



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ COVID-19 ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ
STROBE**

**ASSESSMENT OF REPORTING QUALITY OF OBSERVATIONAL
STUDIES FOR TREATMENT OF COVID-19 USING THE STROBE
STATEMENT**

Θωμαΐτσα Ι. Νίκα

Παιδίατρος

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Χρυσούλα Δοξάνη

Ηλίας Ζιντζαράς

Ιωάννης Στεφανίδης

Λάρισα

2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT.....	2
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ	5
α) Αναζήτηση μελετών παρατήρησης	5
Επιλεξιμότητα μελετών	6
β) Αξιολόγηση των μελετών.....	7
Συνολική Βαθμολογία άρθρου (compliance score)	7
Συμμόρφωση ανά αντικείμενο-στοιχείο.....	8
Impact factor περιοδικού	8
γ) Στατιστική ανάλυση	8
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	9
Βαθμολογία των μελετών παρατήρησης.....	10
Συμμόρφωση ανά item	13
Συσχέτιση compliance score των μελετών παρατήρησης και IF των περιοδικών ..	17
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	19
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	21

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η επείγουσα ανάγκη για την αντιμετώπιση της COVID-19 οδήγησε στην άμεση και γρήγορη δημοσίευση πλήθους μελετών παρατήρησης σχετικών με τη χρησιμοποίηση ήδη γνωστών φαρμάκων, όπως τα κορτικοστεροειδή και η αζιθρομυκίνη. Το γεγονός αυτό εγείρει ερωτήματα ως προς την ποιότητα με την οποία περιγράφονται οι δημοσιευμένες μελέτες.

Στόχοι: Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση, βάσει του εργαλείου STROBE, των μελετών παρατήρησης, που έχουν δημοσιευτεί από την αρχή της πανδημίας έως σήμερα, και που διαπραγματεύονται τη χρησιμοποίηση των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στην αντιμετώπιση της COVID-19.

Μέθοδοι: Αναζητήθηκαν στο Pubmed οι δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης με θέμα τη θεραπευτική χρήση των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στην COVID-19, από τον 12^ο/2019 έως τον 1^ο/2022. Οι μελέτες βαθμολογήθηκαν με βάση το ποσοστό συμμόρφωσής τους στο εργαλείο STROBE. Για το κάθε ένα στοιχείο του STROBE υπολογίστηκε το ποσοστό των άρθρων που ικανοποιούσε τις οδηγίες του. Καταγράφηκαν τα Impact Factors (IF) των περιοδικών όπου δημοσιεύτηκαν οι συγκεκριμένες μελέτες. Οι μελέτες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες βάσει της διαμέσου του IF (υψηλό IF vs χαμηλό IF) και συγκρίθηκαν οι μέσες τιμές της βαθμολογίας τους.

Αποτελέσματα: Είκοσι τέσσερις μελέτες παρατήρησης αξιολογήθηκαν. Το μέσο ποσοστό συμμόρφωσης στο εργαλείο STROBE ήταν 80,71% (SD: 9,096%). Ο υπολογισμός του δείγματος και τα συστηματικά λάθη (bias) αναφέρθηκαν ικανοποιητικά μόνο σε 2 (8%) και 5 (21%) μελέτες, αντίστοιχα. Η μέση διαφορά των ποσοστών συμμόρφωσης των μελετών που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά υψηλού IF και αυτών που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά χαμηλού IF ήταν μη σημαντική στατιστικά ($p=0,06$).

Συμπέρασμα: Οι μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη θεραπευτική χρήση των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στην COVID-19, ανεξάρτητα από το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύτηκαν, έχουν αρκετά περιθώρια βελτίωσης ως προς την ποιότητα αναφοράς τους.

Λέξεις-Κλειδιά: COVID-19, κορτικοστεροειδή, αζιθρομυκίνη, STROBE, μελέτες-παρατήρησης, ποιότητα αναφοράς

ABSTRACT

Introduction: The urgent need to address COVID-19 has led to the immediate and rapid publication of many observational studies regarding the use of known drugs, such as corticosteroids and azithromycin. This raises concerns about the reporting quality of the published studies.

Aim: Assessment of reporting quality of observational studies, which evaluated the use of corticosteroids or/and azithromycin in COVID-19 and were published during the current COVID-19 pandemic. The quality assessment was performed using the STROBE statement.

Methods: A systematic literature search in the Medline database was conducted. All observational studies on the use of corticosteroids or/and azithromycin in COVID-19 were extracted, from December 2019 until January 2022. The compliance score of each publication was estimated using the STROBE checklist. The numbers of sufficient reports for each single item and sub-item of the STROBE checklist were reported. The journals' impact factor (IF) was recorded. Two groups of studies were generated based on IF's median (high IF group vs low IF group) and their median compliance scores were compared.

Results: Twenty-four observational studies were analysed. The mean compliance score was 80.71% (SD: 9.096%). Item 9 (bias) and item 10 (study size) of the STROBE checklist were sufficiently reported in only 2/24 (8%) and 5/24 (21%) publications. Mean compliance score did not differ statistically significantly between studies published in high IF journals and studies published in low IF journals ($p=0.06$).

Conclusion: Observational studies on therapeutic use of corticosteroids or/and azithromycin in COVID-19, regardless the journal's IF, have a median adherence to the STROBE criteria. Reporting quality should be improved.

Key words: COVID-19, corticosteroids, azithromycin, STROBE, observational studies, reporting quality

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), ένας νέος κορωνοϊός που αναφέρθηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2019 στην επαρχία Wuhan της Κίνας, είναι υπεύθυνος για την πανδημία που ταλανίζει ολόκληρο τον κόσμο από τις 12 Μαρτίου 2020 μέχρι σήμερα (1).

Η λοίμωξη που προκαλεί, η COVID-19 (coronavirus disease -19), εμφανίζεται συνήθως με συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα και παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικής εικόνας, από ασυμπτωματική, ήπια έως πολύ σοβαρή με εκδήλωση ARDS, στοιχίζοντας τη ζωή σε χιλιάδες ανθρώπους παγκοσμίως.

Η έκταση της πανδημίας ανέδειξε την ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας σε πρώτη προτεραιότητα παγκοσμίως. Η αρχική απουσία αποτελεσματικής θεραπείας ή εμβολίου οδήγησε στη δοκιμαστική χρήση ήδη γνωστών φαρμάκων, όπως τα κορτικοστεροειδή και η αζιθρομυκίνη (2,3).

