



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΓΙΑ ΤΑ
ΑΓΓΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟ ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ 2000 ΕΩΣ ΤΟ 2019

ASSESSMENT OF THE REPORTING QUALITY OF RCTs FOR
VASOACTIVE DRUGS IN HEPATORENAL SYNDROME
PUBLISHED FROM 2000 TO 2019

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

του

Κοντογιώργου Ιωάννη, Ιατρού

Τριμελής Επιτροπή:

Επιβλέπων: Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Μέλος: Ζιντζαράς Ηλίας, Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών

Μέλος: Δοξάνη Χρυσούλα, Αιματολόγος- Επιστημονικός συνεργάτης στη Γενετική
Φαρμακοεπιδημιολογία

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2019

Στη μνήμη του παππού μου, Παναγιώτη

Πίνακας περιεχομένων

A. Περίληψη	1
B. Εισαγωγή	3
Γ. Μέθοδοι	5
<i>Γ.1. Στρατηγική αναζήτησης</i>	<i>5</i>
<i>Γ.2. Κριτήρια εισαγωγής μελετών</i>	<i>6</i>
<i>Γ.3. Εργαλείο αξιολόγησης ποιότητας αναφοράς των μελετών και εξαγωγή δεδομένων</i>	<i>7</i>
<i>Γ.4. Ανάλυση των δεδομένων</i>	<i>8</i>
Δ. Αποτελέσματα	10
Ε. Συμπέρασμα	16
Στ. Αναφορές	20

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί έναν τύπο λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας, που εμφανίζεται συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς. Η ορθή αναφορά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για το ηπατονεφρικό σύνδρομο είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της εγκυρότητάς τους.

Στόχοι: Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα αγγειοδραστικά φάρμακα στο ηπατονεφρικό σύνδρομο, δημοσιευμένων από το 2000 έως το 2019.

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε αναζήτηση στην Pubmed και στην Cochrane για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο. Οι μελέτες θεωρήθηκαν έγκυρες για εισαγωγή, εάν οι συμμετέχοντες είχαν διαγνωστεί με ηπατονεφρικό σύνδρομο και είχαν τυχαία καταταχθεί σε τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σκέλη, με το ένα από τα δύο να περιλαμβάνει κάποιο αγγειοδραστικό φάρμακο. Η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των μελετών πραγματοποιήθηκε με τη δήλωση CONSORT. Υπολογίστηκε η συμμόρφωση με τη δήλωση CONSORT και πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις με βάση τις χρονικές περιόδους δημοσίευσης των άρθρων, την αποδοχή ή μη του CONSORT από τα περιοδικά δημοσίευσης και τον δείκτη SJR των περιοδικών.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση προέκυψαν 14 κατάλληλες μελέτες, δημοσιευμένες σε 10 διαφορετικά περιοδικά. Η μέση συμμόρφωση με το CONSORT ήταν 61,84% (34,21%-76,32%). Μόνο 19 από τα 38 στοιχεία αναφέρονταν σε >75% των άρθρων. Η διάμεση συμμόρφωση των άρθρων που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά που ενστερνίζονται το CONSORT ήταν 65,79% , έναντι 57,89% σε περιοδικά που δεν το αποδέχονται. Η διάμεση συμμόρφωση με το CONSORT σε περιοδικά με SJR < 5 και SJR ≥ 5 ήταν 55,26% και 68,42% αντίστοιχα (p-value= 0,021).

Συμπέρασμα: Η ποιότητα αναφοράς των ΤΚΔ για τα αγγειοδραστικά φάρμακα στο ηπατονεφρικό σύνδρομο παραμένει μη ικανοποιητική. Περαιτέρω βελτίωση της αναφοράς των κλινικών δοκιμών είναι αναγκαία.

Λέξεις-Κλειδιά: ηπατονεφρικό σύνδρομο, αγγειοδραστικά φάρμακα, δήλωση CONSORT, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

Abstract

Background Hepatorenal syndrome is a functional type of kidney failure, that often occurs in cirrhotic patients. Proper reporting of randomized clinical trials for hepatorenal syndrome is essential for the assessment of their validity.

Purpose: The aim of this study was to assess the reporting quality of randomized clinical trials for vasoactive drugs in hepatorenal syndrome, published from 2000 to 2019

Methods: Pubmed and Cochrane were searched for randomized clinical trials, involving patient with hepatorenal syndrome. Trials were considered eligible when participants were diagnosed with hepatorenal syndrome and were randomly assigned to at least two treatment arms, one of which included a vasoactive drug. Quality of reporting of trials was assessed with CONSORT statement checklist. The CONSORT compliance was calculated and comparisons among different time periods, CONSORT-endorsing and non-endorsing, and different levels of SJR among journals, were made.

Results: The search identified 14 eligible articles, published in 10 different journals. The mean CONSORT compliance was 61,84% (34,21%-76,32%). Only 19 of the 38 items were reported in >75% of the articles. The median CONSORT compliance was 65,79% for CONSORT-endorsing journals versus 57,89% for non-endorsing ones. The median CONSORT compliance for articles published in journals with SJR <5 and SJR \geq 5 was 55,26% and 68,42%, respectively.

Conclusion: The reporting quality of RCTs for vasoactive drugs in hepatorenal syndrome remains unsatisfactory. Further improvement of reporting clinical trials is necessary.

Keywords: hepatorenal syndrome, vasoactive drugs, CONSORT statement, randomized clinical trials

B. Εισαγωγή

Η σύγχρονη ιατρική έρευνα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών, που ως σκοπό έχουν να δώσουν απάντηση σε ερωτήματα θεραπευτικής παρέμβασης. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) αποτελούν τη μέθοδο εκλογής (“gold standard”) και το πλέον ενδεδειγμένο και αποτελεσματικό πειραματικό εργαλείο [1]. Πέρα από κάθε άλλο τύπο μεθοδολογίας, οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, έχουν έναν άμεσο και ισχυρό αντίκτυπο στην ποιότητα υγείας των ασθενών, αφού στοχεύουν στην βελτίωση της παρεχόμενης φροντίδας, μέσω της σύγκρισης διαφορετικών θεραπειών [2,3]. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της τυχαιοποίησης, της τυχαίας δηλαδή κατανομής των πασχόντων, στην ομάδα παρέμβασης ή αναφοράς (placebo), μεγιστοποιώντας έτσι την πιθανότητα να είναι οι δύο ομάδες παρόμοιες, όσον αφορά τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, και επιτρέποντας την απόδοση οποιασδήποτε διαφοράς ανάμεσα στις ομάδες, όσον αφορά την έκβαση, στο υπό μελέτη προϊόν [4,5].

Ωστόσο, πληθώρα ανασκοπήσεων έχει αναδείξει την ανακριβή και μη ολοκληρωμένη αναφορά των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών [6]. Παράμετροι κομβικές και σημαντικές κατά τον σχεδιασμό των μελετών, συχνά δεν αναφέρονται, δημιουργώντας δυσχέρεια κατά την εκτίμηση της εγκυρότητας τους [7,8]. Η επιστημονική αξία των μελετών διακυβεύεται από την ύπαρξη ελλείψεων σε διάφορες μεθοδολογικές πτυχές της, όπως η τυχαιοποίηση, ο χειρισμός των ομάδων παρεμβάσεων, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ή η στατιστική ανάλυση των δεδομένων [9]. Η ποιότητα μιας μελέτης συνδέεται άμεσα με την ποιότητα αναφοράς του σχεδιασμού της και της ανάλυσης των δεδομένων της [10]. Η εκτίμηση πιθανής ύπαρξης συστηματικών σφαλμάτων, όπως το συστηματικό σφάλμα επιλογής ή δημοσίευσης, είναι αναγκαία από τους αναγνώστες κατά την αποτίμηση της ισχύος και των ορίων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών [11,12].

