



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

CONSORT

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ι. ΑΝΤΩΝΑΚΟΣ, ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ – ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ

Δ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ



CONsolidated Standards Of Reporting Trials

CONSORT

Παγιωμένα πρότυπα αναφοράς
κλινικών μελετών

Μια καθοδήγηση (συστάσεις -
συμβουλευτικό κείμενο) για τη δημοσίευση
κλινικών μελετών





CONSORT

Ποια η ανάγκη;

- Ποιοτικά προβλήματα στην αναφορά (δημοσιοποίηση) τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών
- Ακατάλληλος σχεδιασμός και παρουσίαση → εσφαλμένες εκτιμήσεις θεραπευτικών παρεμβάσεων και ευρημάτων
- Αδυναμία αξιολόγησης της αξιοπιστίας και εγκυρότητας των ευρημάτων – συμπερασμάτων
- Μη αξιόπιστη πηγή πληροφοριών για συστηματικές ανασκοπήσεις



CONSORT

Τι αποτελεί;

- Μια σειρά απαραίτητων στοιχείων και παραμέτρων που πρέπει να περιλαμβάνονται στην αναφορά (δημοσιοποίηση)
- Διάγραμμα(τα) σχεδιασμού και πορείας των συμμετεχόντων στη μελέτη
- Προτύπωση δομής και παρουσίασης της όλης προσπάθειας και (πιο ειδικά) ορισμένων κατηγοριών δεδομένων

Αρχική σύνταξη με αντικείμενο τις τυχαιοποιημένες μελέτες (δύο σκελών) με ομάδα ελέγχου (RCTs)

Γενίκευση κανόνων και για άλλες κατηγορίες (άνω των δύο σκελών, μη κατωτερότητας, ισοδυναμίας, παραμετρικές)



Checklist



Table 1 | CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts ^{45,46})	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms ⁴⁷)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials,⁴⁸ non-inferiority and equivalence trials,⁴⁹ non-pharmacological treatments,⁵⁰ herbal interventions,⁵¹ and pragmatic trials.⁵² Additional extensions are forthcoming; for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection The TANGO I Randomized Clinical Trial

Τίτλος

nature
medicine

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>

 Check for updates

OPEN

Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial

Σημαντική η αναφορά του όρου
«Τυχαιοποιημένη μελέτη»

Στόχος: Εύκολη και ταχεία αναγνώριση
στις βάσεις δεδομένων



Περίληψη δημοσίευσης (Abstract)

Απαραίτητα:

- Επαρκείς πληροφορίες για σχεδιασμό, μεθόδους, συμμετέχοντες, αποτελέσματα και συμπέρασμα
- Αντανάκλαση (σε συντομία) του πλήρους άρθρου
- Δεν πρέπει να εμπεριέχονται πληροφορίες ή στοιχεία που δεν αναφέρονται στο κείμενο του άρθρου
- Συνοπτική αναφορά (κατά το δυνατόν) και σε ανεπιθύμητες ενέργειες – πιθανές δυσμενείς εκβάσεις
- Προτιμητέα η χρήση δομής και ενοτήτων έναντι ελεύθερου κειμένου

Βασικό στοιχείο που διαβάζει ο αναγνώστης (θα συνεχίσει...;)

Η μόνη πηγή πληροφοριών σε δημοσιεύσεις «μη ανοικτές» (non-open access)



Εισαγωγή δημοσίευσης

- Βασικό επιστημονικό υπόβαθρο
- Σκεπτικό – σκοποί της μελέτης
- Συνοπτική περιγραφή της μελέτης
- Συνοπτική αναφορά (στο κείμενο ή σε ξεχωριστό πλαίσιο) σε τι νεότερο ή διαφορετικό προσφέρει αυτή η μελέτη έναντι της υπάρχουσας βιβλιογραφίας → Επιστημονική υπόθεση ή επιστημονική ερώτηση που καλείται να αναπτύξει/απαντήσει

Επίσης βασικό στοιχείο που διαβάζει ο αναγνώστης (θα συνεχίσει...;)



