



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και
Κλινική Βιοπληροφορική»

Διπλωματική εργασία

«Εκτίμηση της ποιότητας των δημοσιευμένων
Τυχαιοποιημένων Κλινικών Μελετών για τη θεραπεία του
Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού μέχρι σήμερα»

«Assess the reporting quality of RCTs for treatment in
Familial Mediterranean Fever published up to now»

Σγουροπούλου Βασιλική

A.M. : 220

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Στεφανίδης Ιωάννης (Επιβλέπων Καθηγητής)
2. Δοξάνη Χρυσούλα (Επιστημονικός Συνεργάτης)
3. Ζιντζαράς Ηλίας (Καθηγητής)

Λάρισα 2019

**Αφιερωμένο
στο μονάκριβο μου γιο
Γιάννη**

Περιεχόμενα

| | |
|--|--------------------|
| A. Περίληψη..... | 1 |
| B. | |
| Εισαγωγή..... | 3 |
| B.1.Οικογενής | Μεσογειακός |
| Πυρετός..... | 3 |
| B.1.α. Γενικά..... | 3 |
| B.1.β. | Γενετικό |
| υπόστρωμα..... | 3 |
| B.1.γ. Κλινικές εκδηλώσεις..... | 4 |
| B.1.δ. Θεραπεία..... | 5 |
| B.2. CONSORT statement..... | 5 |
| Γ. Μέθοδοι..... | 7 |
| Δ. Αποτελέσματα..... | 9 |
| Ε. Συμπεράσματα..... | 14 |
| ΣΤ. Αναφορές..... | 16 |

A. Περίληψη

Εισαγωγή

Ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός είναι το πιο συχνό αυτοφλεγμονώδες μονογονιδιακό γενετικό νόσημα, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια με συνοδά σημεία κλινικής και εργαστηριακής φλεγμονής. Η θεραπεία για την καταστολή των κρίσεων αυτών και την πρόληψη των επιπλοκών είναι η δια βίου λήψη κολχικίνης. Στις ανθεκτικές περιπτώσεις όμως, την τελευταία δεκαετία εισήχθησαν στην κλινική πρακτική νέες θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες, όπως η anti-IL-1 και ο IL-1Ra, που υποστηρίζονται από κλινικές μελέτες. Σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών αποτελεί το CONSORT Statement.

Στόχοι

Ο στόχος της μελέτης είναι ο έλεγχος των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στη θεραπεία του νοσήματος σε ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, αξιοποιώντας το εργαλείο CONSORT Statement 2010.

Μέθοδοι

Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για τυχαιοποιημένες μελέτες πάνω στη θεραπεία του νοσήματος σε ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς. Οι μελέτες αξιολογήθηκαν με βάση τη δήλωση CONSORT. Ακολούθησε στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Αποτελέσματα

Από 37 συνολικά, αξιολογήθηκαν 3 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου. Η συνολική βαθμολογία της ποιότητας κυμάνθηκε μεταξύ 64.86% και 91.89%, με μέση τιμή 79.27%.

Συμπέρασμα

Η μελέτη παρουσίασε σχετικά ικανοποιητικά, αλλά όχι ιδανικά, ποσοστά συμμόρφωσης στη δήλωση CONSORT. Φαίνεται ότι η εφαρμογή του εργαλείου αυτού μπορεί να αυξήσει την ποιότητα διεξαγωγής αλλά και αναφοράς των μελετών.

A. Abstract

Introduction

Familial Mediterranean Fever is the most common autoinflammatory monogenic disease and it is characterized by recurrent attacks of fever and signs of clinical and laboratory inflammation. Colchicine remains the principle therapy and the aim of treatment is to prevent acute attacks and the consequences of chronic inflammation. During the last decade, novel treatments with biologic agents have been applied to colchicine-resistant patients, as anti-IL-1 and IL-1Ra, which have been supported by clinical trials. Important tool for assessing the quality of clinical trials is the CONSORT Statement.

Aim

The aim of the study is the assessment of the reporting quality of randomized controlled studies in Familial Mediterranean Fever treatment in colchicine resistant patients published up to now, using the CONSORT Statement 2010.

Methods

A systematic literature search was performed for published RCTs regarding the treatment in resistant to colchicine patients. Studies were assessed and scored using the CONSORT 2010 checklist. Data was analysed with statistical methods.

Results

3 studies that fulfilled the inclusion criteria, out of 37, were identified. The total quality score on the CONSORT 2010 checklist ranged between 64.86% και 91.89%, with a mean score of 79.29%.

Conclusion

The study presented suboptimal level of compliance to the CONSORT Statement. It seems that the implementation of the CONSORT statement can improve the quality of the conduct and reporting of trials.

B. Εισαγωγή

B.1.Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

B.1.α. Γενικά

Ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός – ΟΜΠ (Familial Mediterranean Fever - FMF) είναι ένα μονογονιδιακό γενετικό νόσημα, που παραδοσιακά κληρονομείται κατά το αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας, παρόλο που πολλές μελέτες αναφέρουν σημαντικό αριθμό κλινικά διαγνωσμένων ασθενών που παίρνουν φαρμακευτική αγωγή για την ασθένεια με μία μόνο μετάλλαξη στο υπεύθυνο γονίδιο. Ανήκει στην κατηγορία των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων και αποτελεί το πρότυπο και πιθανότατα το συχνότερο νόσημα της κατηγορίας. Τα νοσήματα αυτά οφείλονται σε διαταραχές της φυσικής ανοσίας και χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια με συνοδά σημεία κλινικής και εργαστηριακής φλεγμονής και απουσία λοίμωξης¹.

