

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

Καθηγητής: Η. Ζιντζαράς

Μεταπτυχιακή εργασία με τίτλο:

« Assess the reporting quality of RCTs for combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents in osteoporosis published from 2000 to 2019 using the CONSORT statement »

« Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας με ανάλογο παραθορμόνης και αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και δημοσιεύθηκαν από το 2000 έως το 2019 με τη χρήση αναθεωρημένων κατευθυντήριων οδηγιών »

Φοιτητής: Γεωργίου Ελένη

Supervisor: Ι. Στεφανίδης

Evaluator 1: Χ. Δοξάνη

Evaluator 2: Η. Ζιντζαράς



Σεπτέμβριος 2019

Assess the reporting quality of RCTs for combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents in osteoporosis published from 2000 to 2019 using the CONSORT statement

Georgiou Eleni¹

PURPOSE : Many pharmacological interventions are available for the treatment in osteoporosis. Recently randomized controlled trials (RCTs) have been published concerning combination therapy with parathyroid hormone (PTH) analogs and antiresorptive agents. The aim of this study was to evaluate the reporting quality of published RCTs for combination therapy in osteoporosis. The evaluation became according to a checklist of the revised CONSORT statement.

METHODS: PubMed, Cochrane Library and Scopus database were searched for English-language RCTs involving patients with osteoporosis. Trials were considered eligible for the study when included patients with osteoporosis and participants were randomized to at least two treatment arms.

RESULTS : The search identified 26 eligible studies for analysis. The average compliance was 64.47 % for the time period 2010-2019 vs 54.5 % for the time period 2000-2009. There was statistically significant difference between the 2 time periods ($p = 0.025$). In addition there was a marginally significant difference in the compliance of the articles according to the impact factor ($p=0,051$). 19 of the 37 items of the CONSORT checklist were addressed in 75% of the studies.

CONCLUSIONS : Quality of reporting in RCTs focusing on combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents in osteoporosis is showing significant improvement during the two equal time periods from 2000 to 2019.

1. University General Hospital of Larissa. Endocrinology and Metabolic Disease Department.

MD, Consultant in endocrinology

Abbreviations and Acronyms

RCTs = randomized controlled trials

CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials

PTH analogs = Parathyroid Hormone Analogs

HRT = hormonal replacement treatment

SERMs = selective estrogen receptor modulators

IF = Impact factor

Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας με ανάλογο παραθορμόνης και αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και δημοσιεύθηκαν από το 2000 έως το 2019 με τη χρήση αναθεωρημένων κατευθυντήριων οδηγιών.

Γεωργίου Ελένη¹

ΣΚΟΠΟΣ: Αρκετές θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι διαθέσιμες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Πρόσφατα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δημοσιευτεί που αφορούν τη χορήγηση συνδυασμένης φαρμακευτικής αγωγής με ανάλογο παραθορμόνης και αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες. Σκοπός της παρούσας μελέτης να αξιολογήσει την ποιότητα αναφοράς δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν τη χορήγηση συνδυασμένης φαρμακευτικής αγωγής στην οστεοπόρωση. Η αξιολόγηση έγινε με βάση αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Έγινε ανασκόπηση της αγγλικής βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library και Scopus database για εύρεση ΤΚΔ που αφορούν ασθενείς με οστεοπόρωση. ΤΚΔ που πληρούσαν τα κριτήρια ήταν αυτές που περιλάμβαναν ασθενείς με οστεοπόρωση που τυχαιοποιήθηκαν σε 2 τουλάχιστον ομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανασκόπηση αναγνώρισε 26 κατάλληλες μελέτες για ανάλυση. Φαίνεται μία τάση βελτίωσης και συμμόρφωσης της καταγραφής των τυχαιοποιημένων δοκιμών σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες average compliance 64.47 % τη χρονική περίοδο 2000-2009 vs 54.5 % την περίοδο 2010-2019 και προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 χρονικές περιόδους ($p=0.025$). Όσον αφορά τη συμμόρφωση των ΤΚΔ με βάση το συντελεστή απήχησης του περιοδικού στο οποίο δημοσιεύθηκαν προκύπτει οριακά στατιστική σημαντική διαφορά ($p=0,051$). Στην περίοδο 2000-2019 σε ποσοστό >75% καταγράφηκαν 19 στα 37 σημεία της λίστας των κατευθυντήριων οδηγιών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη διάρκεια της περασμένης εικοσαετίας παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ποιότητας καταγραφής των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούσε τη χορήγηση συνδυασμένης φαρμακευτικής αγωγής στη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

1. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Νοσημάτων.

Ενδοκρινολόγος, επιμελήτρια Β'.

Συνομεύσεις

ΤΚΔ = τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές

CONSORT = αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την καταγραφή ΤΚΔ

PTH ανάλογα = ανάλογα παραθορμόνης

HRT = ορμονική υποκατάσταση

SERMS = εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων

IF = συντελεστής απήχησης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιατρική επιστημονική κοινότητα δέχεται τεράστιο όγκο δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών που αφορούν θεραπευτικές παρεμβάσεις. Σπουδαία θέση κατέχουν οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όπου εξαιτίας της τυχαιοποίησης περιορίζεται η παρουσία σφαλμάτων. Συνεισφέρουν τόσο στην ορθή και αξιόπιστη ενημέρωση ερευνητών και κλινικών ιατρών όσο και στην λήψη αποφάσεων για την καθημερινή κλινική πρακτική, αφού αποτελούν βασικό εργαλείο της εκπόνησης μετα-αναλύσεων και κατευθυντήριων οδηγιών. Έτσι είναι πρωταρχικής σημασίας να διατηρούν την ποιότητά τους τόσο στη μεθοδολογία τους όσο και στην συγγραφή τους.