Μέθοδοι – Περιγραφή της μελέτης

- Τύπος και σχεδιασμός της μελέτης
- Περιγραφή:
 - Ομάδων συμμετεχόντων
 - Παρέμβασης
 - Σκελών της μελέτης
 - Σχεδιασμού και διαδικασιών τυχαιοποίησης
 - Κλινικών διαδικασιών και παρακολούθησης
 - Εργαστηριακών μεθόδων και διαδικασιών
 - Διάρκεια της μελέτης
- Αν στη πορεία της μελέτης έγιναν σημαντικές αλλαγές στο πρωτόκολλο, στον σχεδιασμό ή τις μεθόδους και στη διάρκεια της μελέτης (παράταση ή πρόωρος τερματισμός) → Πρέπει να περιγραφούν με επαρκή εξήγηση και αιτιολόγηση



Μέθοδοι – Κριτήρια και θέσεις (κέντρα) διεξαγωγής

Κριτήρια

- Σημαντική ενότητα για την κατανόηση της μελέτης
- Καθορίζουν:
 - Σε ποιους ανθρώπους απευθύνεται η μελέτη
 - Το στάδιο νόσου/κατάστασης που ενδέχεται να βελτιωθεί μέσω της παρέμβασης
 - Τους ανθρώπους που πιθανόν δε θα ωφεληθούν ή/και θα ζημιωθούν από την παρέμβαση της μελέτης
- Καθορίζουν κατά πόσο τα ευρήματα & συμπεράσματα είναι εφαρμόσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη

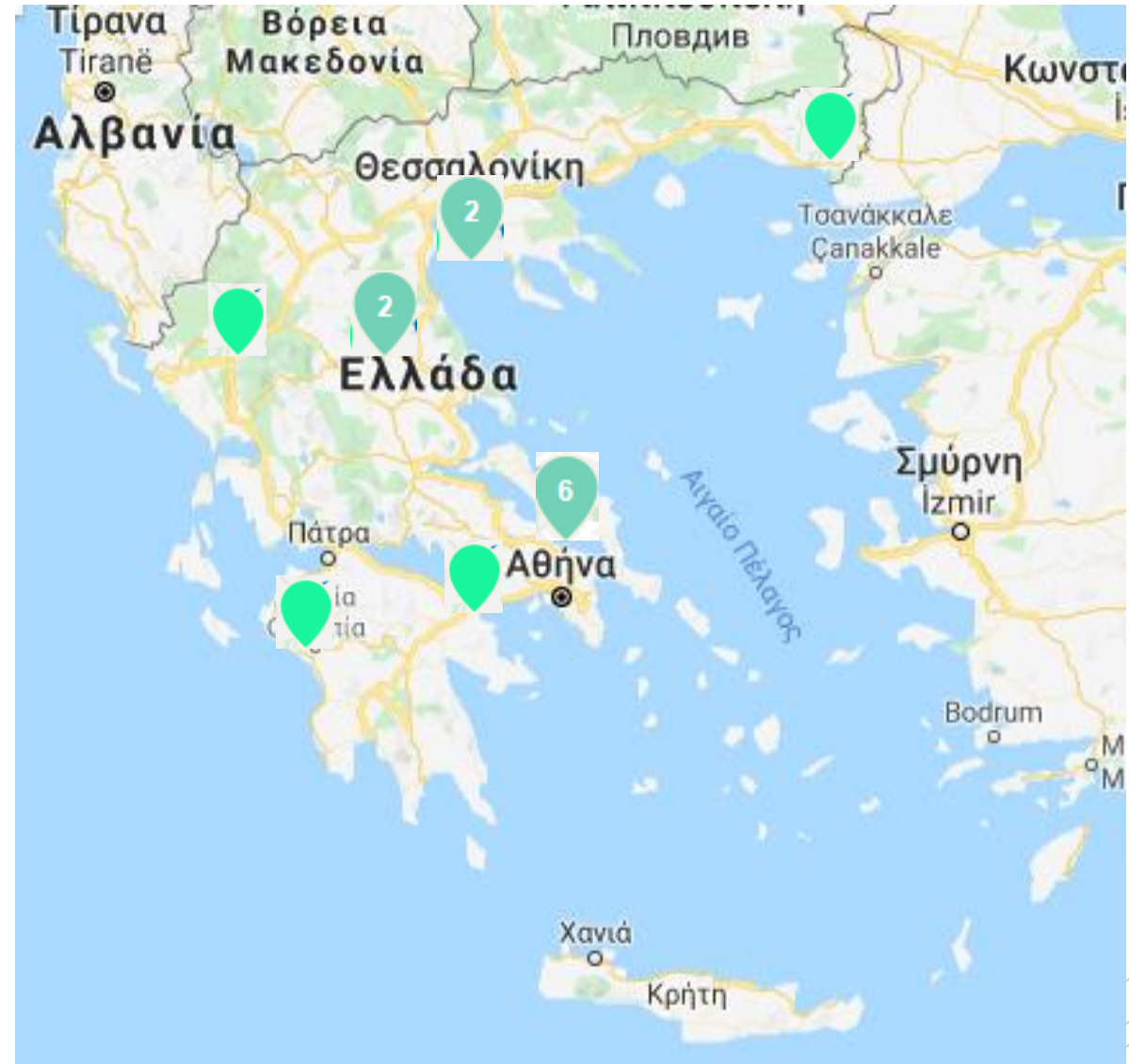
Θέσεις διεξαγωγής

Περιγραφή χαρακτηριστικών των κέντρων διεξαγωγής (νοσοκομεία ή πρωτοβάθμιες δομές, κλινικές ή ΜΕΘ, αδρή γεωγραφική εντόπιση, πληθυσμό που καλύπτουν)



Μέθοδοι –
Κριτήρια και
θέσεις (κέντρα)
διεξαγωγής

Θέσεις διεξαγωγής





Μέθοδοι – Κλινικές διαδικασίες και παρεμβάσεις

Παρεμβάσεις

- Ανάλυση παρεμβατικού μέρους της μελέτης
 - Περιγραφή φαρμάκου μελέτης (ή κλινικής παρέμβασης)
 - Οδός χορήγησης, χρονικές στιγμές & μεσοδιαστήματα
 - Συνολική διάρκεια χορήγησης (ή παρέμβασης)
 - Ανάλογη περιγραφή και για ομάδα ελέγχου (control)
 - Αν σε συμμετέχοντες σε συγκεκριμένο σκέλος της μελέτης χορηγείται/εφαρμόζεται «καθιερωμένη θεραπεία» (standard of care) → Αναλυτική περιγραφή

Στόχος: Αξιολόγηση βημάτων και ενεργειών της παρέμβασης από τους αναγνώστες

Δυνατότητα επικείμενης εφαρμογής στην καθημερινή κλινική πράξη



Καταληκτικά σημεία

- Πρωτογενές/ή και δευτερογενή
- Αναλυτική περιγραφή αυτών
- Αναφορά χρονικών διαστημάτων αξιολόγησής τους
- Συνήθως το πρωτογενές καταληκτικό είναι ένα (ή δύο) – Αν περισσότερα → Πιθανά προβλήματα ερμηνείας αποτελεσμάτων λόγω πολυπλοκότητας της στατιστικής ανάλυσης

Δεν «απαγορεύεται» αλλά δεν συνιστάται

Αν στη πορεία της μελέτης έγιναν χρειάστηκε να γίνουν αλλαγές (βάσει πρωτοκόλλου) στα καταληκτικά σημεία → Περιγραφή με επαρκή εξήγηση και αιτιολόγηση



Μέγεθος δείγματος – Ενδιάμεσες αναλύσεις

- Προσεκτικός καθορισμός απαιτούμενου αριθμού συμμετεχόντων → Σημαντικός για τον προγραμματισμό και τη διάρκεια της μελέτης
- Καθορισμός βάσει στατιστικού υπολογισμού για επαρκή ισχύ αποτελεσμάτων της μελέτης (>80%, συνήθως 90%)
- Χρονικό διάστημα που υπολογίζεται (και τελικά επετεύχθη ή όχι) να συγκεντρωθεί ο αριθμός αυτός
- Αν στη πορεία της μελέτης έγιναν ενδιάμεσες στατιστικές αναλύσεις (πχ στο 50% του δείγματος) → Περιγραφή, ανάλυση και αξιολόγηση ευρημάτων

Ενδιάμεσες αναλύσεις ενδέχεται να παρατείνουν χρονικά μια κλινική μελέτη ή να την οδηγήσουν σε πρόωρο τερματισμό

