορές που κατά την αξιολόγηση διαπιστώθηκε ότι δεν πληρούσαν τις προδιαγραφές της παρούσας μελέτης. Πιο συγκεκριμένα εξαιρέθηκαν αναφορές που αφορούσαν άλλες αιματολογικές παθήσεις και κακοήθειες, αλλά και θεραπείες (μεταγίσεις, μεταμοσχεύσεις, λοιμώξεις) πέραν της θεραπείας της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, αναφορές που δεν αντιστοιχούσαν σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, αναφορές κλινικών δοκιμών που αφορούσαν αποκλειστικά την προγνωστική αξία διάφορων γονιδιακών μεταλλάξεων της ΟΜΛ, καθώς και αναφορές σε άλλες γλώσσες πέραν της αγγλικής ή που το πλήρες κείμενο τους δεν ήταν διαθέσιμο την συγκεκριμένη χρονική περίοδο (Διάγραμμα 1).

Ακολούθως η αξιολόγηση των δημοσιευμένων άρθρων έγινε με την βοήθεια της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010 (Consort 2010 checklist - <http://www.consort-statement.org/consort-2010>). Η λίστα Consort περιλαμβάνει 25 σημεία, που καλύπτουν πλήρως τα σημεία που πρέπει να περιλαμβάνει μια εμπειριστατωμένη και καλά δομημένη αναφορά μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, είτε αυτή είχε θετικά είτε αρνητικά αποτελέσματα (Τίτλος, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, συζήτηση). Μερικά από αυτά τα σημεία έχουν και υποδιαίρεσεις (α, β).

Η συνολική βαθμολόγηση της κάθε αναφοράς έγινε με την αντιστοίχιση της παρουσίας κάθε σημείου με 1 βαθμό. Για τα σημεία που είχαν 2 υποδιαίρεσεις, η παρουσία κάθε υποδιαίρεσης στην αναφορά αντιστοιχούσε σε 0.5 βαθμό. Αντίθετα η απουσία κάποιου σημείου δεν έπαιρνε κάποιο βαθμό (0). Με αυτό τον τρόπο για κάθε αναφορά προέκυψε μια βαθμολογία με μέγιστη τιμή το 25, σύμφωνα με την οποία έγινε η αξιολόγηση των αναφορών και η κατάταξη τους σε 3 κατηγορίες (με βαθμολογία  $\leq 13$  δηλαδή με παρουσία λιγότερων ή ίσων με το 52% των σημείων, βαθμολογία 14-19 δηλαδή με 53-75% των σημείων και 20-25 δηλαδή με παρουσία περισσότερων από το 75% των σημείων).

Επίσης στο πλαίσιο της αξιολόγησης των αναφορών, εκτιμήθηκε η παρουσία του κάθε σημείου και υποδιαίρεσης της λίστας Consort ξεχωριστά, στο σύνολο των υπό μελέτη αναφορών (ποσοστό), για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων στην αξιολόγηση ανά σημείο.

Επιπρόσθετα με τη χρήση στατιστικών μεθόδων και του στατιστικού προγράμματος “IPM SPSS”, έγινε συσχέτιση της βαθμολογίας της λίστας Consort για κάθε αναφορά με το έτος δημοσίευσης της και πιο συγκεκριμένα με 2 υποομάδες των ετών, μια με τις χρονολογίες μέχρι και το 2010 όπου έγινε και η αναθεώρηση της λίστας Consort (2000-2010) και μια με τις χρονολογίες μετά το 2010 (2011-2015), με τη χρήση T test για ανεξάρτητα δείγματα. Ακολούθως έγινε και μια πιο λεπτομερής σύγκριση ανάμεσα στις 2 υποομάδες των χρονολογιών δημοσίευσης των αναφορών και στις 3 κατηγορίες των βαθμολογιών της λίστας Consort, για τη διεξαγωγή πιο συγκεκριμένων συμπερασμάτων, με τη χρήση  $\chi^2$  test. Με αυτό τον τρόπο εκτιμήθηκε η επίδραση της λίστας Consort στην ποιότητα των αναφορών των RCTs.

Τέλος λόγω της φύσης της νόσου και της εμφάνισης της σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, έγινε συσχέτιση της ηλικίας των συμμετεχόντων σε κάθε κλινική δοκιμή ( παιδιά:<18 ετών, ενήλικες:18-60, ηλικιωμένοι:>60) συγκριτικά με την ποιότητα της αναφοράς (βαθμολογία λίστας Consort), με τη χρήση One Way ANOVA- Post Hoc Tests (Bonferroni).