Σταδιακά λοιπόν, έγινε έκδηλη η ανάγκη δημιουργίας κλιμάκων, που θα αποτιμούν την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών [13,14]. Στα μέσα της δεκαετίας του 90', ως απάντηση στις ανωτέρω ανησυχίες, αναπτύχθηκε η δήλωση CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) [2]. Η δήλωση CONSORT αποτελεί ένα εργαλείο βασισμένο σε επιστημονικές ενδείξεις, που περιλαμβάνει ένα σύνολο οδηγιών για την ορθή αναφορά κλινικών δοκιμών. Προσφέρει έναν δομημένο οδηγό προς τους συγγραφείς, για την παρουσίαση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, διευκολύνοντας έτσι την πλήρη αναφορά τους και βοηθώντας στην κριτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους [5,6]. Από την πρώτη δημοσίευση του το 1996, η δήλωση CONSORT αναθεωρήθηκε δύο φορές, το 2001 και το 2010, και η χρήση του έχει εγκριθεί και επιδοκιμαστεί από πληθώρα επιστημονικών περιοδικών και ιδρυμάτων [6,15]. Αν και πρωταρχικός στόχος της δήλωσης CONSORT αποτελεί η καθοδήγηση των συγγραφέων για την ορθή και ολοκληρωμένη παρουσίαση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, έχει χρησιμοποιηθεί από μεγάλο αριθμό ερευνητών, ως εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς των ΤΚΔ [16].

Η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί σημαντική επιπλοκή της ηπατικής κίρρωσης. Εκτός από τους συνήθεις τύπους οξείας νεφρικής βλάβης (προνεφρική, νεφρική μετανεφρική), οι κίρρωτικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν έναν ιδιαίτερο τύπο νεφρικής ανεπάρκειας, γνωστό ως ηπατονεφρικό σύνδρομο (hepatorenal syndrome) [17]. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί λειτουργική δυσλειτουργία των νεφρών που αναπτύσσεται λόγω μειωμένης αιμάτωσης τους, εξαιτίας αιμοδυναμικών αλλαγών στην κυκλοφορία, καθώς και λόγω υπερδραστηριότητας των ενδογενών αγγειοδραστικών παραγόντων [18]. Η διάγνωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου (HRS) τίθεται σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή οξεία επί χρόνιας, οι οποίοι εμφανίζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, μη οφειλόμενη σε νεφροτοξικά φάρμακα ή νεφρική παρεγχυματική νόσο, και η οποία δεν ανταποκρίνεται στην αύξηση του όγκου αίματος [19]. Το 25% των νοσηλευόμενων ασθενών με κίρρωση και νεφρική δυσλειτουργία διαγιγνώσκεται με ηπατονεφρικό σύνδρομο [20], ενώ το 18% των μη αζωθαιμικών κίρρωτικών ασθενών με ασκίτη αναπτύσσει ηπατονεφρικό σύνδρομο σε διάστημα 1 έτους [21]. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο, κατά την παλαιότερη ταξινόμηση, διακρίνεται κλινικά σε δύο τύπους [18]. Ο τύπος 1 (HRS-1) χαρακτηρίζεται από ταχεία (εντός 2 εβδομάδων) επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και εκδηλώνεται μετά από κάποιο οξύ επεισόδιο, όπως κίρρωσας, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ή επεισόδιο αλκοολικής ηπατίτιδας [18]. Ο τύπος 2 (HRS-2) χαρακτηρίζεται από νεφρική δυσλειτουργία που επιδεινώνεται βραδύτερα (>1 μήνα) και αφορά σε ασθενείς που πάσχουν από ανθεκτικό ασκίτη [22]. Ωστόσο τον Ιούλιο του 2019 προτάθηκε μια νέα ταξινόμηση του ηπατονεφρικού συνδρόμου, που συνδέει τη διάγνωσή του με τη διάγνωση της νεφρικής βλάβης, όπως αυτή προκύπτει από τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [18]. Το HRS-1 μετονομάζεται σε HRS-AKI (hepatorenal syndrome-acute kidney injury) και αντανάκλα αλλαγές της κρεατινίνης ορού και/ή του όγκου ούρων, και το HRS-2 σε HRS-NAKI (hepatorenal syndrome- non acute kidney injury), το οποίο διαγιγνώσκεται σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χρόνιας νεφρικής νόσου ή οξείας νεφρικής νόσου, χωρίς όμως οξεία νεφρική βλάβη [18].

Η σύγχρονη φαρμακευτική θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου έγκειται στην έκπτωση του κυκλοφορούντος όγκου με την χρήση αλβουμίνης, καθώς και στην χρήση αγγειοδραστικών παραγόντων [24]. Τέσσερις κατηγορίες αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως, στη θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου: **α)** τα ανάλογα της βαζοπρεσίνης (τερλιπρεσίνη, ορνιπρεσίνη) **β)** α-αδρενεργικοί αγωνιστές (νοραδρεναλίνη, μιδοδρίνη) **γ)** ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (ντοπαμίνη) **δ)** ανάλογα της σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη) [24].

Σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για την χρήση των αγγειοδραστικών παραγόντων στους ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο. Για την αποτίμηση των μελετών χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη το 2010 δήλωση CONSORT [25]. Η μελέτη θα εστιάσει στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που δημοσιεύτηκαν από το 2000 έως το 2019.

Γ. Μέθοδοι

Γ.1. Στρατηγική αναζήτησης

Στην παρούσα εργασία, προκειμένου να αντληθούν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τους αγγειοδραστικούς παράγοντες στο ηπατονεφρικό σύνδρομο διενεργήθηκε, από τον συγγραφέα, αναζήτηση στη βάση δεδομένων ιατρικής πληροφορίας της Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), καθώς και στο Central Registry of Controlled Trials της Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>). Η στρατηγική αναζήτησης περιλάμβανε λέξεις-κλειδιά σε συνδυασμό, καθώς και τη δημιουργία ενός αλγόριθμου αναζήτησης, για την κάθε βάση δεδομένων (Πίνακας 1, Πίνακας 2). Για το ηπατονεφρικό σύνδρομο, χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά “hepatorenal syndrome”, ‘HRS-1’, ‘HRS-2’, ‘HRS-AKI’, ‘HRS+type+1’, ‘HRS+type+2’, μόνες ή σε συνδυασμό, ενώ για τους αγγειοδραστικούς παράγοντες οι κάτωθι λέξεις-κλειδιά: “vasoconstrictor agents”, vasoconstric*, “terlipressin” (και συνώνυμα) “midodrine” (και συνώνυμα) “norepinephrine” (και συνώνυμα), “dopamine” (και συνώνυμα), “octreotide” (και συνώνυμα) με την χρήση αλγορίθμου. Η αναζήτηση περιορίστηκε από τις 01/01/2000 έως τις 31/08/2019, ενώ δεν ετέθησαν γλωσσικοί περιορισμοί. Η τελευταία ανανέωση των αποτελεσμάτων έγινε στις 31/08/2019. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, ως προς το κατά πόσο πληρούνταν τα κριτήρια εισαγωγής, διενεργήθηκε από τον συγγραφέα, πρώτα δια του τίτλου και της περιλήψεως και έπειτα δια του πλήρους κειμένου, όταν αυτό κρίθηκε αναγκαίο.

