

Analisi con CONSORT di un RCT sui probiotici nella diarrea. Un esercizio

Laura Reali
Pediatra di Famiglia, ACP Lazio

Abstract

An exercise: analysing a Randomised Controlled Trial (RCT) on probiotics treatment of acute diarrhea in children

The CONSORT Statement is an evidence-based minimum set of recommendations for reporting RCTs in a standard way for authors, to facilitate their complete and transparent reporting. It includes a 22-item checklist and a flow diagram. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial. The CONSORT Statement is subjected to periodic changes, as new evidence emerges, and has been endorsed by prominent general medical journals, for its efficacy. Reviewers, editors, and readers too, can use CONSORT. This exercise has the aim to verify the usefulness of CONSORT statement for readers in analyzing a RCT on probiotics treatment of acute diarrhea in children.

Quaderni acp 2008; 15(3): 120-123

Key words CONSORT. RCT. Critical appraisal. Probiotics

Il documento CONSORT è un elenco minimo di raccomandazioni evidence-based che gli Autori dovrebbero rispettare per descrivere in maniera chiara e completa come è stato disegnato e condotto un RCT. Oltre all'elenco costituito da 22 voci, ritenute essenziali per valutare importanza e attendibilità dei risultati, c'è un diagramma di flusso, per illustrare cosa è successo a tutti i partecipanti durante lo studio. CONSORT è uno strumento in continua evoluzione e le migliori riviste scientifiche del mondo lo hanno adottato tra le regole editoriali proprio per la sua efficacia. Possono usarlo revisori e redattori, ma anche i semplici lettori. Lo scopo di questo esercizio è verificare l'utilità di CONSORT per un lettore nel valutare un RCT su efficacia e sicurezza di diversi probiotici nel trattamento della diarrea acuta nei bambini.

Parole chiave CONSORT. RCT. Valutazione di un RCT. Probiotics

Per comprendere i risultati di uno studio controllato e randomizzato (RCT), il lettore deve poter capire bene come è stato disegnato e condotto lo studio e come sono stati analizzati e interpretati i dati. Questo richiede chiarezza da parte degli Autori. Una descrizione inadeguata può rendere difficile/impossibile l'interpreta-

zione dei risultati. Il che potrebbe essere non casuale.

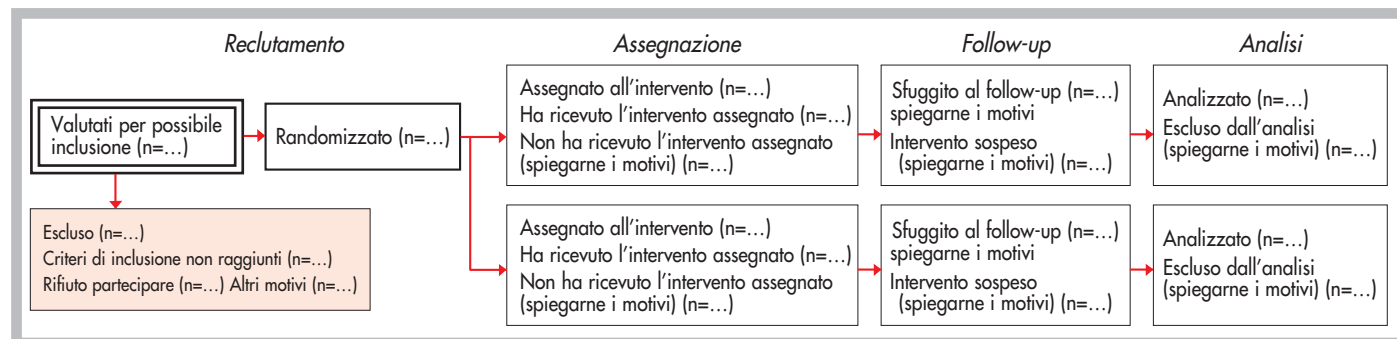
Alla metà degli anni '90 due iniziative indipendenti delle associazioni di ricercatori e di editori portarono alla pubblicazione del documento CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) [1-3]. Revisori e redattori hanno

così uno strumento valido per identificare articoli che riportano studi e risultati in modo inadeguato [1-2]. CONSORT può essere usato anche da un lettore per capire perché è stato intrapreso e condotto un RCT e come sono stati analizzati i dati, così da comprenderne meglio i risultati.