Τα κορτικοστεροειδή, παρά την ανοσοκατασταλτική δράση τους, χρησιμοποιούνται σε διάφορες βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις, ειδικά στις πιο σοβαρές, προκειμένου να ρυθμίσουν την υπερβολική ενεργοποίηση και αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία είναι υπεύθυνη για βλάβες στους ιστούς (4). Γι' αυτό το λόγο, χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς σε σοβαρές περιπτώσεις Sars-Cov-2 λοίμωξης από την αρχή της πανδημίας (5).

Η αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό της κατηγορίας των μακρολιδών, χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις COVID-19 εξαιτίας της *in vitro* δράσης της έναντι άλλων ιών, όπως ο ιός της γρίπης Α (6,7), αλλά και της γνωστής δυνητικής ανοσοτροποποιητικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της σε άλλες αναπνευστικές παθήσεις (8,9).

Η επείγουσα ανάγκη αντιμετώπισης της πανδημίας οδήγησε στην πρωτόγνωρα γρήγορη δημοσίευση πλήθους μελετών προκειμένου να γνωστοποιηθούν στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα τα αποτελέσματα των διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων της νόσου.

Οι μελέτες παρατήρησης (observational studies) χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική έρευνα. Περίπου το 90% των ερευνητικών άρθρων (research papers) που δημοσιεύονται σε κλινικά επιστημονικά περιοδικά (clinical specialty journals) είναι μελέτες παρατήρησης (10). Όμως, συχνά οι μελέτες αυτές δεν περιγράφονται με ικανοποιητική ποιότητα, με αποτέλεσμα να είναι δυσχερής η αξιολόγηση τόσο της ισχύος και των αδυναμιών της μελέτης όσο και της γενίκευσης των αποτελεσμάτων της (11,12).

Το STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) statement είναι ένα εργαλείο που βοηθά στη βελτίωση του τρόπου με τον οποίο παρουσιάζονται στα δημοσιευμένα άρθρα οι μελέτες παρατήρησης. Αποτελείται από μια λίστα (checklist) 22 αντικειμένων-στοιχείων (items), τα οποία σχετίζονται με όλες τις ενότητες που απαρτίζουν ένα επιστημονικό άρθρο: τίτλο, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση. Το κάθε ένα από αυτά παρέχει κατευθυντήριες συστάσεις για τις πληροφορίες που θα έπρεπε να περιλαμβάνονται στη δημοσιευμένη μελέτη. Συνεπώς, το STROBE statement βοηθά τους συγγραφείς να βελτιώσουν τον τρόπο παρουσίασης της μελέτης παρατήρησης και τους κριτές, τους εκδότες και τους αναγνώστες να ερμηνεύσουν και να αξιολογήσουν τη μελέτη (10).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση, με βάση το STROBE statement, των μελετών παρατήρησης που δημοσιεύτηκαν αναφορικά με τη χρήση των κορτικοστεροειδών και της αζιθρομυκίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της COVID-19.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα μελέτη:

α) αναζητήθηκαν οι μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη θεραπευτική χρήση των κορτικοστεροειδών και της αζιθρομυκίνης στην COVID-19

β) υπολογίστηκε το ποσοστό συμμόρφωσης της κάθε μελέτης στο σύνολο της λίστας ελέγχου του STROBE (compliance score),

γ) υπολογίστηκε το ποσοστό συμμόρφωσης που είχε το κάθε ένα item της λίστας ελέγχου στο σύνολο των μελετών.

Επιπλέον, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του compliance score των μελετών και του IF των περιοδικών στα οποία δημοσιεύτηκαν.

α) Αναζήτηση μελετών παρατήρησης

Για την ανεύρεση των μελετών παρατήρησης που αφορούν τη χρήση των κορτικοστεροειδών και της αζιθρομυκίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με COVID-19, έγινε σύνθετη (advanced) αναζήτηση στη βάση PubMed ως εξής:

```
(covid-19[Title/Abstract] OR sars[Title/Abstract]) AND (corticosteroid[Title/Abstract] OR corticosteroids[Title/Abstract] OR steroid[Title/Abstract] OR steroids[Title/Abstract] OR glucocorticosteroid[Title/Abstract] OR glucocorticosteroids[Title/Abstract] OR methylprednisolone[Title/Abstract] OR prednisolone[Title/Abstract] OR prednisone[Title/Abstract] OR dexamethasone[Title/Abstract] OR methasone[Title/Abstract])
```

```
(covid-19[Title/Abstract] OR sars[Title/Abstract]) AND (azithromycin[Title/Abstract])
```

Η αναζήτηση περιορίστηκε χρησιμοποιώντας τα φίλτρα: «Observational study», «Full text», «English», «Humans».

Επιλεξιμότητα μελετών

Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των αξιολογούμενων μελετών φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα (πίν.1).

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλεξιμότητας μελετών	
Κριτήρια ένταξης (inclusion criteria)	Κριτήρια αποκλεισμού (exclusion criteria)
1. μελέτες παρατήρησης (observational studies)	1. γράμματα στον εκδότη (Letter to editor)
2. τουλάχιστον ένας στόχος της μελέτης να είναι: α) η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στην COVID-19 ή β) η εκτίμηση της επίδρασης των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στην πορεία-έκβαση της COVID-19	2. σύντομη επικοινωνία (short communication)/research note/brief report
	3. απλές περιγραφικές μελέτες (descriptive studies) που δεν διερευνούν τη σχέση θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή/και αζιθρομυκίνη με την κλινική έκβαση
	4. απλές περιγραφικές μελέτες που κάνουν μόνο μια απλή comparative analysis
	5. μελέτες με στόχο τη διερεύνηση των παρενεργειών των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης
	6. μελέτες που συνέκριναν 2 ή περισσότερα θεραπευτικά σχήματα αποτελούμενα από συνδυασμούς άνω των 2 φαρμάκων

β) Αξιολόγηση των μελετών

Οι μελέτες παρατήρησης αξιολογήθηκαν με τη χρήση του STROBE statement για τις μελέτες κοόρτης (cohort studies), δείκτου-μάρτυρος (case-control studies) και συγχρονικές (cross-sectional studies).

