

Consort 观点：报告随机试验时变更结局的危害

Harms of outcome switching in reports of randomized trials: CONSORT perspective

来源:BMJ 2017;356:j396 doi: 10.1136/bmj.j396

临床试验的研究结局经常会与研究方案不同。Douglas Altman、David Moher 和 Kenneth Schulz 呼吁期刊可有更多举措确保作者遵循指南。

严格而透明的临床试验可以增强试验结果的可信度。随机试验必须有一个研究方案,该方案需要给出计划进行的试验细节、概述预计采用的分析方法,并反映研究者间的重要想法。

研究设计的关键要素也应包括在临床试验注册表中。临床干预试验方案规范指南 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT) 中阐述的核心原则是¹: 试验方案应提供有关研究目的和试验的全部细节; 应遵守试验方案; 应报告有关最初试验方案的任何改变, 并最好能够解释这些变化。针对研究方案, SPIRIT 与报告试验的强化标准建议 (CONSORT) 有很多重叠, 以确保在随机试验的报告中包含这些信息²。

需要特别关注的是, 研究人员应该明确试验的主要和次要结局, 包括试验方法和时间点。发表试验时, 主要报告的结局应该是针对这些方案中预先声明的结果, 任何差异应予以强调和解释。遵守预先规定的方案可以避免偏倚, 提供可信的结果, 并避免读者混淆。相反, 当作者在试验开始之后, 因对数据的掌握和分析不同而对结局进行变更, 这会使人们对试验结果的可靠性和诚信产生怀疑。

关键点

随机试验应在试验开始招募参加者之前制定的研究方案中规定预期方法

未经声明的事后变更结局会对读者造成误导, 并可能产生偏倚

在试验开始后, 对方法特别是患者结局的更改, 作者应按照 CONSORT 声明的要求, 做出报告

变更结局

尽管有以上的建议, 但 Chan 和同事常发现试验研究方案中预期的结局与之后发表在期刊文章中报道的结局之间存在差异³。特别是, 在超过一半的文章中, 主要结局与研究方案不同。最近的几篇综述发现了期刊文章和试验注册表项之间的类似轻微差异⁴⁻⁶。框图 1 概述了出版物中报告的结局可能与试验方案或注册表项中指定的结局不同的几种方式。

结局变更的两个主要方式包括: 改变结局的主、次顺序 (例如, 从主要结局改为次要结局), 在发表的文章中省略或添加一些结局。在最近的一篇包括 27 个比较研究的系统性综述中, 平均有 31% 的临床试验在注册和已发表的主要结局之间存在差异⁷。

Douglas G Altman
Professor¹,
David Moher
senior scientist²,
Kenneth F Schulz
distinguished
scientist^{3,4}

¹Centre for Statistics in Medicine and UK EQUATOR Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK;

²Ottawa Hospital Research Institute and Canadian EQUATOR Centre, University of Ottawa, Ottawa, Canada;

³FHI 360, Durham, NC, USA;

⁴University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA Accepted 13 January 2017

Correspondence to:
D G Altman doug.altman@csm.ox.ac.uk

陈立敏 译
中华医学杂志
英文版编辑部

框图 1 从研究方案到发表结局是如何更改的?

- 未报告预先确定的结局
- 结局重要程度的变化(如次要结局升级为主要结局,反之亦然)
- 报告了研究方案中没有列出的新的结局(包括综合规模的非预先指定的组成部分,例如SF36)
- 修改结局的定义(包括报告来自不同预先指定时间点的结局)

作者们发现,在发表的超过1 200个临床试验的文章中,有16%的文章注册的主要结局未被公布或重新标定为次要结局。

不幸的是,为了预期效果(获益)和非预期效应(危害),改变结局仍然普遍存在。试验注册虽然不能防止不完整的报告或结局的改变,但是可以提醒我们。有时尽管一些信息无法确定,可结果会从统计学无明显差别改为有显著性意义。如果这种结局变化与 P 值相关,则发表的结果往往过度重视阳性结果,而低估了阴性结果⁷⁻⁸。

我们强调改变结局并不总是一件坏事,这样做可以有很多很好的理由。但如果结局变更没有完全透明地报告(或声明理由)是不能接受的。没有声明的结局变更意味着发表这些试验是不诚信的,违背科研道德,对患者可能有有害的,并且违反“赫尔辛基宣言”。

CONSORT 声明

CONSORT小组注意到了无证据转换结局的相关问题,并在CONSORT 2010更新版中对此问题给出了解决方案²。CONSORT声明清单上(www.consort-statement.org)强调了一些项目:如试验方法的事后更改,包括结局改变(框图2)。

作为CONSORT 2010实施策略的一部分,该小组咨询了数百个赞成CONSORT声明的期刊,更新了CONSORT以前的版本。我们希望潜在作者、期刊编辑和读者会知晓CONSORT声明对作者在发表试验结果时报告主要和次要结果做何种要求。目前,对于大多数试验,完整的方案不是公开的,但核心信息包括在试验注册表中。