CONSORT: cos'è, a che serve

CONSORT è un elenco minimo di raccomandazioni evidence-based necessarie per l'analisi di RCT a gruppi paralleli: comprende una *checklist* (tabella 1) e un diagramma di flusso (figura 1). La *checklist* si riferisce ai contenuti del lavoro (Titolo, Sommario, Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione); nella ultima versione è costituita da 22 voci, ritenute essenziali per poter valutare l'importanza e l'attendibilità dei risultati. Le varie voci sono state selezionate (con metodo di costruzione Delphi) per comprendere meglio come sia stato progettato, analizzato e interpretato lo studio. Non trovare questi dati nell'articolo può portare a una valutazione distorta dell'effetto prodotto dall'intervento. Il diagramma di flusso illustra cosa è successo a tutti i "reclutati" durante lo studio. L'ultima versione descrive l'informazione dal punto di vista dei quattro stadi di uno studio clinico (Reclutamento, Assegnazione dell'intervento, Follow-up e Analisi) e segue i partecipanti allo studio dall'inizio alla fine, illustrando cosa succede loro.

FIGURA 1: DIAGRAMMA DI FLUSSO RELATIVO ALLA SUCCESSIONE DELLE FASI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO



Per corrispondenza:
Laura Reali
e-mail: laurareali@laurareali.it

leggere e fare

TABELLA 1: CONSORT CHECKLIST: LISTA DELLE VOCI DA VALUTARE IN UNO STUDIO RANDOMIZZATO

Sezione articolo, argomento	Voce	Descrizione della voce
Titolo e Abstract	1	Riportare come i partecipanti vengono assegnati agli interventi terapeutici (es. "assegnazione random").
Introduzione <i>Background</i>	2	Esporre il background scientifico e spiegare le ragioni per cui lo studio è stato intrapreso.
Metodi <i>Partecipanti</i>	3	Riportare i criteri considerati per l'inclusione dei partecipanti e i luoghi/istituti dove i dati vengono raccolti.
<i>Interventi</i>	4	Riportare dettagli precisi sugli interventi usati in ciascun gruppo e come e quando vengono effettivamente somministrati.
<i>Obiettivi</i>	5	Riportare una chiara descrizione di obiettivi specifici e ipotesi.
<i>Parametri di misurazione (outcome)</i>	6	Riportare una chiara descrizione dei parametri di misurazione primaria e secondaria e, quando possibile, dei metodi usati per accrescere la qualità delle misurazioni (es. osservazioni multiple, addestramento dei valutatori).
Misure del campione	7	Riportare come è stata stabilita la misura del campione e, quando possibile, dare spiegazione di ogni analisi intermedia e delle regole di sospensione dello studio.
Randomizzazione <i>Generazione della sequenza</i>	8	Riportare il metodo usato per generare la sequenza di assegnazione random compresi i dettagli di ogni restrizione usata (es. blocchi, stratificazione).
<i>Occultamento dell'assegnazione (Allocation concealment)</i>	9	Riportare il metodo usato per eseguire la sequenza dell'assegnazione randomizzata (es. contenitori numerati o telefono centralizzato) con chiara spiegazione di come sia stata nascosta la sequenza di assegnazione fino al momento dell'intervento.
<i>Esecuzione della randomizzazione</i>	10	Riportare chiaramente chi è responsabile della sequenza di assegnazione, chi del reclutamento dei partecipanti e chi dell'assegnazione dei partecipanti ai gruppi di intervento.
<i>Occultamento (mascheramento) Blinding (masking)</i>	11	Chiarire se i partecipanti, coloro che somministrano gli interventi e coloro che sono responsabili della valutazione, sono all'oscuro dell'assegnazione ai gruppi. Quando rilevante, descrivere come è stato valutato il successo dell'occultamento.