Το STROBE statement αποτελείται από μια λίστα ελέγχου (checklist) 22 αντικειμένων-στοιχείων (items). Κάθε στοιχείο παρέχει κατευθυντήριες συστάσεις για τις πληροφορίες που θα έπρεπε να περιλαμβάνονται στις επιμέρους ενότητες (δηλ. τίτλο, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση) που απαρτίζουν μια δημοσιευμένη μελέτη παρατήρησης. Ορισμένα από τα στοιχεία (items) αποτελούνται από επιμέρους 2 έως 5 υπο-στοιχεία (sub-items), που υποδηλώνονται με τα γράμματα α έως ε. Τα στοιχεία με τα υπο-στοιχεία τους είναι στο σύνολο 34.

Το STROBE: Explanation and Elaboration, ένα επεξηγηματικό άρθρο με παραδείγματα σωστής καταγραφής και αναφοράς των μελετών παρατήρησης, χρησιμοποιήθηκε επικουρικά για την κατανόηση και την καλύτερη εφαρμογή της λίστας ελέγχου (checklist) στην κριτική αξιολόγηση των επιλεγμένων μελετών παρατήρησης (10).

Συνολική Βαθμολογία άρθρου (compliance score)

Κάθε ένα επιλεγμένο άρθρο μελετήθηκε και βαθμολογήθηκε με βάση κάθε στοιχείο και υπο-στοιχείο της λίστας ελέγχου του STROBE ως εξής: εάν το άρθρο ανταποκρινόταν πλήρως ή μερικώς στην περιγραφή του στοιχείου βαθμολογήθηκε με «1». Εάν δεν ανταποκρινόταν καθόλου στην περιγραφή του στοιχείου βαθμολογήθηκε με «0». Εάν ανταποκρινόταν στην περιγραφή του στοιχείου, αλλά σε διαφορετικό τμήμα του άρθρου (π.χ. στα αποτελέσματα, ενώ το στοιχείο αναφέρεται στις μεθόδους), βαθμολογήθηκε με «0». Εάν το στοιχείο της λίστας δεν είχε εφαρμογή στο περιεχόμενο του άρθρου, χαρακτηρίστηκε ως «μη εφαρμόσιμο-Not Applicable» ή «μη σχετικό-Not Relevant» και δεν λήφθηκε υπόψη στην συνολική βαθμολογία του άρθρου.

Η συνολική βαθμολογία του άρθρου εκφράστηκε ως ποσοστό συμμόρφωσης στις συστάσεις του STROBE (compliance score). Δηλαδή, ως το εκατοστιαίο ποσοστό των στοιχείων που αναφέρθηκαν πλήρως ή μερικώς:

$$\frac{\text{αριθμός στοιχείων που περιγράφονται μερικώς ή πλήρως στη μελέτη}}{\text{συνολικός αριθμός στοιχείων που θα μπορούσαν ιδανικά να περιγράφονται στη μελέτη}} \%$$

Επομένως, το compliance score μπορεί να διακυμανθεί μεταξύ των τιμών 0/34 (0%) έως 34/34 (100%).

Συμμόρφωση ανά αντικείμενο-στοιχείο

Για το κάθε ένα στοιχείο (item) της λίστας ελέγχου (checklist) του STROBE καταγράφηκε ο αριθμός των άρθρων στα οποία αυτό αναφέρθηκε και διευκρινίστηκε πλήρως ή μερικώς. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε το ποσοστό των μελετών οι οποίες ανταποκρίνονταν στο κάθε ένα item ξεχωριστά.

Impact factor περιοδικού

Το IF των περιοδικών στα οποία δημοσιεύτηκαν οι υπό αξιολόγηση μελέτες παρατήρησης καταγράφηκε. Η αναζήτησή του έγινε στη λίστα IF2021: List of Journals by Clarivate Analytics (JCR), που περιλαμβάνει το Impact Factor των επιστημονικών περιοδικών για το 2021, υπολογισμένο βάσει στοιχείων των 2 προηγούμενων ετών (2020 και 2019). Η διάμεσος του IF χρησιμοποιήθηκε για τον διαχωρισμό των μελετών σε 2 ομάδες. Την ομάδα που περιείχε μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά με υψηλό IF και την ομάδα με μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά με χαμηλό IF.