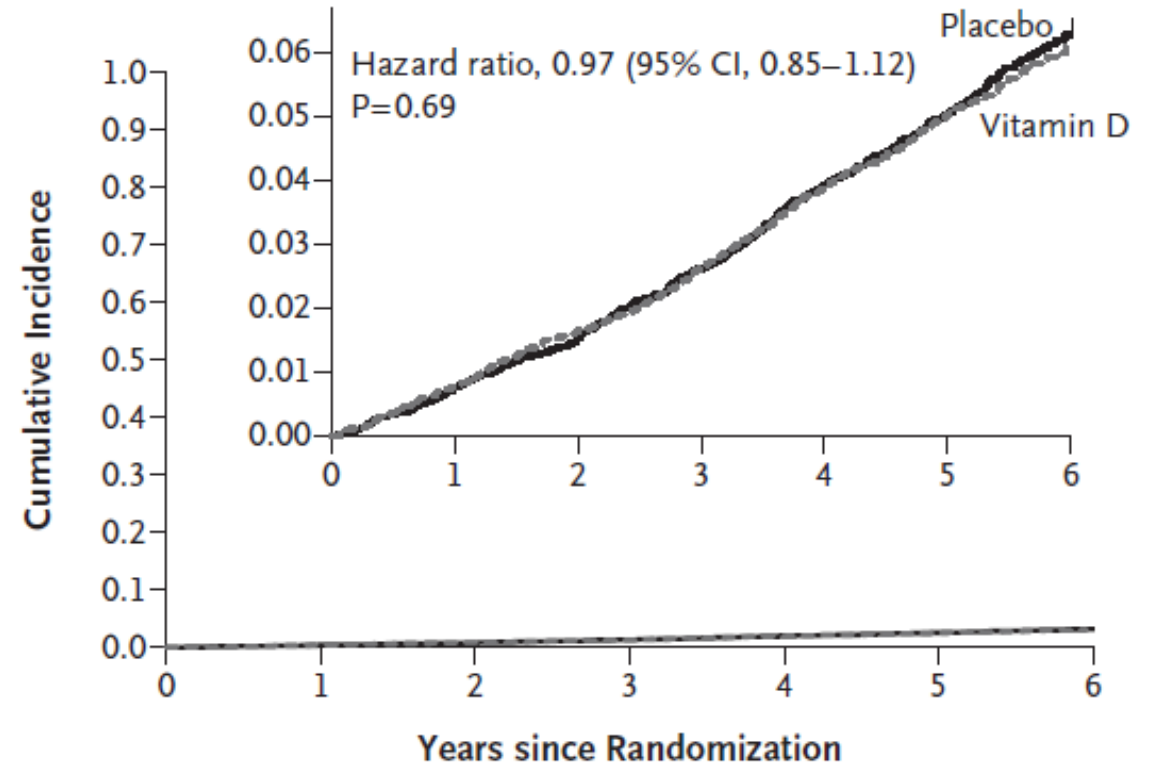




Μη διαφοροποίηση...

Ενδιάμεσες
αναλύσεις

Major Cardiovascular Events





Χρονική διάρκεια

- Αναφορά χρονικών περιόδων:
 - ένταξης συμμετεχόντων
 - ολοκλήρωσης διαδικασιών παρέμβασης
 - παρακολούθησης
- Αν η μελέτη ολοκληρώθηκε (χρονικά και ως προς αριθμό συμμετεχόντων) όπως όριζε το πρωτόκολλο
- Αν η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα → Αναλυτική περιγραφή διαδικασιών και αξιολόγηση ευρημάτων



Οι αναγνώστες θα οδηγηθούν σε διαφορετικά συμπεράσματα αν μια μελέτη έληξε πρόωρα και μια άλλη ολοκλήρωσε το προβλεπόμενο χρονοδιάγραμμα ανεξαρτήτως αποτελεσμάτων της



Ανάθεση θεραπείας (παρέμβασης)

Τυχαιοποίηση

Πλεονεκτήματα:

- Εξάλειψη σφάλματος επιλογής (selection bias)
- Ικανότητα χρήσης θεωρίας πιθανοτήτων για την εξάλειψη του παράγοντα «τύχη» στη διαφορά έκβασης μεταξύ ομάδων παρέμβασης
- Ικανότητα «τυφλοποίησης» της παρέμβασης (για συμμετέχοντες, ερευνητές και αξιολογητές)