Στη βιβλιογραφία αναγνωρίζεται για πρώτη φορά το 1908, όπου οι Janeway και Mosenthal, περιγράφουν την περίπτωση ενός δεκαεξάχρονου κοριτσιού εβραϊκής καταγωγής, που παρουσίαζε υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού, συνοδευόμενα από κοιλιακό άλγος². Ποικίλα ονόματα έχουν δοθεί στο νόσημα, όπως περιοδική περιτονίτιδα, παροξυσμικό σύνδρομο, περιοδική κοιλιαλγία, νόσος Cattani-Mamou, οικογενής υποτροπιάζουσα πολυορογονίτιδα, La maladie périodique de Reimann, περιοδικός πυρετός, Αρμένικη νόσος και περιοδική νόσος³, όμως η πρώτη αναφορά με το όνομα Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός καταγράφηκε το 1958 από τον Heller και τους συνεργάτες του και έκτοτε έχει γίνει παγκοσμίως αποδεκτό⁴.

Οι λέξεις «Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός» περιγράφουν τα τρία κλασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας, δηλαδή την αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονόμηση, τη Μεσογειακή προέλευση και την εμπύρετη φύση των επεισοδίων.

Απαντάται με υψηλότερη επίπτωση σε άτομα μεσογειακής καταγωγής, ιδιαίτερα στους Εβραίους (1/250-1000), στους Αρμένιους (1/500), στους Τούρκους (1/1000) και στους Άραβες (1/2600), αλλά και σε άλλες απομακρυσμένες χώρες όπως είναι η Ιαπωνία⁵.

B.1.β. Γενετικό υπόστρωμα

Ο ΟΜΠ σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο MEFV (από τα αρχικά MEditerraneanFeVer), που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16, στη θέση 16p13.3 και περιλαμβάνει 10 εξόνια^{6,7}. Το γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πυρίνη, η οποία εκφράζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των πολυμορφοπύρηνων και των ενεργοποιημένων μακροφάγων και συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, η πυρίνη αποτελεί συστατικό του φλεγμονοσώματος, ενός πρωτεϊνικού συμπλέγματος που ρυθμίζει την παραγωγή μιας φλεγμονογόνου κυτταροκίνης, της IL-1β. Σε περιπτώσεις μεταλλάξεων της πυρίνης και επ' ευκαιρία

κάποιου εξωγενούς ή ενδογενούς παράγοντα (π.χ. λοίμωξη ή stress) πυροδοτείται μια υπέρμετρη ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος (αυτοφλεγμονή) και ανεξέλεγκτη παραγωγή IL1β, που ευθύνεται για τις κρίσεις του ΟΜΠ^{8,9,10}. Πάνω από 364 MEFV μεταλλάξεις

3

έχουν επίσημα καταγραφεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βάση δεδομένων INFEVERS, που εντοπίζονται κυρίως στο εξόνιο 10, αλλά και στα εξόνια 2,3 και 5¹¹. Οι 5 πιο συχνές μεταλλάξεις είναι οι M694V, V726A, M680I, M694I και E148Q και αποτελούν το 74% του συνόλου των μεταλλάξεων. Με τη μοριακή γενετική ανάλυση (γονοτύπηση) μπορεί να εντοπιστούν 1,2 ή περισσότερες μεταλλάξεις (απλή ετεροζυγωτία, συνδυασμένη ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία)¹¹.

B.1.γ. Κλινικές εκδηλώσεις

Η συμπτωματολογία του ΟΜΠ ξεκινάει στο 50% των περιπτώσεων κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής, ενώ το 90% περίπου των ασθενών με ΟΜΠ έχουν την πρώτη κρίση πριν τα 20 τους χρόνια¹².

Μια τυπική κρίση χαρακτηρίζεται από πυρετό και ορογονίτιδα (περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, αρθρίτιδα) και διαρκεί συνήθως 12-72 ώρες. Στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων οι ασθενείς είναι τελείως ασυμπτωματικοί. Η συχνότητα των επεισοδίων ποικίλει από ένα την εβδομάδα έως και ένα κάθε 3-4 μήνες.

Ο ΟΜΠ χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού, μικρής διάρκειας (μέχρι τέσσερις περίπου ημέρες) με αιφνίδια συνήθως έναρξη. Ο πυρετός μπορεί να αποτελεί τη μόνη εκδήλωση της νόσου, συνήθως όμως συνυπάρχει με ορογονίτιδα (περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, αρθρίτιδα). Το εμπύρετο αποτελεί το σταθερό εύρημα και εμφανίζεται συνήθως με περιοδικότητα, ενώ κυμαίνεται από δεκαδική πυρετική κίνηση έως 40°C.

Το κοιλιακό άλγος αποτελεί τη συνηθέστερη εκδήλωση μετά τον πυρετό και εμφανίζεται σε ποσοστό 95% περίπου των ασθενών. Οι ασθενείς εμφανίζουν εικόνα οξείας κοιλίας, ενώ σπανιότερα παρουσιάζουν μόνο ήπιο άλγος με ναυτία, εμετούς και διάρροιας.

Το θωρακικό άλγος εκδηλώνεται σε ποσοστό 30-45% των ασθενών, είναι ηπιότερο και μικρότερης συνήθως διάρκειας από το κοιλιακό και αποδίδεται σε συμμετοχή του υπεζωκότα, ενώ μπορεί να αποτελεί την αρχική εκδήλωση της νόσου σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, περίπου 5%¹³.