Πίνακας 1. Στρατηγική αναζήτησης στην βάση δεδομένων της Pubmed

Στρατηγική αναζήτηση στην Pubmed	
#1	"hepatorenal syndrome"[MeSH Terms] OR "hepatorenal syndrome"[All Fields]
#2	HRS-1[All Fields] OR HRS-2[All Fields]
#3	HRS-AKI[All Fields] OR (HRS+type+1[All Fields] OR HRS+type+2[All Fields])
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"vasoconstrictor agents"[MeSH Terms]
#6	vasoconstric* OR "vasoactive agonists"[MeSH Terms]
#7	"terlipressin"[MeSH Terms] OR Terlipressin[Text Word] OR Glycylpressin[Text Word] OR Terlypressin[Text Word] OR Triglycyl Lysine Vasopressin[Text Word] OR Triglycylvasopressin[Text Word] OR Glipressin[Text Word] OR Glypressin[Text Word] OR Remestyp[Text Word]
#8	"midodrine"[MeSH Terms] OR Midodrine[Text Word] OR Midodrin[Text Word] OR Midodrine Hydrochloride[Text Word] OR ProAmatine[Text Word] OR ST-1085[Text Word]
#9	"norepinephrine"[MeSH Terms] OR Norepinephrine[Text Word] OR Levonorepinephrine[Text Word] OR Noradrenaline[Text Word] OR Levarterenol[Text Word] OR Levophed[Text Word] OR Levophed Bitartrate[Text Word] OR Norepinephrine Hydrochloride[Text Word] OR Arterenol[Text Word] OR Levonor[Text Word]
#10	"dopamine"[MeSH Terms] OR dopamine[Text Word] OR Intropin[Text Word] OR dopamine agents[Text Word]
#11	"octreotide"[MeSH Terms] OR Octreotide[Text Word] OR Octreotide Acetate[Text Word] OR Sandostatine[Text Word] OR Sandostatatin[Text Word] OR somatostatin*
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#4 AND #12 AND ("2000/01/01"[PDat] : "2019/08/31"[PDat])

Πίνακας 2. Στρατηγική αναζήτησης στο Central Registry of Controlled Trials της Cochrane Library

Στρατηγική αναζήτησης στο Central Registry of Controlled Trials της Cochrane Library	
#1	MeSH descriptor: [hepatorenal syndrome] explode all trees
#2	hepatorenal syndrome OR HRS-1 OR HRS-2 OR HRS-AKI
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Vasoconstrictor Agents] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Terlipressin] explode all trees
#6	Terlipressin OR Glycylpressin OR Terlypressin OR Triglycyl Lysine Vasopressin OR Triglycylvasopressin OR Glipressin OR Glypressin OR Remestyp
#7	MeSH descriptor: [Midodrine] explode all trees
#8	Midodrine OR Midodrin OR Midodrine Hydrochloride OR ProAmatine OR ST-1085
#9	MeSH descriptor: [Norepinephrine] explode all trees
#10	Norepinephrine OR Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor
#11	MeSH descriptor: [Dopamine] explode all trees
#12	dopamine OR Intropin OR dopamine agents
#13	MeSH descriptor: [Ocreotide] explode all trees
#14	Octreotide OR Octreotide Acetate OR Sandostatine OR Sandostatin OR somatostatin*
#15	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#3 AND #15

Γ.2. Κριτήρια εισαγωγής μελετών

Στην παρούσα εργασία συμπεριελήφθησαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιλάμβαναν ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο, τύπου 1 ή τύπου 2, και στους οποίους μελετήθηκε η χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων.

Οι μελέτες θεωρήθηκαν έγκυρες για εισαγωγή εάν:

- συμπεριελάμβαναν ασθενείς:
 - α) που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για ηπατονεφρικό σύνδρομο, όπως αυτά έχουν οριστεί διαδοχικά από το International Club of Ascites [17, 26, 27].
 - β) είχαν μέσω της διαδικασίας της τυχαιοποίησης, κατανεμηθεί σε τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σκέλη και στο ένα από τα δύο το λιγότερο, είχε χορηγηθεί αγγειοδραστικός παράγοντας δηλαδή ανάλογο της βαζοπρεσίνης (τερλιπρεσίνη, ορνιπρεσίνη) ή α-αδρενεργικός αγωνιστής (νοραδρεναλίνη, μιδοδρίνη) ή ντοπαμινεργικός αγωνιστής (ντοπαμίνη) ή ανάλογο της σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη).
- ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο της μελέτης
- ήταν δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα

Αναδρομικές μελέτες, μικρές πιλοτικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, άρθρα με αναφορές πληροφοριών για ήδη διεξαχθείσες μελέτες (post-hoc analysis, sub-group analysis, sub-studies), ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, ή μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν από την παρούσα εργασία.

Γ.3. Εργαλείο αξιολόγησης ποιότητας αναφοράς των μελετών και εξαγωγή δεδομένων

Ως εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη, το 2010, δήλωση του CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), η οποία αποτελεί μία λίστα 25 στοιχείων με υποκατηγορίες (συνολικά 37 στοιχεία). Τα παραπάνω στοιχεία αξιολογούν συγκεκριμένα μέρη των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, όπως αυτές δημοσιεύονται, και συγκεκριμένα: α) Τίτλος και Περίληψη (2 στοιχεία) β) Εισαγωγή (2 στοιχεία) γ) Μέθοδοι (17 στοιχεία) δ) Αποτελέσματα (10 στοιχεία) ε) Συζήτηση (3 στοιχεία) στ) Λοιπές πληροφορίες (3 στοιχεία). Στην παρούσα λίστα προστέθηκε ένα επιπλέον στοιχείο (No.13) στην κατηγορία Αποτελέσματα (Results), που αφορούσε την αναφορά ή μη του διαγράμματος ροής (flow diagram) κατά την παρουσίαση των μελετών, όπως αυτό προτείνεται από τους συγγραφείς [6]. Η αξιολόγηση των ΤΚΔ με την δήλωση CONSORT διενεργήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες των συγγραφέων στο «CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials» [6]. Η παρούσα εργασία συμπεριλαμβάνει μελέτες δημοσιευμένες από το 2000 έως το 2019, διάστημα στο οποίο η δήλωση CONSORT αναθεωρήθηκε δις (1^η αναθεώρηση το 2001, 2^η αναθεώρηση το 2010). Για την εκτίμηση της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε η δήλωση CONSORT 2010, ανεξαρτήτως της ημερομηνίας δημοσίευσής τους.

Κατά τη διαδικασία αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς κάθε μελέτης, εκτιμήθηκε κατά πόσο αναφέρεται καθένα από τα στοιχεία της δήλωσης CONSORT. Εάν ένα στοιχείο αναφερόταν ελάμβανε βαθμό θετικής απόκρισης «1», ενώ σε περίπτωση μη αναφοράς ελάμβανε βαθμό αρνητικής απόκρισης «0». Κατά την κριτική αποτίμηση των άρθρων εξετάστηκε εάν καθένα από τα στοιχεία του CONSORT αναφερόταν στα άρθρα με σαφήνεια. Στοιχεία τα οποία δεν παρουσιάζονταν με σαφήνεια βαθμολογούνταν με «0». Σε περίπτωση που ένα στοιχείο αναφερόταν σε διαφορετικό τμήμα της μελέτης (τίτλος, περίληψη, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση) θεωρούνταν ανεπαρκώς καταγεγραμμένο και ελάμβανε τον βαθμό «0», εκτός και αν αποτελούσε στοιχείο που άνηκε στην κατηγορία «Λοιπές πληροφορίες» και θεωρούνταν επαρκώς αναφερόμενο σε όποιο τμήμα του άρθρου και αν καταγραφόταν. Εάν ένα στοιχείο δεν αναφερόταν στο πλήρες κείμενο του άρθρου, αλλά υπήρχε παραπομπή στο παράρτημα, η αναφορά του στοιχείου θεωρούνταν επαρκής και ελάμβανε βαθμό «1». Ο κανόνας αυτός δεν εφαρμόστηκε για το στοιχείο 8a της δήλωσης CONSORT, για το οποίο στο «CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials» [6] δίνεται σαφής οδηγία ότι πρέπει να αναφέρεται στο πλήρες κείμενο του άρθρου. Η αξιολόγηση των άρθρων έγινε από τον συγγραφέα της παρούσας εργασίας.

Γ.4. Ανάλυση των δεδομένων

Για την συλλογή και αξιολόγηση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η εφαρμογή υπολογιστικού φύλλου Excel της Microsoft Office (Microsoft Office Excel 2016). Έγινε αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς κάθε Τυχαιοποιημένης Κλινικής Δοκιμής (TKΔ) και κάθε στοιχείο της δήλωσης CONSORT έλαβε τον βαθμό «1» ή «0». Υπολογίστηκε το άθροισμα των βαθμών που προέκυψαν για κάθε μελέτη (μέγιστο 38 βαθμοί), καθώς και το ποσοστό συμμόρφωσης με την δήλωση CONSORT ως εξής: ποσοστό συμμόρφωσης άρθρου με δήλωση CONSORT= άθροισμα βαθμολογίας στοιχείων/38 * 100%. Εν συνεχεία, υπολογίστηκε για κάθε στοιχείο του CONSORT, ο αριθμός των άρθρων που αυτό αναφέρεται, καθώς και το ποσοστό αναφοράς, ως ακολούθως: ποσοστό αναφοράς στοιχείου= αριθμός άρθρων που αναφέρεται το στοιχείο/σύνολο άρθρων * 100%.