Γι' αυτό το σκοπό επιδημιολόγοι, στατιστικολόγοι και κλινικοί ερευνητές εκπόνησαν ένα ερωτηματολόγιο με σκοπό να ελέγξουν ποιοτικά τα δεδομένα των RCTs. Έτσι δημιουργήθηκε ένα ισχυρό εργαλείο βαθμολόγησης των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που δεν είναι τίποτα άλλο παρά μία λίστα καταγραφής 37 σημείων που αφορούν όλα τα επιμέρους στάδια (σκοποί, καταληκτικά σημεία, στρατολόγηση ασθενών, μέθοδοι, παρεμβάσεις, στατιστική ανάλυση, αποτελέσματα, παρουσίαση, δυνατότητα εφαρμογής τους στον πληθυσμό) της δημοσιευμένης κλινικής δοκιμής. Είναι γνωστό στη διεθνή βιβλιογραφία ως CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Η πρώτη δημοσίευσή του έγινε το 1996 και από τότε ακολούθησαν άλλες δύο αναθεωρήσεις με την τελευταία αναθεώρησή του το Μάρτιο του 2010.

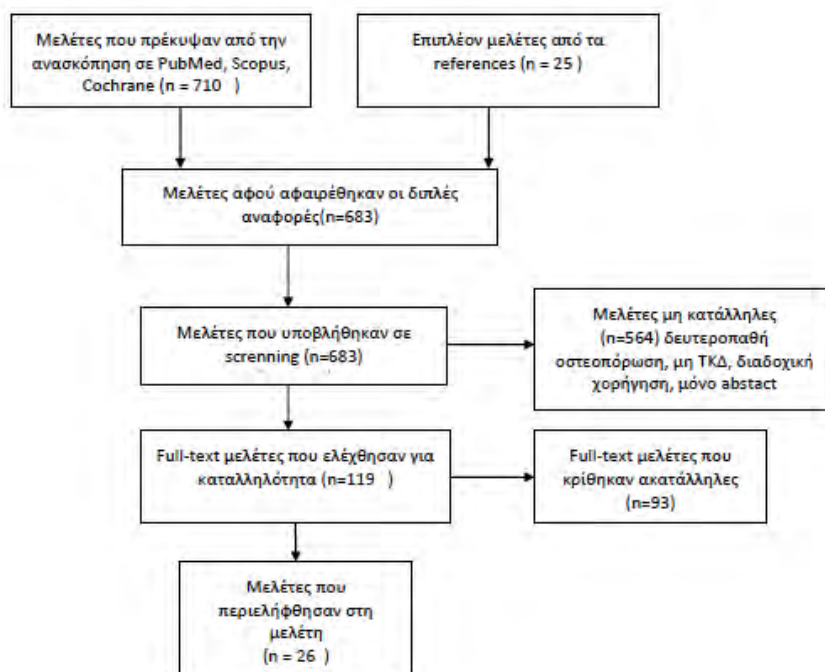
Έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες αξιολόγησης RCTs για πλήθος νοσημάτων. Ένα από τα νοσήματα που φαίνεται να απασχολεί την ιατρική κοινότητα και αναμένεται να κοστίζει περί τα 25 δισεκατομμύρια \$ μέχρι το 2025 για το Αμερικάνικο Σύστημα Υγείας είναι και η οστεοπόρωση (Tsai et al.2019). Η οστεοπόρωση είναι μεταβολική νόσος των οστών. Σε αντίθεση με άλλα μεταβολικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης που η θεραπεία περιλαμβάνει πέραν της μίας φαρμακευτικής ουσίας, στην οστεοπόρωση η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει ένα μόνο φάρμακο ασχέτως της σοβαρότητας της νόσου. Παρά ταύτα δεν υπάρχει μονοθεραπεία που να κατάφερε να δώσει το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Για αυτό έγιναν αρκετές μελέτες με σκοπό να διερευνήσουν την εφαρμογή συνδυασμένης (αναβολικής και αντικαταβολικής) αντι-οστεοπορωτικής θεραπείας. Η συνδυασμένη θεραπεία για την οστεοπόρωση που μελετήθηκε έως τώρα αποτελείται από ανάλογα παραθορμόνης και αντι-οστεοαπορροφητικούς παράγοντες (Lou et al.2019).