Η αρθρίτιδα είναι σημαντική και συχνή εκδήλωση της νόσου. Συνήθως έχει τη μορφή μονοαρθρίτιδας (γόνατα, ισχία, ποδοκνημικές). Τα συμπτώματα από τις αρθρώσεις διαρκούν συνήθως περισσότερο από το κοιλιακό άλγος, ενώ σε μικρό ποσοστό των ασθενών (5%) παρατείνονται μέχρι εβδομάδες ή και μήνες. Σπανιότερα, η συμμετοχή από το μυοσκελετικό με τη μορφή της υποτροπιάζουσας αρθρίτιδας μπορεί να αποτελεί και τη μοναδική εκδήλωση του ΟΜΠ¹⁴.

Άλλα σπανιότερα συμπτώματα είναι η μυαλγία που αναφέρεται στο 20% των ασθενών, οι δερματικές εκδηλώσεις, που εμφανίζονται με εικόνα ερυσιπελατωδούς ερυθρήματος, η σπληνομεγαλία, η ορχίτιδα και η περικαρδίτιδα.

Κατά τη διάρκεια των κρίσεων διαπιστώνονται αυξημένοι δείκτες οξείας φάσης (CRP,

ΤΚΕ, Α-αμυλοειδές ορού, λευκοκυττάρωση), που επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές μετά την πάροδο της κρίσης.

Η αμυλοείδωση αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή των ασθενών με ΟΜΠ. Χαρακτηρίζεται από εναπόθεση αμυλοειδούς σε διάφορα όργανα, κυρίως σε νεφρούς,

4

γαστρεντερικό, ήπαρ και γεννητικά όργανα. Μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου και συνήθως εμφανίζεται μετά από χρόνια, σε ασθενείς που δεν

λαμβάνουν θεραπεία ή που δεν ελέγχεται πλήρως το νόσημα. Μπορεί όμως να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση σε κατά τα άλλα ασυμπτωματικούς ασθενείς και φαινομενικά υγιείς (φαινότυπος 2)¹⁵. Η επίπτωση της αμυλοείδωσης έχει συσχετιστεί με εθνικότητες, ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων.

B.1.δ. Θεραπεία

Η θεραπεία είναι η δια βίου λήψη κολχικίνης. Η κολχικίνη συμβάλλει στη βελτιωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών αφού καταστέλλει την έλευση των περιοδικών κρίσεων στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών. Βοηθάει στην πρόληψη ή ελάττωση της συχνότητας των κρίσεων, στη διάρκεια και στη βαρύτητα αυτών σε σημαντικό αριθμό ασθενών και παράλληλα προλαμβάνει και συχνά αναστέλλει την εξέλιξη της αμυλοείδωσης, ακόμη και στους ασθενείς που δε συνέβαλε στην καταστολή των κρίσεων.

Υπάρχουν, όμως ασθενείς οι οποίοι δεν απαντούν πλήρως στην κολχικίνη ή εμφανίζουν δυσανοχή στη θεραπεία αυτή. Την τελευταία δεκαετία, η χρήση των βιολογικών παραγόντων σηματοδότησε μια πραγματική επανάσταση στον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης του νοσήματος και βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών, μειώνοντας παράλληλα τους δείκτες νοσηρότητάς τους. Σε ανθεκτικές, λοιπόν, περιπτώσεις εφαρμόζεται η χορήγηση διαφόρων βιολογικών παραγόντων, όπως η anti-IL-1^{16,17,18,19}. Με την προγραμματισμένη περιοδική παρακολούθηση και συμμόρφωση στη θεραπεία, η έκβαση του ΟΜΠ και η ποιότητα ζωής των πασχόντων είναι πολύ ικανοποιητική.

B.2. CONSORT Statement

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials-RCTs) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της “evidence-based medicine”. Αποτελούν ένα απαραίτητο εργαλείο που τεκμηριώνει τις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις και εξασφαλίζει την ασφαλή και αποτελεσματική εφαρμογή τους. Πάνω σε αυτές στηρίζονται οι πάροχοι υγείας για τη λήψη αποφάσεων στην εφαρμογή των διαφόρων θεραπειών.

Ελλοχεύει, όμως ο κίνδυνος λαθών τόσο στην σχεδιασμό, όσο και στην εφαρμογή και παρουσίασή τους. Παλαιότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι χαμηλής ποιότητας RCTs, συγκρινόμενες με άλλες υψηλότερης ποιότητας, υπερεκτιμούν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά περίπου

30%²⁰. Έτσι, ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου τους θα πρέπει να είναι σχολαστικός και απαιτητικός και τα αποτελέσματά τους να διατυπώνονται με μεγάλη σαφήνεια. Προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα των μελετών αυτών, διασφαλίζοντας την εγκυρότητα και την ακρίβεια τους, οι ερευνητές ανέπτυξαν το CONSORT Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) το 1996²¹, το επικαιροποίησαν αρχικά το 2001²² και αργότερα το 2010²³. Αποτελείται από 6 υποκατηγορίες (τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδος, αποτελέσματα, συζήτηση και άλλες πληροφορίες) και συνολικά περιλαμβάνει μια λίστα 25 στοιχείων (Πίνακας 1).

5

Η αναθεωρημένη λίστα του Consort Statement (<http://www.consort-statement.org>), είναι το εργαλείο που θα χρησιμοποιηθεί στην παρούσα εργασία προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των θεραπευτικών επιλογών στον Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό.