<i>Metodi statistici</i>	12	Descrivere i metodi statistici usati per confrontare i gruppi per le misure di outcome primario; metodi per ulteriori analisi eseguite (analisi dei sottogruppi e aggiustamenti).
Risultati <i>Flusso dei partecipanti</i>	13	Riportare il movimento dei partecipanti attraverso i vari stadi dello studio (è vivamente consigliato un diagramma di flusso) (<i>figura 1</i>). In particolare riportare per ciascun gruppo il numero dei partecipanti assegnati secondo randomizzazione, quelli che ricevono l'intervento assegnato, quelli che completano il protocollo dello studio e quelli che vengono valutati per l'outcome primario. Descrivere le deviazioni dal protocollo originale e i motivi che le hanno determinate.
<i>Reclutamento</i>	14	Riportare le date che definiscono periodi di reclutamento e di follow-up.
<i>Dati iniziali</i>	15	Riportare le caratteristiche demografiche e cliniche iniziali di ciascun gruppo.
<i>Numeri analizzati</i>	16	Riportare il numero di partecipanti (denominatore) per ciascun gruppo incluso in ciascuna analisi e se l'analisi è stata condotta secondo "intention to treat" (ITT). Riportare i risultati in numeri assoluti se possibile (per esempio, 10 su 20 invece di 50%).
<i>Parametri di misura (Outcomes) e stime</i>	17	Riportare per ciascun parametro di misura primario e secondario (outcome) un riassunto dei risultati per ciascun gruppo, l'entità dell'effetto stimato e la sua precisione (per esempio: Intervallo di Confidenza al 95%).
<i>Analisi complementari</i>	18	Spiegare la molteplicità riportando tutte le altre analisi eseguite, comprese le analisi dei sottogruppi e le analisi corrette, indicando quelle predefinite e quelle esplorative.
<i>Eventi avversi</i>	19	Riportare tutti gli eventi avversi importanti o gli effetti collaterali rilevanti in ciascun gruppo di intervento.
Discussione <i>Interpr. dei risultati</i>	20	L'interpretazione dei risultati deve tenere presente le ipotesi dello studio, le fonti di possibile distorsione o imprecisione e i rischi associati con analisi e outcome molteplici.
<i>Validità esterna</i>	21	Riportare la possibilità di estendere i risultati ottenuti anche al di fuori dello studio (validità esterna).
<i>Interpretazione generale</i>	22	Interpretazione generale dei risultati nel contesto delle prove scientifiche più recenti.

Questi numeri indicati con n= seguito dal numero nella *figura 1*, consentono al lettore di valutare se gli Autori abbiano svolto un'analisi secondo intention-to-treat (ITT). Sul sito CONSORT si trovano anche ulteriori indicazioni per gli RCT con disegni particolari e per interventi specifici: abstract, cluster di prove, studi di non-inferiorità e di equivalenza, interventi a base di erbe medicinali, interventi di trattamento non farmacologico, danni [3]. Per esempio gli abstract devono essere sufficientemente dettagliati, chiari e trasparenti perché i lettori spesso basano la loro valutazione dello studio proprio partendo dall'abstract e del resto in alcuni Paesi i professionisti hanno accesso solo agli abstract. CONSORT è un documento in continua evoluzione: quando fu rilevato che il diagramma di flusso non forniva sufficienti informazioni sul numero di partecipanti in ciascuna fase dello studio, venne modificato per includere queste informazioni [4]. È quindi comprensibile perché CONSORT sia stato inserito tra le richieste editoriali della maggior parte delle migliori riviste scientifiche [5].

Esercizio: analisi di un RCT con CONSORT

Un RCT che risponde positivamente alla lista di 22 domande del CONSORT dovrebbe essere di buona qualità. Esaminiamone uno di recente pubblicazione, per fare un esercizio applicativo: Titolo: Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: RCT of five different preparations.