Οι παράγοντες αυτοί είναι: μόνο οιστρογόνα ή και συνδυασμένα με προγεστερόνη (HRT hormonal replacement treatment), η ραλοξιφαίνη που ανήκει στην οικογένεια των εκλεκτικών υποδοχέων των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs selective estrogen receptor modulators) τα διφωσφονικά, με πιο μελετημένα τα (alendronate, risedronate, zoledronic acid) και τέλος το denosumab, αναστολέας του RANKL (Eriksen et al.2016).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναλύσει την ποιότητα αναφοράς δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας για την οστεοπόρωση χρησιμοποιώντας την αναθεωρημένη έκδοση του CONSORT 2010. Η χρονική περίοδος που αναλύθηκε είναι από το 2000 έως και τον Αύγουστο του 2019.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, Scopus από τον Ιανουάριο του 2000 έως και τον Αύγουστο του 2019.



Κριτήριο αναζήτησης αποτέλεσε ο συνδυασμός των παρακάτω λέξεων - κλειδιών : RCTs, combination treatment, osteoporosis, SERMs, bisphosphonates, denosumab.

Κριτήρια ένταξης των δοκιμών στην παρούσα ανάλυση αποτέλεσαν: η δοκιμή να είναι τυχαιοποιημένη, να αφορά ασθενείς με οστεοπόρωση, να έχει τουλάχιστον 2 ομάδες θεραπευτικής παρέμβασης, όπου στη μία από τις δύο η θεραπευτική παρέμβαση να αφορά συγχρόνηση αναλόγου παραθορμόνης και αντι-οστεοαπορροφητικού παράγοντα. Αποκλείστηκαν από την ανάλυση μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση ή αυτές με διαδοχική χορήγηση των φαρμάκων.

Τελικά 26 ΤΚΔ περιελήφθησαν στη μελέτη μας.

ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ανάλυση στηρίχθηκε στο αναθεωρημένο CONSORT του 2010 (Schulz et al.2010). Σε αυτό περιλαμβάνεται μία λίστα 25 σημείων, ενώ κάποια από αυτά έχουν και υπο-σημεία και έτσι δημιουργούνται συνολικά 37 σημεία που προτείνονται από τους συγγραφείς του CONSORT και αφορούν τον τρόπο καταγραφής κάθε σημείου της τυχαιοποιημένης μελέτης, όπως τίτλος, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα.

Επίσης βοηθητικό εργαλείο για την ανάλυσή μας αποτέλεσε κείμενο επεξεργασίας και επεξήγησης των αναθεωρημένων οδηγιών για την καταγραφή των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών παράλληλων ομάδων (Moher et al.2010).

ΑΝΑΛΥΣΗ

Καταρχήν για την ανάλυση των αποτελεσμάτων επειδή η μελέτη μας στηρίχθηκε στο αναθεωρημένο CONSORT του 2010, χωρίσαμε τις ΤΚΔ ανάλογα με το έτος της δημοσίευσης, σε αυτές που δημοσιεύθηκαν από το 2000-2009 και σε αυτές από το 2010-2019, με σκοπό να αναλυθεί αν η αναθεωρημένη δημοσίευσή του το 2010 συνέβαλε στην ορθότερη συγγραφή των RCTs. Κάθε κατάλληλη δοκιμή διαβάστηκε και βαθμολογήθηκε με βάση το CONSORT έτσι ώστε όταν το σημείο του CONSORT καταγραφόταν να λαμβάνει τιμή «1», δηλ “reported” και όταν δεν καταγραφόταν να λαμβάνει τιμή «0», δηλ “not reported”.

Αναλυτικότερα ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία: 1) Βαθμολογήθηκε με «0» αν δεν εμφανιζόταν στον τίτλο ο όρος τυχαιοποιημένη δοκιμή ακόμη και αν γινόταν υπαινιγμός στο άρθρο για το σημείο. Είναι απαραίτητο ο αναγνώστης να μπορεί από τον τίτλο του άρθρου να ενημερωθεί για τον τύπο της δοκιμής πχ τυχαιοποιημένη, πασχόντων-μαρτύρων κλπ. 2) Αν περιγραφόταν με λεπτομέρεια ο σχεδιασμός της δοκιμής, ο αριθμός των ασθενών σε κάθε ομάδα που έλαβε τη θεραπευτική παρέμβαση, το σημείο 3a του CONSORT έλαβε «1», ακόμη και αν δεν αναφερόταν η αναλογία της τυχαιοποίησης. 3) Αν στο σημείο 13a δεν αναφερόταν άμεσα πόσοι αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση αλλά γίνονταν λόγος για intention to treat ανάλυση η βαθμολογία ήταν «1». 4) Αν δεν καταγραφόταν “registration number” της μελέτης, τα σημεία 23 και 24 έλαβαν βαθμολογία «0», ακόμη και αν αναφερόταν στην παράγραφο «ευχαριστίες» το όνομα του ερευνητή που ασχολήθηκε με το πρωτόκολλο της δοκιμής. 5) Στη λίστα του CONSORT προσθέσαμε ένα ακόμη σημείο, που αριθμήθηκε ως 13, και αφορούσε την παρουσία διαγράμματος ροής των συμμετεχόντων στη δοκιμή. Ο αριθμός των σημείων της λίστας υπολογίστηκε σε 38.