## Κεφάλαιο 3

### Αποτελέσματα

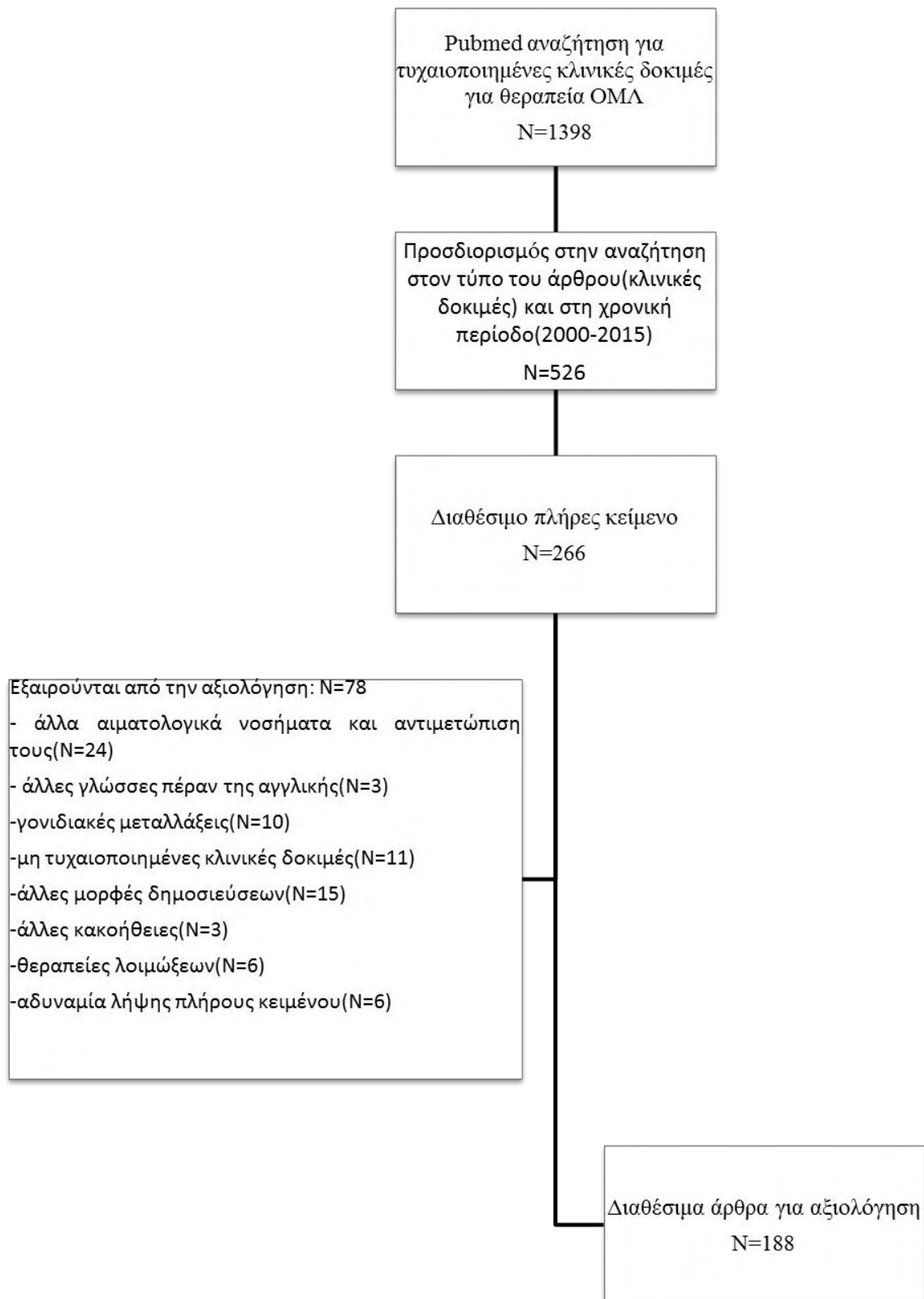
Η αναζήτηση για τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αφορούν την θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, είχε σαν αποτέλεσμα 1398 αναφορές, από τις οποίες μόνο 526 αφορούσαν την χρονική περίοδο 01/01/2000-31/12/2015 και για τις οποίες υπήρχε διαθέσιμο πλήρες κείμενο προς αξιολόγηση μόνο για 266 από αυτές.

Από την αξιολόγηση που ακολούθησε χρησιμοποιώντας την αναθεωρημένη λίστα Consort 2010, διαπιστώθηκε ότι 78 επιπλέον αναφορές δεν πληρούσαν τις προδιαγραφές της παρούσας μελέτης, γι' αυτό και εξαιρέθηκαν από την αξιολόγηση. Πιο συγκεκριμένα 24 αναφορές αφορούσαν άλλα αιματολογικά νοσήματα (MDS, CML) και την αντιμετώπιση τους (μετάγγιση, μεταμόσχευση μυελού των οστών), 15 είχαν άλλη δημοσιευμένη μορφή (metanalysis, review, brief to editor, protocol), 11 δεν ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, 10 πραγματεύονταν την προγνωστική αξία διάφορων γονιδιακών μεταλλάξεων που σχετίζονται με την οξεία μυελογενή λευχαιμία, 6 αφορούσαν την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκύπτουν σε έδαφος οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, σε 6 από αυτές ήταν αδύνατη η λήψη του πλήρους κειμένου, 3 αφορούσαν άλλες κακοήθειες (καρκίνος μαστού) και τέλος σε 3 αναφορές η γλώσσα γραφής του κειμένου πέραν της περίληψης δεν ήταν η αγγλική (ιταλικά, κινέζικα). Διάγραμμα 1

Οπότε τελικά για την αξιολόγηση με την χρήση της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010, χρησιμοποιήθηκαν 188 αναφορές που αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με θέμα την θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και οι οποίες δημοσιεύθηκαν κατά την χρονική περίοδο 2000-2015.