Τα άρθρα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με βάση την ημερομηνία δημοσίευσής τους: άρθρα δημοσιευμένα από το 2000 έως το 2009 και άρθρα δημοσιευμένα από το 2010 έως το 2019. Το 2010 επιλέχθηκε ως όριο για την ομαδοποίηση των άρθρων καθώς είναι το έτος που έγινε η 2^η αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT [25].

Υπολογίστηκε ο αριθμός των άρθρων που εμφάνισαν συμμόρφωση με τη δήλωση CONSORT > 75%, δηλαδή ο αριθμός των άρθρων στα οποία αναφέρονταν >75% των στοιχείων της δήλωσης CONSORT, τόσο για τις χρονικές περιόδους 2000-2009, 2010-2019 όσο και συνολικά (2000-2019). Η συμμόρφωση με τα στοιχεία CONSORT πάνω από 75% θεσπίστηκε ως όριο, καθώς αναφέρεται ως όριο σε προηγούμενες μελέτες, μιας και αποτελεί μέτρο αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς των μελετών [3, 8, 28]. Η συμπλήρωση των στοιχείων 3b (αλλαγές στις μεθόδους), 6b (αλλαγές στις εκβάσεις των δοκιμών), 7b (ενδιάμεσες αναλύσεις και οδηγίες διακοπής) και 14b (λόγοι που η δοκιμή τερματίστηκε ή διακόπηκε) δεν ήταν εφαρμόσιμη στις περισσότερες μελέτες. Το στοιχείο 17b (παρουσίαση απόλυτων και σχετικών μεγεθών επίδρασης για τις διχότομες εκβάσεις), επίσης δεν αναφερόταν στην πλειονότητα των μελετών για το ηπατονεφρικό σύνδρομο, καθώς ως καταληκτικά σημεία χρησιμοποιούνταν συνεχείς μεταβλητές (π.χ. τιμή κρεατινίνης). Ακόμα, από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν, μόνο το 21,43% (3/14) ήταν τυφλοποιημένες, γεγονός που αντανάκλαται και στην ελλιπή αναφορά των στοιχείων 11a (ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων) και 11b (περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων). Η σύγκριση της συμμόρφωσης με το CONSORT >75%, μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων που προαναφέρθηκαν, πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή του Fisher's exact test για πίνακα 2X2.

Επίσης υπολογίστηκε, όπως έχει ήδη αναφερθεί, για κάθε στοιχείο το ποσοστό αναφοράς από τα υπό αξιολόγηση άρθρα. Ακολούθως, έγινε καταγραφή του αριθμού των στοιχείων που αναφέρονται σε >75% των άρθρων (συνολικά και κατά τις 2 χρονικές περιόδους), έτσι ώστε να εκτιμηθεί ποια στοιχεία ήταν επαρκώς αναφερόμενα. Η σύγκριση μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων έγινε με το Fisher's exact test για πίνακα 2X2. Για να αξιολογηθεί η πιθανή βελτίωση κάθε στοιχείου της

δήλωσης CONSORT ξεχωριστά ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, εφαρμόστηκε Fisher's exact test.

Επί του παρόντος, υπάρχουν 585 επιστημονικά περιοδικά που ενστερνίζονται τη δήλωση CONSORT, όπως αναφέρεται στην ιστοσελίδα του CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Τα άρθρα ομαδοποιήθηκαν σε δύο κατηγορίες: 1) άρθρα τα οποία δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά που επιδοκιμάζουν και ενστερνίζονται το CONSORT και θεωρούν απαιτούμενη την συμπλήρωση του προ της δημοσίευσης (endorsers) και 2) άρθρα τα οποία δεν θεωρούν προαπαιτούμενη την συμπλήρωση της δήλωσης CONSORT (non-endorsers). Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της συμμόρφωσης των άρθρων με την δήλωση CONSORT, ανάλογα με την δημοσίευση τους σε περιοδικό που αποδέχεται το CONSORT (endorsers) και περιοδικά που δεν το αποδέχονται (non-endorsers), με την εφαρμογή της μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann Whitney U. Επιπροσθέτως, συγκρίθηκε η αναφορά κάθε στοιχείου της δήλωσης CONSORT των υπό αξιολόγηση άρθρων σύμφωνα με την δημοσίευσή τους σε περιοδικά, τα οποία ενστερνίζονται την δήλωση CONSORT (endorsers) και περιοδικά τα οποία δεν ενστερνίζονται την συμπλήρωση της δήλωσης CONSORT (non-endorsers), με την εφαρμογή της δοκιμασίας Fisher's exact test. Πληροφορίες για την αποδοχή ή μη της δήλωσης CONSORT από τα περιοδικά που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, αντλήθηκαν από την ιστοσελίδα <http://www.consort-statement.org>.

Ακολούθως εκτιμήθηκε εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναφορά των στοιχείων της δήλωσης CONSORT ανάμεσα σε περιοδικά με μεγαλύτερη απήχηση σε σύγκριση με περιοδικά χαμηλότερης απήχησης. Έναν αποδεκτό δείκτη, και τον πιο διαδεδομένο, της απήχησης των επιστημονικών περιοδικών αποτελεί ο IF (Impact Factor) [29]. Ωστόσο, πληθώρα εναλλακτικών δεικτών απήχησης των επιστημονικών περιοδικών αναφέρεται στην βιβλιογραφία και η εφαρμογή τους χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας και της απήχησης των επιστημονικών περιοδικών [30, 31, 32]. Στην παρούσα εργασία έγινε χρήση του SJR (Scimago Journal Rank), ο οποίος είναι διαθέσιμος στο κοινό, και υπολογίζεται αντλώντας πληροφορίες από την βάση δεδομένων της Scopus [33]. Κατά την παρούσα αναζήτηση συμπεριλήφθηκαν άρθρα τα οποία δημοσιεύτηκαν σε δέκα επιστημονικά περιοδικά, πέντε εκ των οποίων δεν διέθεταν IF. Για την ορθότερη αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τη δήλωση CONSORT σε σχέση με την απήχηση των περιοδικών που τα υπό μελέτη άρθρα δημοσιεύτηκαν, κρίθηκε αναγκαία η χρήση ενός εναλλακτικού δείκτη απήχησης, όπως ο SJR. Τα άρθρα συγκρίθηκαν με βάση τη δημοσίευσή τους σε περιοδικό με $SJR < 5$ και $SJR \geq 5$. Η επιλογή του 5 ως όριο επιλέχθηκε αυθαίρετα.