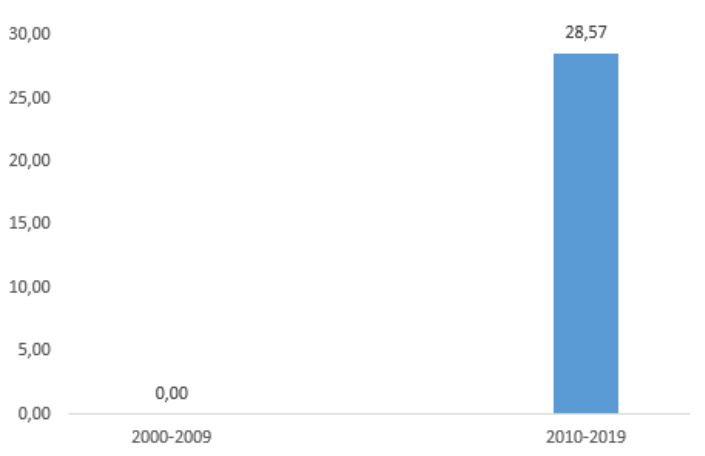
Σημεία του CONSORT που δεν καταγράφηκαν και είχαν score 0 για την περίοδο 2000-2009 ήταν τα: 1a, 3b, 9, 11b, 17b ενώ για την περίοδο 2010-2019 τα σημεία 7b, 14b, 17b. Αποφασίσαμε να αφαιρέσουμε το κοινό σημείο 17b που δεν καταγραφόταν σε καμία από τις 2 χρονολογικές περιόδους δημιουργώντας τελικά μια λίστα 37 σημείων. Τα υπόλοιπα δεν αφαιρέθηκαν γιατί δεν θα ήταν εφικτή η σύγκριση μεταξύ των 2 περιόδων. Με βάση και προηγούμενες αναφορές ορίστηκε ως κατώφλι «cutoff» της συμμόρφωσης των δοκιμών όταν η βαθμολογία των σημείων της λίστας του CONSORT ξεπερνούσε το 75% (Ziogas et al.2009;Rikos et al.2019). Επίσης δημιουργήσαμε 5 κατηγορίες σημείων ανάλογα με το θέμα αναφοράς: α) τίτλος, περίληψη, εισαγωγή. β) Μέθοδοι. γ) Αποτελέσματα. δ) Συζήτηση ε) Άλλες πληροφορίες. Στη συνέχεια υπολογίσαμε το ποσοστό των σημείων ανά κατηγορία (τίτλος, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση και άλλες πληροφορίες) που έχει καταγραφεί και αν αυτό ξεπερνάει το 75%.

Τέλος αναλύσαμε τη συμμόρφωση των μελετών στο CONSORT ανάλογα με το impact factor του περιοδικού που δημοσιεύτηκε η κάθε δοκιμή. Ορίσαμε 3 ομάδες, με την 1^η με IF <10, τη 2^η (10-20) και την 3^η >20. Το impact factor αναζητήθηκε στη Web of science database.

Όλη η στατιστική μας ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS εκδ. 25.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τελικά από τις 26 τυχαιοποιημένες δοκιμές που κρίθηκαν ότι πληρούν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα μελέτη προκύπτει πως οι 12 ήταν δημοσιευμένες μέχρι το 2009 και οι υπόλοιπες 14 μετά το 2010. Το έτος 2010 ορίστηκε ως σημείο διαχωρισμού των 2 περιόδων γιατί τότε εκδόθηκε η αναθεώρηση του CONSORT. Μόλις το 15,38% του συνόλου των 26 ΤΚΔ (4 δοκιμές) κατάφεραν να συγκεντρώσουν συμμόρφωση με τη λίστα των σημείων του CONSORT > 75%, και όλες δημοσιεύτηκαν την περίοδο 2010-2019 (εικόνα 1).

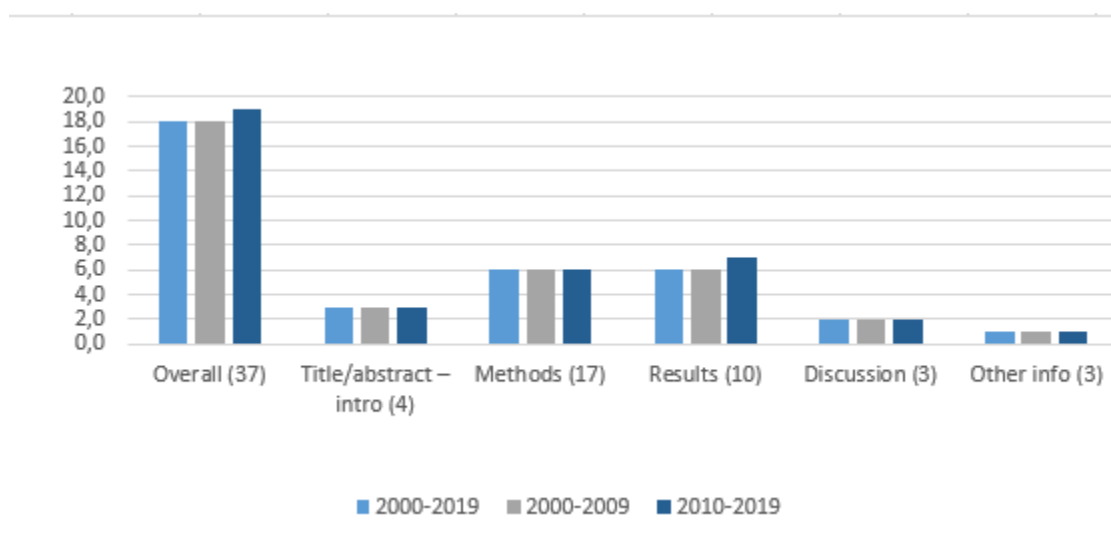


Βέβαια η average compliance φαίνεται από το 54,5% τη χρονική περίοδο 2000-2009 να ανέρχεται στο 64,47%, την περίοδο 2010-2019 δείχνοντας ανοδική τάση στο ποσοστό της συμμόρφωσης και στατιστικά σημαντική διαφορά (parametric T-test for Independent samples), $p=0.025$, CI 95% (-0,231, -0,017).