#### **Consort Βαθμολογία και αξιολόγηση**

Με την ολοκλήρωση της αξιολόγησης με βάση τα 25 σημεία της λίστας Consort 2010, προέκυψε μια βαθμολογία για κάθε αναφορά, αποτέλεσμα της άθροισης σημείων (1 βαθμός) και υποσημείων (0,5 βαθμός). Η βαθμολογίες αυτές ταξινομήθηκαν σε 3 κατηγορίες. Στην κατηγορία  $\leq 13$ , που αφορά αναφορές με παρουσία περίπου του 52% ή λιγότερων σημείων της λίστας Consort, αντιστοιχεί το 25,5% των υπό μελέτη αναφορών (48 αναφορές). Αντίστοιχα στην κατηγορία με βαθμολογίες 14-19, που αφορά αναφορές με παρουσία 53-75% των σημείων της λίστας Consort, αναλογούν το 70% των υπό μελέτη αναφορών (131 αναφορές). Ενώ στην τελευταία κατηγορία, που αφορά τις πιο εμπειριστατωμένες αναφορές



**Διάγραμμα 1: Διάγραμμα επιλογής δημοσιευμένων αναφορών που αφορούν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με θέμα θεραπείες οξείας μυελογενούς λευχαιμίας 2000-2015**

με βαθμολογίες από 20-25, δηλαδή περισσότερα από το 75% των σημείων της λίστας Consort, αντιστοιχούν μόνο το 4,5% των υπό μελέτη αναφορών (9 αναφορές). Πίνακας 1

**Πίνακας 1: Κατάταξη αναφορών σύμφωνα με βαθμολογία που προκύπτει από αξιολόγηση με βάση την κλίμακα Consort**

Consort Βαθμολογία	Αρ. Μελετών	Ποσοστό(%)	Μέση Τιμή	95% CI Μέσης Τιμής
<=13	48	25,5	11,6	(11.27,11.98)
14-19	131	70,0	15,8	(15.52,16.08)
20-25	9	4,5	20,6	(19.36,21.97)
<b>Σύνολο</b>	<b>188</b>	<b>100</b>		

Επίσης έγινε υπολογισμός της παρουσίας κάθε σημείου της λίστας Consort στις υπό μελέτη αναφορές (ποσοστό). Τα ποσοστά φαίνονται λεπτομερώς στον πίνακα 2, που αντιστοιχεί στη μετάφραση της λίστας Consort. Από τα ποσοστά που προκύπτουν παρατηρούμε ότι τα πιο ολοκληρωμένα μέρη των αναφορών είναι η περίληψη 97% (183/188), η εισαγωγή 98-100% (185-188/188) και η συζήτηση 93-98% (175-183/188). Επίσης συστηματικά σε όλες σχεδόν τις αναφορές δίνονται πληροφορίες για τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων 98% (184/188) , τις παρεμβάσεις 98% (184/188) και τις εκβάσεις 96% (181/188) τόσο στις μεθόδους όσο και στα αποτελέσματα 98% (185/188), καθώς και τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν 91-93% (171-175/188). Αντίθετα παρατηρούνται συστηματικές παραλείψεις στις αναφορές σε σημεία όπως ο τίτλος και η αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη 30% (56/188), σε πληροφορίες που αφορούν τον σχεδιασμό της δοκιμής 37% (69/188) και πιθανές αλλαγές που προκύπτουν μετά την έναρξη της δοκιμής είτε αυτές αφορούν το σχεδιασμό 6% (12/188) είτε τις εκβάσεις 4% (8/188), την εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος 27% (50/188), την τυχαιοποίηση 14-43% (27-81/188) και κυρίως την τυφλοποίηση 5-6% ( 12-27/188), τους λόγους για τους οποίους διεκόπη ή τερματίστηκε η δοκιμή 5% (10/188).

Για τη ροή των συμμετεχόντων οι πληροφορίες υπάρχουν ως επί το πλείστον, είτε με μορφή διαγράμματος, είτε με μορφή κειμένου 94% (177/188). Επίσης αρκετά διαδεδομένος είναι ο πίνακας με τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κάθε ομάδας, στα αποτελέσματα 91% (171/188). Σε αντίθεση με την παρουσία άλλων πληροφοριών, όπως καταχώρησης 46% (87/188), πρωτοκόλλου 3% (6/188) και χρηματοδότησης 59% (111/188), που δεν φαίνεται να είναι αρκετά διαδεδομένη η παρουσία τους στις αναφορές.