Απαιτείται ενδελεχής σχεδιασμός και οργάνωση
→ Σημαντική η αναλυτική παρουσίασή τους



«Τυφλό» στοιχείο της μελέτης

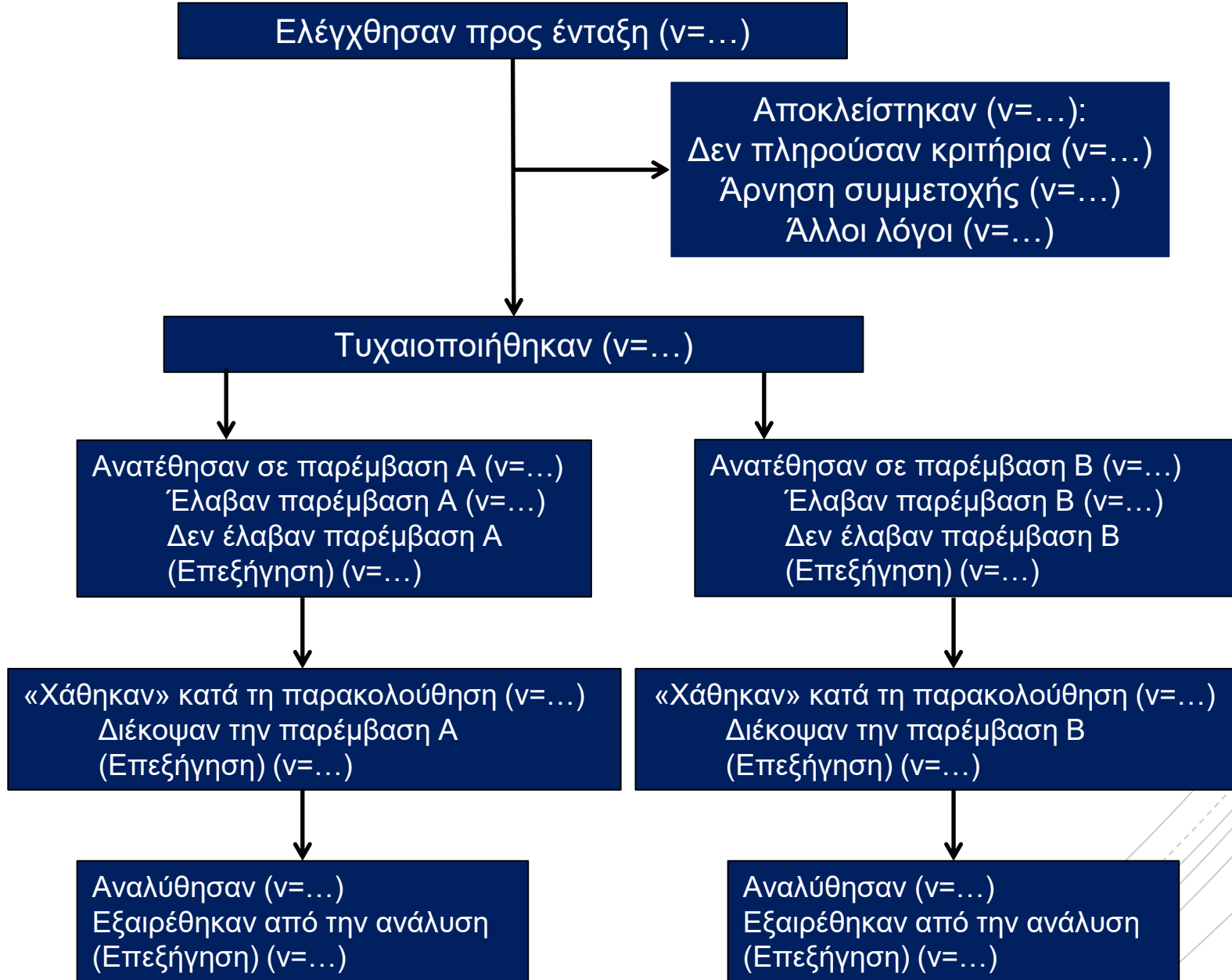
Απαραίτητη αναλυτική περιγραφή:

- Διαδικασιών ένταξης συμμετεχόντων και τυχαιοποίησης
- Σε ποιους εφαρμόζεται το «τυφλό» στοιχείο της μελέτης (συνήθως για συμμετέχοντες, ερευνητές και αξιολογητές)
- Στοιχεία που εξασφαλίζουν το «τυφλό» στοιχείο της μελέτης μεταξύ ομάδων παρέμβασης (χαρακτηριστικά μη αναγνώρισης φαρμάκου μελέτης, χρονικά σημεία και διάρκεια)

Υπήρξαν περιπτώσεις που απαιτήθηκε άρση του «τυφλού» της μελέτης? → Σημαντική η αναλυτική παρουσίασή τους

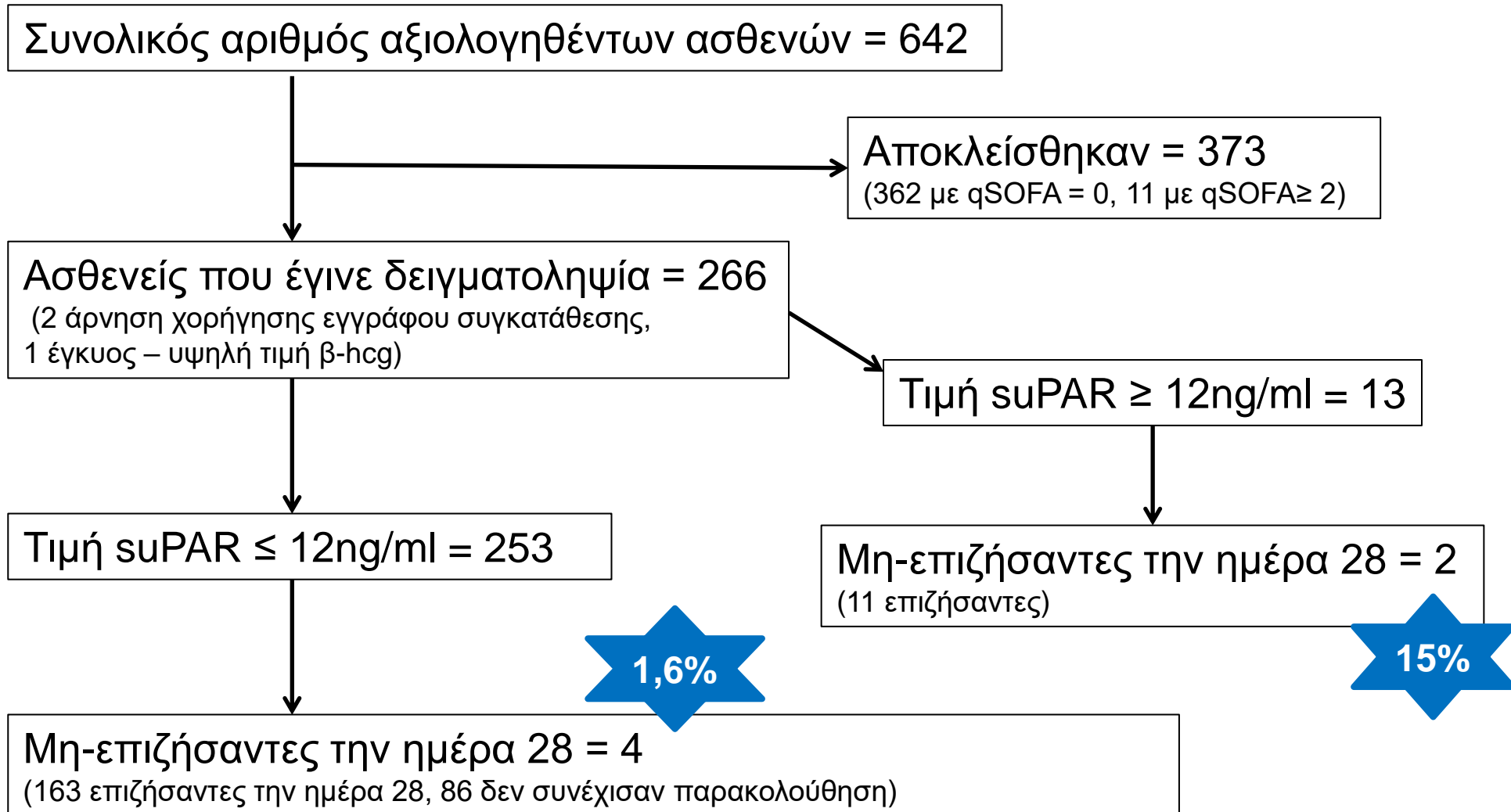


Διάγραμμα ροής μελέτης





Μελέτη SUPERIOR





Ομάδες συμμετεχόντων

- Πίνακας που περιλαμβάνει:
 - Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων (ανά ομάδα/σκέλος παρέμβασης)
 - Κλινικά χαρακτηριστικά
 - Πιθανά άλλα χαρακτηριστικά που τις διαφοροποιούν
- Στόχος: Η βασική διαφορά μεταξύ των δύο (ή περισσότερων) ομάδων να είναι μόνο η παρέμβαση της μελέτης

Οποιαδήποτε διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων είναι περισσότερο αποτέλεσμα τυχαίας κατανομής και όχι σφάλματος



Στατιστική ανάλυση

- Απαραίτητη περιγραφή:
 - Είδους στατιστικής δοκιμασίας για κάθε ανάλυση
 - Βασική αρχή: «Περιγραφή μεθόδων με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε ο αναγνώστης με γνώσεις στατιστικής να είναι σε θέση να αναπαράγει τα ίδια αποτελέσματα»
- Πρόσβαση στα δεδομένα της μελέτης (ελεύθερη ή κατόπιν αιτήματος) μέσω συμπληρωματικών αρχείων (supplementary files) ή συνδέσμων (links)
- Σημαντική η αναφορά:
 - Ορίων αξιοπιστίας (confidence intervals)
 - Ακριβούς τιμής έναντι «ασαφούς» προσέγγισης (πχ. « $P=0.003$ » προτιμότερο του « $P<0.05$ »)

Εύρος τιμών που το αποτέλεσμα της παρέμβασης είναι συμβατό με τα παρατηρούμενα δεδομένα