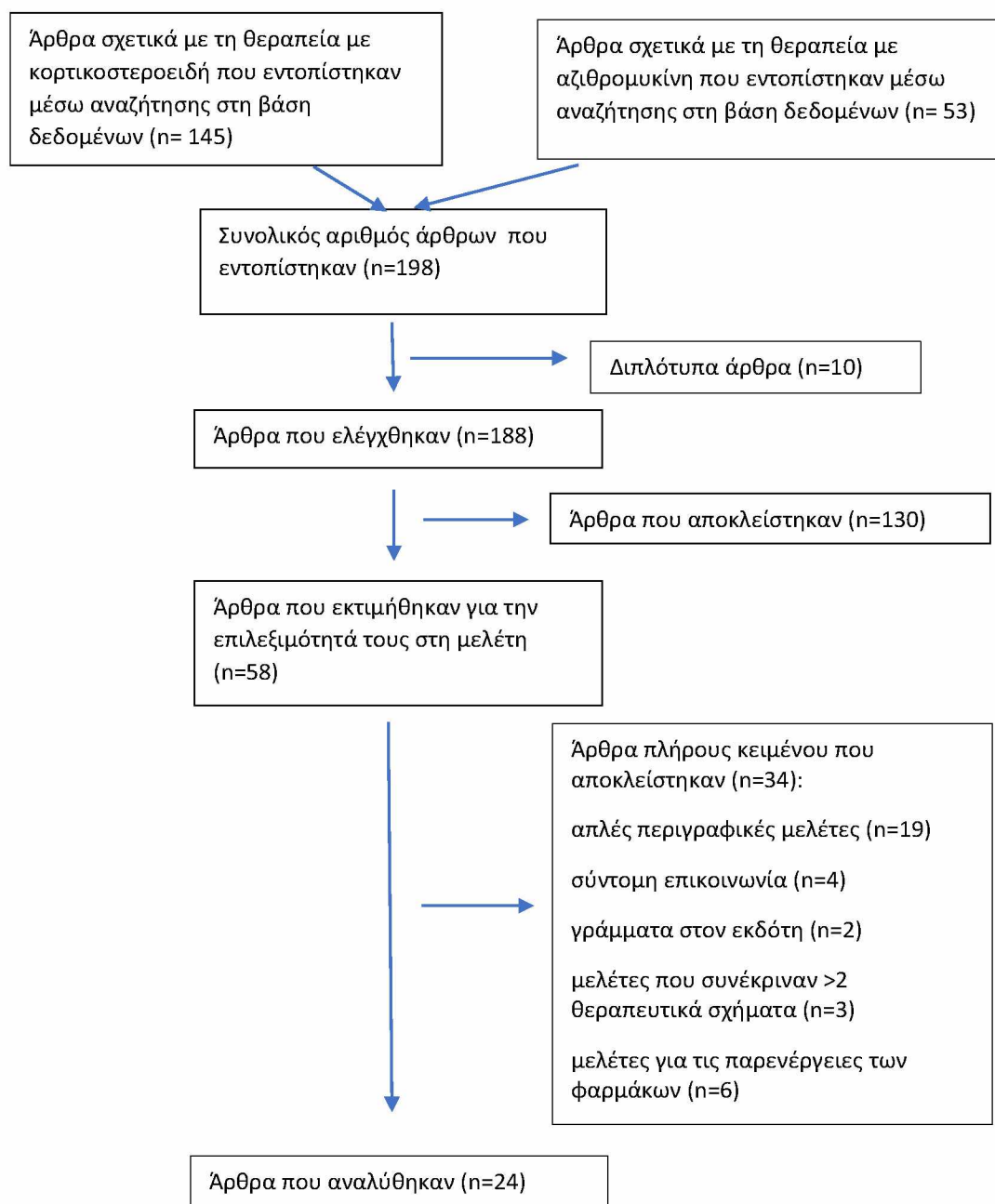
γ) Στατιστική ανάλυση

Για τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκε ο μέσος όρος και η διάμεσος. Για τη συσχέτιση μεταξύ του IF των περιοδικών και του ποσοστού συμμόρφωσης των μελετών παρατήρησης, το IF αντιμετωπίστηκε ως κατηγορική μεταβλητή, βάσει της διαμέσου του δείγματος. Το t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων τιμών. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS V26 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση στο Pubmed για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ανευρέθησαν 145 άρθρα. Από την αναζήτηση για τη θεραπεία με την αζιθρομυκίνη ανευρέθησαν 53 άρθρα. Τελικά, αξιολογήθηκαν 24 μελέτες παρατήρησης (εικ.1).



Εικ.1. Διάγραμμα ροής για την επιλογή των μελετών παρατήρησης

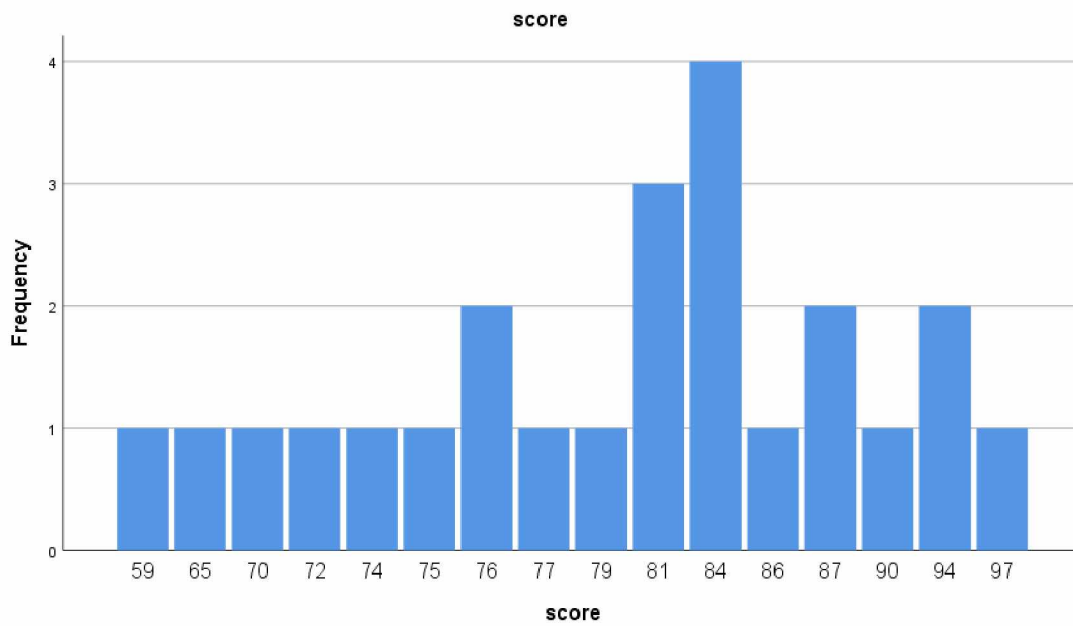
Βαθμολογία των μελετών παρατήρησης

Τα compliance score των μελετών παρατήρησης φαίνονται στον πίνακα 2 και στις εικόνες 2α και 2β.

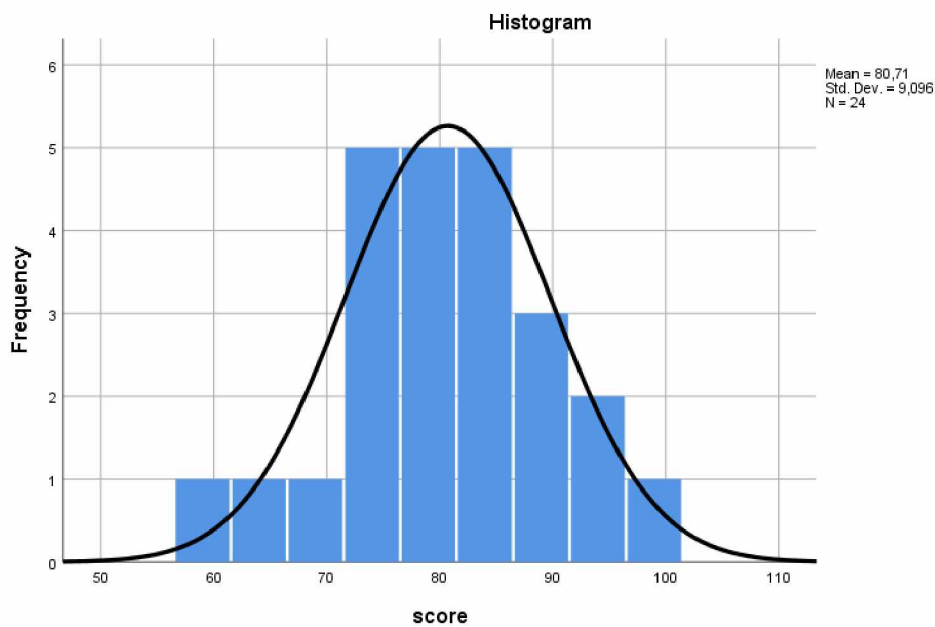
Ο μέσος όρος των compliance scores είναι 80,71 (SD: 9,096). Το χαμηλότερο score είναι 59% και το υψηλότερο 97%.