Πίνακας 1. Consort 2010 Checklist



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

| Section/Topic | Item No | Checklist item | Reported on page No |
|--|---------|---|---------------------|
| 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) | _____ |
| 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 | _____ |
| Statistical methods | 11b | If relevant, description of the similarity of interventions | _____ |
| | 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) | _____ |
| Discussion | | | |
| Limitations | 20 | Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses | _____ |
| 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 | _____ |

CONSORT 2010 checklist

Page 7

Γ. Μέθοδοι

Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και αναζήτηση με αγγλικούς όρους σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως στη PubMed, EMBASE και Cochrane Library. Οι βασικές λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν

“Familial Mediterranean Fever” ή “FMF” και “Randomized Controlled Trials”, “treatment” και “CONSORT Statement”.

Η αρχική αναζήτηση απέδωσε 37 άρθρα και μετά την εφαρμογή των φίλτρων “Clinical trials” στον τύπο του άρθρου και “Humans” στα είδη, ο αριθμός τους περιορίστηκε στα 26. Δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός στις μελέτες και η αναζήτηση ολοκληρώθηκε στις 22 Αυγούστου 2019.

Κριτήρια εισόδου στην μελέτη μας ορίστηκαν τα ακόλουθα :

1. Οι ασθενείς να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια Tel Hashomer για τον ΟΜΠ
2. Η παρουσία τουλάχιστον 1 μετάλλαξης στο γονίδιο MEFV
3. Η ανθεκτικότητα στη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης κολχικίνης
4. Η δημοσίευση των άρθρων στην αγγλική γλώσσα.

Το σύνολο των άρθρων αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια εισόδου, προκειμένου να εκτιμηθούν αυτά που θα συμπεριληφθούν. Δημιουργήθηκε το Διάγραμμα Ροής στο οποίο καταγράφονται αναλυτικά οι μελέτες που συμμετείχαν, αλλά και αυτές που αποκλείστηκαν, καθώς και ο λόγος για τον αποκλεισμό τους (Διάγραμμα 1).

Κατεγράφησαν τα ιατρικά περιοδικά όπου δημοσιεύθηκαν οι μελέτες και αναζητήθηκε το impact factor καθενός εξ’ αυτών σύμφωνα με το ISI (Institute for Scientific Information). Εκτιμήθηκε, τέλος, η ποιότητα των κλινικών μελετών, χρησιμοποιώντας ως εργαλείο αξιολόγησης την αναθεωρημένη λίστα CONSORT του 2010.

Όπως προαναφέρθηκε, η λίστα CONSORT αποτελείται από 25 στοιχεία, εκ των οποίων τα 12 αποτελούνται από 2 υποκατηγορίες, οπότε συνολικά προκύπτουν 37 στοιχεία. Κάθε μελέτη βαθμολογήθηκε για καθένα από αυτά τα 37 στοιχεία της λίστας. Κάθε στοιχείο χαρακτηρίστηκε με “ναι” εάν ήταν σαφώς διατυπωμένο στη μελέτη και με “όχι” εάν δεν υπήρχε σαφής και ξεκάθαρη αναφορά σε αυτό ή εάν δεν αναφέρονταν καθόλου. Κάθε θετική απάντηση έλαβε τον βαθμό 1 και κάθε αρνητική τον βαθμό 0.

Πρέπει να σημειωθεί ότι κάποια από τα στοιχεία της λίστας δεν αναφέρονταν στις μελέτες, καθώς μπορεί να μην είχαν χρησιμοποιηθεί οι αντίστοιχες παράμετροι. Στις περιπτώσεις αυτές, το στοιχείο έλαβε αρνητική βαθμολογία (0).

Η παρατήρηση αυτή αφορά στα εξής 3 στοιχεία :

- 3b.Important changes to the methods after trial commencement (e.g., eligibility criteria), with reasons
- 6b.Any changes to the trial outcomes after the trial commenced, with reasons
- 7b. When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines

7

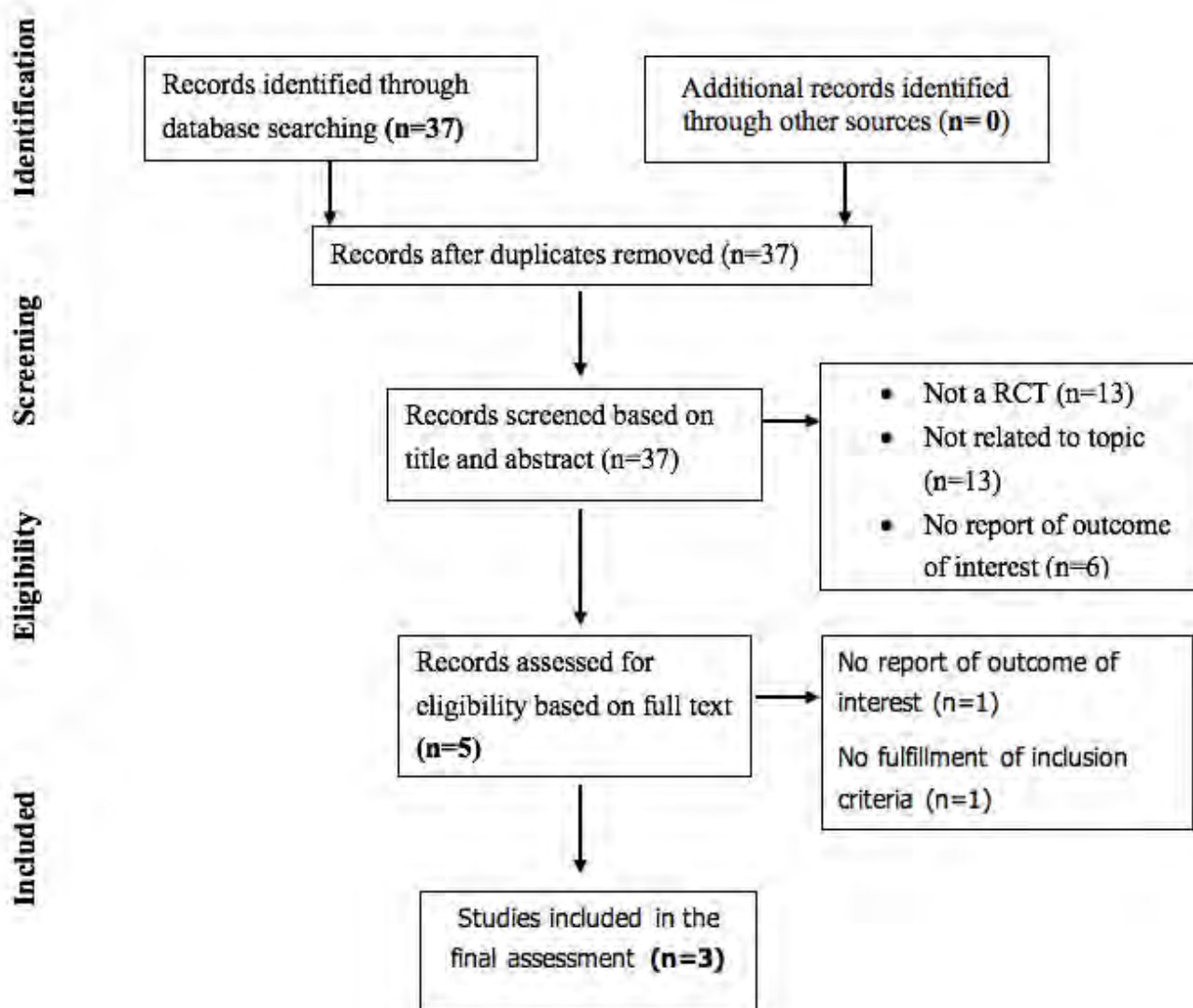
Μετά τη συμπλήρωση της λίστας για κάθε μελέτη, αξιολογήθηκε συνολικά ο βαθμός εναρμόνισης των μελετών με το CONSORT Statement στο σύνολό του αλλά και για κάθε στοιχείο του ξεχωριστά.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η εναρμόνιση στη δήλωση CONSORT, υπολογίστηκε ο αριθμός και το ποσοστό των άρθρων που ανέφεραν σαφώς καθένα από τα στοιχεία της δήλωσης κατά τον ακόλουθο τρόπο :

Ποσοστό για κάθε στοιχείο της δήλωσης CONSORT =(αριθμός άρθρων που ανέφεραν το στοιχείο / σύνολο όλων των άρθρων) x 100.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του Microsoft Excel 2007 και IBM SPSS Software (version 25.0).

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής



Δ. Αποτελέσματα

Οι μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν στη ανάλυση είναι οι εξής :

Study 1. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial.

Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, Barron KS, Weisman MH, Pashinian N, Reiff AO, Samuels J, Wright DA, Kastner DL, Lovell DJ., *Ann Intern Med.* 2012 Oct 16;157(8):533-41. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2014 Feb 18;160(4):291-2.

Η μελέτη αυτή είναι μια “randomized, double-blind, single-participant alternating treatment study”, η οποία μελετάει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του βιολογικού παράγοντα rilonacept, που είναι ένας αναστολέας της ιντερλευκίνης-1β, σε ασθενείς που πάσχουν από Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό και είναι ανθεκτικοί στην κολχικίνη ή έχουν δυσανεξία σε αυτήν.

Study 2. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes

De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G., *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.

Η μελέτη αυτή είναι μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του παράγοντα canakinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης -1β σε ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς με ΟΜΠ, σε ασθενείς με ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης και σε αυτούς με σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS).

Study 3. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A., *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995.

Η μελέτη αυτή είναι μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βιολογικού παράγοντα anakinra, που είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1 (r-metHuIL-1ra) σε ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς με ΟΜΠ.

Στον πίνακα 2 παρατίθενται τα στοιχεία της κάθε μελέτης (το περιοδικό και το έτος δημοσίευσης, το Impact Factor (IF) του περιοδικού και ο πρώτος ερευνητής που συμμετείχε στην μελέτη) καθώς και ο απόλυτος αριθμός και το ποσοστό των στοιχείων της δήλωσης CONSORT ανά μελέτη.

Πίνακας 2. Καταγραφή στοιχείων μελετών

| Study | Publication Year | Journal Name | Impact Factor | First Author | Consort Statement 2010 score | Consort Statement 2010 (%) |
|-------|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|------------------------------|----------------------------|
| 1 | 2014 | Annals of Internal Medicine | 19.315 | Hashkes PJ | 34/37 | 91.89 |
| 2 | 2018 | The New England Journal of Medicine | 70.670 | De Benedetti F | 30/37 | 81.08 |
| 3 | 2017 | Arthritis & Rheumatology | 6.918 | Ben-Zvi I | 24/37 | 64.86 |

Πρέπει να σημειωθεί ότι και τα 3 ιατρικά περιοδικά που αναφέρονται στον παραπάνω πίνακα τονίζουν στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς την αναγκαιότητα εναρμόνισης με το CONSORT Statement.

Όπως προκύπτει λοιπόν από αυτόν, η βαθμολογία κυμάνθηκε μεταξύ 64.86% και 91.89% με μέση (mean) βαθμολογία 79.27% και SD=13.60. Οι 2 από τις 3 μελέτες εμφάνισαν ποσοστό συμμόρφωσης πάνω από 80%, ενώ η τρίτη εμφάνισε το χαμηλότερο που καταγράφηκε 64.86%.