Στην περίοδο 2000-2009 σε ποσοστό >75% καταγράφηκαν 18 στα 37 σημεία και αντίστοιχα 19 για την περίοδο 2010-2019. Αναλυτικότερα στις επιμέρους κατηγορίες και ανά χρονολογική περίοδο υπολογίστηκε: στην περίοδο 2000-2009 η κατηγορία (τίτλος, περίληψη, εισαγωγή) καταγράφηκε σε συμμόρφωση με το CONSORT του 2010 σε ποσοστό 75%, η κατηγορία μέθοδοι στο 35%, η κατηγορία αποτελέσματα στο 60%, η κατηγορία συζήτηση στο 66,7%, ενώ άλλες πληροφορίες που αφορούσαν την κατάθεση και τη χρηματοδότηση της έρευνας μόλις στο 33,3%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την χρονολογική περίοδο 2010-2019 είναι: 75%, 35,3%, 70%, 66,7% και 33,3%. Τα παραπάνω παρατίθενται στον πίνακα 2 και στην εικόνα 2.

Πίνακας 2. >75% Συμμόρφωση με τη λίστα του CONSORT ανά ομάδα σημείων και χρονική περίοδο

Checklist items / period	2000-2019	N%	2000-2009	N%	2010-2019	N%
Overall (37)	18,0	48,6	18,0	48,6	19,0	51,4
Title/abstract – intro (4)	3,0	75,0	3,0	75,0	3,0	75,0
Methods (17)	6,0	35,3	6,0	35,3	6,0	35,3
Results (10)	6,0	60,0	6,0	60,0	7,0	70,0
Discussion (3)	2,0	66,7	2,0	66,7	2,0	66,7
Other info (3)	1,0	33,3	1,0	33,3	1,0	33,3



Επίσης παρατηρήσαμε ότι τα σημεία 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5, 6a, 15, 17a και 22 (και για τις 2 χρονικές περιόδους) συγκεντρώνουν συμμόρφωση στο 95% και περιλαμβάνουν σημαντικά θέματα της δοκιμής, όπως το επιστημονικό υπόβαθρο, την περιγραφή του τύπου της μελέτης, τον αριθμό, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα κριτήρια ένταξης των συμμετεχόντων, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, τα καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα της δοκιμής και τέλος την παρουσίαση των αποτελεσμάτων λαμβάνοντας υπόψιν και άλλες σχετικές δοκιμές.

Ακόμη σε ένα ποσοστό από 85-92% καταγράφονται η τυφλοποίηση της μελέτης, ποιοι λαμβάνουν τη φαρμακευτική παρέμβαση και ποιοι αναλύονται τελικά, καθώς επίσης οι συμμετέχοντες που εγκαταλείπουν τη μελέτη και για ποιους λόγους, καθώς και οι ανεπιθύμητες εκβάσεις και οι περιορισμοί της μελέτης (σημεία: 11a,13a,13b,19,20,25).

Στο 50% των μελετών έχουν καταγραφεί οι τόποι και οι συνθήκες στις οποίες έγινε η συλλογή και η ανάλυση των δεδομένων. Στο ίδιο ποσοστό οι δοκιμές καταγράφουν διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων (σημεία: 4b,13).

Επίσης στην παρούσα μελέτη προκύπτει ότι λιγότερο από το 30% των δοκιμών καταγράφει τη μέθοδο τυχαιοποίησης και όλα τα βήματα που ακολουθήθηκαν (σημεία: 8b,9,10) αν και το Consort απαιτεί την καταγραφή των συγκεκριμένων σημείων στο κύριο δημοσιευμένο άρθρο και όχι σε κάποιο άλλο παράρτημα της δημοσίευσης.

Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μόλις το 15% των 26 δοκιμών της μελέτης αναφέρει τη φύση της μελέτης (δηλ randomized: τυχαιοποιημένη) στον τίτλο (πίνακας 1)

Ακόμη από την ανάλυση των δεδομένων όσον αφορά τη συμμόρφωση στο αναθεωρημένο CONSORT και το impact factor του περιοδικού της δημοσίευσης με $p=0,051$ (Kruskal-Wallis non parametric test) φαίνεται να προκύπτει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πίνακας 1. Συμμόρφωση με τη λίστα του CONSORT ανά ομάδα σημείων και ανά χρονική περίοδο