Πίνακας 2. Βαθμολογία των μελετών παρατήρησης				
Author/Article	Medical Journal	IF	Year	Compliance score (%)
Arshad et al (13)	International Journal of Infectious Diseases	3,623	2020	81
Rosenberg et al (14)	JAMA	56,272	2020	97
Mikulska et al (15)	PLoS One	3,240	2020	76
Zha et al (16)	the Medical Journal of Australia (MJA)	7,738	2020	65
Bartoletti et al (17)	Clinical Microbiology and Infection	8,067	2021	81
Rodriguez-Molinero et al (18)	Medicina Clinica	1,725	2021	84
Rodriguez-Molinero et al (19)	PLoS One	3,240	2020	87
Lauriola et al (20)	Clinical and Translational Science	4,689	2020	76
Saib et al (21)	PLoS One	3,240	2021	84
Million et al (22)	Reviews in Cardiovascular Medicine	2,930	2021	79
Liu et al (23)	Journal of Clinical Investigation	14,808	2020	84
Monreal et al (24)	European Journal of Clinical	3,267	2021	84

	Microbiology & Infectious Diseases			
Monedero et al (25)	Critical Care	9,097	2021	87
Bahl et al (26)	Internal and Emergency Medicine	3,397	2021	72
Kumar et al (27)	Journal of Medical Virology	2,327	2022	77
Fusina et al (28)	Clinical Pharmacology and Therapeutics	6,875	2021	90
Li et al (29)	Emerging Microbes & Infections	7,163	2020	75
Tran et al (30)	Clinical Microbiology and Infection	8,067	2021	94
Wu et al (31)	Critical Care	9,097	2020	86
Hoertel et al (32)	British Journal of Clinical Pharmacology	4,335	2021	94
Gallay et al (33)	Clinical Microbiology and Infection	8,067	2021	81
Olleros et al (34)	Plos One	3,240	2022	70
Ruiz-Irastorza et al (35)	Plos One	3,240	2020	74
Bozzi et al (36)	Clinical Immunology	3,969	2021	59



Εικ.2α. Συχνότητα των compliance scores στις μελέτες παρατήρησης



Εικ.2β. Ιστόγραμμα της συχνότητας των compliance scores στις μελέτες παρατήρησης

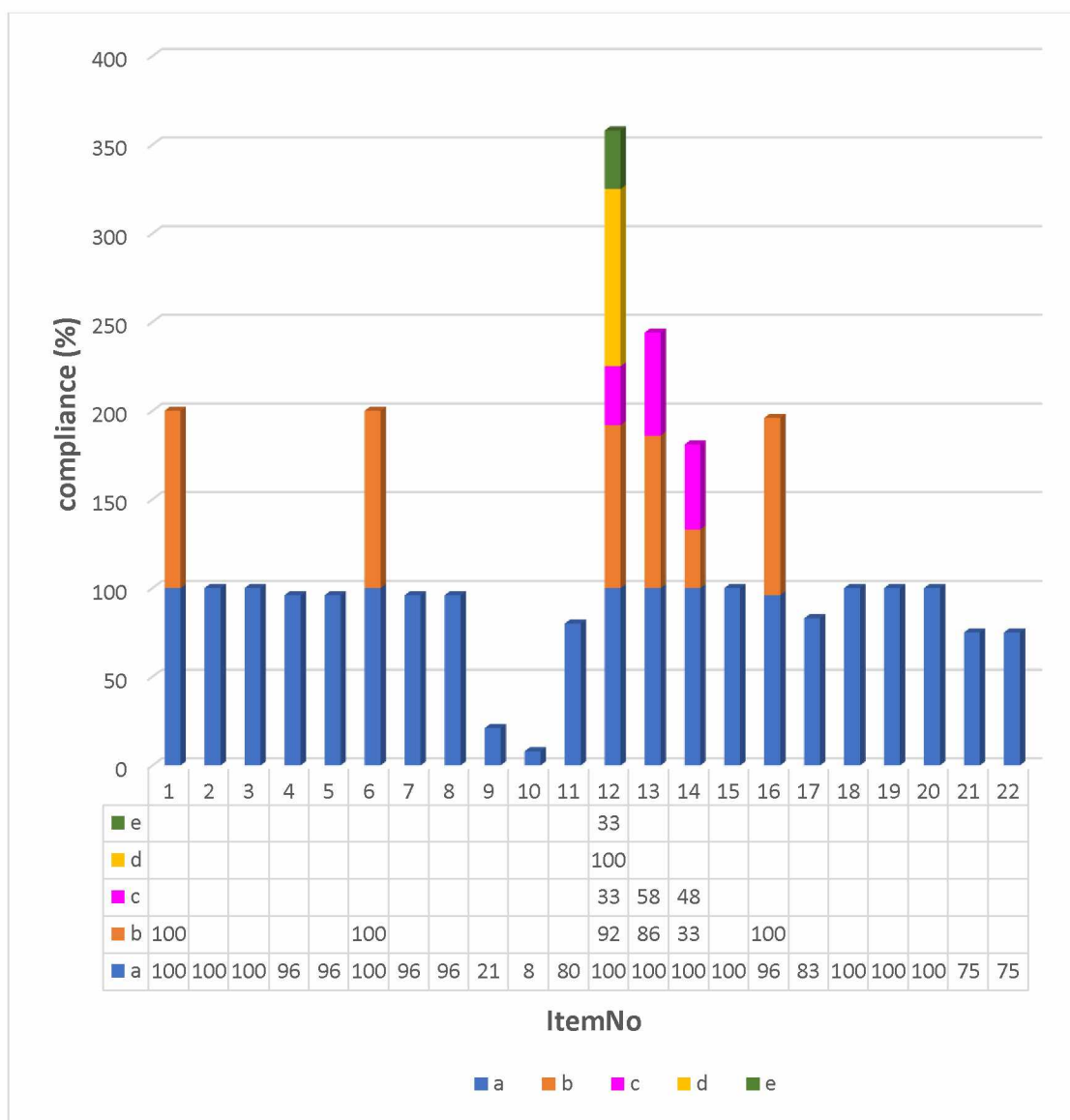
Συμμόρφωση ανά item

Το ποσοστό συμμόρφωσης για το κάθε ένα item του STROBE statement φαίνεται στον πίνακα 3 και στην εικόνα 3. Όλα τα άρθρα συμμορφώνονται πλήρως στις οδηγίες αναφορικά με τον τίτλο/περίληψη και την ενότητα της εισαγωγής. Τα χαμηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης εμφανίζονται στην ενότητα των μεθόδων και αφορούν το μέγεθος της μελέτης, item 10 (study size), και τα συστηματικά λάθη, item 9 (bias). Μόνο 2/24 (8%) μελέτες παρατήρησης αναφέρουν στις μεθόδους πώς υπολογίστηκε το μέγεθος του δείγματος και 5/24 (21%) περιγράφουν μεθόδους αποφυγής πιθανών συστηματικών λαθών.