Επίσης υπολογίστηκε η βαθμολογία (μέση τιμή αριθμών και ποσοστών) ανά τμήμα της δήλωσης CONSORT (πίνακας 3).

| Section/Topic | Number (n) | Percentage (%) |
|--------------------|------------|----------------|
| Title and abstract | 1.5 | 49.99 |
| Introduction | 3 | 100 |
| Methods | 2.23 | 74.50 |
| Results | 2.6 | 86.66 |
| Discussion | 2.66 | 88.88 |
| Other information | 2.33 | 77.77 |

Πίνακας 3. Βαθμολογία ανά τμήμα δήλωσης CONSORT

Το μέσο ποσοστό για το τμήμα "Title and abstract" ήταν το χαμηλότερο καταγραφόμενο 49.99%, για το "Introduction" 100%, για το "Methods" 74.50%, για το

“Results” 86.66%, για το “Discussion” 88.88% και τέλος για το “Other information” 77.77%.

Επίσης καταγράφηκαν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του βαθμού εναρμόνισης των μελετών με το CONSORT Statement για κάθε στοιχείο του ξεχωριστά (πίνακας 4).

Πίνακας 4. Αναφορά ποιότητας των 3 RCTs βάσει της δήλωσης CONSORT

| Section/Topic | | Item No | Checklist item | Adherence n(%) |
|--------------------|------------------------------------|---------|---|----------------|
| Title and abstract | | 1a | Identification as a randomized trial in the title | 2(66.66) |
| | | 1b | Structured summary of the trial design, methods, results, and conclusions | 1(33.33) |
| Introduction | Background and objectives | 2a | Scientific background and explanation of rationale | 3(100) |
| | | 2b | Specific objectives or hypotheses | 3(100) |
| Methods | Trial design | 3a | Description of the trial design (e.g., parallel and factorial) including allocation ratio | 1(33.33) |
| | | 3b | Important changes to the methods after trial commencement (e.g., eligibility criteria), with reasons | 2(66.66) |
| | Participants | 4a | Eligibility criteria for the participants | 3(100) |
| | | 4b | Settings and locations where the data were collected | 2(66.66) |
| | Interventions | 5 | Interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered | 3(100) |
| | Outcomes | 6a | Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed | 3(100) |
| | | 6b | Any changes to the trial outcomes after the trial commenced, with reasons | 2(66.66) |
| | Sample size | 7a | How the sample size was determined | 1(33.33) |
| | | 7b | When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines | 1(33.33) |
| | Randomisation: Sequence generation | 8a | Method used to generate the random allocation sequence | 2(66.66) |
| | | 8b | Type of randomization and details | 2(66.66) |

| | | | | |
|---------|---|-----|--|----------|
| | | | of any restriction (e.g., blocking and block size) | |
| | Randomisation: Allocation concealment mechanism | 9 | Mechanism used to implement the random allocation sequence (e.g., sequentially numbered containers) and describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned | 2(66.66) |
| | Randomisation : Implementation | 10 | Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants and who assigned participants to interventions | 2(66.66) |
| | Blinding | 11a | If done, who was blinded after assignment to interventions (e.g., participants, care providers, and those assessing the outcomes) and how | 3(100) |
| | | 11b | If relevant, description of the similarity of the interventions | 3(100) |
| | Statistical methods | 12a | Statistical methods used to compare the groups for the primary and secondary outcomes | 3(100) |
| | | 12b | Methods for additional analyses such as subgroup analyses and adjusted analyses | 3(100) |
| | | | | |
| Results | Participant flow | 13a | For each group, the number of the participants who were randomly assigned, received intended treatment and were analysed for the primary outcome | 3(100) |
| | | 13b | For each group, losses and exclusions after randomization together with reasons | 3(100) |
| | Recruitment | 14a | Dates defining the periods of recruitment and follow-up | 3(100) |
| | | 14b | Why the trial ended or was stopped | 3(100) |
| | Baseline data | 15 | A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group | 3(100) |
| | Numbers analysed | 16 | For each group, the number of the participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by the original assigned groups | 3(100) |
| | Outcomes and destination | 17a | For each primary and secondary outcome, results for each group and the estimated effect size and its precision (e.g., 95% confidence interval) | 2(66.66) |
| | | | | |

| | | | | |
|-------------------|--------------------|-----|---|----------|
| | | 17b | For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended | 1(33.33) |
| | Ancillary analyses | 18 | Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory | 2(66.66) |
| | Harms | 19 | All important harms or unintended effects in each group | 3(100) |
| Discussion | Limitations | 20 | Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses | 2(66.66) |
| | Generalisability | 21 | Generalizability (external validity and applicability) of the trial findings | 3(100) |
| | Interpretation | 22 | Interpretation consistent with the results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence | 3(100) |
| Other information | Registration | 23 | Registration number and name of the trial registry | 2(66.66) |
| | Protocol | 24 | Where the full trial protocol can be accessed, if available | 2(66.66) |
| | Funding | 25 | Sources of funding and other support (such as supply of drugs) and the role of the funders | 3(100) |

Αναλύοντας τα δεδομένα του πίνακα, διαπιστώνουμε αρχίζοντας από τον τίτλο και την περίληψη ότι σε 2 από τις 3 μελέτες αναφέρεται στον τίτλο ότι η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη(1a), ενώ μόνο σε μία υπάρχει σωστά δομημένη περίληψη του σχεδιασμού, των μεθόδων και των συμπερασμάτων(1b).