Στατιστική ανάλυση

- Ως προς τα καταληκτικά σημεία:
 - Επεξήγηση στατιστικής δοκιμασίας κάθε ανάλυσης
 - Καθορισμός ατόμων κάθε ομάδας (παρονομαστής)
 - Σύγκριση των ομάδων (αναλόγως αξιολογούμενης παραμέτρου ανά καταληκτικό σημείο)
- Σημαντική η αναφορά:
 - Αναλύσεων υποομάδων → αιτιολόγηση και αποτελέσματα
 - Του συνόλου των καταληκτικών σημείων (όχι μόνο όσων εμφανίζουν στατιστική σημαντικότητα)
 - Τιμών στατιστικής σημαντικότητας «P» αλλά όχι αποκλειστικά αυτών
 - Ορίων αξιοπιστίας (confidence intervals) → για τη σύγκριση των ομάδων και όχι για τα αποτελέσματα εντός κάθε ομάδας



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Table 2. Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals for the Primary, Secondary, and Other End Points, According to Randomized Assignment to Vitamin D or Placebo, in Intention-To-Treat Analyses.*

End Point	Vitamin D Group (N=12,927)	Placebo Group (N=12,944)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>no. of participants with event</i>		
Cardiovascular disease			
Primary end point: major cardiovascular event†	396	409	0.97 (0.85–1.12)
Cardiovascular event in expanded composite end point‡	536	558	0.96 (0.86–1.08)
Myocardial infarction	169	176	0.96 (0.78–1.19)
Stroke	141	149	0.95 (0.76–1.20)
Death from cardiovascular causes	152	138	1.11 (0.88–1.40)
Other cardiovascular end point§			
PCI	182	188	0.97 (0.79–1.19)
CABG	73	98	0.75 (0.55–1.01)
Death from myocardial infarction	24	15	1.60 (0.84–3.06)
Death from stroke	19	23	0.84 (0.46–1.54)
Death from any cause	485	493	0.99 (0.87–1.12)



Μη ωφέλεια...

- Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών:
 - Εκδήλωσης τους
 - Φύσης τους
 - Συχνότητας εμφάνισης ανά ομάδα συμμετεχόντων
- Πιθανόν να επηρεάσουν (ή και να αναιρέσουν) όποιο θετικό αποτέλεσμα της μελέτης
- Προτιμητέα η συνολική παρουσίαση σε πίνακα

Σημαντικό στοιχείο γνώσης για τη στάθμιση ωφέλους/ζημίας και διαξαγωγή ολοκληρωμένου συμπεράσματος



Μη ωφέλεια...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Treatment side effects — no. (%)		
Infection	14 (23.7)	14 (23.0)
Weight gain	17 (28.8)	21 (34.4)
Neutropenia	0	4 (6.6)
Difficulty sleeping	12 (20.3)	17 (27.9)
Mood change or psychiatric disorder	18 (30.5)	21 (34.4)
Steroid-induced diabetes	1 (1.7)	2 (3.3)
Steroid-induced hypertension	2 (3.4)	2 (3.3)
Diarrhea or other gastrointestinal symptom	20 (33.9)	15 (24.6)



Τάση ερευνητών να υπερθεματίζουν τα ευρήματά τους και να μην αναλύουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης

Ενότητα «Συζήτηση» (Discussion)

- Σύσταση για συγγραφή κατά ενότητες (κατά το *Annals of Internal Medicine*):
 - Σύνοψη βασικών ευρημάτων
 - Συζήτηση εξήγησης αποτελεσμάτων και πιθανών μηχανισμών
 - Σύγκριση με αποτελέσματα αντίστοιχων δημοσιεύσεων
 - Περιορισμοί (limitations) της μελέτης και ενέργειες ώστε να αντιμετωπιστούν (όσο το δυνατόν)
 - Σύνοψη κλινικού και ερευνητικού αντίκτυπου της μελέτης – Μελλοντικά βήματα

Αδυναμίες είναι εγγενείς – Σημαντική αναφορά τους για αποφυγή τους (όσο δυνατόν) στο μέλλον



Ενότητα «Συζήτηση» (Discussion)

- «Εφαρμοσιμότητα» (applicability) της μελέτης: Κατά πόσο τα ευρήματα της μελέτης μπορούν να γενικευθούν και σε διαφορετικές συνθήκες
- Δεν είναι απόλυτη – εξαρτάται από τις συνθήκες (και τα καθορισμένα κριτήρια της μελέτης):
 - Ηλικιακές ομάδες
 - Διαφορετικό στάδιο/βαρύτητα νόσου
 - Διαφορετικές συννοσηρότητες
 - Ειδικές κατηγορίες (εγκυμονούσες)
 - Ανάλογες θεραπείες (σκευάσματα, δοσολογικά σχήματα, οδούς χορήγησης...)
- Καθαρό αντικείμενο τεκμηριωμένης συζήτησης και επιστημονικής κρίσης

Ευρήματα και συζήτηση να υποστηρίζονται (όσο δυνατόν) από τα συνολικά αποτελέσματα συναφών ερευνών και όχι μόνο όσων οδηγήθηκαν σε ανάλογο συμπέρασμα



Επιπρόσθετα στοιχεία

Στην πρώτη ή την τελευταία σελίδα της δημοσίευσης:

- Επίσημος τίτλος και αριθμός καταχώρησης της μελέτης στη βάση δεδομένων “ClinicalTrials.gov”
 - Προαπαιτούμενο στοιχείο για τη δημοσίευση (από την International Committee of Medical Journal Editors)
- Πρόσβαση στο πλήρες κείμενο του πρωτοκόλλου (μέσω διαδικτυακού συνδέσμου - link)
- Πηγές χρηματοδότησης ή άλλης υποστήριξης και ρόλος των χορηγών
- Δήλωση συμφερόντων των συγγραφέων και συμμετοχή τους στη μελέτη και τη συγγραφή της δημοσίευσης



ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

Explore 398,101 research studies in all 50 states and in 220 countries.

See [listed clinical studies](#) related to the coronavirus disease (COVID-19)

ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.

IMPORTANT: Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the [risks and potential benefits](#).

Find a study (all fields optional)

Status ⓘ

- Recruiting and not yet recruiting studies
- All studies

Condition or disease ⓘ (For example: breast cancer)

X

Other terms ⓘ (For example: NCT number, drug name, investigator name)

X

Country ⓘ

▼

X

Search

[Advanced Search](#)



ΚΑΛΕΣ ΓΙΟΡΤΕΣ !!!