Data Item	2000-2019(n=26)	2000-2009(n=12)	2010-2019(n=14)
Abstract / title			
1a	0,15	0	0,29
1b	1	1	1
Introduction			
2a	1	1	1
2b	0,96	1	0,93
Methods			
3a	0,96	0,92	1
3b	0,04	0	0,07
4a	1	1	1
4b	0,54	0,33	0,71
5	0,96	0,92	1
6a	1	1	1
6b	0,19	0,33	0,07
7a	0,38	0,25	0,5
7b	0,08	0,17	0
8a	0,46	0,42	0,5
8b	0,31	0,17	0,43
9	0,08	0	0,14
10	0,19	0,08	0,29
11a	0,83	0,73	0,93
11b	0,04	0	0,07
12a	1	1	1
12b	0,33	0,42	0,29
Results			
13	0,5	0,17	0,79
13a	0,88	0,83	0,93
13b	0,88	0,83	0,93
14a	0,31	0,08	0,5
14b	0,08	0,17	0
15	0,96	0,92	1
16	0,77	0,73	0,79
17a	1	1	1
17b	0,04	0	0,07
18	0,15	0,08	0,21
19	0,88	0,92	0,86
Discussion			
20	0,92	0,83	1
21	0,69	0,67	0,71
22	0,96	1	0,93
Other Information			
23	0,33	0,08	0,57
24	0,33	0,08	0,57
25	0,88	1	0,79

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιευτεί τελευταία με θέμα το πεδίο της συνδυασμένης θεραπείας στην οστεοπόρωση (Li et al.2015; Lou et al.2017; Lou et al.2019).Ο Lou και οι συνεργάτες του στη μετα-ανάλυσή τους παρουσιάζουν δεδομένα σχετικά με τις πιθανές πηγές σφαλμάτων όσον αφορά τη μεθοδολογία των τυχαιοποιημένων δοκιμών που συμπεριέλαβαν. Ο Mack και οι συνεργάτες του ανέλυσαν ΤΚΔ που αφορούσαν την οστεοπόρωση με τη χρήση του (CONSORT PRO: Consolidated Standards for Reporting Trials for Patient-Reported Outcomes) και CONSORT CERT (Consensus on Exercise Reporting Template), (Mack et al.2017). Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αναλύει την ποιοτική καταγραφή των τυχαιοποιημένων δοκιμών παράλληλων ομάδων με συνδυασμένη θεραπεία

στην οστεοπόρωση σύμφωνα με την αναθεωρημένη έκδοση του CONSORT 2010. Η μελέτη καλύπτει μία περίοδο 20 ετών. Φαίνεται λοιπόν μία τάση βελτίωσης και συμμόρφωσης της αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες (average compliance 64.47 % vs 54.5 %) προκύπτοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 χρονικές περιόδους ($p=0.025$). Όμως όσον αφορά το συντελεστή απήχησης του περιοδικού που δημοσιεύθηκε η κάθε ΤΚΔ δε φαίνεται να συνεισφέρει στατιστικά σημαντικά στην ποιότητα καταγραφής της δοκιμής. Αξίζει όμως να παρατηρήσουμε ότι ειδικά σημεία που αφορούν την περίληψη της δοκιμής, το επιστημονικό υπόβαθρο και τα ερωτήματα, το σχεδιασμό, τα κριτήρια ένταξης των συμμετεχόντων, τις παρεμβάσεις σε κάθε ομάδα, τα καταληκτικά σημεία, τη στατιστική ανάλυση και την σαφή και λεπτομερή παρουσίαση των αποτελεσμάτων καταγράφονται και στις 2 χρονικές περιόδους σε ποσοστό που ξεπερνά το 80%.

Η μελέτη παρόλα αυτά παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς. Ένας από αυτούς είναι ο μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων δοκιμών που έχουν γίνει με αντικείμενο τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας στην οστεοπόρωση. Μάλιστα μέσα από την ανασκόπησή μας προκύπτει ότι μεγαλύτερη προθυμία έδειξε η επιστημονική κοινότητα για την ανάπτυξη του θέματος με τυχαιοποιημένες δοκιμές πριν το 2010, οπότε και η δημοσίευση του αναθεωρημένου CONSORT. Μόλις πρόσφατα περιγράφεται στο clinicaltrials.gov τυχαιοποιημένη δοκιμή που θα στρατολογήσει άνδρες που θα λάβουν συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή με ανάλογο παραθορμόνης και ασβεστιομιμητικό φάρμακο. Ακόμη ένας περιορισμός αποτελεί ότι η βιβλιογραφική ανασκόπηση και η αξιολόγηση των κλινικών δοκιμών έγινε από έναν μόνο ερευνητή και αυτό μπορεί να κρύβει (υποκειμενικότητα) συστηματικό σφάλμα, αν προστεθεί μάλιστα στην υποκειμενικότητα του ίδιου του CONSORT σε κάποια σημεία.