**Πίνακας 2: Μεταφρασμένη στα ελληνικά αναθεωρημένη λίστα Consort 2010 και συχνότητα παρατήρησης των σημείων της στις υπό μελέτη αναφορές**

Τίτλος και Περίληψη		Αρ.Μελετών, N(%)	
	<b>1a</b>	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	56(30)
	<b>1β</b>	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	183(97)
<b>Εισαγωγή</b>			
Υπόβαθρο και στόχοι	<b>2a</b>	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	188(100)
	<b>2β</b>	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	185(98)
<b>Μέθοδοι</b>			
Σχεδιασμός δοκιμής	<b>3a</b>	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	69(37)
	<b>3β</b>	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	12(6)
Συμμετέχοντες	<b>4a</b>	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	184(98)
	<b>4β</b>	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	41(22)
Παρεμβάσεις	<b>5</b>	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	184(98)
Εκβάσεις	<b>6a</b>	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	181(96)
	<b>6β</b>	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	8(4)
Μέγεθος δείγματος	<b>7a</b>	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	90(48)
	<b>7β</b>	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	50(27)
Τυχαιοποίηση:			
Δημιουργία ακολουθίας	<b>8a</b>	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	81(43)
	<b>8β</b>	Τύπος τυχαιοποίησης/λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	39(21)
Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	<b>9</b>	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	37(20)
Εφαρμογή	<b>10</b>	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	27(14)
Τυφλοποίηση	<b>11a</b>	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε	12(6)
	<b>11β</b>	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	10(5)

**Πίνακας 2: Μεταφρασμένη στα ελληνικά αναθεωρημένη λίστα Consort 2010 και συχνότητα παρατήρησης των σημείων της στις υπό μελέτη αναφορές (Συνέχεια)**

Στατιστικές μέθοδοι	<b>12a</b>	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	175(93)
	<b>12β</b>	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	171(91)
<b>Αποτελέσματα</b>			
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	<b>13a</b>	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	177(94)
	<b>13β</b>	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	89(47)
Στρατολόγηση	<b>14a</b>	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	86(46)
	<b>14β</b>	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	10(5)
Βασικά αρχικά δεδομένα	<b>15</b>	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	171(91)
Αριθμοί που αναλύθηκαν	<b>16</b>	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	149(79)
Εκβάσεις και εκτίμηση	<b>17a</b>	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	185(98)
	<b>17β</b>	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	90(48)
Συμπληρωματικές αναλύσεις	<b>18</b>	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	177(94)
Βλαβερές συνέπειες	<b>19</b>	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένα καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	136(72)
<b>Συζήτηση</b>			
Περιορισμοί	<b>20</b>	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	175(93)
Γενικευσιμότητα	<b>21</b>	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	183(97)
Ερμηνεία	<b>22</b>	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	185(98)
<b>Άλλες πληροφορίες</b>			
Καταχώρηση	<b>23</b>	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	87(46)
Πρωτόκολλο	<b>24</b>	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι	6(3)



**Πίνακας 2: Μεταφρασμένη στα ελληνικά αναθεωρημένη λίστα Consort 2010 και συχνότητα παρατήρησης των σημείων της στις υπό μελέτη αναφορές (Συνέχεια)**

		διαθέσιμο	
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	111(59)

### **Επίδραση της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010 στην ποιότητα των αναφορών**

Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της βαθμολογίας και της χρονολογίας δημοσίευσης της αναφοράς, δηλαδή πιο συγκεκριμένα την επίδραση της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010 στην ποιότητα των αναφορών, διενεργήθηκε στατιστικός έλεγχος T test για ανεξάρτητα δείγματα. Από τον έλεγχο αυτό παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P=0.02$ ) ανάμεσα στη μέση τιμή της βαθμολογίας των αναφορών που δημοσιεύθηκαν μέχρι και το 2010, συγκριτικά με αυτές που δημοσιεύτηκαν από το 2011-2015, με 95% CI (-1.67,-0.15) και τις αναφορές που δημοσιεύτηκαν μετά την αναθεωρημένη λίστα Consort 2010, να υπερτερούν σε ποιότητα έναντι των υπολοίπων( μέση τιμή  $15,399 > 14,488$ ). Πίνακας 3

**Πίνακας 3: T test για ανεξάρτητα δείγματα Consort Βαθμολογίας με έτος δημοσίευσης αναφορών από 2000-2010 και 2011-2015**

	Έτος δημοσίευσης	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Συστηματικό Λάθος Μέσης Τιμής	P Value
Βαθμολογία	2000-2010	89	14.4888	2.34154	0.24820	0.02
	2011-2015	99	15.3990	2.89967	0.29143	

Για την πιο λεπτομερή συσχέτιση έγινε στατιστικός έλεγχος με  $\chi^2$  test 3X2 ανάμεσα στις κατηγορίες της Consort Βαθμολογίας και των ετών δημοσίευσης πριν και μετά το 2010.

Τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω πίνακες 4 και 5 και είναι στατιστικά σημαντικά  $P=0,043$ , επιβεβαιώνοντας την επίδραση της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010 στην ποιότητα των αναφορών, μιας και παρατηρείται αισθητή βελτίωση στις καλύτερες αναφορές (8/1), ενώ οι μέτριες παραμένουν σχετικά στα ίδια επίπεδα (70/61) και οι κάτω του μετρίου μειώνονται ( 21/27).

## Σχέση της ηλικίας των συμμετεχόντων σε κάθε κλινική δοκιμή συγκριτικά με την ποιότητα της αναφοράς

Λόγω της ιδιαιτερότητας της ΟΜΛ να εμφανίζεται σε διάφορες ηλικίες, οι αναφορές των κλινικών δοκιμών που μελετήθηκαν, αφορούσαν τόσο παιδιά, όσο ενήλικες και ηλικιωμένους. Κάθε ηλικιακή ομάδα παρακολουθείται από ερευνητικές ομάδες με λίγο διαφορετικό υπόβαθρο που μπορεί να επηρεάζει και την ποιότητα των αναφορών τους.

Η διαφορά ανάμεσα στις 3 ηλικιακές ομάδες των κλινικών δοκιμών και την ποιότητα των αναφορών που τους αντιστοιχούν (Consort Βαθμολογίας) προκύπτει με τον στατιστικό έλεγχο One Way Anova, τα αποτελέσματα του οποίου φαίνονται στους πίνακες 6+7.

**Πίνακας 4+5:  $\chi^2$  test 3X2 για κατηγορίες Consort Βαθμολογίας με έτος δημοσίευσης αναφορών από 2000-2010 και 2011-2015**

		Βαθμολογία Consort			Total	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	
		<=1	3	14-19					20-25
Έτος Δημοσίευσης	2000-2010	27	61	1	89	Pearson Chi-Square	6.299 <sup>a</sup>	2	.043
	2011-2015	21	70	8	99	Likelihood Ratio	7.036	2	.030
	Σύνολο	48	131	9	188	Linear-by-Linear Association	4.635	1	.031
						N of Valid Cases	188		

**Πίνακας 6: Περιγραφικά στοιχεία και One Way Anova ηλικιακών ομάδων των κλινικών δοκιμών και Consort Βαθμολογίας**

Ηλικία	N	Μέση Τιμή	95% CI Μέσης τιμής	P Value Between Groups
Παιδιά	22	14.27	13.06,15.48	0.016
Ενήλικες	131	14.78	14.33,14.24	
Ηλικιωμένοι	35	16.08	15.19,16.98	
Σύνολο	<b>188</b>			

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες  $P=0.016$  ( $P<0.05$ ). (Πίνακας 6)

Από τις επιμέρους συγκρίσεις των ομάδων “Post Hoc Tests”, η σύγκριση/διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ηλικιωμένων και των παιδιών είναι σημαντική,  $P=0.037$  και το 95%

CI της διαφοράς είναι (0.0795, 3.5465), το οποίο δεν περιέχει το μηδέν. Το ίδιο συμβαίνει και για την ομάδα των ηλικιωμένων και των ενηλίκων, όπου , P=0.031 και το 95% CI της διαφοράς είναι (0.0872, 2.5118), το οποίο επίσης δεν περιέχει το μηδέν.(Πίνακας 7)

**Πίνακας 7: Post Hoc Tests μεταξύ των ηλικιακών ομάδων**

Dependent Variable: Consort Βαθμολογία

Bonferroni

(I) age	(J) age	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Παιδιά	Ενήλικες	-.51353	.60763	1.000	-1.9815	.9545
	Ηλικιωμένοι	-1.81299*	.71752	.037	-3.5465	-.0795
Ενήλικες	Παιδιά	.51353	.60763	1.000	-.9545	1.9815
	Ηλικιωμένοι	-1.29945*	.50179	.031	-2.5118	-.0872
Ηλικιωμένοι	Παιδιά	1.81299*	.71752	.037	.0795	3.5465
	Ενήλικες	1.29945*	.50179	.031	.0872	2.5118