Autori e collocazione bibliografica: Berni Canani R. et al. *BMJ*, 2007 [6]. Si è scelto questo studio perché l'uso dei probiotici nel trattamento della diarrea acuta è un argomento "caldo". Sappiamo che i probiotici, in aggiunta alla reidratazione orale, hanno dimostrato una moderata efficacia nel ridurre di circa 1 giorno la durata della diarrea acuta infettiva, ma non ci sono ancora prove sufficienti per sviluppare linee guida evidence based. Inoltre una delle caratteristiche dell'RCT è la sua conduzione nell'area delle cure primarie [8-11].

Altro motivo della scelta è che il testo completo è liberamente disponibile sicché il lettore può averlo a disposizione. Per seguire l'esame con la checklist consigliamo al lettore di stampare la *tabella 1*

TABELLA 2: APPLICAZIONE ALL'ARTICOLO DELLA CONSORT CHECKLIST

- Voce Sezione dell'articolo e argomento
- 1 **Titolo e Abstract.** Il titolo riporta che si tratta di un RCT. L'abstract riporta sinteticamente, ma in maniera chiara, obiettivi, disegno dello studio, randomizzazione e risultati. Capiamo che si tratta di un RCT sulla efficacia di cinque preparati commerciali a base di probiotici usati in Italia nella cura della diarrea.
 - 2 **Introduzione Background.** Gli Autori partono dal presupposto che i probiotici sono efficaci nel ridurre la durata della diarrea, anche se gli studi a sostegno non sono di buona qualità, e dalla constatazione che sono tra i rimedi più prescritti per la diarrea in Italia [7-9]. Lo studio vuole valutare l'efficacia clinica sul campo dei probiotici, OTC per la diarrea acuta peraltro molto usati e spesso proposti direttamente dal farmacista. Gli Autori in realtà si limitano a riportare solo i risultati della revisione sistematica Cochrane sull'efficacia dei probiotici nella diarrea acuta [7].
 - 3 **Metodi Partecipanti.** Vengono inclusi 600 bambini da 6 a 36 mesi con diarrea acuta (definita come emissione di tre o più scariche liquide al giorno da meno di 48 ore). Vengono arruolati negli ambulatori di sei pediatri di famiglia che avevano concordato il protocollo dello studio con i colleghi ospedalieri del reparto di gastroenterologia pediatrica. La raccolta dati viene eseguita a casa dai genitori, sulle schede fornite dai pediatri di famiglia. Criteri di esclusione accuratamente descritti e ben definiti.
 - 4 **Interventi.** I pazienti arruolati sono stati randomizzati in 6 gruppi di trattamento e i genitori di ciascun bambino, dopo aver ricevuto istruzioni scritte su come fare, hanno somministrato loro per 5 gg. un probiotico, diverso per ciascuno dei 5 gruppi, e la sola soluzione reidratante orale (SRO) al gruppo di controllo. Le confezioni fornite per lo studio erano identiche a quelle vendute in farmacia e usate secondo le istruzioni del prodotto. Sono state sufficienti per l'intero trattamento. I gruppi hanno ricevuto i trattamenti:
 1. SRO (Soluzione reidratante orale-controllo).
 2. *Lactobacillus casei GG* (Dicoflor 60)
 3. *Saccharomyces boulardii* (Codex)
 4. *Bacillus clausii* (Enterogermina)
 5. *L. debrueckii*, *L. acidophilus*, *Str. thermophilus*, *B. bifidum* (Lactogermina)
 6. *Enterococcus faecium* (Bioflorin).
 - 5 **Obiettivi.** Confrontare l'efficacia di cinque preparazioni commerciali di probiotici raccomandate per il trattamento della diarrea acuta dei bambini. L'ipotesi alternativa è che diversi probiotici abbiano diversa efficacia. (Gli Autori, quindi, sono già sicuri della efficacia dei probiotici, ma all'oscuro di quale sia il più efficace).
 - 6 **Parametri di misurazione (Outcome).** *Misure di outcome primario:* durata totale della diarrea, numero di evacuazioni giornaliere, loro consistenza. Tutti i pazienti in studio presentavano da tre a sette scariche al dì, per non oltre 6 gg. (quindi diarrea acuta banale, non severa). *Misure di outcome secondario:* incidenza e durata mediana di vomito e febbre (definita come temperatura superiore a 37,5°C) e numero di ricoveri per ciascun gruppo. Sono state valutate anche sicurezza e tollerabilità, ma gli Autori non riportano i metodi.