COMPare 项目

临床试验的研究结局变更造成了不必要的浪

框图 2 CONSORT 2010 声明清单中与变更结局相关的项目²

- 3b: 试验开始后对试验方法所作的重要改变(如合格受试者的纳入标准),并说明原因
- 6a: 完整而确切地说明预先设定的主要和次要结局指标,包括他们是在何时,如何测评的
- 6b: 试验开始后对结局指标是否有任何更改,并说明原因
- 19: 各组出现的所有严重危害或非预期效应(具体指导建议参见“CONSORT for harms”)
- 24: 如果有的话,告知在哪里可以获取完整的试验方案

费,但人们却无迹可寻。2015年10月—2016年1月,牛津大学Ben Goldacre领导的COMPare(循证医学中心临床试验结局监测项目<http://compare-trials.org/>)团队系统检索了五大顶级综合医学期刊[*Annals of Internal Medicine (Annals)*, *The BMJ*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine (NEJM)*]的文章。该小组将每个临床试验报告中的结果与其研究方案或注册表项中的结果相比较:67个临床试验中只有9个临床试验(13%)按照预先确定的方案报告了研究结局。在其他58个临床试验中,300项预先确定的结局没有报告,但出现了357项新结局。

COMPare团队向刊登了58个临床试验的期刊发信,同时提供试验结局转换的证据,这些期刊有不同的反馈⁹。框图3给出了由COMPare确认的一个实例细节。大多数信件没有发表在期刊上。

在该研究中,所有期刊在稿约中鼓励或要求他们的作者遵守CONSORT声明。例如,*The BMJ*要求提供相关CONSORT清单;*JAMA*要求提供清单和CONSORT流程图;*Annals*非常鼓励遵守EQUATOR Network网站的指南,CONSORT是该网站中首当其冲的一个指南。

COMPare团队和期刊之间对是否考虑试验招募开始后研究方案更新上出现了分歧。在一封给COMPare团队的信中,*NEJM*编辑写到:“*NEJM*发现CONSORT声明的某些项目有用,但是我们并没有要求作者遵守该声明。相反,我们会根据同行评审、统计专家评审和编辑的判断,分别查看每个试验,并酌情添加数据。”(<http://www.cebm.net/how-did-nejm-respond-when-we-tried-to-correct-20-misreported-trials/>)。

框图3 由COMPare项目确定的变更试验结局的示例

Coovadia A et al. Efavirenz-based antiretroviral therapy among nevirapine-exposed HIV-infected children in South Africa: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1808-17. Trial registry: NCT01146873

COMPare group's unpublished letter to the editor of *JAMA* (https://docs.google.com/document/d/1tSmxgXCEqNs_gvxc3A00rC1gCwFgWE6g7K9_HWlf56l/edit)

COMPare小组给*JAMA*的一封未发表的信件上写道：“这项临床试验共有4项预先确定的主要结局，其中2项在文章中报告；而其他2项在任何出版物中都没有报告。还有9项预先确定的次要结局，其中6项被报告（2项出现在结果的表中，4项出现在文中）；而有3项结局未报告。此外，该文章还报告了2项新的未经预先说明的次要结局。”

主要结局的问题

- 主要结局的试验注册表中规定在24和48个月评估病毒再暴发和对病毒治疗无效，因此有4个主要结局
- 该文仅报告了48个月的结局，并没有报告预先确定的4个结局
- 该试验注册项目在2016年3月更正，以匹配实际发表的内容，即48个月的结局

因此*NEJM*遴选了CONSORT声明中的项目，不过也不否认CONSORT声明的正确性。在2004年*NEJM*明确要求作者遵循CONSORT声明：“作者应该提供CONSORT声明的流程图和CONSORT清单所需的所有信息¹⁰。”在某种程度上，*NEJM*已经弱化了上述要求，把“应该”改为“可以”，这可能会降低CONSORT声明对临床试验质量及其报告的影响。

CONSORT 观点

自1996年第一次出版以来，CONSORT声明已成为报告随机对照试验(RCT)主要结局和评判RCT文章质量的标准。CONSORT清单根据反馈，特别是考虑到了一些可能引起偏倚的新证据，在2001年和2010年进行了更新。如上所述，2010年CONSORT更新版明确了对结局事后变更的处理。

关于报告的指南(如CONSORT)是多个组织(包括研究人员、临床医生和编辑)之间的共识，涉及应该报告的研究重点，使读者能够全面评估方法并判断研究结果的相关性。它们被确定为建议，而

不是条例。然而，科学期刊、资助者和其他实体都愿意支持这些指南，作为推荐或强制性，或在两者之间。CONSORT小组继续努力寻找符合期刊要求并能实施推荐的最佳方式。

虽然有系统性综述表明，支持CONSORT指南的期刊与不支持的期刊相比，其刊登的临床试验报告更符合CONSORT清单，但最近对期刊的评价显示，报告试验方法的几个关键要素仍然不能令人满意¹¹。