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

## Κεφάλαιο 4

### Συμπέρασμα

Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό την εκτίμηση της ποιότητας των αναφορών των RCTs που αφορούν την θεραπεία της ΟΜΛ και δημοσιεύθηκαν το διάστημα 2000-2015. Παρά το γεγονός ότι διανύουμε μια περίοδο, όπου οι κακοήθειες και η αντιμετώπιση τους είναι ο βασικός προβληματισμός της ιατρικής κοινότητας, αλλά και το κυριότερο αντικείμενο έρευνας, ωστόσο η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που πραγματοποιείται την ποιότητα των δημοσιευμένων αναφορών RCTs της τελευταίας δεκαετίας, για την θεραπεία της ΟΜΛ.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν ήταν τα προσδοκώμενα, μιας και η πλειοψηφία των δημοσιευμένων αναφορών δεν περιλαμβάνει αρκετές από τις βασικές προδιαγραφές μιας αναφοράς RCT, όπως αυτές ορίζονται από την αναθεωρημένη λίστα Consort 2010<sup>8, 10</sup>. Πιο συγκεκριμένα το 70% των αναφορών που μελετήθηκαν περιλαμβάνει κατά μέσο όρο 15,8/25 σημεία, το 25,5% περιλαμβάνει κατά μέσο όρο 11,6/25, ενώ μόνο το 4,5% περιλαμβάνει περισσότερα από τα 20 σημεία (Πίνακας 1). Παρόλα αυτά όμως στις αναλύσεις που ακολούθησαν, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις αναφορές που δημοσιεύτηκαν από το 2000-2010 συγκριτικά με αυτές που δημοσιεύτηκαν από το 2011-2015 (Πίνακας 3). Δηλαδή παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα των αναφορών μετά τη χρήση της αναθεωρημένης λίστας Consort 2010, όπως παρατηρήθηκε και σε αντίστοιχες παλαιότερες μελέτες<sup>14, 15, 2, 16, 4</sup>.

Επιπρόσθετα από την εκτίμηση, προέκυψε το συμπέρασμα ότι τα πιο συχνά παρατηρούμενα και εμπειρισταωμένα σημεία των αναφορών τα σημεία που αφορούσαν τις παρεμβάσεις, τις εκβάσεις, τα κριτήρια επιλογής, τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν ενώ αντίθετα τα σημεία που απουσίαζαν από τις περισσότερες αναφορές ήταν τα σημεία που αφορούσαν πιο πολύ την περιγραφή της μεθοδολογίας (σχεδιασμό και στρατολόγηση) της κάθε κλινικής δοκιμής, όπως η τυχαιοποίηση, η τυφλοποίηση, οι αλλαγές (κριτήρια επιλογής, εκβάσεις, τερματισμός) που προέκυπταν μετά την έναρξη της κλινικής δοκιμής με την αιτιολόγηση τους, το μέγεθος του δείγματος<sup>17</sup> καθώς και οι άλλες πληροφορίες ( καταχώρηση, πρωτόκολλο, χρηματοδότηση) (Πίνακας 2). Αυτό οφείλεται στο ότι οι συγγραφείς των αναφορών εστιάζουν πιο πολύ στις παρεμβάσεις και τα αποτελέσματα, παραλείποντας επιπλέον λεπτομέρειες που αφορούν τον σχεδιασμό, την στρατολόγηση, το πού, το πώς και το γιατί, μιας και θεωρούνται δευτερεύουσας σημασίας. Στο ίδιο πλαίσιο

οφείλεται και οι απουσία πληροφοριών όπως ο αριθμός καταχώρησης της δοκιμής, το πρωτόκολλο και η χρηματοδότηση, που θα μπορούσαν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Ιδιαίτερα το πρωτόκολλο θα ήταν πολύ χρήσιμο και στην αναπαραγωγή της μεθόδου και την αξιολόγηση της, όμως δυστυχώς δεν είναι υποχρεωτική η δημοσίευση του.

Άξια επίσης σχολιασμού από τα αποτελέσματα που προέκυψαν, είναι το πολύ χαμηλό ποσοστό (30 %) των αναφορών στις οποίες αναγνωρίζεται στο τίτλο <sup>12</sup> ότι η κλινική δοκιμή είναι τυχαιοποιημένη, καθώς και τα πολύ ψηλά ποσοστά που παρατηρούνται στην περίληψη (97%), την εισαγωγή (98-100%) και την συζήτηση (93-98%). Όσον αφορά την περίληψη, στην παρούσα μελέτη δεν έγινε λεπτομερής έλεγχος ότι περιλαμβάνονται και τα 19 σημεία της “Consort Checklist for abstracts” <sup>5</sup>, οπότε το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να μην είναι ιδιαίτερα αξιόπιστο, μιας και σε προηγούμενες παρόμοιες μελέτες για άλλα νοσήματα, η περίληψη ήταν πάντα μια από τις ελλείψεις <sup>12, 18</sup>. Τα σημεία που αφορούν την εισαγωγή και τη συζήτηση, εμπεριέχουν σε μεγάλο βαθμό την υποκειμενικότητα του εκτιμητή, οπότε τουλάχιστον ένας επιπλέον εκτιμητής θα μπορούσε να αποτρέψει στην διεξαγωγή λάθος συμπερασμάτων σε αυτές τις ενότητες. Επίσης ενώ οι πληροφορίες για την ροή συμμετεχόντων υπάρχουν στις περισσότερες αναφορές (94%), διάγραμμα ροής <sup>11</sup>, όπως προτείνεται από “Consort Statement”, παρατηρείται μόνο σε μερικές από αυτές.

Στα πλαίσια του μεγάλου ηλικιακού εύρους στο οποίο εμφανίζεται η ΟΜΛ, αλλά και του διαφορετικού χειρισμού που απαιτείται ανά ηλικιακή ομάδα, οι κλινικές δοκιμές πραγματοποιούνται τόσο σε παιδιά (<18 ετών), όσο σε ενήλικες (18- 60 ετών) και ηλικιωμένους (>60 ετών). Κάθε ηλικιακή ομάδα παρακολουθείται από επαγγελματίες υγείας-ερευνητές με διαφορετικό υπόβαθρο (παιδιάτροι-παιδοαιματολόγοι,παθολόγοι-αιματολόγοι, γηρίατροι-αιματολόγοι), που είναι υπεύθυνοι τόσο για την διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, όσο και για την συγγραφή της αναφοράς. Από τον έλεγχο που έγινε ανάμεσα στην ποιότητα των αναφορών και του εύρους της ηλικιακής κατανομής της εκάστοτε κλινικής δοκιμής, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ποιότητα των αναφορών κάθε ηλικιακής ομάδας, με την ομάδα των ηλικιωμένων να διαφέρει σημαντικά τόσο από την ομάδα των παιδιών, όσο και από την ομάδα των ενηλίκων. Η ομοιότητα ανάμεσα στην ομάδα των παιδιών και την ομάδα των ενηλίκων, πιθανότητα οφείλεται στο ότι οι 2 ομάδες αλληλοκαλύπτονται, γιατί το δείγμα στις περισσότερες κλινικές δοκιμές που αντιστοιχούν στην ομάδα των ενηλίκων είχε εύρος από 15-60 ετών.

Οπότε οι ερευνητικές ομάδες που ασχολούνται με τις μικρότερες ηλικίες έχουν περισσότερη ανάγκη ενημέρωσης και εκπαίδευσης στη συγγραφή εμπειριστατωμένων αναφορών <sup>19</sup>.

Παρά το ενδιαφέρον των αποτελεσμάτων, στην παρούσα μελέτη υπάρχουν και αρκετοί περιορισμοί. Αρχικά παρά το γεγονός ότι ο αριθμός των αναφορών που ήταν διαθέσιμες για αξιολόγηση είναι ικανοποιητικός (266), αντιστοιχεί μόνο στο 50% των αναφορών που πληρούσαν τους περιορισμούς της αρχικής αναζήτησης (532) και δεν ήταν αποτέλεσμα τυχαίας επιλογής, αλλά οι δημοσιευμένες αναφορές που ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο τους προς αξιολόγηση.

Επίσης η αναζήτηση των αναφορών των RCTs, έγινε μόνο μέσω της βάσης δεδομένων “PubMed” που είναι η πιο διαδεδομένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη, χωρίς να γίνει σύγκριση με άλλη βάση δεδομένων πιο εξειδικευμένη στις RCTs όπως η “Cochrane” <sup>2</sup>. Το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν αναφορές μόνο στα αγγλικά, περιόρισε μερικώς την εικόνα του πλήρους δείγματος, γιατί στην αγγλική γλώσσα υπήρχαν αναφορές με δείγμα πληθυσμού σχεδόν από όλο τον κόσμο <sup>16</sup>.

Επιπρόσθετα σε αυτή την μελέτη, όπως προαναφέρθηκε, ο εκτιμητής των αναφορών ήταν μόνο ένας, ενώ αν ήταν περισσότεροι τα αποτελέσματα θα ήταν πιο αξιόπιστα, ιδιαίτερα στα σημεία που η εκτίμηση τους μπορεί να εμπεριέχει το στοιχείο της υποκειμενικότητας. Η μελέτη αφορά αποκλειστικά αναφορές RCTs με θεραπείες OMA και δεν πραγματεύεται κανένα άλλο αιματολογικό νόσημα ή κακοήθεια.

Τέλος ο κυριότερος περιορισμός της μελέτης είναι ότι πραγματεύεται μόνο την αξιολόγηση των αναφορών των RCTs και όχι την ποιότητα των κλινικών δοκιμών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους <sup>3</sup>. Όπως έχει αποδειχθεί από προηγούμενες μελέτες η ποιότητα της αναφοράς δεν συνάδει πάντα με την ποιότητα της μελέτης <sup>3,2</sup>, γιατί ένα σημείο που δεν περιγράφεται δεν σημαίνει απαραίτητα ότι στην πράξη δεν έχει γίνει, αλλά και το αντίθετο δηλαδή όταν κάτι περιγράφεται δεν σημαίνει ότι ήταν και σωστό. Απλά το δεύτερο παράδειγμα, στην παρούσα περίπτωση, θα έπαιρνε περισσότερες μονάδες από το πρώτο.

Σχετικά με την βαθμολογία της λίστας Consort, έγινε με βάση το 25 που είναι και ο αριθμός των σημείων, ώστε κάθε σημείο να έχει την ίδια αξία άσχετα με το αν έχει υποσημεία ή όχι, γιατί σε αντίθετη περίπτωση αν η αξιολόγηση γινόταν με βάση το 37, κάθε σημείο και υποσημείο θα είχαν την ίδια επίδραση στην τελική βαθμολογία.