Πίνακας 3. Ποσοστό συμμόρφωσης των μελετών παρατήρησης ανά item				
		Item No	Recommendation	Compliance (%)
Title and abstract		1a	Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	100
		1b	Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	100
Introduction	Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	100
	Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	100
Methods	Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	96
	Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	96
	Participants	6a	<i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	100
		6b	<i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	100

			<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
	Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	96
	Data sources/ measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	96
	Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	21
	Study size	10	Explain how the study size was arrived at	8
	Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	80
	Statistical methods	12a	Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	100
		12b	Describe any methods used to examine subgroups and interactions	92
		12c	Explain how missing data were addressed	33
		12d	<i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	100
		12e	Describe any sensitivity analyses	33
Results	Participants	13a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	100
		13b	Give reasons for non-participation at each stage	86
		13c	Consider use of a flow diagram	58
	Descriptive data	14a	Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	100

		14b	Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	33
		14c	<i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	48
	Outcome data	15	Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	100
	Main results	16a	Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	96
		16b	Report category boundaries when continuous variables were categorized	100
		16c	If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NR
	Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	83
Discussion	Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	100
	Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	100
	Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	100
	Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	75
	Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	75



Εικ.3. Ποσοστό συμμόρφωσης των μελετών παρατήρησης ανά item

Συσχέτιση compliance score των μελετών παρατήρησης και IF των περιοδικών

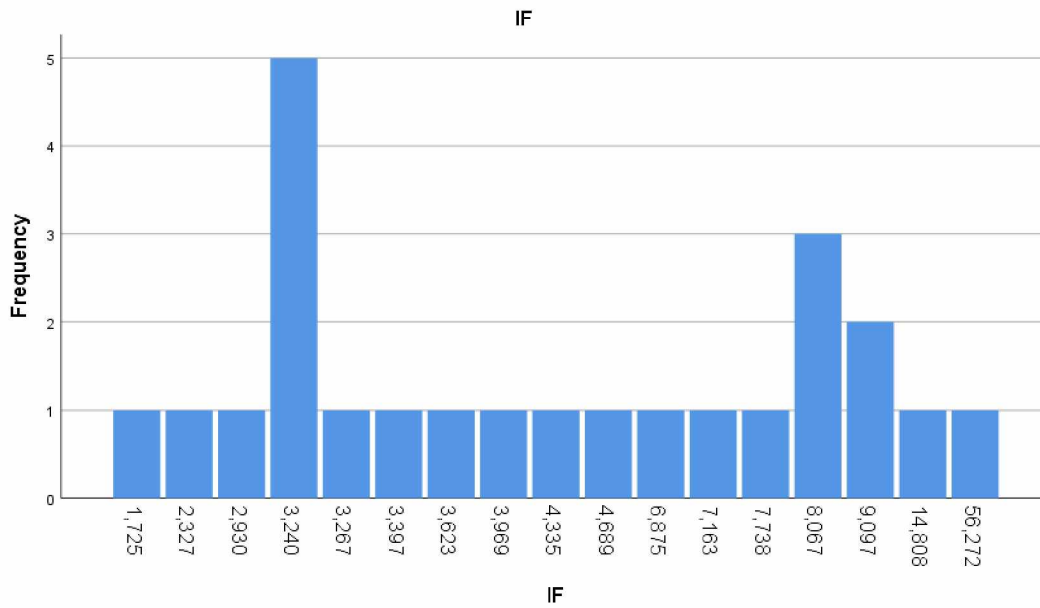
Η κατανομή των μελετών παρατήρησης με βάση το IF των περιοδικών όπου δημοσιεύτηκαν φαίνεται στην εικόνα 4.

Η διάμεσος του IF των περιοδικών είναι median=4,152 (IQR: 3,24-8,067). Με βάση το median, τα περιοδικά χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Αυτά με «χαμηλό IF» <4,152 και αυτά με «υψηλό IF» >4,152 (πιν.4).