Συμπερασματικά προκύπτει ότι οι τυχαιοποιημένες δοκιμές που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία και αφορούν τη χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας με ανάλογο παραθορμόνης και αντι-οστεοαπορροφητικό φάρμακο σε ασθενείς με οστεοπόρωση παρουσιάζουν βελτίωση της καταγραφής τους στη διάρκεια της περασμένης εικοσαετίας αλλά όχι τη βέλτιστη (average compliance <75%). Οι κατευθυντήριες οδηγίες καταγραφής ΤΚΔ αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για την σαφή, ξεκάθαρη και λεπτομερή καταγραφή μιας δοκιμής και όχι εργαλείο αξιολόγησης. Αν και αποτελεί επίπονο έργο για τους ερευνητές-συγγραφείς (Ghosn et al.2019) η υιοθέτησή του είναι χρήσιμη και αναγκαία. Αυτό θα βοηθήσει τους

αναγνώστες και επιστήμονες υγείας να εξάγουν με αξιοπιστία και εγκυρότητα τα ευρήματα των δοκιμών ώστε να μπορούν να τα εφαρμόσουν στην καθημερινή κλινική πρακτική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Egger, M., Jüni, P., Bartlett, C., & Consort Group. (2001). Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *Jama*, 285(15), 1996-1999.
2. Eriksen, E. F., & Brown, J. P. (2016). Commentary: Concurrent administration of PTH and antiresorptives: Additive effects or DXA cosmetics.
3. Favus, M. J. (1996). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*.
4. Ghosn, L., Boutron, I., & Ravaud, P. (2019). Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) extensions covered most types of randomized controlled trials, but the potential workload for authors was high. *Journal of Clinical Epidemiology*, 113, 168-175.
5. Kober, T., Trelle, S., & Engert, A. (2006). Reporting of randomized controlled trials in Hodgkin lymphoma in biomedical journals. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(9), 620-625.
6. Kraenzlin, M. E., & Meier, C. (2011). Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(11), 647.
7. Leder, B. Z. (2017). Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy. *Current osteoporosis reports*, 15(2), 110-119.
8. Li, W., Chen, W., & Lin, Y. (2015). The efficacy of parathyroid hormone analogues in combination with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 94(38).
9. Lou, S., Wang, L., Wang, Y., Jiang, Y., Liu, J., & Wang, Y. (2017). Combination therapy of anabolic and nonbisphosphonates antiresorptive agents for the treatment of osteoporosis: A meta-analysis. *Medicine*, 96(52).
10. Lou, S., Lv, H., Li, Z., Zhang, L., & Tang, P. (2018). Combination therapy of anabolic agents and bisphosphonates on bone mineral density in patients with osteoporosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, 8(3), e015187.
11. Lou, S., Lv, H., Yin, P., Li, Z., Tang, P., & Wang, Y. (2019). Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*, 30(1), 59-70.
12. Mack, D. E., Wilson, P. M., Santos, E., & Brooks, K. (2018). Standards of reporting: the use of CONSORT PRO and CERT in individuals living with osteoporosis. *Osteoporosis International*, 29(2), 305-313.
13. Moher, D., Jones, A., Lepage, L., & Consort Group. (2001). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *Jama*, 285(15), 1992-1995.

14. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... & Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of clinical epidemiology*, 63(8), e1-e37.
15. Mohsin, S., Baniyas, M. M., AlDarmaki, R. S., Tekes, K., Kalász, H., & Adeghate, E. A. (2019). An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Expert opinion on biological therapy*, 19(9), 937-948.
16. Plint, A. C., Moher, D., Morrison, A., Schulz, K., Altman, D. G., Hill, C., & Gaboury, I. (2006). Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Medical journal of Australia*, 185(5), 263-267.
17. Rennie, D. (1996). How to report randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA*, 276(8), 649-649.
18. Rikos, D., Dardiotis, E., Aloizou, A. M., Siokas, V., Zintzaras, E., & Hadjigeorgiou, G. M. (2019). Reporting quality of randomized controlled trials in Restless Legs Syndrome based on the CONSORT statement. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*.
19. Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*, 8(1), 18.
20. Song, J., Jing, Z., Chang, F., Li, L., & Su, Y. (2014). Single and combined use of human parathyroid hormone (PTH)(1-34) on areal bone mineral density (aBMD) in postmenopausal women with osteoporosis: evidence based on 9 RCTs. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 2624.
21. Turner, L., Shamseer, L., Altman, D. G., Schulz, K. F., & Moher, D. (2012). Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review a. *Systematic reviews*, 1(1), 60.
22. Zhang, Q., Qian, J., & Zhu, Y. (2015). Parathyroid hormone plus alendronate in osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(3), 3338.
23. Ziogas, D. C., & 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. *Annals of epidemiology*, 19(7), 494-500.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Λίστα των ΤΚΔ που περιελήφθησαν στην παρούσα μελέτη.

1. Antoniucci, D. M., Sellmeyer, D. E., Bilezikian, J. P., Palermo, L., Ensrud, K. E., Greenspan, S. L., & Black, D. M. (2007). Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (84) with and without alendronate for osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 942-947.