Εν κατακλείδι, με τη μελέτη αυτή καταφέραμε να αξιολογήσουμε τις δημοσιευμένες αναφορές RCTs, που αφορούν αποκλειστικά τη θεραπεία της OMA της τελευταίας δεκαπενταετίας. Από τη μελέτη προέκυψε το συμπέρασμα ότι οι αναφορές αυτές είναι στην

πλειονηφία τους μη ικανοποιητικές-μέτριες, με ενδείξεις στατιστικά σημαντικής βελτίωσης μετά την εφαρμογή της αναθεωρημένης λίστα Consort το 2010. Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις αναφορές που αφορούν κλινικές δοκιμές σε άτομα <60 συγκριτικά με τους >60 (καλύτερες αναφορές), γεγονός που εγείρει την αναγκαιότητα εκπαίδευσης των μελετητών <sup>19</sup>, γιατί τα αποτελέσματα των RCTs στις μικρότερες ηλικίες, είναι τα σημαντικότερα προς εκμετάλλευση και αναπαραγωγή.

Μπορεί η μελέτη αυτή να ήταν η πρώτη που αφορούσε την αξιολόγηση της ποιότητας των αναφορών των RCTs για τη θεραπεία της ΟΜΛ, αλλά και επιπλέον μελέτες με παρόμοια θεματολογία πρέπει να ακολουθήσουν. Επίσης η εκπαίδευση των ερευνητών για τη σωστή συγγραφή αναφορών <sup>19</sup>, θεωρείται επιβεβλημένη, ώστε να εντοπίσουμε τις παραλείψεις, να τις διορθώσουμε και να καταφέρουμε να φτάσουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα, που είναι πλήρεις και εμπειριστατωμένες αναφορές RCTs, που θα επιτρέπουν την κατανόηση των RCTs και την εφαρμογή των αποτελεσμάτων τους στην καθημερινή ιατρική πρακτική <sup>7</sup>.

## Κεφάλαιο 5

### Αναφορές

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE.*; 2010.
2. Ziogas DC, Zintzaras E. 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.* 2009;19(7):494-500. doi:10.1016/j.annepidem.2009.03.018.
3. Huwiler-Müntener K. Quality of Reporting of Randomized Trials as a Measure of Methodologic Quality. *Jama.* 2002;287(21):2801. doi:10.1001/jama.287.21.2801.
4. Kane RL, Wang J, Garrard J. Reporting in randomized clinical trials improved after adoption of the CONSORT statement. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(3):241-249. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.06.016.
5. Hays M, Andrews M, Wilson R, Callender D, O'Malley PG, Douglas K. Reporting quality of randomised controlled trial abstracts among high-impact general medical journals: a review and analysis. *BMJ Open.* 2016;6(7):e011082. doi:10.1136/bmjopen-2016-011082.
6. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled TrialsThe CONSORT Statement. *JAMA.* 1996;276(8):637-639.
7. Rennie D. CONSORT revised - improving the reporting of randomized trials. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001;285(15):2006-2007.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement CONSORT 2010 Statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Development.* 2010;1(2):1-6. doi:10.1016/S0140-6736(10)60456-4.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55. doi:10.1016/j.ijisu.2011.10.001.
10. Consort. CONSORT 2010 checklist. 2014:11-12. <http://www.consort-statement.org/consort-statement/checklist>.
11. CONSORT. Consort 2010 Flow Diagram. *Consort.* 2010:2010. <http://www.consort-statement.org/consort-2010>.
12. Ntala C, Birmili P, Worth A, Anderson NH, Sheikh A. The quality of reporting of randomised controlled trials in asthma: A systematic review. *Prim Care Respir J.* 2013;22(4):417-424. doi:10.4104/pcrj.2013.00089.
13. Thoma A, Facs F, Chew RT, Sprague S, Veltri K. Application of the CONSORT statement to randomized controlled trials comparing endoscopic and open carpal tunnel release. 2006;14(4):205-210.
14. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev.* 2012;1(1):60. doi:10.1186/2046-4053-1-60.
15. Turner L, Shamseer L, Altman DG, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11). doi:10.1002/14651858.MR000030.pub2.
16. Song T-J, Leng H-F, Zhong LL, Wu T-X, Bian Z-X. CONSORT in China: past development and future direction. *Trials.* 2015;16(1):243. doi:10.1186/s13063-015-0769-z.
17. Lee PH, Tse ACY. The quality of the reported sample size calculations in randomized controlled trials indexed in PubMed. *Eur J Intern Med.* 2017;40:16-21. doi:10.1016/j.ejim.2016.10.008.
18. Hopewell S, Clarke M, Moher D, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet.* 2008;371(9609):281-283. doi:10.1016/S0140-6736(07)61835-2.
19. Gattrell WT, Hopewell S, Young K, et al. Professional medical writing support and the quality of randomised controlled trial reporting: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010329. doi:10.1136/bmjopen-2015-010329.