Τα άρθρα λοιπόν ομαδοποιήθηκαν ως εξής:

Ομάδα $SJR < 5$: άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά με $SJR < 5$

Ομάδα $SJR \geq 5$: άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά με $SJR \geq 5$

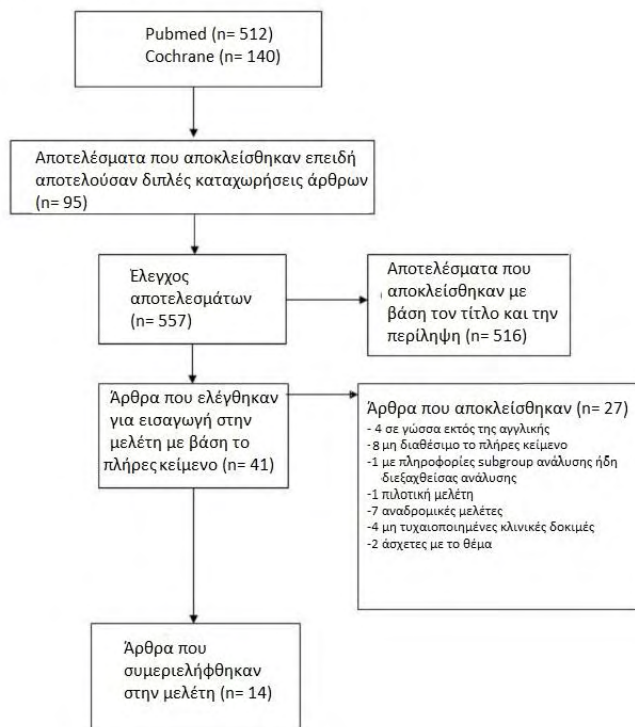
Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της συμμόρφωσης των άρθρων με τη δήλωση CONSORT ανάμεσα στις δύο ομάδες με την εφαρμογή μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann Whitney U. Ακολούθως εκτιμήθηκε εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναφορά των στοιχείων της δήλωσης CONSORT ανάμεσα στις δύο ομάδες με την εφαρμογή Fisher's exact test.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις των δεδομένων περατώθηκαν από τον συγγραφέα με την χρήση του πακέτου IBM SPSS v.25. Σε όλες τις αναλύσεις θεωρήθηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $p < 0,05$.

Α. Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση στην βάση δεδομένων της Pubmed και στο Central Registry of Controlled Trials της Cochrane Library προέκυψαν 557 μοναδικές καταχωρήσεις άρθρων, από τις οποίες οι 516 αποκλείστηκαν με βάση τον τίτλο και την περίληψη. Από τα 41 άρθρα που αξιολογήθηκαν με βάση το πλήρες κείμενο, τα 27 αποκλείστηκαν για συγκεκριμένους λόγους (διάγραμμα 1). Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 14 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Πίνακας 3), που περιλάμβαναν αγγειοδραστικούς παράγοντες για την θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, όπως αυτά ορίστηκαν.

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής



Από το σύνολο των 14 μελετών, οι 4 (28,6%) δημοσιεύτηκαν την χρονική περίοδο 2000-2009 και οι 10 (71,4%) την χρονική περίοδο 2010-2019. Όλες οι μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με τις 3 (21,4%) να είναι τυφλοποιημένες. Τα άρθρα δημοσιεύτηκαν σε δέκα διαφορετικά επιστημονικά περιοδικά, πέντε από τα οποία ενστερνίζονταν την δήλωση CONSORT (Πίνακας 5). Οι 13 μελέτες (92,9%) περιλάμβαναν στο ένα θεραπευτικό τους σκέλος τερλιπρεσσίνη, συγκρινόμενη με νοραδρεναλίνη (4 μελέτες), οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη (1 μελέτη), ντοπαμίνη (2 μελέτες), τερλιπρεσσίνη με διαφορετική δοσολογία χορήγησης (1 μελέτη) ή αγωγή έκπτυξης όγκου (αλβουμίνη, φυσιολογικός ορός- 5 μελέτες). Σε μία μελέτη (7,1%) συγκρίθηκε νοραδρεναλίνη με οκτρεοτίδη και μιδοδρίνη.

Αρχικά υπολογίστηκε η συμμόρφωση με την δήλωση CONSORT (CONSORT compliance) για καθεμία από τις μελέτες (Πίνακας 3). Η μέση συμμόρφωση ήταν 61,84% (34,21%-76,32%). Από το σύνολο των κλινικών μελετών, μόνο 2 (14,3%) παρουσίασαν συμμόρφωση με την δήλωση CONSORT > 75% (CONSORT compliance > 75%). Και οι δύο μελέτες δημοσιεύτηκαν την περίοδο 2010-2019, διαμορφώνοντας το εξής αποτέλεσμα:

- 0 (0%) μελέτες δημοσιευμένες την περίοδο 2000-2009 με CONSORT compliance > 75%
- 2 (20%) μελέτες δημοσιευμένες την περίοδο 2010-2019 με CONSORT compliance > 75%

Παρατηρείται μία αύξηση της αναφοράς πάνω > 75% των στοιχείων στα υπό αξιολόγηση άρθρα, μετά την αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT το 2010, ωστόσο μη στατιστικά σημαντική ($p=1,000$).

Πίνακας 3. Συμμόρφωση (%) των 14 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με την δήλωση CONSORT και απόλυτος αριθμός των στοιχείων που αναφέρονται σε κάθε μελέτη

Studies	Items reported	CONSORT compliance (%)
Arora 2018	25	65,79
Boyer 2016	29	76,32
Cavallin 2015	26	68,42
Cavallin 2016	25	65,79
Goyal 2016	22	57,89
Matin-LLahi 2008	28	73,68
Neri 2008	21	55,26
Saif 2018	22	57,89
Sanyal 2008	28	73,68
Silawat 2011	13	34,21
Singh 2012	24	63,16
Solanki 2003	16	42,11
Srivastava 2015	29	76,32
Tavakolli 2012	21	55,26

Κατά την χρονική περίοδο 2000-2019, 19 στοιχεία (50%) της δήλωσης CONSORT αναφέρθηκαν σε > 75% των άρθρων, ενώ οι σχετικοί αριθμοί στις δύο υπό μελέτη περιόδους ήταν 15 στοιχεία (39,5%) την περίοδο 2000-2009 και 20 στοιχεία (52,6%) την περίοδο 2010-2019 (Πίνακας 4). Παρατηρείται μία αύξηση της αναφοράς των στοιχείων της δήλωσης CONSORT, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,357$). Τα στοιχεία 6b (οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα

από την έναρξη της δοκιμής), 9 (μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής), 11a (ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων), 11b (περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων), 17b (παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης, για διχότομες εκβάσεις) δεν αναφέρθηκαν σε κανένα από τα υπό μελέτη άρθρα. Επιπροσθέτως, κανένα από τα στοιχεία της δήλωσης CONSORT, όταν αυτά συγκρίθηκαν με βάση την περίοδο δημοσίευσης των άρθρων, δεν φάνηκε να βελτιώνει την αναφορά του (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ποσοστά αναφοράς των 38 στοιχείων της δήλωσης CONSORT σε ένα σύνολο 14 RCTs με βάση την ημερομηνία δημοσίευσης

Στοιχεία δήλωσης CONSORT	Συνολικά (n=14)	2000- 2009 (n=4)	2010- 2019 (n=10)	p-value
Τίτλος/ Περίληψη				
1a	0,71	0,75	0,70	1,000
1b	0,71	1	0,60	0,251
Εισαγωγή				
2a	1	1	1	-
2b	1	1	1	-
Μέθοδοι				
3a	0,79	1	0,70	0,505
3b	0,07	0	0,10	1,000
4a	1	1	1	-
4b	0,93	1	0,90	1,000
5	0,93	1	0,90	1,000
6a	0,71	0,50	0,80	0,520
6b	0	0	0	-
7a	0,71	0,50	0,80	0,520
7b	0,14	0,25	0,10	0,505
8a	1	1	1	-
8b	0,57	0,50	0,60	1,000
9	0	0	0	-
10	0,07	0	0,10	1,000
11a	0	0	0	-
11b	0	0	0	-
12a	1	1	1	-
12b	0,71	0,75	0,70	1,000
Αποτελέσματα				
13	0,57	0,25	0,70	0,245
13a	1	1	1	-
13b	0,79	0,75	0,80	1,000
14a	0,93	1	0,90	1,000
14b	0,07	0	0,10	1,000
15	0,93	1	0,90	1,000
16	1	1	1	-
17a	1	1	1	-
17b	0	0	0	-
18	0,79	0,75	0,80	1,000
19	0,86	1	0,80	1,000
Συζήτηση				
20	0,86	0,75	0,90	0,505
21	0,79	0,75	0,80	1,000
22	0,79	0,75	0,80	1,000

Λοιπές Πληροφορίες				
23	0,64	0,50	0,70	0,580
24	0,07	0	0,10	1,000
25	0,36	0,50	0,50	0,580