Στο τμήμα της εισαγωγής, τόσο το επιστημονικό υπόβαθρο όσο και οι σκοποί περιγράφονται επαρκώς από το σύνολο των μελετών(2a, 2b).

Στο τμήμα των μεθόδων, σε ό,τι αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, μόνο σε μία καταγράφεται η περιγραφή της δομής(3a), ενώ οι σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της μελέτης, τεκμηριωμένες με αιτιολόγηση σε δύο(3b). Στο 100% των άρθρων περιγράφονται τα κριτήρια εισόδου(4a), οι συνθήκες όμως και ο τρόπος συλλογής των δεδομένων σε 2 από τις 3(4b). Οι παρεμβάσεις(5) και ο προσδιορισμός των πρωτευόντων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης(6a) περιγράφονται λεπτομερώς στο 100% των μελετών, ενώ αλλαγές στα αποτελέσματα των δοκιμών αναφέρονται σε 2 από τις 3(6b). Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος αναφέρεται μόνο σε μία μελέτη (7a), που είναι η μόνη στην οποία καταγράφεται και

επεξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και των οδηγιών διακοπής(7b). Περνώντας στην τυχαιοποίηση, όλες οι παράμετροι, μέθοδος(8a) και τύπος(8b), περιγράφονται λεπτομερώς σε 2 από τις 3 μελέτες, ενώ τα ίδια αποτελέσματα συναντούμε και στον μηχανισμό εφαρμογής της διανομής(9) όπως επίσης και στο ποιος δημιούργησε την τυχαία διανομή(10).

Τα στοιχεία που αφορούν στην τυφλοποίηση (11a και 11b), καθώς επίσης και στις στατιστικές μεθόδους(12a και 12b) ήταν επαρκή και στις 3 μελέτες.

Συνεχίζοντας με τα αποτελέσματα, το διάγραμμα ροής υπήρχε στις 2 από τις 3 μελέτες, ενώ τα στοιχεία 13a, 13b, καθώς και όλες οι παράμετροι που αφορούν στην στρατολόγηση(14a, 14b), στα βασικά αρχικά δεδομένα(15) και στους αριθμούς που αναλύθηκαν(16) αναφέρονταν αναλυτικά σε όλες τις μελέτες. Τα αποτελέσματα για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του(17a) περιγράφονται αναλυτικά σε 2 μελέτες, ενώ για τις διχότομες, η παρουσίαση των απόλυτων και των σχετικών μεγεθών επίδρασης(17b) υπάρχει μόνο σε μία. Σε ποσοστό 66.66% καταγράφονται τα αποτελέσματα των συμπληρωματικών αναλύσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης(18), ενώ στο 100% οι βλαβερές συνέπειες(19).

Στη συζήτηση, οι περιορισμοί(20) απουσιάζουν από μία μόνο μελέτη, ενώ η γενικευσιμότητα των ευρημάτων(21) και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων(22) περιγράφονται αναλυτικά στο 100% των μελετών.

Τέλος, οι επιπλέον πληροφορίες που απαιτούνται για την καταχώρηση της μελέτης(23) και για το πρωτόκολλο(24) αναφέρθηκαν στο 66.66% και στο 100% για την χρηματοδότηση(25).

E. Συμπεράσματα

Η μόνη εγκεκριμένη βιολογική θεραπεία στην Ελλάδα μέχρι στιγμής για τους ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς είναι η κανακινουμάμπη (Canakinumab). Έχουν διεξαχθεί, όμως, RCTs, οι οποίες μελετούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και άλλων βιολογικών παραγόντων, όπως είναι το Anakinra και το Rilonacept. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνάει τη συμμόρφωση των RCTs πάνω στη θεραπεία του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού με τη δήλωση CONSORT.

Αξιολογώντας, λοιπόν, την ποιότητα των μελετών αυτών με τη χρήση του εργαλείου CONSORT Statement, διαπιστώνεται ότι στο πεδίο των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων παρατηρούνται σχετικά ικανοποιητικά, και όχι ιδανικά, επίπεδα συμμόρφωσης στους κανόνες της δήλωσης CONSORT, και κυρίως στα περιοδικά υψηλού impact factor. Οι δύο μελέτες που τα ποσοστά συμμόρφωσης τους είναι πάνω από 80% έχουν δημοσιευθεί σε περιοδικά με πολύ υψηλό impact factor. Συγκεκριμένα, το “New England Journal of Medicine” και το “Annals of Internal Medicine” αποτελούν ιατρικά περιοδικά που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα ιατρικών

ειδικοτήτων και το impact factor τους είναι 70.670 και 19.315 αντίστοιχα. Σε αυτά τα περιοδικά, το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν 81.08 και 91.89 αντίστοιχα. Στο περιοδικό “Arthritis & Rheumatology”, με impact factor 6.918, που φιλοξενεί άρθρα ρευματολογικού ενδιαφέροντος, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 64.86, σημαντικά πιο χαμηλό.

Αξίζει να σημειωθεί ότι και στα 3 περιοδικά στα οποία είναι δημοσιευμένα τα άρθρα της μελέτης αναφέρεται στις οδηγίες προς τους συγγραφείς η αναγκαιότητα εναρμόνισης με το CONSORT Statement.

Η μελέτη μας βέβαια έχει κάποιους περιορισμούς. Ο αριθμός των δημοσιευμένων άρθρων που χρησιμοποιήθηκε είναι μικρός. Αυτό οφείλεται στη σπανιότητα του νοσήματος και στο γεγονός ότι ο αριθμός των μελετών που διεξάγονται αλλά και που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου ήταν περιορισμένος. Ο λόγος είναι ο χαμηλός επιπολασμός του νοσήματος που ανέρχεται μόλις στο 1-5/10000. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα μελέτη εκτίμησε την ποιότητα των άρθρων, αξιοποιώντας τις αναφορές, όχι την ακριβή διαδικασία που ακολουθήθηκε από τους ερευνητές. Έτσι το γεγονός ότι κάποιες διαδικασίες δεν αναφέρονται στις μελέτες δεν αποκλείει το ενδεχόμενο ότι πραγματοποιήθηκαν.

Όπως φαίνεται και από την διεθνή βιβλιογραφία, τα επίπεδα συμμόρφωσης με τη δήλωση CONSORT παραμένουν ανεπαρκή. Σε μελέτη του Samaan και των συνεργατών του στο 86.0% των μελετών η εφαρμογή της δήλωσης CONSORT ήταν ελλιπής²⁴. Από μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Rikos et al το 2019, ο μέσος όρος της συμμόρφωσης ήταν 56.5%, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ άρθρων που δημοσιεύτηκαν σε υψηλού, μεσαίου ή χαμηλότερου impact factor περιοδικά²⁵. Σε άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Baulig et al και αφορά στον τομέα της οφθαλμολογίας, το ποσοστό συμμόρφωσης έφτασε μόλις στο 62%²⁶.

Το γεγονός ότι, πλέον, η δήλωση CONSORT εφαρμόζεται σε μεγάλη κλίμακα, δείχνει ότι η επιστημονική κοινότητα έχει κατανοήσει την αξία του εργαλείου αυτού. Υπάρχουν, όμως μεγάλα περιθώρια βελτίωσης. Εφόσον η χρήση και αναφορά της δήλωσης CONSORT συμπεριληφθεί στην πάγια τακτική των ιατρικών περιοδικών και καταστεί υποχρεωτική στους ερευνητές, η εφαρμογή του θα διευρυνθεί, οδηγώντας σε υψηλότερου επιπέδου επιστημονικά συγγράμματα. Παράλληλα, με τον τρόπο αυτό, θα καταστεί το έργο των αξιολογητών ευκολότερο, ενώ παράλληλα θα δίνεται η δυνατότητα στον αναγνώστη να αξιολογήσει την ποιότητα της προσλαμβανόμενης γνώσης.

ΣΤ. Αναφορές

1. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017. doi:10.1007/s11926-017-0670-8
2. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*. 2019;48(1):e61-e76. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.014
3. Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med J*. 2015;36(9). doi:10.15537/smj.2015.9.12219
4. HELLER H, SOHAR E, SHERF L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(1):50-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13558745>. Accessed August 15, 2019.
5. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):439. doi:10.1186/s13075-014-0439-7
6. Soriano A, Pras E. Familial Mediterranean fever: genetic update. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(5):274-276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979829>. Accessed August 20, 2019.
7. Ben-Chetrit E, Touitou I. The impact of MEFV gene identification on FMF: an appraisal after 15 years. *Clin Exp Rheumatol*. 30(3 Suppl 72):S3-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22935552>. Accessed August 20, 2019.
8. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(3):135-147. doi:10.1038/nrrheum.2013.174
9. Cantarini L, Lopalco G, Cattalini M, Vitale A, Galeazzi M, Rigante D. Interleukin-1: Ariadne's Thread in Autoinflammatory and Autoimmune Disorders. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(2):93-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223084>. Accessed August 20, 2019.
10. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of Familial Mediterranean Fever by a Molecular Genetics Method. *Ann Intern Med*. 1998;129(7):539. doi:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00005
11. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803-808. doi:10.1002/humu.20720
12. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9103):659-664. doi:10.1016/S0140-6736(97)09408-7
13. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954950>. Accessed August 20, 2019.
14. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005;32(5):859-862. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868622>. Accessed August 20, 2019.
15. Melikoğlu M, Ozdoğan H, Korkmaz C, et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):910-913. doi:10.1136/ard.59.11.910

16. Özçakar ZB, Elhan AH, Yalçınkaya F. Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1767-1772. doi:10.1093/rheumatology/keu138
17. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel Therapeutics for the Treatment of Familial Mediterranean Fever: From Colchicine to Biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;95(1):89-97. doi:10.1038/clpt.2013.148
18. Gül A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. 2011. doi:10.1186/s13075-015-0765-4
19. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):115-120. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.006
20. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352(9128):609-613. doi:10.1016/S0140-6736(98)01085-X
21. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-639. doi:10.1001/jama.276.8.637
22. Moher D, Schulz KF, Altman DG, CONSORT. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol*. 2001;1:2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11336663>. Accessed August 20, 2019.
23. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8(1):18. doi:10.1186/1741-7015-8-18
24. Samaan Z, Mbuagbaw L, Kosa D, et al. A systematic scoping review of adherence to reporting guidelines in health care literature. *J Multidiscip Healthc*. 2013;6-169. doi:10.2147/JMDH.S43952
25. Rikos D, Dardiotis E, Aloizou A-M, Siokas V, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM. Reporting Quality of Randomized Controlled Trials in Restless Legs Syndrome Based on the CONSORT Statement. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2019;9. doi:10.7916/D8-0F2V-AQ62
26. Baulig C, Krummenauer F, Knippschild S. Bewertung der methodischen Qualität publizierter RCTs in der Kataraktchirurgie. *Der Ophthalmol*. 2018;115(1):40-46. doi:10.1007/s00347-017-0446-6