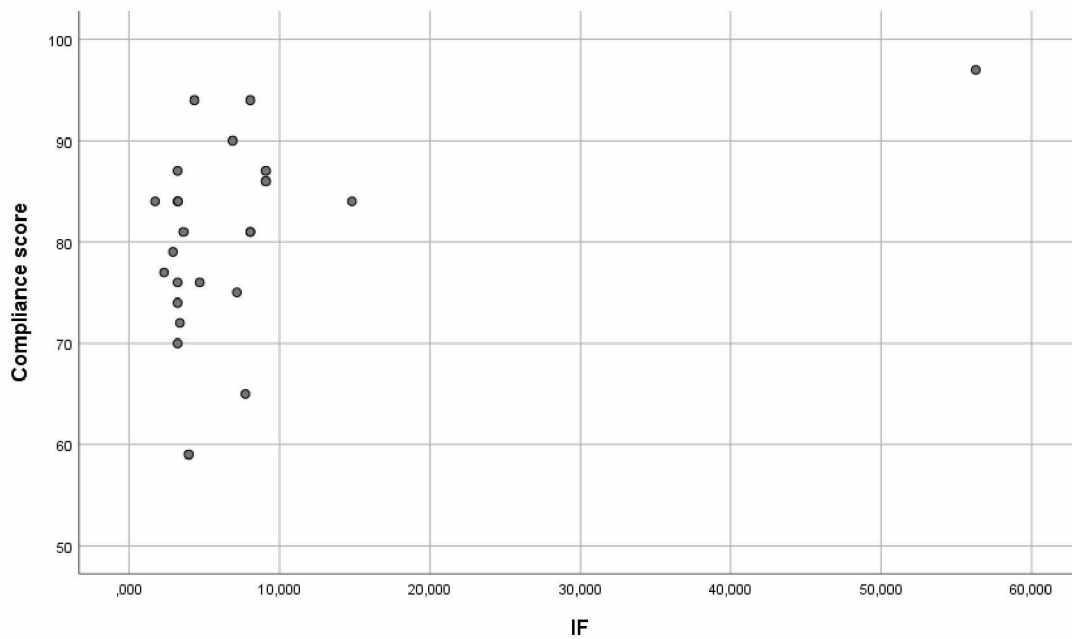
Πίνακας 4. Διαχωρισμός των μελετών με βάση τη διάμεσο του IF					
Μελέτες σε περιοδικά με χαμηλό IF (< 4,152)			Μελέτες σε περιοδικά με υψηλό IF (> 4,152)		
Μελέτη	IF	Compliance score (%)	Μελέτη	IF	Compliance score (%)
Arshad et al (13)	3,623	81	Rosenberg et al (14)	56,272	97
Mikulska et al (15)	3,240	76	Zha et al (16)	7,738	65
Rodriguez-Molinero et al (18)	1,725	84	Bartoletti et al (17)	8,067	81
Rodriguez-Molinero et al (19)	3,240	87	Lauriola et al (20)	4,689	76
Saib et al (21)	3,240	84	Liu et al (23)	14,808	84
Million et al (22)	2,930	79	Monedero et al (25)	9,097	87
Monreal et al (24)	3,267	84	Fusina et al (28)	6,875	90
Bahl et al (26)	3,397	72	Li et al (29)	7,163	75
Kumar et al (27)	2,327	77	Tran et al (30)	8,067	94
Olleros et al (34)	3,240	70	Wu et al (31)	9,097	86
Ruiz-Irastorza et al (35)	3,240	74	Hoertel et al (32)	4,335	94
Bozzi et al (36)	3,969	59	Gallay et al (33)	8,067	81
Mean compliance score		77,25, SD:7,829	Mean compliance score		84,17, SD:9,252

Υπάρχει μια ασθενής θετική γραμμική συσχέτιση ($r=0,427$, $p<0,05$) μεταξύ του compliance score των μελετών παρατήρησης και του IF των περιοδικών (εικ.5)

Η διαφορά των μέσων τιμών των compliance scores μεταξύ των 2 ομάδων του IF δεν είναι στατιστικά σημαντική (t-test: 6,917 [95%CI: (- 0,339) – 14,173], $p=0,06$).



Εικ.4. Συχνότητα των μελετών παρατήρησης με βάση το IF



Εικ.5. Συσχέτιση μεταξύ του compliance score των μελετών παρατήρησης και του IF των περιοδικών

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καμιά από τις 24 μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη χρησιμοποίηση των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της COVID-19 δεν παρουσίασε απόλυτη συμμόρφωση με τις οδηγίες του STROBE statement. Σε άλλες μελέτες, η συμμόρφωση στο STROBE statement αναφέρεται ως υποβέλτιστη παρά το γεγονός πως το STROBE έχει γίνει ευρέως αποδεκτό και συστήνεται από την International Committee of Medical Journal Editors (37–40). Σε μια συστηματική ανασκόπηση (41) το ποσοστό συμμόρφωσης στο STROBE checklist αναφέρεται 83%, παρόμοιο με της δικής μας μελέτης. Αντίθετα, οι Ziemann et al (42), πρόσφατα, ανέφεραν πως το ποσοστό συμμόρφωσης στο STROBE 147 μελετών παρατήρησης οι οποίες συνέκριναν θεραπείες για την COVID-19 είναι 45,6%, αρκετά χαμηλότερο από της δικής μας μελέτης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο διαφορετικό μέγεθος δείγματος αλλά και στο γεγονός πως η αξιολόγησή τους ήταν πιο αυστηρή σε σύγκριση με τη δική μας. Συγκεκριμένα, η μελέτη παρατήρησης θα έπρεπε να ανταποκρίνεται πλήρως και όχι μερικώς στις οδηγίες του κάθε item.

Η ποσοτικοποίηση ενός ποιοτικού εργαλείου, όπως είναι το STROBE, είναι δύσκολη και εξαρτάται από τον κριτή. Εξάλλου, το STROBE checklist δημιουργήθηκε για να βοηθήσει στη σωστή αναφορά μιας μελέτης παρατήρησης κατά την συγγραφή ενός άρθρου, όχι για να χρησιμοποιηθεί ως μέσο βαθμολογίας ή κατάταξης των μελετών με βάση την ποιότητα αναφοράς τους μετά τη δημοσίευση.

Αναφορικά με το ποσοστό συμμόρφωσης ανά item της λίστας ξεχωριστά, όπως και σε άλλες μελέτες (11,37,43) έτσι και στη δική μας αναδεικνύεται το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό των άρθρων που αναφέρονται επαρκώς στα bias και στις σχετικές στατιστικές μεθόδους. Το ίδιο αναφέρεται και στη μελέτη των Ziemann et al (42), όπου το ποσοστό συμμόρφωσης στο item 9 (bias) είναι εξαιρετικά χαμηλό, 1,4%. Επιπλέον, στην πλειοψηφία των μελετών παρατήρησης της εργασίας μας δεν αναφέρεται υπολογισμός του δείγματος. Αυτό ίσως να οφείλεται εν μέρει στην επείγουσα ανάγκη αντιμετώπισης της τρέχουσας πανδημίας.

Το IF των περιοδικών, αν και αρχικά φάνηκε να σχετίζεται ασθενώς με το compliance score των μελετών, δεν επηρεάζει την ποιότητα αναφοράς των μελετών παρατήρησης. Και άλλες έρευνες (44,45) έχουν δείξει πως δεν υπάρχει ισχυρή ή στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας αναφοράς των μελετών παρατήρησης και του IF του περιοδικού, όπως ενδεχομένως θα αναμένονταν δεδομένου ότι τα περιοδικά με υψηλό IF έχουν πιο αυστηρά κριτήρια επιλογής. Αντίθετα, οι Ziemann et al (42) ανέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του IF των περιοδικών και του ποσοστού συμμόρφωσης των δημοσιευμένων μελετών με το STROBE.

Στους περιορισμούς της μελέτης μας περιλαμβάνονται ο περιορισμός της αναζήτησης σε μια μόνο βιβλιογραφική βάση δεδομένων και το μικρό δείγμα των μελετών παρατήρησης.