2. Black, D. M., Greenspan, S. L., Ensrud, K. E., Palermo, L., McGowan, J. A., Lang, T. F., ... & Rosen, C. J. (2003). The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 349(13), 1207-1215.
3. Cosman, F., Nieves, J., Woelfert, L., Formica, C., Gordon, S., Shen, V., & Lindsay, R. (2001). Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(5), 925-931.
4. Cosman, F., Nieves, J., Zion, M., Woelfert, L., Luckey, M., & Lindsay, R. (2005). Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *New England Journal of Medicine*, 353(6), 566-575.
5. Cosman, F., Wermers, R. A., Recknor, C., Mauck, K. F., Xie, L., Glass, E. V., & Krege, J. H. (2009). Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(10), 3772-3780.
6. Cosman, F., Eriksen, E. F., Recknor, C., Miller, P. D., Guañabens, N., Kasperk, C., ... & Bucci-Rechtweg, C. (2011). Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(3), 503-511.
7. Cosman, F., Nieves, J. W., Zion, M., Garrett, P., Neubort, S., Dempster, D., & Lindsay, R. (2015). Daily or cyclical teriparatide treatment in women with osteoporosis on no prior therapy and women on alendronate. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(7), 2769-2776.
8. Cosman, F., McMahon, D., Dempster, D., & Nieves, J. W. (2019). Standard vs Cyclic Teriparatide and Denosumab Treatment for Osteoporosis: A Randomized Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*.
9. Deal, C., Omizo, M., Schwartz, E. N., Eriksen, E. F., Cantor, P., Wang, J., ... & Krege, J. H. (2005). Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(11), 1905-1911.
10. Dempster, D. W., Cosman, F., Zhou, H., Nieves, J. W., Bostrom, M., & Lindsay, R. (2016). Effects of daily or cyclic teriparatide on bone formation in the iliac crest in women on no prior therapy and in women on alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(8), 1518-1526.
11. Finkelstein, J. S., Hayes, A., Hunzelman, J. L., Wyland, J. J., Lee, H., & Neer, R. M. (2003). The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 349(13), 1216-1226.
12. Finkelstein, J. S., Leder, B. Z., Burnett, S. A. M., Wyland, J. J., Lee, H., de la Paz, A. V., ... & Neer, R. M. (2006). Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 2882-2887.
13. Finkelstein, J. S., Wyland, J. J., Lee, H., & Neer, R. M. (2010). Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(4), 1838-1845.
14. Fogelman, I., Fordham, J. N., Fraser, W. D., Spector, T. D., Christiansen, C., Morris, S. A., & Fox, J. (2008). Parathyroid hormone (1-84) treatment of postmenopausal women with low bone mass receiving hormone replacement therapy. *Calcified tissue international*, 83(2), 85-92.

15. Idolazzi, L., Rossini, M., Viapiana, O., Braga, V., Fassio, A., Benini, C., ... & Gatti, D. (2016). Teriparatide and denosumab combination therapy and skeletal metabolism. *Osteoporosis International*, 27(11), 3301-3307.
16. Kendler, D. L., Marin, F., Zerbini, C. A., Russo, L. A., Greenspan, S. L., Zikan, V., ... & Lespessailles, E. (2018). Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a _andomized_, double-blind, double-dummy, _andomized controlled trial. *The Lancet*, 391(10117), 230-240.
17. Leder, B. Z., Tsai, J. N., Uihlein, A. V., Burnett-Bowie, S. A. M., Zhu, Y., Foley, K., ... & Neer, R. M. (2014). Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(5), 1694-1700.
18. McClung, M. R., San Martin, J., Miller, P. D., Civitelli, R., Bandeira, F., Omizo, M., ... & Eriksen, E. F. (2005). Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Archives of internal medicine*, 165(15), 1762-1768.
19. Muschitz, C., Kocijan, R., Fahrleitner-Pammer, A., Lung, S., & Resch, H. (2013). Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(1), 196-205.
20. Nakamura, Y., Suzuki, T., Kamimura, M., Ikegami, S., Murakami, K., Uchiyama, S., ... & Kato, H. (2017). Two-year clinical outcome of denosumab treatment alone and in combination with teriparatide in Japanese treatment-naïve postmenopausal osteoporotic women. *Bone research*, 5, 16055.
21. Reeve, J., Mitchell, A., Tellez, M., Hulme, P., Green, J. R., Wardley-Smith, B., & Mitchell, R. (2001). Treatment with parathyroid peptides and estrogen replacement for severe postmenopausal vertebral osteoporosis: prediction of long-term responses in spine and femur. *Journal of bone and mineral metabolism*, 19(2), 102-114.
22. Schafer, A. L., Sellmeyer, D. E., Palermo, L., Hietpas, J., Eastell, R., Shoback, D. M., & Black, D. M. (2012). Six months of parathyroid hormone (1–84) administered concurrently versus sequentially with monthly ibandronate over two years: the PTH and ibandronate combination study (PICS) randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3522-3529.
23. Ste-Marie, L. G., Schwartz, S. L., Hossain, A., Desai, D., & Gaich, G. A. (2006). Effect of Teriparatide {rhPTH (1-34)} on BMD When Given to Postmenopausal Women Receiving Hormone Replacement Therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(2), 283-291.
24. Suzuki, T., Nakamura, Y., & Kato, H. (2019). Efficacy of 4-year denosumab treatment alone or in combination with teriparatide in Japanese postmenopausal osteoporotic women. *Modern rheumatology*, 29(4), 676-681.
25. Tsai, J. N., Uihlein, A. V., Lee, H., Kumbhani, R., Siwila-Sackman, E., McKay, E. A., ... & Leder, B. Z. (2013). Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study _andomized trial. *The Lancet*, 382(9886), 50-56.
26. Walker, M. D., Cusano, N. E., Sliney, J., Romano, M., Zhang, C., McMahon, D. J., & Bilezikian, J. P. (2013). Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine*, 44(1), 237-246.

CONSORT 2010 CHECKLIST

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract		
	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts [45,65])
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms [42])
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses

Section/Topic	Item No	Checklist item
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders