



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφορών των Τυχαιοποιημένων
Κλινικών Δοκιμών για τη θεραπεία με Ανταγωνιστές Υποδοχέων
Λευκοτριενίων σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με άσθμα, μέσω της
δήλωσης CONSORT 2010»**

**“Assessment of reporting quality of Randomized Controlled Trials on
Leukotriene Receptor Antagonists therapy in adults and adolescents
with asthma, using the CONSORT 2010 statement”**

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

- 1. Καθηγητής Ι. Στεφανίδης (Επιβλέπων)**
- 2. Καθηγητής Ηλ. Ζιντζαράς**
- 3. Χρ. Δοξάνη**

ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ ΚΛΕΟΝΙΚΗ

ΛΑΡΙΣΑ

2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)	1
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
3. ΜΕΘΟΔΟΙ	
3.1. ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ – ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	3
3.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ – ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ	3
3.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	4
3.4. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	4
3.5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	5
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	5
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	13
6. ΑΝΑΦΟΡΕΣ	15

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ΤΚΔ αποτελούν το χρυσό κανόνα για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων που καθίσταται εφικτή, μόνο αν στην αναφορά τους περιγράφονται αναλυτικά και με ακρίβεια ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η ανάλυσή τους.

Στόχοι: Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε η ποιότητα αναφοράς των δημοσιευμένων ΤΚΔ για τη δράση των ανταγωνιστών υποδοχέων λευκοτριενίων σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με άσθμα, σύμφωνα με την αναθεωρημένη δήλωση CONSORT 2010.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των κατάλληλων ΤΚΔ, μέσω της PubMed. 71 ΤΚΔ αξιολογήθηκαν συνολικά, αλλά και ως προς το έτος δημοσίευσής, το σχεδιασμό και το διάγραμμα ροής.

Αποτελέσματα: Στο σύνολο των ΤΚΔ παρουσιάζονταν στην αναφορά τους η περίληψη (94%), το επιστημονικό υπόβαθρο (99%), οι ειδικοί στόχοι (96%), ο σχεδιασμός (83%), τα κριτήρια καταλληλότητας (94%), η περιγραφή των παρεμβάσεων (89%), οι σκοποί της μελέτης (80%), οι στατιστικές μέθοδοι (89%) και τα αποτελέσματα τους (87%). Στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συμμόρφωση, παρατηρήθηκε σε 8 στοιχεία του καταλόγου στις αναφορές των ΤΚΔ, που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2011-2017 και σε 13 στοιχεία στις αναφορές με διάγραμμα ροής συμμετεχόντων. Στις αναφορές των πολυκεντρικών ΤΚΔ παρουσιάστηκε σημαντική συμμόρφωση, κυρίως στα στοιχεία που αφορούν την τυφλοποίηση και την ροή των συμμετεχόντων.

Συμπεράσματα: Συμμόρφωση στη δήλωση CONSORT 2010 συνεπάγεται βελτίωση της ποιότητας των αναφορών των ΤΚΔ.

ABSTRACT

Introduction: RCTs are the golden standard for evaluating interventions. This evaluation is possible only if the design, the conduct, the analysis and the results of an RCT are fully and accurately described in the report.

Objectives: The purpose of this study was to assess the reporting quality of RCTs of LTRAs in adolescent and adult asthma patients, according to the revised CONSORT 2010 checklist.

Methods: Appropriate RCTs for this study, were selected through PubMed search. Eligible for this study were 71 RCTs. The reporting was evaluated overall and for the subgroups depending on the year of publication, the study design and the inclusion of participants' flow chart diagram in the report.

Results: Items 1b, 2a, 2b, 3a, 4b, 5, 6a, 12a and 17a of the CONSORT 2010 checklist were reported in more than 80% of RCTs. For the reports published after 2011, there was a statistically significant improvement in compliance with 8 items of the checklist. Reports including flow chart diagram are in significant compliance with 13 items of the checklist. Reports of multicenter RCTs are more compliant with the reporting of blinding and participants' flow.

Conclusions: Compliance with the CONSORT 2010 statement improves the reporting quality of RCTs.

Συντομογραφίες / Abbreviations:

- ΤΚΔ: Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή
- RCT: Randomized Controlled Trial
- LTRA: Leukotriene Receptor Antagonists
- CONSORT: CONSolidated Standards Of Reporting Trials

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (ΤΚΔ) αντιπροσωπεύουν το βασικό πεδίο έρευνας για τη βελτίωση της ποιότητας της υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών, καθώς και του ελέγχου του κόστους αυτής¹. Το μεγαλύτερο ποσοστό των δημοσιευμένων κλινικών μελετών προέρχεται από Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές, οι οποίες θεωρούνται και το πιο ισχυρό εργαλείο της σύγχρονης κλινικής έρευνας¹. Οι ΤΚΔ αποτελούν τον χρυσό κανόνα για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων, λόγω της δυνατότητάς τους να ελαχιστοποιούν ή ακόμη και να εξαλείφουν το σφάλμα². Μέσω της διαδικασίας τυχαιοποίησης των ασθενών στις ομάδες, διασφαλίζεται ότι όλοι οι παράγοντες, που είναι πιθανό να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, είναι όμοιοι κατά μέσο όρο μεταξύ των ομάδων. Κατά συνέπεια, τυχόν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων μπορούν να αποδοθούν στην παρέμβαση και όχι σε κάποιον άλλο παράγοντα.

Οι αναγνώστες πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν την ποιότητα μιας δημοσιευμένης ΤΚΔ, προκειμένου να αξιολογήσουν τα αποτελέσματα και τους περιορισμούς της. Ειδικότερα, οι πάροχοι υγειονομικής φροντίδας θα πρέπει να έχουν την δυνατότητα να αξιολογήσουν την εγκυρότητα των ΤΚΔ, στις οποίες στηρίζονται οι αποφάσεις τους για την επιλογή της κλινικής πρακτικής που θα εφαρμόσουν και των κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας που θα ακολουθήσουν^{3,4}. Η κριτική αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών είναι δυνατή μόνο εάν ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η ανάλυση των ΤΚΔ περιγράφονται αναλυτικά και με ακρίβεια στη δημοσίευσή τους. Η αναφορά των ΤΚΔ είναι συχνά ελλιπής, και μαζί με την έλλειψη διαφάνειας, παρατηρείται συνδυασμός προβλημάτων, που προκύπτουν από την ανεπαρκή μεθοδολογία⁶⁻¹⁴.

Προκειμένου να επιλυθούν όλα τα προβλήματα που προκύπτουν από την ελλιπή αναφορά των ΤΚΔ, να βελτιωθεί η καταγραφή τους και να είναι εφικτό από τους αναγνώστες να αξιολογήσουν μια ΤΚΔ, δημοσιεύτηκε το 1996 η δήλωση CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials). Η ελληνική εκδοχή της δήλωσης CONSORT είναι διαθέσιμη μέσω του συνδέσμου <http://www.consort-statement.org/downloads/translations>. Αποτελείται από έναν κατάλογο στοιχείων που προτείνεται να χρησιμοποιήσουν οι συγγραφείς για την καταγραφή μιας ΤΚΔ, καθώς και από ένα διάγραμμα για την τεκμηρίωση της ροής των συμμετεχόντων από μια δοκιμή². Η δήλωση CONSORT δεν προορίστηκε να χρησιμοποιηθεί ως όργανο ποιοτικής αξιολόγησης. Αντιθέτως, το περιεχόμενό της εστιάζει στα στοιχεία που σχετίζονται με την εσωτερική και εξωτερική εγκυρότητα των δοκιμών. Η τελευταία αναθεώρηση της δήλωσης CONSORT έγινε τον Μάρτιο του 2010 και αυτή η αναθεωρημένη έκδοση χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Η δήλωση CONSORT συνίσταται από τη Διεθνή Επιτροπή Ιατρικών Περιοδικών, το Συμβούλιο Επιστημονικών Συντακτών και την Παγκόσμια Ένωση Ιατρικών Συντακτών.

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι να αξιολογηθούν όλες οι δημοσιευμένες από το 2005 Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές με ομάδα ελέγχου με θέμα τη δράση των ανταγωνιστών υποδοχέων λευκοτριενίων σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με άσθμα, σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010.

Το άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος, που συνήθως χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, που περιλαμβάνει πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι οδηγούν σε επαναλαμβανόμενες κρίσεις περιορισμού των βρόγχων και σε δομικές αλλαγές αυτών. Χαρακτηρίζεται από ιστορικό αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως συριγμός, αίσθημα βάρους στο στήθος και βήχα, συμπτώματα που αυξομειώνονται στην πάροδο του χρόνου, καθώς επίσης και από μεταβλητή απόφραξη των αεραγωγών¹⁵.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων (LTRA) αναστέλλουν τη δράση των κυστεϊνιλικών λευκοτριενίων (LTC₄, LTD₄, LTE₄) δρώντας στους κυτταρικούς υποδοχείς αυτών των ουσιών. Τα λευκοτριένια απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα (μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα) και προκαλούν σύσπαση των αεροφόρων οδών, έκκριση βλέννας και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων είναι βοηθητικά φάρμακα κατά του βρογχικού άσθματος ιδιαίτερα ήπιας ή μέσης βαρύτητας¹⁶. Χρησιμοποιούνται για την βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος και βοηθούν στην πρόληψη των ασθματικών κρίσεων. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων που έχουν εκτενώς μελετηθεί είναι η μοντελουκάστη (montelukast), η πρανλουκάστη (pranlukast) και η ζαριφλουκάστη (zariflukast). Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του άσθματος συνιστούν τη χορήγησή τους ως συμπληρωματική θεραπεία σε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ICS) ή ως εναλλακτική μονοθεραπεία σε ασθενείς με ήπιο επίμονο άσθμα. Συνίσταται επίσης να χορηγούνται ως εναλλακτική λύση είτε της αύξησης της δόσης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (ICS) είτε της προσθήκης β2-αγωνιστή μακράς δράσης (LABA) στη θεραπεία με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές¹⁵.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1. ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ – ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η αναζήτηση στη βιβλιογραφία πραγματοποιήθηκε μέσω της μηχανής αναζήτησης PubMed στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και CENTRAL. Αρχικά, στο πεδίο αναζήτησης της PubMed χρησιμοποιήθηκε η φράση «leukotriene receptor antagonists AND asthma». Η αναζήτηση ολοκληρώθηκε με την προσθήκη των απαραίτητων φίλτρων σχετικά με τον τύπο του άρθρου, την ημερομηνία δημοσίευσης, τη γλώσσα γραφής και το ηλικιακό εύρος των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη.

3.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ – ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Κατάλληλες να συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη και να αξιολογηθούν, θεωρήθηκαν όλες οι ΤΚΔ με ομάδα ελέγχου, που έχουν δημοσιευθεί από το 2005 στην αγγλική γλώσσα και αφορούν στη δράση των ανταγωνιστών υποδοχέων λευκοτριενίων σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με άσθμα. Κατά συνέπεια, μελέτες των οποίων ο πληθυσμός συμπεριελάμβανε και παιδιά (ηλικία < 13 έτη) θεωρήθηκαν ακατάλληλες. Επίσης, ακατάλληλες θεωρήθηκαν και όλες οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας, φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής καθώς και οι

φαρμακογενετικές μελέτες. Τέλος, εξαιρέθηκαν της συγκεκριμένης μελέτης, όλες οι μελέτες με αποτελέσματα αναλύσεων προερχόμενα από δεδομένα υπομελέτης δημοσιευμένης ΤΚΔ, ή δεδομένα συνδυασμού περισσότερων δημοσιευμένων ΤΚΔ.

3.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Όλες οι ΤΚΔ που προέκυψαν από την παραπάνω αναζήτηση και κρίθηκαν κατάλληλες να συμπεριληφθούν στη μελέτη, αξιολογήθηκαν ως προς την ποιότητα καταγραφής τους, μέσω της αναθεωρημένης έκδοσης της δήλωσης CONSORT 2010. Ο αναθεωρημένος κατάλογος των στοιχείων που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην αναφορά μιας ΤΚΔ, σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010, περιλαμβάνει συνολικά 37 στοιχεία (25 κύρια, 12 εκ των οποίων χωρίζονται σε δύο υπό-ερωτήματα.

Επιπλέον των στοιχείων του καταλόγου της δήλωσης CONSORT 2010, προστέθηκαν τα παρακάτω στοιχεία προς αξιολόγηση με αντίστοιχα δυνατές απαντήσεις ΝΑΙ και ΟΧΙ:

- ΤΚΔ τυφλού σχεδιασμού (όπου δεν αναφέρεται θεωρείται ΟΧΙ)
- Πολυκεντρική ΤΚΔ (όπου δεν αναφέρεται θεωρείται ΟΧΙ)
- Αναφορά ΤΚΔ που περιλαμβάνει διάγραμμα ροής συμμετεχόντων
- Αναφορά ΤΚΔ πριν το 2011

Προκειμένου όλες οι ΤΚΔ να αξιολογηθούν με τον ίδιο τρόπο, ακολουθήθηκαν οι παρακάτω παραδοχές:

- Κάθε στοιχείο του καταλόγου θεωρείται ότι έχει συμπεριληφθεί στην αναφορά της ΤΚΔ, αν αναφέρεται στην αντίστοιχη ενότητα με αυτήν που προτείνεται από τον κατάλογο. Σε διαφορετική περίπτωση, θεωρείται ότι το συγκεκριμένο στοιχείο δεν έχει αναφερθεί. Εξάριση αποτελούν τα στοιχεία 23, 24 και 25 της ενότητας «Άλλες πληροφορίες», όπου μπορεί να αναφέρονται σε οποιοδήποτε σημείο της αναφοράς της ΤΚΔ.
- Κάθε στοιχείο του καταλόγου αξιολογείται βάσει του αν συμπεριλαμβάνεται στην αναφορά της ΤΚΔ και όχι του κατά πόσο πραγματοποιήθηκε κατά τη διεξαγωγή της.
- Εναλλακτικές απαντήσεις, διαφορετικές του ΝΑΙ ή του ΟΧΙ, καθώς και περιπτώσεις μη ξεκάθαρης απάντησης, λαμβάνονται ως αρνητικές και το στοιχείο στο οποίο αφορούν θεωρείται ότι δεν συμπεριλαμβάνεται στην αναφορά της ΤΚΔ.

3.4. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κύριος σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της ποιότητας της αναφοράς όλων των ΤΚΔ που κρίθηκαν κατάλληλες να συμπεριληφθούν σε αυτήν.

Οι δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης αφορούν στις επιμέρους αξιολογήσεις της ποιότητας της αναφοράς των υποομάδων ΤΚΔ, όπως προέκυψαν από τα επιπλέον στοιχεία, που προστέθηκαν στον κατάλογο της δήλωσης CONSORT 2010, στην παρούσα εργασία.

3.5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά, με τη χρήση του προγράμματος Microsoft Excel 2010, δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων με 41 διχοτομικές μεταβλητές εκ των οποίων, 37 για τα στοιχεία του καταλόγου της δήλωσης CONSORT 2010, 3 για τα επιπλέον στοιχεία που προστέθηκαν και 1 για τον διαχωρισμό της ημερομηνίας δημοσίευσης (2005-2010 και 2011-2017). Σε αυτή τη βάση δεδομένων καταχωρήθηκαν όλα τα αποτελέσματα που συλλέχθηκαν από την αξιολόγηση των ΤΚΔ.

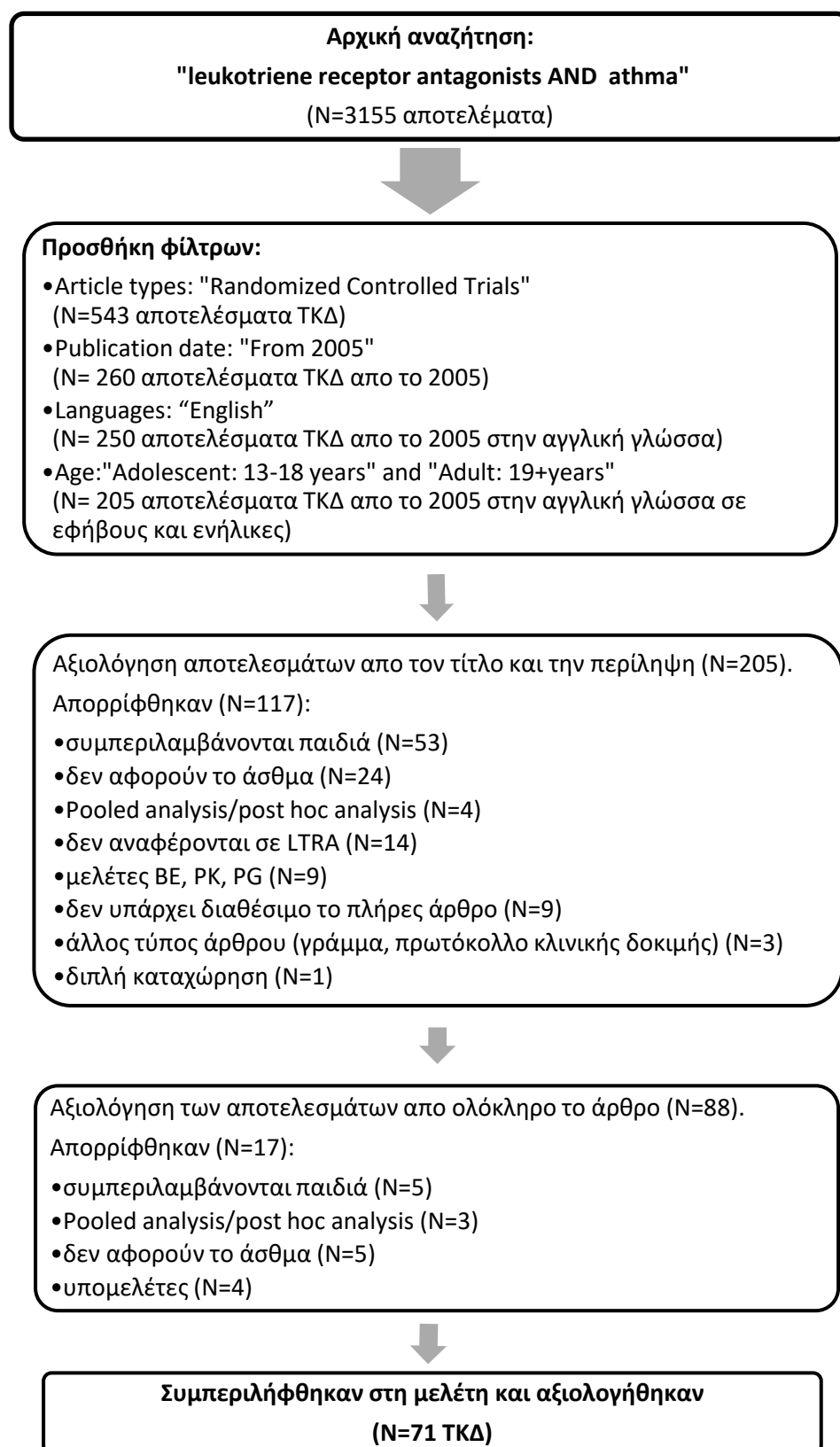
Τα δεδομένα περιγράφηκαν ως προς τη συχνότητα και το ποσοστό εμφάνισής τους και υπολογίστηκε, για κάθε ένα από τα στοιχεία του καταλόγου της δήλωσης CONSORT 2010, η πιθανότητα να συμπεριλαμβάνεται στην αναφορά μιας ΤΚΔ. Στη συνέχεια, για τις παρακάτω συγκρίσεις υποομάδων:

- Ανάλογα με την ημερομηνία δημοσίευσης της ΤΚΔ:
(Ομάδα Α: 2005-2010, Ομάδα Β: 2011-2017)
- Ανάλογα με τον αριθμό των ερευνητικών κέντρων που συμμετείχαν στην ΤΚΔ:
(Ομάδα Α: Πολυκεντρικές, Ομάδα Β: Ενός κέντρου ή δεν αναφέρεται αν είναι πολυκεντρικές)
- Ανάλογα με την τυφλοποίηση:
(Ομάδα Α: Τυφλοποιημένες ΤΚΔ, Ομάδα Β: Ανοικτού σχεδιασμού ή δεν αναφέρεται τυφλοποίηση)
- Ανάλογα με το διάγραμμα ροής:
(Ομάδα Α: Αναφορά ΤΚΔ με διάγραμμα ροής, Ομάδα Β: Αναφορά ΤΚΔ χωρίς διάγραμμα ροής)

και υπολογίστηκαν ο λόγος αναλογιών (odds-ratio), τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95%CI) καθώς και η τιμή p στατιστικής σημαντικότητας, μέσω του στατιστικού ελέγχου Fischer's exact test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% (0,05). Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS 24.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων αφορούσε δημοσιευμένες ΤΚΔ από 01/01/2005 έως 31/12/2017. Από την αρχική αναζήτηση μέσω της φράσης «leukotriene receptor antagonists AND asthma», προέκυψαν 3155 αποτελέσματα. Στη συνέχεια, με την εφαρμογή των κατάλληλων φίλτρων στην αναζήτηση, προέκυψαν 205 ΤΚΔ, οι οποίες αξιολογήθηκαν από τον τίτλο και την περίληψη ως προς την καταλληλότητά τους να συμπεριληφθούν στη μελέτη και αποκλείστηκαν 117 ΤΚΔ. Ύστερα από εκτενέστερη αξιολόγηση των υπόλοιπων 88 ΤΚΔ, απορρίφθηκαν επιπλέον 17 ΤΚΔ οι οποίες, δεν πληρούσαν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Συνολικά, στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν και αξιολογήθηκαν 71 ΤΚΔ (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των ΤΚΔ μέσα από τη μελέτη

Από τις 71 ΤΚΔ που αξιολογήθηκαν στην μελέτη, οι 21 (29,6%) είχαν δημοσιευθεί το χρονικό διάστημα 2011-2017. Το 25,4% (N=18) των αναφορών των ΤΚΔ αφορούσε αμιγώς ευρωπαϊκές μελέτες, το 42,3% (N=30) πολυκεντρικές, το 69% (N=49) τυφλοποιημένες, ενώ στο 49,3% (N=35) συμπεριλαμβάνονταν και διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων μέσα από τη μελέτη. Στο 57,7% (N=41) των ΤΚΔ χορηγήθηκαν στους συμμετέχοντες ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων (LTRA) ως μονοθεραπεία. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των δημοσιευμένων ΤΚΔ (64,9%, N=49) αναφέρονταν στον τίτλο η ονομασία της δραστικής ουσίας, σε 12 ΤΚΔ αναφέρονταν πλήρως η ονομασία της θεραπευτικής κατηγορίας (LTRA), ενώ σε 13 (18,3%) δεν υπήρχε καμία σχετική αναφορά. Τα βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά των ΤΚΔ που αξιολογήθηκαν παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Περιγραφικά χαρακτηριστικά	Αριθμός ΤΚΔ	% Ποσοστό
ΤΚΔ 2005 - 2010	50	70,4
ΤΚΔ 2011 - 2017	21	29,6
Καμία αναφορά σε LTRA στον τίτλο	13	18,3
LTRA στον τίτλο	12	16,9
Ονομασία δραστικής ουσίας στον τίτλο	46	64,8
Χορήγηση LTRA ως μονοθεραπεία	41	57,7
Χορήγηση LTRA ως συμπληρωματική θεραπεία	30	42,3
ΤΚΔ ανοικτού σχεδιασμού	22	31,0
ΤΚΔ τυφλού σχεδιασμού	49	69,0
ΤΚΔ ενός ερευνητικού κέντρου	41	57,7
Πολυκεντρικές ΤΚΔ	30	42,3
ΤΚΔ χωρίς διάγραμμα ροής	36	50,7
ΤΚΔ με διάγραμμα ροής	35	49,3

Πίνακας 1.

Τα στοιχεία 1β, 2α, 2β, 3α, 4α, 5, 6α, 12α, 17α και 25 αναφέρονταν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% των αναφορών των ΤΚΔ. (πίνακας 2)

Από τη σύγκριση μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων, πριν και μετά την δημοσίευση της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συμμόρφωση στα στοιχεία του καταλόγου 4β, 10, 16, 18, 19, 20, 23 και 25. (πίνακας 2)

Οι αναφορές των τυφλοποιημένων ΤΚΔ συγκριτικά με αυτές των ανοικτών ΤΚΔ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μόνο στο στοιχείο 11β του καταλόγου, που αφορά την περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 11β στην αναφορά μιας ΤΚΔ τυφλού σχεδιασμού είναι κατά 5,6 φορές μεγαλύτερη με 95% Δ.Ε.(1,47, 21,41) και p value = 0,008. (πίνακας 3)

Οι αναφορές των πολυκεντρικών ΤΚΔ εμφανίζουν στατιστικά σημαντική συμμόρφωση στα στοιχεία 6α, 11α, 12β, 13α, 13β και 19 του καταλόγου, έναντι των αναφορών των ΤΚΔ που διεξήχθησαν σε ένα ερευνητικό κέντρο, αφού η πιθανότητα να αναφέρονται είναι μεγαλύτερη (πίνακας 4). Ως προς το στοιχείο 11 β παρατηρείται οριακά στατιστικά σημαντική συμμόρφωση.

Συγκεκριμένα, στις αναφορές των πολυκεντρικών ΤΚΔ υπάρχει:

- 18,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 6α με 95% Δ.Ε.(2,296 , 150,041) και p value =0,0005.
- 4,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 11α με 95% Δ.Ε.(1,106 , 19,190) και p value =0,044.
- 2,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 11β με 95% Δ.Ε.(1,009 , 7,374) και p value =0,052.
- 4,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 12β με 95% Δ.Ε.(1,450 , 11,385) και p value =0,011.
- 9,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 13α με 95% Δ.Ε.(2,077 , 47,348) και p value =0,001.
- 12,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 13β με 95% Δ.Ε.(3,311 , 48,763) και p value < 0,0001.
- 3,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 19 με 95% Δ.Ε.(1,343 , 9,785) και p value =0,015.

Στις αναφορές των ΤΚΔ που περιελάμβαναν διάγραμμα ροής συμμετεχόντων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς τη συμμόρφωση σε 13 στοιχεία του καταλόγου (πίνακας 5). Στα στοιχεία 12α και 13α σημειώθηκε πλήρης συμμόρφωση. Για τα υπόλοιπα 11 στοιχεία παρατηρήθηκε:

- 3,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 1α με 95% Δ.Ε.(1,140 , 11,771) και p value =0,031.
- 7,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 4β με 95% Δ.Ε.(2,655 , 22,158) και p value =0,0001.
- 4,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 7α με 95% Δ.Ε.(1,651 , 12,486) και p value =0,004.
- 8,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 8α με 95% Δ.Ε.(2,469 , 29,061) και p value =0,0003.
- 10,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 10 με 95% Δ.Ε.(1,222 , 88,020) και p value =0,014.
- 5,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 11α με 95% Δ.Ε.(1,170 , 29,588) και p value =0,024.
- 5,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 12β με 95% Δ.Ε.(1,976 , 17,842) και p value =0,001.
- 37,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 13β με 95% Δ.Ε.(7,619 , 184,580) και p value < 0,0001.
- 12,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 16 με 95% Δ.Ε.(3,530 , 42,011) και p value =0,00002.
- 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 18 με 95% Δ.Ε.(1,143 , 8,036) και p value =0,032.
- 10,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρεται το στοιχείο 19 με 95% Δ.Ε.(3,523 , 33,781) και p value =0,00001.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ CONSORT 2010	2005-2010	2005-2010	2011-2017	Odds	95% CI	P value
	N=71	Ομάδα A N=50	Ομάδα B N=21	ratio		
				Ομάδα B Ομάδα A		
1α	0,25 (N=18)	0,24 (N=12)	0,29 (N=6)	1,27	0,402 , 3,992	0,768
1β	0,94 (N=67)	0,94 (N=47)	0,95 (N=20)	1,28	0,125 , 13,028	1
2α	0,99 (N=70)	1 (N=50)	0,95 (N=20)	1,05	0,954 , 1,155	0,296
2β	0,96 (N=68)	0,94 (N=47)	1 (N=21)	0,94	0,876 , 1,008	0,55
3α	0,83 (N=59)	0,80 (N=40)	0,90 (N=19)	2,38	0,473 , 11,922	0,489
3b	0,01 (N=1)	0 (N=0)	0,05(N=1)	1,05	0,954 , 1,155	0,296
4α	0,94 (N=67)	0,94(N=47)	0,95 (N=20)	1,28	0,125 , 13,028	1
4β	0,54 (N=38)	0,44 (N=22)	0,76 (N=16)	4,07	1,291 , 12,850	0,019
5	0,89 N=63)	0,92 (N=46)	0,81 (N=17)	0,37	0,083 , 1,645	0,224
6α	0,80 (N=54)	0,76 (N=38)	0,76 (N=16)	1,01	0,306 , 3,341	1
6β	0,03 (N=2)	0 (N=0)	0,10 (N=2)	1,11	0,962 , 1,270	0,085
7α	0,56 (N=40)	0,52 (N=26)	0,67 (N=14)	1,85	0,637 , 5,347	0,302
7β	0,04 (N=3)	0,04 (N=2)	0,05(N=1)	1,2	0,103 , 13,996	1
8α	0,31 (N=22)	0,26 (N=13)	0,43 (N=9)	2,14	0,732 , 6,227	0,173
8β	0,21 (N=15)	0,18 (N=9)	0,29 (N=6)	1,82	0,554 , 5,992	0,351
9	0,16 (N=11)	0,10 (N=5)	0,29 (N=6)	3,6	0,959 , 13,515	0,072
10	0,13 (N=9)	0,06 (N=3)	0,29 (N=6)	6,27	1,394 , 28,165	0,016
11α	0,16(N=11)	0,14 (N=7)	0,19 (N=4)	1,45	0,374 , 5,579	0,721
11β	0,37 (N=26)	0,44 (N=22)	0,19 (N=4)	0,30	0,088 , 1,018	0,061
12α	0,89 (N=63)	0,86 (N=43)	0,95 (N=20)	3,27	0,375 , 28,271	0,421
12β	0,35 (N=25)	0,34 (N=17)	0,38 (N=8)	5,18	1,214 , 22,072	0,038
13α	0,73 (N=52)	0,70 (N=35)	0,81 (N=17)	1,82	0,524 , 6,331	0,395
13β	0,62 (N=44)	0,56 (N=28)	0,76 (N=16)	2,51	0,797 , 7,933	0,18
14α	0,17 (N=12)	0,14 (N=7)	0,24 (N=5)	1,92	0,532 , 6,926	0,32
14β	0,01 (N=1)	0,02 (N=1)	0 (N=0)	0,98 *	0,942 , 1,020	1
15	0,61 (N=43)	0,54 (N=27)	0,76 (N=16)	2,726	0,865 , 8,591	0,112
16	0,63 (N=45)	0,54 (N=27)	0,86 (N=18)	5,111	1,335 , 19,575	0,015
17α	0,87 (N=62)	0,9 (N=45)	0,81 (N=17)	0,472	0,113 , 1,970	0,435
17β	0,03 (N=2)	0,4 (N=20)	0 (N=0)	0,96*	0,907 , 1,016	1
18	0,44 (N=31)	0,3 (N=15)	0,76 (N=16)	7,467	2,312 , 24,112	0,001
19	0,42 (N=30)	0,32 (N=16)	0,67 (N=14)	4,25	1,437 , 12,572	0,009
20	0,69 (N=49)	0,56 (N=28)	1 (N=21)	0,56**	0,438 , 0,716	<0,0001
21	0,32 (N=23)	0,3 (N=15)	0,38 (N=8)	1,436	0,493 , 4,180	0,582
22	0,72 (N=51)	0,66 (N=33)	0,86 (N=18)	3,091	0,797 , 11,984	0,147
23	0,38 (N=27)	0,2 (N=10)	0,81 (N=17)	17	4,675 , 61,815	<0,0001
24	0,09 (N=6)	0,08 (N=4)	0,10 (N=2)	1,211	0,204 , 7,175	1
25	0,76 (N=54)	0,7 (N=35)	0,90 (N=19)	5,7	1,161 , 27,992	0,034
*Για υποομάδες απάντησης ΟΧΙ						
** Για υποομάδες απάντησης ΝΑΙ						

Πίνακας 2.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ CONSORT 2010	TKΔ τυφλού σχεδιασμού Ομάδα Α		TKΔ χωρίς αναφορά τυφλοποίησης Ομάδα Β		Odds ratio	95% CI	P value
	N=49	Πιθανότητα	N=22	Πιθανότητα	Ομάδα Β		
					Ομάδα Α		
1α	10	0,20	8	0,36	2,23	0,733 , 6,778	0,237
1β	46	0,94	21	0,95	1,37	0,134 , 13,954	1
2α	49	1,00	21	0,95	1,05	0,956 , 1,148	0,31**
2β	47	0,96	21	0,95	0,89	0,077 , 10,407	1
3α	43	0,88	16	0,73	0,37	0,105 , 1,323	0,17
3b	1	0,02	0	0,00	0,98	0,941 , 1,020	1*
4α	47	0,96	20	0,91	0,43	0,056 , 3,236	0,583
4β	28	0,57	10	0,45	0,63	0,227 , 1,720	0,443
5	44	0,90	19	0,86	0,72	0,156 , 3,321	0,696
6α	37	0,76	17	0,77	1,10	0,335 , 3,628	1
6β	2	0,04	0	0,00	2,14	0,282 , 16,174	0,594
7α	30	0,61	10	0,45	0,47	0,169 , 1,321	0,193
7β	2	0,04	1	0,05	1,12	0,096 , 13,032	1
8α	16	0,33	6	0,27	0,56	0,191 , 1,660	0,432
8β	12	0,24	3	0,14	0,63	0,160 , 2,491	0,748
9	7	0,14	4	0,18	1,33	0,347 , 5,127	0,729
10	7	0,14	2	0,09	0,60	0,114 , 3,153	0,711
11α	9	0,18	2	0,09	0,44	0,088 , 2,254	0,483
11β	23	0,47	3	0,14	0,18	0,047 , 0,682	0,008
12α	42	0,86	21	0,95	3,50	0,404 , 30,342	0,42
12β	19	0,39	6	0,27	0,59	0,197 , 1,779	0,427
13α	34	0,69	18	0,82	1,99	0,573 , 6,875	0,387
13β	29	0,59	15	0,68	1,48	0,511 , 4,277	0,599
14α	6	0,12	6	0,27	2,69	0,756 , 9,559	0,17
14β	1	0,02	0	0,00	0,98	0,941 , 1,020	1*
15	26	0,53	17	0,77	3,01	0,958 , 9,443	0,069
16	29	0,59	16	0,73	1,84	0,614 , 5,512	0,302
17α	44	0,90	18	0,82	0,51	0,123 , 2,125	0,444
17β	2	0,04	0	0,00	0,96	0,905 , 1,016	1*
18	18	0,37	13	0,59	2,49	0,889 , 6,964	0,12
19	22	0,45	8	0,36	0,70	0,249 , 1,974	0,607
20	31	0,63	18	0,82	2,61	0,764 , 8,933	0,167
21	15	0,31	8	0,36	1,30	0,449 , 3,739	0,785
22	33	0,67	18	0,82	2,18	0,633 , 7,517	0,263
23	19	0,39	8	0,36	0,90	0,318 , 2,557	1
24	6	0,12	0	0,00	0,88	0,790 , 0,974	0,167
25	40	0,82	14	0,64	0,39	0,127 , 1,219	0,134

*Για υποομάδες απάντησης ΟΧΙ
** Για υποομάδες απάντησης ΝΑΙ

Πίνακας 3.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ CONSORT 2010	Πολυκεντρικές ΤΚΔ Ομάδα Α		ΤΚΔ ενός κέντρου Ομάδα Β		Odds ratio	95% CI	P value
	N=30	Πιθανότητα	N=41	Πιθανότητα	Ομάδα Β		
					Ομάδα Α		
1α	6	0,20	12	0,29	1,66	0,540 , 5,069	0,421
1β	28	0,93	39	0,95	1,39	0,185 , 10,491	1
2α	30	1,00	40	0,98	1,03	0,977 , 1,076	1**
2β	29	0,97	39	0,95	0,67	0,058 , 7,777	1
3α	28	0,93	31	0,76	0,22	0,045 , 1,099	0,06
3b	0	0,00	1	0,02	1,03	0,977 , 1,076	1*
4α	30	1,00	37	0,90	1,11	1,002 , 1,225	0,132
4β	20	0,67	18	0,44	0,39	0,147 , 1,041	0,091
5	28	0,93	35	0,85	0,42	0,078 , 2,226	0,453
6α	29	0,97	25	0,61	0,05	0,007 , 0,436	0,0005
6β	0	0,00	2	0,05	1,05	0,981 , 1,127	0,505*
7α	20	0,67	20	0,49	0,48	0,180 , 1,23	0,153
7β	2	0,07	1	0,02	0,35	0,030 , 4,050	0,57
8α	12	0,40	10	0,24	0,48	0,174 , 1,343	0,198
8β	9	0,30	6	0,15	0,40	0,125 , 1,284	0,147
9	7	0,23	4	0,10	0,36	0,094 , 1,349	0,184
10	6	0,20	3	0,07	0,32	0,072 , 1,383	0,154
11α	8	0,27	3	0,07	0,22	0,052 , 0,905	0,044
11β	15	0,50	11	0,27	0,37	0,136 , 0,991	0,052
12α	29	0,97	34	0,83	0,17	0,019 , 1,442	0,127
12β	16	0,53	9	0,22	0,25	0,088 , 0,689	0,011
13α	28	0,93	24	0,59	0,10	0,021 , 0,481	0,001
13β	27	0,90	17	0,41	0,08	0,021 , 0,302	<0,0001
14α	6	0,20	6	0,15	0,69	0,197 , 2,382	0,75
14β	1	0,03	0	0,00	0,97	0,905 , 1,033	0,423*
15	21	0,70	22	0,54	0,50	0,184 , 1,340	0,221
16	23	0,77	22	0,54	0,35	0,124 , 1,002	0,08
17α	29	0,97	33	0,80	0,14	0,017 , 1,206	0,069
17β	2	0,07	0	0,00	0,93	0,848 , 1,027	0,175*
18	16	0,53	15	0,37	0,51	0,194 , 1,316	0,226
19	18	0,60	12	0,29	0,28	0,102 , 0,745	0,015
20	22	0,73	27	0,66	0,70	0,249 , 1,974	0,607
21	12	0,40	11	0,27	0,55	0,201 , 1,503	0,307
22	25	0,83	26	0,63	0,35	0,110 , 1,096	0,108
23	14	0,47	13	0,32	0,53	0,200 , 1,404	0,225
24	4	0,13	2	0,05	0,33	0,057 , 1,954	0,233
25	26	0,87	28	0,68	0,33	0,096 , 1,147	0,095
*Για υποομάδες απάντησης ΟΧΙ ** Για υποομάδες απάντησης ΝΑΙ							

Πίνακας 4.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ CONSORT 2010	ΤΚΔ με διάγραμμα ροής συμμετεχόντων Ομάδα Α		ΤΚΔ χωρίς διάγραμμα ροής συμμετεχόντων Ομάδα Β		Odds ratio	95% CI	P value
	N=35	Πιθανότητα	N=36	Πιθανότητα			
					Ομάδα Α		
1α	13	0,37	5	0,14	0,273	0,085 , 0,877	0,031
1β	33	0,94	34	0,94	1,03	0,137 , 7,748	1
2α	34	0,97	36	1,00	0,971	0,918 , 1,028	0,493**
2β	34	0,97	34	0,94	0,5	0,043 , 5,777	1
3α	21	0,60	28	0,78	2,333	0,827 , 6,580	0,129
3β	0	0,00	1	0,03	1,029	0,973 , 1,087	1*
4α	34	0,97	33	0,92	0,324	0,032 , 3,270	0,614
4β	27	0,77	11	0,31	0,13	0,045 , 0,377	0,0001
5	32	0,91	31	0,86	0,581	0,128 , 2,642	0,71
6α	30	0,86	24	0,67	0,333	0,103 , 1,077	0,094
6β	1	0,03	1	0,03	0,971	0,058 , 16,163	1
7α	26	0,74	14	0,39	0,22	0,080 , 0,606	0,004
7β	2	0,06	1	0,03	0,471	0,041 , 5,447	0,614
8α	18	0,51	4	0,11	0,118	0,034 , 0,405	0,0003
8β	9	0,26	6	0,17	0,578	0,181 , 1,814	0,396
9	8	0,23	3	0,08	0,307	0,074 , 1,271	0,111
10	8	0,23	1	0,03	0,096	0,011 , 0,818	0,014
11α	9	0,26	2	0,06	0,17	0,034 , 0,854	0,024
11β	12	0,34	14	0,39	1,22	0,464 , 3,210	0,806
12α	35	1,00	28	0,78	1,286	1,080 , 1,531	0,005**
12β	19	0,54	6	0,17	0,168	0,056 , 0,506	0,001
13α	35	1,00	17	0,47	2,118	1,499 , 2,991	<0,0001**
13β	33	0,94	11	0,31	0,027	0,005 , 0,131	<0,0001
14α	7	0,20	5	0,14	0,645	0,184 , 2,266	0,541
14β	1	0,03	0	0,00	0,971	0,918 , 1,028	0,493
15	25	0,71	18	0,50	0,4	0,150 , 1,068	0,09
16	31	0,89	14	0,39	0,082	0,024 , 0,283	0,00002
17α	31	0,89	31	0,86	0,8	0,196 , 3,263	1
17β	2	0,06	0	0,00	0,943	0,869 , 1,023	0,239*
18	20	0,57	11	0,31	0,33	0,124 , 0,875	0,032
19	24	0,69	6	0,17	0,092	0,030 , 0,284	0,00001
20	27	0,77	22	0,61	0,466	0,165 , 1,311	0,2
21	12	0,34	11	0,31	0,843	0,312 , 2,281	0,803
22	28	0,80	23	0,64	0,442	0,151 , 1,292	0,188
23	16	0,46	11	0,31	0,523	0,198 , 1,381	0,227
24	5	0,14	1	0,03	0,171	0,019 , 1,550	0,107
25	30	0,86	24	0,67	0,333	0,103 , 1,077	0,094

*Για υποομάδες απάντησης ΟΧΙ

** Για υποομάδες απάντησης ΝΑΙ

Πίνακας 5.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο βασικός περιορισμός της συγκεκριμένης εργασίας είναι ότι πραγματοποιήθηκε ηλικιακή επιλογή πληθυσμού. Δεδομένου ότι, οι ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων χορηγούνται για τη διαχείριση του άσθματος και σε παιδιά και οι κλινικές μελέτες που αφορούν παιδιατρικό πληθυσμό υπάγονται σε αυστηρότερο ρυθμιστικό πλαίσιο, τα αποτελέσματα της μελέτης πιθανόν να ήταν διαφορετικά αν είχαν συμπεριληφθεί και ΤΚΔ σε παιδιατρικό πληθυσμό. Ένας ακόμη περιορισμός είναι ότι στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε μόνο η PubMed ως πηγή αναζήτησης στη βιβλιογραφία, η οποία είναι και η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη, κατά συνέπεια, δημοσιεύσεις που δεν μπορούν να συλλεχθούν μέσω της PubMed πιθανό να είναι λιγότερο ποιοτικές γεγονός που θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα σφάλματος.

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των ΤΚΔ που αξιολογήθηκαν, παρουσιάζονταν στην αναφορά τους η περίληψη (94%), το επιστημονικό υπόβαθρο (99%), οι ειδικοί στόχοι της μελέτης (96%), ο σχεδιασμός (83%), τα κριτήρια καταλληλότητας (94%), η αναλυτική περιγραφή των παρεμβάσεων (89%), οι σκοποί της μελέτης (80%), οι στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν (89%) και τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης (87%).

Η ποιότητα των αναφορών των ΤΚΔ που δημοσιεύτηκαν μετά την αναθεωρημένη δήλωση CONSORT 2010 είναι εμφανώς βελτιωμένη. Επιλέχθηκε ο διαχωρισμός να γίνει στο έτος δημοσίευσης της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010. Προκειμένου να αποφευχθεί σφάλμα επιλογής από τη χρονική διαφορά μεταξύ δημοσίευσης ΤΚΔ και δημοσίευσης αναθεώρησης, όλες οι δημοσιεύσεις των αναφορών των ΤΚΔ το έτος 2010 θεωρήθηκαν ότι είναι προγενέστερες της αναθεώρησης. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συμμόρφωση των αναφορών των ΤΚΔ σε 8 στοιχεία του καταλόγου της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010. Η στατιστικά σημαντική διαφορά στα στοιχεία 18, 19, 20, 23 και 25 που αφορούν στην αναφορά των επιπρόσθετων αναλύσεων, των ανεπιθύμητων συμβάντων, των περιορισμών της μελέτης, τον αριθμό καταχώρησής της σε μητρώο καταχώρησης κλινικών δοκιμών και τις πηγές χρηματοδότησης αντίστοιχα, αποδεικνύει τη συμμόρφωση στην Διακήρυξη του Ελσίνκι 2008 και 2013. Στην παράγραφο 30 της Διακήρυξης του 2008 (παράγραφος 36 το 2013) τονίζεται ότι όποια αναφορά ΤΚΔ δεν είναι εναρμονισμένη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι δεν θα πρέπει να γίνεται αποδεκτή προς δημοσίευση^{17,18}. Το 2008 προστέθηκε στη Διακήρυξη του Ελσίνκι η παράγραφος 19 (πρόκειται για την παράγραφο 35 του 2013) σύμφωνα με την οποία, οποιαδήποτε κλινική δοκιμή θα πρέπει να έχει καταχωρηθεί σε μια δημοσίως προσβάσιμη βάση δεδομένων πριν την έναρξη του πρώτου συμμετέχοντα^{17,18}. Στο 81% των δημοσιευμένων ΤΚΔ αναφέρονταν ο αριθμός καταχώρησης σε μητρώο κλινικών δοκιμών, αποτέλεσμα που είναι σε συμφωνία με το ποσοστό 93% που παρουσιάστηκε στη μελέτη των Rikos, Dimitrios, et al. (2016) για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των ΤΚΔ για την πολλαπλή σκλήρυνση, δεδομένου ότι σε αυτό το ποσοστό περιλαμβάνονταν και ΤΚΔ δημοσιευμένες το 2010.

Στις αναφορές των πολυκεντρικών ΤΚΔ παρουσιάζεται μεγαλύτερη συμμόρφωση στον κατάλογο της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010, κυρίως στα στοιχεία που αφορούν την τυφλοποίηση και την ροή των συμμετεχόντων, γεγονός που είναι σε συμφωνία και ενισχύει τον ισχυρισμό σχετικά με την αξιοπιστία των πολυκεντρικών ΤΚΔ, λόγω της δυνατότητας αποφυγής των σφαλμάτων επιλογής πληθυσμού.

Σύμφωνα με την δημοσίευση των Egger, Matthias, et al. (2001), όλες οι αναφορές των ΤΚΔ θα πρέπει να δημοσιεύονται σε πλήρη άρθρα που περιλαμβάνουν και διάγραμμα ροής συμμετεχόντων¹⁹. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν τον παραπάνω ισχυρισμό καθώς, στις αναφορές των ΤΚΔ που

συμπεριλαμβάνονταν διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητά τους. Συγκεκριμένα, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική συμμόρφωση σε 13 από τα στοιχεία του καταλόγου της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010. Χαρακτηριστικά, στην παρούσα μελέτη τα στοιχεία 13α και 13β που αφορούν τη ροή συμμετεχόντων αναφέρονται στο 100% και στο 94% των ΤΚΔ με διάγραμμα ροής συμμετεχόντων αντίστοιχα.

Σημαντική συμμόρφωση στη δήλωση CONSORT 2010 συνεπάγεται και σημαντική βελτίωση της ποιότητας των αναφορών των ΤΚΔ και κατ' επέκταση σημαντική βελτίωση της θεραπευτικής περίθαλψης των ασθενών.

6. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

6.1. ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΤΚΑ ΠΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ

1. Adachi, M., Taniguchi, H., Tohda, Y., Sano, Y., Ishine, T., Smugar, S. S., & Hisada, S. (2012). The efficacy and tolerability of intravenous montelukast in acute asthma exacerbations in Japanese patients. *Journal of Asthma*, 49(6), 649-656.
2. Anderson, S. D., Brannan, J. D., Perry, C. P., Caillaud, C., & Seale, J. P. (2010). Sodium cromoglycate alone and in combination with montelukast on the airway response to mannitol in asthmatic subjects. *Journal of Asthma*, 47(4), 429-433.
3. Barchuk, W., Lambert, J., Fuhr, R., Jiang, J. Z., Bertelsen, K., Fourie, A., ... & Thurmond, R. (2014). Effects of JNJ-40929837, a leukotriene A4 hydrolase inhibitor, in a bronchial allergen challenge model of asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 29(1), 15-23.
4. Barnes, M. L., Menzies, D., Fardon, T. C., Burns, P., Wilson, A. M., & Lipworth, B. J. (2007). Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway. *Allergy*, 62(1), 73-80.
5. Barnes, N., Laviolette, M., Allen, D., Flood-Page, P., Hargreave, F., Corris, P., ... & Pavord, I. (2007). Effects of montelukast compared to double dose budesonide on airway inflammation and asthma control. *Respiratory medicine*, 101(8), 1652-1658.
6. Bateman, E. D., Goehring, U. M., Richard, F., & Watz, H. (2016). Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), 142-149.
7. Borker, R., Emmett, A., Jhingran, P., Rickard, K., & Dorinsky, P. (2005). Determining economic feasibility of fluticasone propionate-salmeterol vs montelukast in the treatment of persistent asthma using a net benefit approach and cost-effectiveness acceptability curves. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 95(2), 181-189.
8. Boushey, H. A., Sorkness, C. A., King, T. S., Sullivan, S. D., Fahy, J. V., Lazarus, S. C., ... & Fagan, J. K. (2005). Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *New England Journal of Medicine*, 352(15), 1519-1528.
9. Busse, W. W., Casale, T. B., Dykewicz, M. S., Meltzer, E. O., Bird, S. R., Hustad, C. M., ... & Edelman, J. M. (2006). Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 96(1), 60-68.
10. Camargo, C. A., Gurner, D. M., Smithline, H. A., Chapela, R., Fabbri, L. M., Green, S. A., ... & Reiss, T. F. (2010). A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), 374-380.
11. Casas, A., Gómez, F. P., Dahlén, B., Roca, J., Barbera, J. A., Dahlén, S. E., & Rodriguez-Roisin, R. (2005). Leukotriene D4-induced hypoxaemia in asthma is mediated by the cys-leukotriene1 receptor. *European Respiratory Journal*, 26(3), 442-448.
12. Davis, B. E., Illamperuma, C., Gauvreau, G. M., Watson, R. M., O'Byrne, P. M., Deschesnes, F., ... & Cockcroft, D. W. (2009). Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses. *European Respiratory Journal*, 33(6), 1302-1308.
13. Davis, B. E., Todd, D. C., & Cockcroft, D. W. (2005). Effect of combined montelukast and desloratadine on the early asthmatic response to inhaled allergen. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(4), 768-772.
14. Deykin, A., Wechsler, M. E., Boushey, H. A., Chinchilli, V. M., Kunselman, S. J., Craig, T. J., ... & Lazarus, S. C. (2007). Combination therapy with a long-acting β -agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(3), 228-234.

15. Djukanović, R., Wilson, S. J., Moore, W. C., Koenig, S. M., Laviolette, M., Bleecker, E. R., ... & Kavuru, M. S. (2010). Montelukast added to fluticasone propionate does not alter inflammation or outcomes. *Respiratory medicine*, 104(10), 1425-1435.
16. Gauvreau, G. M., Boulet, L. P., FitzGerald, J. M., Cockcroft, D. W., Davis, B. E., Leigh, R., ... & O'Byrne, P. M. (2016). A dual CysLT1/2 antagonist attenuates allergen-induced airway responses in subjects with mild allergic asthma. *Allergy*, 71(12), 1721-1727.
17. Green, R. H., Brightling, C. E., McKenna, S., Hargadon, B., Neale, N., Parker, D., ... & Pavord, I. D. (2006). Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *European respiratory journal*, 27(6), 1144-1151.
18. Hallstrand, T. S., Moody, M. W., Wurfel, M. M., Schwartz, L. B., Henderson Jr, W. R., & Aitken, M. L. (2005). Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(6), 679-686.
19. Harada, S., Harada, N., Itoigawa, Y., Katsura, Y., Kasuga, F., Ishimori, A., ... & Takahashi, K. (2016). Evaluation of switching low-dose inhaled corticosteroid to pranlukast for step-down therapy in well-controlled patients with mild persistent asthma. *Journal of Asthma*, 53(2), 207-212.
20. Horiguchi, T., Tachikawa, S., Kondo, R., Miyazaki, J., Shiga, M., Hirose, M., ... & Otake, Y. (2007). Comparative evaluation of the leukotriene receptor antagonist pranlukast versus the steroid inhalant fluticasone in the therapy of aged patients with mild bronchial asthma. *Arzneimittelforschung*, 57(02), 87-91.
21. Ichimaru, Y., Kanazawa, H., Kamoi, H., Kyoh, S., Tochino, Y., Kodama, T., & Hirata, K. (2008). Correlations of health-related quality of life questionnaire results in asthma and allergic rhinitis: effects of a leukotriene receptor antagonist. *Journal of International Medical Research*, 36(3), 559-566.
22. Irvin, C. G., Kaminsky, D. A., Anthonisen, N. R., & Castro, M. (2007). Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(3), 235.
23. Jayaram, L., Duong, M., Pizzichini, M. M. M., Pizzichini, E., Kamada, D., Efthimiadis, A., & Hargreave, F. E. (2005). Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma. *European Respiratory Journal*, 25(1), 41-46.
24. Jayaram, L., Pizzichini, E., Lemiere, C., Man, S. F. P., Cartier, A., Hargreave, F. E., & Pizzichini, M. M. M. (2005). Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. *Thorax*, 60(2), 100-105.
25. Jenkins, C. R., Thien, F. C. K., Wheatley, J. R., & Reddel, H. K. (2005). Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *European Respiratory Journal*, 26(1), 36-44.
26. Kazani, S., Sadeh, J., Bunga, S., Wechsler, M. E., & Israel, E. (2011). Cysteinyl leukotriene antagonism inhibits bronchoconstriction in response to hypertonic saline inhalation in asthma. *Respiratory medicine*, 105(5), 667-673.
27. Keith, P. K., Koch, C., Djandji, M., Bouchard, J., Psaradellis, E., Sampalis, J. S., ... & McIvor, R. A. (2009). Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (The RADAR Trial). *Canadian respiratory journal*, 16(Suppl A), 17A-24A.
28. Kelly, M. M., Chakir, J., Vethanayagam, D., Boulet, L. P., Laviolette, M., Gaudie, J., & O'byrne, P. M. (2006). Montelukast treatment attenuates the increase in myofibroblasts following low-dose allergen challenge. *Chest*, 130(3), 741-753.
29. Kloefer, K. M., DeMore, J. P., Vrtis, R. F., Swenson, C. A., Gaworski, K. L., Bork, J. A., ... & Gern, J. E. (2011). Effects of montelukast on patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 106(3), 252-257.
30. Konno, S., Hizawa, N., Makita, H., Shimizu, K., Sakamoto, T., Kokubu, F., ... & Kaneko, N. (2014). The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses

- to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. *Pharmacogenetics and genomics*, 24(5), 246-255.
31. Kraft, M., Cairns, C. B., Ellison, M. C., Pak, J., Irvin, C., & Wenzel, S. (2006). Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest*, 130(6), 1726-1732.
 32. Kubavat, A. H., Khippal, N., Tak, S., Rijhwani, P., Bhargava, S., Patel, T., ... & Mittal, R. (2013). A randomized, comparative, multicentric clinical trial to assess the efficacy and safety of zileuton extended-release tablets with montelukast sodium tablets in patients suffering from chronic persistent asthma. *American journal of therapeutics*, 20(2), 154-162.
 33. Laitinen, A., Lindqvist, A., Halme, M., Altraja, A., & Laitinen, L. A. (2005). Leukotriene E4-induced persistent eosinophilia and airway obstruction are reversed by zafirlukast in patients with asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 115(2), 259-265.
 34. Lazarus, S. C., Chinchilli, V. M., Rollings, N. J., Boushey, H. A., Cherniack, R., Craig, T. J., ... & Israel, E. (2007). Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(8), 783-790.
 35. Lehtimäki, L., Petäys, T., & Haahtela, T. (2009). Montelukast Is Not Effective in Controlling Allergic Symptoms Outside the Airways. *International archives of allergy and immunology*, 149(2), 150-153.
 36. Lu, S., Liu, N., Dass, S. B., & Reiss, T. F. (2009). A randomized study comparing the effect of loratadine added to montelukast with montelukast, loratadine, and beclomethasone monotherapies in patients with chronic asthma. *Journal of Asthma*, 46(5), 465-469.
 37. Marogna, M., Braidì, C., Bruno, M. E., Colombo, C., Colombo, F., Massolo, A., ... & Compalati, E. (2013). The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergologia et immunopathologia*, 41(4), 216-224.
 38. Marogna, M., Colombo, F., Spadolini, I., Massolo, A., Berra, D., Zanon, P., ... & Passalacqua, G. (2010). 7 Randomized Open Comparison of Montelukast and Sublingual Immunotherapy as Add-on Treatment in Moderate Persistent Asthma Due to Birch Pollen. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 20(2), 146.
 39. Maspero, J., Backer, V., Yao, R., Staudinger, H., & Teper, A. (2013). Effects of mometasone, fluticasone, and montelukast on bone mineral density in adults with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 1(6), 649-655.
 40. Mastruzzo, C., Contrafatto, M. R., Crimi, C., Palermo, F., Vancheri, C., & Crimi, N. (2010). Acute additive effect of montelukast and beclomethasone on AMP induced bronchoconstriction. *Respiratory medicine*, 104(10), 1417-1424.
 41. Matsunaga, K., Yanagisawa, S., Ichikawa, T., Akamatsu, K., Koarai, A., Hirano, T., ... & Ichinose, M. (2009). Molecular mechanism of the additive effects of leukotriene modifier in asthmatic patients receiving steroid therapy. *Allergology International*, 58(1), 89-96.
 42. Matsuse, H., Fukahori, S., Tsuchida, T., Kawano, T., Tomari, S., Matsuo, N., ... & Kohno, S. (2012). Effects of a short course of pranlukast combined with systemic corticosteroid on acute asthma exacerbation induced by upper respiratory tract infection. *Journal of Asthma*, 49(6), 637-641.
 43. Nakaji, H., Petrova, G., Matsumoto, H., Iwata, T., Ito, I., Oguma, T., ... & Niimi, A. (2013). Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 110(3), 198-203.
 44. Ohbayashi, H., Shibata, N., Hirose, T., & Adachi, M. (2009). Additional effects of pranlukast in salmeterol/fluticasone combination therapy for the asthmatic distal airway in a randomized crossover study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 22(6), 574-579.