Συμπερασματικά, οι μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη θεραπευτική χρήση των κορτικοστεροειδών ή/και της αζιθρομυκίνης στην COVID-19, ανεξάρτητα από το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύονται, έχουν αρκετά περιθώρια βελτίωσης ως προς τον τρόπο που παρουσιάζονται στα άρθρα. Η βελτίωση αυτή αφορά κυρίως τις ενότητες των μεθόδων και της στατιστικής ανάλυσης τα οποία είναι θεμελιώδους σημασίας για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους και της εφαρμογής τους στην κλινική πράξη.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Dec 12;323(18):1824–36.
3. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Apr;7(4):ofaa105.
4. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 26;168(10):1034–46.
5. Tobaigy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershman AA, Kamal MA, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infect Prev Pract*. 2020 Sep;2(3):100061.
6. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019 Oct;72(10):759–68.
7. Li C, Zu S, Deng Y-Q, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 16;AAC.00394-19.
8. Zhang Y, Dai J, Jian H, Lin J. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiol Immunol*. 2019 Sep;63(9):343–9.
9. Kawamura K, Ichikado K, Takaki M, Eguchi Y, Anan K, Suga M. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jun;51(6):918–24.
10. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007 Oct 16;4(10):e297.
11. Pocock SJ, Collier TJ, Dandreo KJ, de Stavola BL, Goldman MB, Kalish LA, et al. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *BMJ*. 2004 Oct 16;329(7471):883.

12. Tooth L, Ware R, Bain C, Purdie DM, Dobson A. Quality of reporting of observational longitudinal research. *Am J Epidemiol*. 2005 Feb 1;161(3):280–8.
13. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Aug;97:396–403.
14. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2493–502.
15. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237831.
16. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020 May;212(9):416–20.
17. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;27(1):105–11.
18. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Rodríguez Gullello EA, Collado Pérez I, et al. [Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study]. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan 8;156(1):7–12.
19. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Macho O, López GF, et al. Observational study of azithromycin in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238681.
20. Lauriola M, Pani A, Ippoliti G, Mortara A, Milighetti S, Mazen M, et al. Effect of Combination Therapy of Hydroxychloroquine and Azithromycin on Mortality in Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1071–6.
21. Saib A, Amara W, Wang P, Cattan S, Dellal A, Regaieg K, et al. Lack of efficacy of hydroxychloroquine and azithromycin in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252388.
22. Million M, Lagier J-C, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Tomei C, et al. Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Sep 24;22(3):1063–72.

23. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6417–28.
24. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021 Apr;40(4):761–9.
25. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2021 Jan 4;25(1):2.
26. Bahl A, Johnson S, Chen N-W. Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Intern Emerg Med*. 2021 Sep;16(6):1593–603.
27. Kumar G, Patel D, Herrera M, Jefferies D, Sakhuja A, Meersman M, et al. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients? *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):372–9.
28. Fusina F, Albani F, Granato E, Meloni A, Rozzini R, Sabatini T, et al. Effect of Corticosteroids on Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients Not Receiving Invasive Mechanical Ventilation. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1660–7.
29. Li Y, Zhou X, Li T, Chan S, Yu Y, Ai J-W, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1869–77.
30. Tran V-T, Mahévas M, Bani-Sadr F, Robineau O, Perpoint T, Perrodeau E, et al. Corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;27(4):603–10.
31. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2020 Nov 10;24(1):643.
32. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Neuraz A, Alvarado JM, et al. Dexamethasone use and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A multicentre retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Oct;87(10):3766–75.
33. Gallay L, Tran V-T, Perrodeau E, Vignier N, Mahevas M, Bisio F, et al. Fourteen-day survival among older adults with severe infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 treated with corticosteroid: a cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Aug;27(8):1145–50.

34. Lavilla Olleros C, Ausín García C, Bendala Estrada AD, Muñoz A, Wikman Jogersen PE, Fernández Cruz A, et al. Use of glucocorticoids megadoses in SARS-CoV-2 infection in a spanish registry: SEMI-COVID-19. *PloS One*. 2022;17(1):e0261711.
35. Ruiz-Irastorza G, Pijoan J-I, Bereciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PloS One*. 2020;15(9):e0239401.
36. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):561-566.e4.
37. Wiehn E, Ricci C, Alvarez-Perea A, Perkin MR, Jones CJ, Akdis C, et al. Adherence to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklist in articles published in EAACI Journals: A bibliographic study. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3581–8.
38. Cobo E, Cortés J, Ribera JM, Cardellach F, Selva-O'Callaghan A, Kostov B, et al. Effect of using reporting guidelines during peer review on quality of final manuscripts submitted to a biomedical journal: masked randomised trial. *BMJ*. 2011 Nov 22;343:d6783.
39. Bastuji-Garin S, Sbidian E, Gaudy-Marqueste C, Ferrat E, Roujeau J-C, Richard M-A, et al. Impact of STROBE statement publication on quality of observational study reporting: interrupted time series versus before-after analysis. *PloS One*. 2013;8(8):e64733.
40. Stevens A, Shamseer L, Weinstein E, Yazdi F, Turner L, Thielman J, et al. Relation of completeness of reporting of health research to journals' endorsement of reporting guidelines: systematic review. *BMJ*. 2014 Jun 25;348:g3804.
41. Rao A, Brück K, Methven S, Evans R, Stel VS, Jager KJ, et al. Quality of Reporting and Study Design of CKD Cohort Studies Assessing Mortality in the Elderly Before and After STROBE: A Systematic Review. *PloS One*. 2016;11(5):e0155078.
42. Ziemann S, Paetzolt I, Grüßer L, Coburn M, Rossaint R, Kowark A. Poor reporting quality of observational clinical studies comparing treatments of COVID-19 - a retrospective cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol*. 2022 Jan 20;22(1):23.
43. Pouwels KB, Widyakusuma NN, Groenwold RHH, Hak E. Quality of reporting of confounding remained suboptimal after the STROBE guideline. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:217–24.
44. Carneiro CFD, Queiroz VGS, Moulin TC, Carvalho CAM, Haas CB, Rayêe D, et al. Comparing quality of reporting between preprints and peer-reviewed articles in the biomedical literature. *Res Integr Peer Rev*. 2020 Dec 1;5(1):16.

45. Rahmani N, Salehi A, Molavi Vardanjani H, Marzban M, Behbood A. Using STROBE checklist to assess the reporting quality of observational studies affiliated with Shiraz University of Medical Sciences, and its correlates: a scientometric study from Iran. *Scientometrics*. 2020 Oct 1;122(2):989–1001.