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα υπό μελέτη άρθρα δημοσιεύτηκαν σε δέκα διαφορετικά επιστημονικά περιοδικά, πέντε από τα οποία ενστερνίζονταν την δήλωση CONSORT κατά την συγγραφή της παρούσας εργασίας (Πίνακας 5). Από το σύνολο των άρθρων, τα 9 (64,3%) δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά τα οποία ενστερνίζονταν την δήλωση CONSORT και εμφάνισαν διάμεση συμμόρφωση με το CONSORT ίση με 65,79%. Τα εναπομείναντα 5 άρθρα (35,7%), δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά τα οποία δεν ενστερνίζονταν την δήλωση CONSORT με διάμεση συμμόρφωση ίση με 57,89%. Παρατηρείται μία αύξηση της συμμόρφωσης των άρθρων που δημοσιεύονται σε περιοδικά που ενστερνίζονται την δήλωση, η οποία όμως είναι μη στατιστικά σημαντική ($p=0,254$)

Πίνακας 5. Περιοδικά στα οποία δημοσιεύτηκαν οι RCTs

Studies	Journal	Endorser
Arora 2018	Hepatology	Yes
Boyer 2016	Gastroenterology	Yes
Cavallin 2015	Hepatology	Yes
Cavallin 2016	Hepatology	Yes
Goyal 2016	The Journal of Association of Physicians of India	No
Matin-LLahi 2008	Gastroenterology	Yes
Neri 2008	Digestive Diseases and Sciences	Yes
Saif 2018	Indian Journal of gastroenterology	No
Sanyal 2008	Gastroenterology	Yes
Silawat 2011	World Applied Sciences Journal	No
Singh 2012	Journal of Hepatology	Yes
Solanki 2003	Journal of Gastroenterology and Hepatology	Yes
Srivastava 2015	Journal of clinical and experimental hepatology	No
Tavakolli 2012	International Journal of Preventive Medicine	No

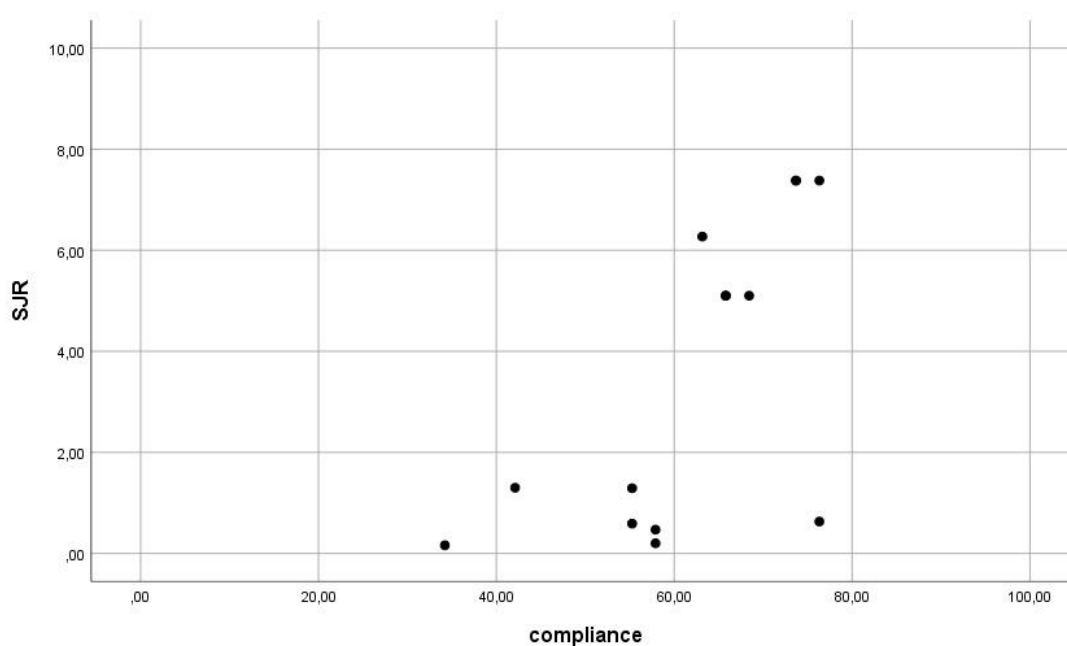
Κατά την αξιολόγηση κάθε στοιχείου της δήλωσης CONSORT ξεχωριστά, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναφορά τους από άρθρα που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά που αποδέχονται ή όχι το CONSORT (Πίνακας 6). Παρατηρείται όμως μία τάση για βελτίωση της αναφοράς του στοιχείου 8b (τύπος τυχαιοποίησης), το οποίο αναφέρεται σε 1 άρθρο (20%) δημοσιευμένο σε non-endorsers περιοδικό και σε 7 άρθρα (78%) δημοσιευμένα σε endorsers περιοδικά ($p=0,091$).

Πίνακας 6. Ποσοστά αναφοράς των 38 στοιχείων σε ένα σύνολο 14 RCTs με βάση την δημοσίευσή τους σε περιοδικά που αποδέχονται ή όχι το CONSORT

Στοιχεία δήλωσης CONSORT	Endorsers (n=9)	Non-endorsers (n=5)	p-value
Τίτλος/ Περίληψη			
1a	0,67	0,80	1,000
1b	0,67	0,80	1,000
Εισαγωγή			
2a	1	1	-
2b	1	1	-
Μέθοδοι			
3a	0,89	0,60	0,505
3b	0,11	0	1,000
4a	1	1	-
4b	0,89	1	1,000
5	1	0,80	0,357
6a	0,78	0,60	0,580
6b	0	0	-
7a	0,78	0,60	0,580
7b	0,22	0	0,505
8a	1	1	-
8b	0,78	0,20	0,091
9	0	0	-
10	0	0,20	0,357
11a	0	0	-
11b	0	0	-
12a	1	1	-
12b	0,78	0,60	0,580
Αποτελέσματα			
13	0,86	0,60	1,000
13a	1	1	-
13b	0,78	0,80	1,000
14a	1	0,80	0,357
14b	0,11	0	1,000
15	1	0,80	0,357
16	1	1	-
17a	1	1	-
17b	0	0	-
18	0,89	0,60	0,505
19	1	0,60	0,110
Συζήτηση			
20	0,89	0,80	1,000
21	0,89	0,60	0,505
22	0,89	0,60	0,505
Λοιπές Πληροφορίες			
23	0,67	0,60	1,000
24	0,12	0	1,000
25	0,33	0,40	1,000

Από το σύνολο των 14 άρθρων, τα 7 (50%) δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με δείκτη SJR < 5 και τα υπόλοιπα 7 (50%) σε περιοδικά με δείκτη SJR ≥ 5 (Διάγραμμα 2). Η διάμεση συμμόρφωση με την δήλωση CONSORT των άρθρων που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με SJR < 5 ήταν 55,26%, ενώ αυτή των άρθρων που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με SJR ≥ 5 υπολογίστηκε σε 68,42%. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,021).

Διάγραμμα 2. Διάγραμμα διασποράς του δείκτη SJR των περιοδικών στα οποία δημοσιεύτηκαν τα άρθρα και της συμμόρφωσης με την δήλωση CONSORT



Κατά την αξιολόγηση κάθε στοιχείου της δήλωσης CONSORT ξεχωριστά, η σύγκριση μεταξύ των στοιχείων που αναφέρθηκαν σε άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά με SJR < 5 έναντι SJR ≥ 5, οδήγησε σε στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 7). Εξάιρεση αποτελεί το στοιχείο 8b (τύπος τυχαιοποίησης), το οποίο αναφέρεται στο σύνολο των δημοσιευμένων σε περιοδικά με SJR ≥ 5 άρθρων (100%) και μόνο σε 1 άρθρο (14,3%) δημοσιευμένο σε περιοδικό με SJR < 5 (p=0,005). Επιπροσθέτως, μια τάση βελτίωσης της αναφοράς του στοιχείου 6a (προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων εκβάσεων) παρατηρείται σε περιοδικά μεγαλύτερης απήχησης (p= 0,070).