45. Palmqvist, M., Bruce, C., Sjöstrand, M., Arvidsson, P., & Lötval, J. (2005). Differential effects of fluticasone and montelukast on allergen-induced asthma. *Allergy*, 60(1), 65-70.
46. Patel, Y. A., Patel, P., Bavadia, H., Dave, J., & Tripathi, C. B. (2010). A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid and long-acting β_2 agonist in the treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *Journal of postgraduate medicine*, 56(4), 270.
47. Pavord, I., Woodcock, A., Parker, D., & Rice, L. (2007). Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma. *Respiratory research*, 8(1), 67.
48. Pearlman, D. S., van Adelsberg, J., Philip, G., Tilles, S. A., Busse, W., Hendeles, L., ... & Reiss, T. F. (2006). Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(1), 98-104.
49. Philip, G., Pedinoff, A., Vandormael, K., Tymofyeyev, Y., Smugar, S. S., Reiss, T. F., & Korenblat, P. E. (2010). A phase I randomized, placebo-controlled, dose-exploration study of single-dose inhaled montelukast in patients with chronic asthma. *Journal of Asthma*, 47(10), 1078-1084.
50. Philip, G., Villarán, C., Pearlman, D. S., Loeys, T., Dass, S. B., & Reiss, T. F. (2007). Protection against exercise-induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast. *Journal of Asthma*, 44(3), 213-217.
51. Philip, G., Villarán, C., Shah, S. R., Vandormael, K., Smugar, S. S., & Reiss, T. F. (2011). The efficacy and tolerability of inhaled montelukast plus inhaled mometasone compared with mometasone alone in patients with chronic asthma. *Journal of Asthma*, 48(5), 495-502.
52. Price, D., Popov, T. A., Bjermer, L., Lu, S., Petrovic, R., Vandormael, K., ... & Philip, G. (2013). Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(3), 763-771.
53. Rajanandh, M. G., Nageswari, A. D., & Ilango, K. (2014). Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study. *Clinical therapeutics*, 36(4), 526-533.
54. Rajanandh, M. G., Nageswari, A. D., & Ilango, K. (2015). Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment? A randomized trial. *Clinical therapeutics*, 37(2), 418-426.
55. Ramsay, C. F., Pearson, D., Mildenhall, S., & Wilson, A. M. (2010). Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*, thx-2010.
56. Ramsay, C. F., Sullivan, P., Gizycki, M., Wang, D., Swern, A. S., Barnes, N. C., ... & Jeffery, P. K. (2009). Montelukast and bronchial inflammation in asthma: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*, 103(7), 995-1003.
57. Richter, K., Grönke, L., Janicki, S., Maus, J., Jörres, R. A., & Magnussen, H. (2008). Effect of azelastine, montelukast, and their combination on allergen-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 21(1), 61-66.
58. Rosewich, M., Rose, M. A., Eickmeier, O., Travaci, M., Kitz, R., & Zielen, S. (2007). Montelukast as add-on therapy to β -agonists and late airway response. *European Respiratory Journal*, 30(1), 56-61.
59. Schäper, C., Noga, O., Koch, B., Ewert, R., Felix, S. B., Gläser, S., ... & Gustavus, B. (2011). 8 Anti-inflammatory Properties of Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist in Patients With Asthma and Nasal Polyposis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(1), 51.
60. Schelfhout, V., Van De Velde, V., Pauwels, R., & Joos, G. (2008). The effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast on neurokinin A-induced

- bronchoconstriction in patients with asthma—a comparison with leukotriene D4 induced bronchoconstriction. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 21(2), 276-284.
61. Shah, A. R., Sharples, L. D., Solanki, R. N., & Shah, K. V. (2006). Double-blind, randomised, controlled trial assessing controller medications in asthma. *Respiration*, 73(4), 449-456.
 62. Tamaoki, J., Isono, K., Taira, M., Tagaya, E., Nakata, J., Kawatani, K., & Nagai, A. (2008, March). Role of regular treatment with inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in mild intermittent asthma. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 29, No. 2, pp. 189-196). OceanSide Publications, Inc.
 63. Tamaoki, J., Yokohori, N., Tagaya, E., Kirishi, S., Miyamoto, Y., Ochiai, K., ... & Nagai, A. (2010, September). Comparable effect of a leukotriene receptor antagonist and long-acting beta2-adrenergic agonist in cough variant asthma. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 31, No. 5, pp. e78-e84). OceanSide Publications, Inc.
 64. Tug, T., Godekmerdan, A., Sari, N., Karatas, F., & Erdem, E. S. (2007). Effects of supportive treatment such as antioxidant or leukotriene receptor antagonist drugs on inflammatory and respiratory parameters in asthma patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(3), 371-376.
 65. Ulrik, C. S., & Diamant, Z. (2009, January). Effect of montelukast on excessive airway narrowing response to methacholine in adult asthmatic patients not on controller therapy. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 30, No. 1, pp. 64-68). OceanSide Publications, Inc.
 66. Ulrik, C. S., & Diamant, Z. (2010). Add-on montelukast to inhaled corticosteroids protects against excessive airway narrowing. *Clinical & Experimental Allergy*, 40(4), 576-581.
 67. Wilson, E. C., Price, D., Musgrave, S. D., Sims, E. J., Shepstone, L., Murdoch, J., ... & Wolfe, S. (2010). Cost effectiveness of leukotriene receptor antagonists versus long-acting beta-2 agonists as add-on therapy to inhaled corticosteroids for asthma. *Pharmacoeconomics*, 28(7), 597-608.
 68. Wise, R. A., Bartlett, S. J., Brown, E. D., Castro, M., Cohen, R., Holbrook, J. T., ... & Sugar, E. A. (2009). Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *Journal of allergy and clinical immunology*, 124(3), 436-444.
 69. Yasui, H., Fujisawa, T., Inui, N., Kato, M., Hashimoto, D., Enomoto, N., ... & Chida, K. (2012). Impact of add-on pranlukast in stable asthma; the additive effect on peripheral airway inflammation. *Respiratory medicine*, 106(4), 508-514.
 70. Zeidler, M. R., Kleerup, E. C., Goldin, J. G., Kim, H. J., Truong, D. A., Simmons, M. D., ... & Tashkin, D. P. (2006). Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *European Respiratory Journal*, 27(2), 307-315.
 71. Zubairi, A. B. S., Salahuddin, N., Khawaja, A., Awan, S., Shah, A. A., Haque, A. S., ... & Khan, J. A. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral montelukast in acute asthma exacerbation. *BMC pulmonary medicine*, 13(1), 20.

6.1. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rikos, D., Dardiotis, E., Tsivgoulis, G., Zintzaras, E., & Hadjigeorgiou, G. M. (2016). Reporting quality of randomized-controlled trials in multiple sclerosis from 2000 to 2015, based on CONSORT statement. *Multiple sclerosis and related disorders*, 9, 135-139.
2. Σ. Κόκκαλη, Χ. Μπρίτσου, Α.Μ. Χάιδιτις, CONSORT 2010, επεξήγηση και επεξεργασία Αναθεωρημένες οδηγίες για την καταγραφή των τυχαιοποιημένων δοκιμών παράλληλων ομάδων, *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992* (2011).
3. Begg, C., Cho, M., Eastwood, S., Horton, R., Moher, D., Olkin, I., ... & Stroup, D. F. (1996). Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *Jama*, 276(8), 637-639.
4. Mills, E. J., Wu, P., Gagnier, J., & Devereaux, P. J. (2005). The quality of randomized trial reporting in leading medical journals since the revised CONSORT statement. *Contemporary clinical trials*, 26(4), 480-487.

5. Van Zanten, S. J., Cleary, C., Talley, N. J., Peterson, T. C., Nyrén, O., Bradley, L. A., ... & Tytgat, G. N. (1996). Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *American Journal of Gastroenterology*, 91(4).
6. Talley, N. J., Owen, B. K., Boyce, P., & Paterson, K. (1996). Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials. *American Journal of Gastroenterology*, 91(2).
7. Adetugbo, K., & Williams, H. (2000). How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature?. *Archives of dermatology*, 136(3), 381-385.
8. Kjaergard, L. L., Nikolova, D., & Gluud, C. (1999). Randomized clinical trials in HEPATOLOGY: predictors of quality. *Hepatology*, 30(5), 1134-1138.
9. Schor, S., & Karten, I. (1966). Statistical evaluation of medical journal manuscripts. *Jama*, 195(13), 1123-1128.
10. Gore, S. M., Jones, I. G., & Rytter, E. C. (1977). Misuse of statistical methods: critical assessment of articles in BMJ from January to March 1976. *Br Med J*, 1(6053), 85-87.
11. HALL, J. C., Hill, D., & Watts, J. M. (1982). Misuse of statistical methods in the Australasian surgical literature. *ANZ Journal of Surgery*, 52(5), 541-543.
12. Altman, D. G., Schulz, K. F., Moher, D., Egger, M., Davidoff, F., Elbourne, D., & Lang, T. (2001). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 134(8), 663-694.
13. Pocock, S. J., Hughes, M. D., & Lee, R. J. (1987). Statistical problems in the reporting of clinical trials. *New England journal of medicine*, 317(7), 426-432.
14. Altman, D. G. (1994). The scandal of poor medical research.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
16. Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων
<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/03.01.06>
17. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
18. Kuroyanagi, T. (2009). On the 2008 Revisions to the WMA Declaration of Helsinki. *JMAJ*, 52(5), 293-318.
19. Egger, M., Jüni, P., Bartlett, C., & Consort Group. (2001). Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *Jama*, 285(15), 1996-1999.