有以下几个原因导致不能根据研究方案的设计报告结局：一个是为了更易于发表文章，从而更改了试验结局¹²。另外可能是无知或没有监督的结果导致。不过无论什么原因，我们认为根据赫尔辛基宣言，试验报告中的重大缺陷，包括不完整或者误导性陈述结局都是不可接受的，也是违反科研道德的。无知并不是理由。

令人失望的是，即使在这五大医学期刊中，仍存在着报告临床试验方法不完整的情况。这些支持CONSORT声明的顶尖期刊辩解说，在报告核心试验发现，特别是主要结局的发现时，也会有灵活性。

针对COMPare提到*Annals*所刊登的一篇临床试验，该期刊的编辑写了一封长信回应¹³：他们支持由COMPare小组所概述的CONSORT指南，“为了遵循CONSORT建议，我们要求作者在稿件正文或附录中描述试验注册和研究方案之间的任何重大差异，包括对试验终点或方法的更改。”他们继续说，“通过长期审阅研究类文章，我们已知晓，预先指定的结局或分析方法可能是次优或错误的。无论预先设定是怎样的，我们有时要求发表的文章改进预先设定的方法，或者不能曲解干预措施对健康终点的影响。虽然在科研中预设结局是重要的，但我们不能盲目崇拜。当可获得实际健康结局和研究方法不佳时，预先设定有可能被误用，如认定不合适的终点指标，例如生物标志物。”

我们同意这种说法，但在文章中报告所做的更改和解释原因是很重要的。

结论

随机试验在证据支撑临床实践的发展中起重要作用。因此需要特别注意试验方法和报告的质量。最重要的是消除偏倚。例如，Cochrane协作组织评估“偏倚风险”是系统性综述的关键因素。特别是已经注意到的选择性报告结果。

试验方案、临床试验注册(例如 clinicaltrials.gov 或 ISRCTN)以及期刊出版物这3个信息来源可以有助于公众对临床试验的态度。近年来,有几项研究检查了3个信息来源中其中两个的一致性,明确了信息来源不一致是相当常见,令人感到不安。COMPare项目的结果与以前的综述一致,不同之处在于,COMPare项目涉及了与个体临床试验相关的期刊。

关于临床试验核心信息来源之间的差异会让人怀疑试验结果的可靠性。研究者可以通过遵循预先提出的计划实施的试验方法来避免偏倚,这些试验方法包括主要、次要结局和统计学分析。对于一些试验,改变结局可能是合理的,但是必须明确改变的原因。我们希望更多的期刊要求作者签署透明度声明¹⁴,如果之后显示他们的文章误导了读者,这就会成为他们的污点记录。

刊登试验方案会更容易检测出结局的变更,不过研究人员的目的应该是确保试验结果和研究方案无差别。框图4显示了研究人员应采取的步骤,以确保他们在多个文件中提供其试验的一致信息。该信息应包括所有预先制定的主要和次要结局。遵守这些程序将大大减少与当前报告做法相关的浪费¹⁵,这将提高系统性综述的可靠性,并更有利于患者。

最后,试验能够重复是目前关注的重点,这取决于“科学设计、实施、检测、数据收集及分析的所有相关方面的全面报告”¹⁶。另外,事后不予以声明而更改试验方法也会误导读者。

框图4 高质量临床随机试验的理想化实践

研究方案

- 每项临床试验应基于一项研究方案——该方案需详细介绍该研究的基本原理、方法、组织机构和伦理¹
- 根据SPIRIT(2013)的建议,该方案应公开(在期刊文章或临床试验注册的网站上)
- 该方案必要时应更新并给出日期和更新的理由

注册

- 在招募参加者之前应该进行试验注册并有试验细节*
- 在注册表中的信息应与已有的研究方案相符
- 该注册表必要时应更新并给出日期和更新的理由

发表

- 试验结局的主要报告应遵循CONSORT(2010)建议
 - 应给出研究方案存在的地方(或作为网络附件发表研究方案)
 - 应声明和解释原始方案或注册项目的任何差异
- *不推荐招募开始后再注册,但优于不注册

致谢: We thank Henry Drysdale for helpful comments on a draft.

贡献者与机构(Contributors and sources): The authors are members of the CONSORT group executive.

利益竞争(Competing interests): We have read and understood BMJ policy on declaration of interests and have no relevant interests to declare.

来源及同行评议(Provenance and peer review): Not commissioned; externally peer reviewed.

参考文献详见网站 bmj.com 或 bmj.yiigle.com

消息 Filler

英国医学杂志中文版官方微信平台开通



为了加强编者与读者间的互动与沟通,本刊已开通官方微信平台,微信号:cmabmj。我们将及时发布编辑部最新动态和相关信息,“打开一扇窗,架起一座桥”——热忱欢迎广大医师、读者关注本刊微信,了解最新国内外临床资讯。

英国医学杂志中文版编辑部

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.

BMJ