Πίνακας 7. Ποσοστά αναφοράς των 38 στοιχείων σε ένα σύνολο 14 RCTs με βάση το SJR των περιοδικών που δημοσιεύτηκαν

Στοιχεία δήλωσης CONSORT	SJR ≥ 5 (n=7)	SJR < 5 (n=7)	p-value
Τίτλος/ Περίληψη			
1a	0,71	0,71	1,000
1b	0,57	0,86	0,559
Εισαγωγή			

2a	1	1	-
2b	1	1	-
Μέθοδοι			
3a	0,86	0,71	1,000
3b	0,14	0	1,000
4a	1	1	-
4b	0,86	1	1,000
5	1	0,86	1,000
6a	1	0,43	0,070
6b	0	0	-
7a	1	0,43	0,070
7b	0,29	0	0,462
8a	1	1	-
8b	1	0,14	0,005
9	0	0	-
10	0	0,14	1,000
11a	0	0	-
11b	0	0	-
12a	1	1	-
12b	0,86	0,57	0,559
Αποτελέσματα			
13	0,71	0,43	0,592
13a	1	1	-
13b	0,86	0,71	1,000
14a	1	0,86	1,000
14b	0,14	0	1,000
15	1	0,86	1,000
16	1	1	-
17a	1	1	-
17b	0	0	-
18	1	0,57	0,192
19	1	0,71	0,462
Συζήτηση			
20	1	0,71	0,462
21	1	0,57	0,192
22	1	0,57	0,192
Λοιπές Πληροφορίες			
23	0,86	0,43	0,266
24	0,14	0	1,000
25	0,43	0,29	1,000

Ε. Συμπέρασμα

Η παρούσα εργασία καταδεικνύει ότι η συμμόρφωση και εναρμόνιση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, που αφορούν την χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων στο ηπατονεφρικό σύνδρομο, με τη δήλωση CONSORT, παραμένει μη ικανοποιητική. Μόνο 19 από τα 38 στοιχεία (50%) της δήλωσης CONSORT

αναφέρθηκαν σε > 75 % των άρθρων την περίοδο 2000-2019. Παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της αναφοράς των στοιχείων ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους, η οποία όμως ήταν μη στατιστικά σημαντική. Πέντε από τα στοιχεία της δήλωσης CONSORT δεν αναφέρθηκαν σε κάποια από τις μελέτες (6b: αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής, 9: μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής, 11a: ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων, 11b: περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων, 17b: παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης, για διχότομες εκβάσεις). Τα στοιχεία 6b, 11a, 11b και 17b δεν ήταν εφαρμόσιμα κατά την αξιολόγηση των άρθρων. Ιδιαίτερα για τα στοιχεία 11a και 11b, πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο 3 (21,4%) μελέτες ήταν τυφλοποιημένες, οι οποίες όμως δεν ανέφεραν την μεθοδολογία τυφλοποίησης που ακολούθησαν. Μη εφαρμόσιμα στην πλειονότητα των άρθρων, ήταν επίσης και τα στοιχεία 7b (όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών διακοπής) και 14b (γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διακόπηκε). Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε χαμηλό ή μηδενικό ποσοστό αναφοράς στοιχείων, τα οποία περιέχουν σημαντικές πληροφορίες για την διαδικασία της τυχαιοποίησης (στοιχείο 9: μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής- 0%, στοιχείο 10: εκτέλεση της τυχαιοποίησης- 7%). Η ανακριβής ή ανεπαρκής αναφορά της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε κατά την διαδικασία της τυχαιοποίησης, αποτελεί σημαντική παράμετρο κατά την αξιολόγηση μιας μελέτης, αφού συνδέεται με, εσφαλμένα, μεγαλύτερη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος [34]. Αντιθέτως, ιδιαίτερα ενθαρρυντικό είναι ότι 14 από τα 38 στοιχεία (36,8%) αναφέρονται σε όλες ή τουλάχιστον στην πλειονότητα των μελετών, που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Το στοιχείο 5 (λεπτομερής αναφορά των παρεμβάσεων σε κάθε ομάδα) αναφέρθηκε στο 93% των μελετών, ενώ στοιχεία μείζονος σημασίας, όπως το 8a (μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής), το 12a (στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων) και το 16 (ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμμετείχαν σε κάθε ανάλυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 100%.

Ακόμα, μόνο 2 μελέτες (14,3%) ανέφεραν >75% των στοιχείων της δήλωσης CONSORT. Η μέση συμμόρφωση των μελετών με το CONSORT την περίοδο 2000-2019 υπολογίστηκε σε 61,84%, ποσοστό ιδιαίτερα χαμηλό. Ωστόσο, παρόμοια ποσοστά εναρμόνισης με το CONSORT έχουν παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές κατά την αξιολόγηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, σε διάφορα ιατρικά πεδία [28, 35, 36]. Επιπροσθέτως, αν και παρατηρήθηκε βελτίωση της εναρμόνισης με την πάροδο των ετών, αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική, υποδηλώνοντας πτωχή συμμόρφωση των συγγραφέων με τη δήλωση CONSORT κατά την αναφορά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Επί του παρόντος 585 περιοδικά ενστερνίζονται την δήλωση CONSORT. Πέντε από τα δέκα περιοδικά, στα οποία δημοσιεύτηκαν οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία, ενστερνίζονταν την δήλωση CONSORT. Τα άρθρα που δημοσιεύτηκαν στα συγκεκριμένα περιοδικά είχαν

μεγαλύτερη διάμεση συμμόρφωση με το CONSORT σε σχέση με τα άρθρα που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά που δεν ενστερνίζονται την δήλωση CONSORT (65,79% έναντι 57,89%), παρότι η διαφορά αυτή δεν άγγιξε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Στην παρούσα εργασία, ωστόσο, αξιολογήθηκε η κατάσταση αποδοχής της δήλωσης CONSORT από τα περιοδικά, κατά την περίοδο συγγραφής της μελέτης. Δεν καταγράφηκε η ημερομηνία κατά την οποία κάθε περιοδικό άρχισε να ενστερνίζεται το CONSORT. Επομένως, είναι πιθανό άρθρα να έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά, πριν την αποδοχή του CONSORT από τα τελευταία, και στην παρούσα μελέτη να έχουν ταξινομηθεί ως endorsers, μειώνοντας έτσι την επίδραση της κατάστασης αποδοχής του CONSORT στην συμμόρφωση με αυτό. Η βελτίωση της ποιότητας αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, που δημοσιεύονται σε περιοδικά που υιοθετούν το CONSORT, έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία. Ο Plint κ.α. εξέτασαν εάν η υιοθέτηση της δήλωσης CONSORT από τα ιατρικά περιοδικά σχετίζεται με την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και κατέληξαν ότι η αποδοχή του CONSORT σχετίζεται με βελτίωση της αναφοράς των ΤΚΔ [37]. Ανάλογα αποτελέσματα παρουσίασαν και ο Turner κ.α. σε μια συστηματική ανασκόπηση που διεξήγαγαν το 2012 [16].

Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι σε περιοδικά με μεγαλύτερο δείκτη απήχησης, δημοσιεύτηκαν άρθρα με υψηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης με τη δήλωση CONSORT (SJR \geq 5: 68,42% έναντι SJR $<$ 5: 55,26%), αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ($p=0,021$). Το εύρημα αυτό, το οποίο έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες, ίσως αντανάκλα το γεγονός ότι περιοδικά με μεγαλύτερη απήχηση στην επιστημονική κοινότητα, προσελκύουν και καλύτερης ποιότητας μελέτες ή θέτουν αυστηρότερα όρια για την αποδοχή ή μη ενός άρθρου.

Η παρούσα μελέτη έχει μερικούς περιορισμούς. Αρχικά, τόσο η αναζήτηση της βιβλιογραφίας, όσο και η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των άρθρων με βάση την δήλωση CONSORT, διενεργήθηκε από ένα άτομο, τον συγγραφέα, καθιστώντας την διαδικασία επιρρεπή στην υποκειμενική κρίση του γράφοντος. Η ανεύρεση της αναφοράς κάθε στοιχείου της δήλωσης CONSORT στα υπό μελέτη άρθρα ήταν σε αρκετές περιπτώσεις ασαφής ή ανακριβής. Για την διαχείριση του συγκεκριμένου προβλήματος, χρησιμοποιήθηκε το «CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials» [6], ως οδηγός για την αξιολόγηση κάθε στοιχείου. Επιπροσθέτως, για την αξιολόγηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη το 2010 δήλωση CONSORT, ασχέτως της ημερομηνίας δημοσίευσης των άρθρων.

Η αξιολόγηση των άρθρων πραγματοποιήθηκε με την δήλωση CONSORT, η οποία αποτελεί εργαλείο καθοδήγησης προς τους συγγραφείς για την ορθή και επαρκή αναφορά των μελετών, και όχι αξιολόγησης της ποιότητας σχεδιασμού τους [6]. Ωστόσο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μέθοδος αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς των μελετών [3, 8, 16, 28, 35]. Η ποιοτική αναφορά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών είναι απαραίτητη για την ορθή εξαγωγή συμπερασμάτων, αφού τα

δεδομένα για την διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων ή μετα-αναλύσεων αντλούνται κυρίως από τις δημοσιευμένες ΤΚΔ [38, 39].

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ανωτέρω, η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι η ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τους αγγειοδραστικούς παράγοντες στο ηπατονεφρικό σύνδρομο ήταν πτωχή. Στοιχεία της δήλωσης CONSORT, που αφορούσαν την αναφορά της μεθοδολογίας των άρθρων, ήταν ελλιπή ή μη εφαρμόσιμα στην πλειονότητα των μελετών. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί μία από τις σοβαρότερες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές των κίρρωτικών ασθενών. Η θεραπεία του αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Ο σχεδιασμός και διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για την αποτελεσματική θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι αναγκαία. Υπό το πρίσμα των ανωτέρω, η βελτίωση της αναφοράς των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών θα βοηθήσει την επιστημονική κοινότητα να εξάγει ασφαλή και ορθά συμπεράσματα για την αντιμετώπιση ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο.

Στ. Αναφορές

Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση (14)
1. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, Jain P, Sarin SK. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. <i>Hepatology</i> . 2018 Aug 3. doi: 10.1002/hep.30208.
2. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K ⁸ , Pappas SC; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. <i>Gastroenterology</i> . 2016 Jun;150(7):1579-1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026.
3. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, Salinas F, Di Giacomo A ⁰ , Ridola L, Fornasiere E, Caraceni P, Morando F, Piano S, Gatta A, Angeli P; Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. <i>Hepatology</i> . 2015 Aug;62(2):567-74. doi: 10.1002/hep.27709
4. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. <i>Hepatology</i> . 2016 Mar;63(3):983-92. doi: 10.1002/hep.28396.
5. Goyal O, Sidhu SS, Sehgal N, Puri S. Noradrenaline is as Effective as Terlipressin in Hepatorenal Syndrome Type 1: A Prospective, Randomized Trial. <i>J Assoc Physicians India</i> . 2016 Sep;64(9):30-35.
6. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. <i>Gastroenterology</i> . 2008 May;134(5):1352-9. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.024
7. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. <i>Dig Dis Sci</i> . 2008 Mar;53(3):830-5
8. Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. <i>Indian J Gastroenterol</i> . 2018 Sep;37(5):424-429. doi: 10.1007/s12664-018-0876-3.
9. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. <i>Gastroenterology</i> . 2008 May;134(5):1360-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.014.

10.	Silawat FN, Shaikh MK, Lohana RK, Devrajani BR, Shah SZA, Ansari A. Efficacy of terlipressin and albumin in the treatment of hepatorenal syndrome. <i>World Applied Sciences Journal</i> 2011;12:1946–50.
11.	Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. <i>J Hepatol.</i> 2012 Jun;56(6):1293-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.012.
12.	Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2003 Feb;18(2):152-6.
13.	Srivastava S, Shalimar, Vishnubhatla S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. <i>J Clin Exp Hepatol.</i> 2015 Dec;5(4):276-85. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.003
14.	Tavakkoli H, Yazdanpanah K, Mansourian M. Noradrenalin versus the combination of midodrine and octreotide in patients with hepatorenal syndrome: randomized clinical trial. <i>Int J Prev Med</i> 2012; 3: 764–9.

1. Jones DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard. *Lancet* 2015; 385: 1502-3.
2. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* 1996;276(8):637-9.
3. Kober, T., Trelle, S., Engert, A., Reporting of randomized controlled trials in Hodgkin lymphoma in biomedical journals. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98:620–625.
4. Altman DG. Randomisation. *BMJ* 1991;302:1481-2
5. Schulz KF¹, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet.* 2002;359(9305):515-9.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869
7. Chalmers I. Current Controlled Trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000;1(1):3-8
8. Rikos D, Dardiotis E, Tsigoulis G, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM. Reporting quality of randomized-controlled trials in multiple sclerosis from 2000 to 2015, based on CONSORT statement. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:135–139.
9. Jüni P, Altman D & Egger M., Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323(7303):42–46
10. Huwiler-Möntener K, Jóni P, Junker C & Egger M, Quality of Reporting of Randomized Trials as a Measure of Methodologic Quality. *JAMA* 2002; 287(21):2801-2804
11. Pfeifer M.P., Snodgrass G.L., The continued use of retracted, invalid scientific literature. *J. Am. Med. Assoc* 1990; 263:1420–1423.
12. Olkin, I. Meta-analysis: reconciling the results of independent studies. *Stat. Med.* 1995;14:457–472.
13. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA.* 1994 Dec 28;272(24):1926-31. Erratum in *JAMA* 1995 Mar 8;273(10):776.
14. Call for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):894-5

15. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1191-4.
16. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D.. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 11, Mr000030.
17. Moreau R, Lebre C. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003 ; 37:233-243
18. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis a consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut* 2007;56:1310–1318.
19. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019; pii: S0168-8278(19)30410-6.
20. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *Journal of Hepatology* 2012;56:810–8.
21. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105:229–36.
22. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 1):S93–S103
23. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
24. Gifford FJ¹, Morling JR², Fallowfield JA³. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenalsyndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):593-603.
25. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D.. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*.2010; 8, 18
26. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md.)* 1996;23:164–76.
27. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–7.
28. Rikos D, Dardiotis E, Aloizou AM, Siokas V, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM. Reporting Quality of Randomized Controlled Trials in Restless Legs Syndrome Based on the CONSORT Statement. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Jun 18;9.
29. Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. *JAMA* 2006;295(1):90e3.
30. Falagas, M. E., Kouranos, V. D., Arencibia-Jorge, R., & Karageorgopoulos, D. E. (2008). Comparison of SCImago journal rank indicator with journal impact factor. *The FASEB Journal*, 22(8), 2623–2628.
31. Leydesdorff, L. (2009). How are new citation-based journal indicators adding to the bibliometric toolbox? *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, 60(7), 1327–1336.
32. Yuen J. Comparison of Impact Factor, Eigenfactor Metrics, and SCImago Journal Rank Indicator and h-index for Neurosurgical and Spinal Surgical Journals. *World Neurosurg*. 2018;119:e328-e337.
33. Gonzalez-Pereira B., Guerrero-Bote VP., Moya-Anegón F. A new approach to the metric of journals' scientific prestige: The SJR indicator *Journal of Informetrics* 2010;4: 379–391
34. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol* 2007;36(4):847–857

35. Liampas I, Chlinos A, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Assessment of the reporting quality of RCTs for novel oral anticoagulants in venous thromboembolic disease based on the CONSORT statement. *J Thromb Thrombolysis* 2019
36. Stevanovic A, Schmitz S, Rossaint R, Schürholz T, Coburn M. CONSORT item reporting quality in the top ten ranked journals of critical care medicine in 2011: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128061
37. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury L. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Medical Journal of Australia* 2006;185:263–7.
38. Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jüni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk E, Gluud C, Gluud L, Ioannidis J, Schulz K, Beynon R, Welton N, Wood L, Moher D, Deeks J, Sterne J. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health TechnolAssess*. 2012;16(35):1-82.
39. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352(9128):609-13.