 - 7 **Misure del campione.** È stata correttamente calcolata la potenza del campione. Per ottenere un'adeguata potenza del campione (95%, errore tipo 1 = 0,05, test a due code) era necessario che in ogni gruppo ci fossero almeno 45 soggetti. Questa stima prevedeva una differenza media di durata della diarrea di 24 ore tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo (media di 120-96 ore), con una deviazione standard di 30 ore entro il gruppo. Questo calcolo è basato sui risultati di un trial preliminare in aperto. Per studiare gli outcome secondari il numero dei pazienti è stato raddoppiato. La stima delle dimensioni del campione consentiva un drop out fino al 10%. Dei 600 pazienti iniziali, 571 sono rimasti fino alla fine dello studio.
 - 8 **Randomizzazione.** *Generazione della sequenza.* I pazienti venivano assegnati a ciascun gruppo, secondo una lista di randomizzazione generata da un computer. L'assegnazione era fatta a blocchi di sei per ottenere gruppi di entità analoga.
 - 9 **Occultamento dell'assegnazione (Allocation concealment).** I ricercatori deputati all'arruolamento al momento dell'ingresso nel trial di ciascun paziente assegnavano il numero successivo disponibile. La sequenza di assegnazione ai gruppi rimaneva nascosta fino a quando non veniva assegnato anche il trattamento (il tipo di probiotico).
 - 10 **Esecuzione della randomizzazione.** I responsabili della sequenza, del reclutamento e dell'assegnazione non sono chiaramente indicati, si può solo ragionevolmente desumere che i ricercatori deputati all'arruolamento e all'assegnazione dei partecipanti ai gruppi fossero i pediatri di famiglia e non i medici ospedalieri.
 - 11 **Occultamento (mascheramento) Blinding (masking).** Lo studio è a singolo cieco, perché l'utilizzo dei prodotti commerciali nelle loro confezioni vendita rendeva inapplicabile il doppio cieco. Per ovviare a questo limite, nella valutazione di efficacia è stato usato il metodo del terzo osservatore cieco (i pediatri di famiglia, deputati ad assegnare il trattamento, fornivano istruzioni scritte ai genitori per acquistare una specifica marca di probiotici e gli sperimentatori che analizzavano i moduli di notifica dati erano ciechi rispetto al trattamento assegnato ai pazienti in studio). Procedura scelta perché già applicata in precedenti studi sulla efficacia dei trattamenti antidiarroici.
 - 12 **Metodi statistici.** L'analisi statistica è stata effettuata da uno statistico cieco per le assegnazioni ai gruppi. Per le variabili categoriche è stato usato il test χ^2 . Per le variabili continue è stato usato il test U di Mann-Whitney, per analizzare le differenze tra il gruppo 1 (gruppo di controllo, che assumeva solo SRO) e i gruppi da 2 a 6. Tutte le analisi sono state effettuate secondo ITT.
 - 13 **Risultati Flusso dei partecipanti.** È correttamente riportata la flow chart dei partecipanti per ogni fase dello studio. Dei 600 pazienti eleggibili, 29 sono stati esclusi prima dell'arruolamento (8 per non ottemperanza ai criteri di inclusione e 21 perché hanno rifiutato di partecipare). I 571 rimanenti sono stati arruolati e assegnati ai 6 gruppi di intervento e i risultati sono stati sottoposti ad analisi ITT. Sono anche accuratamente descritte le deviazioni dallo studio e le motivazioni per ogni paziente.
 - 14 **Reclutamento.** Le date del reclutamento: ottobre 1999 - settembre 2000, il periodo di follow-up: 7 gg.
 - 15 **Dati Iniziali.** La popolazione arruolata in studio è composta da 282 maschi e 289 femmine, di età compresa tra 3 e 36 mesi, che nel 10-18% dei diversi gruppi era allattata al seno e per il resto con latte artificiale (44-60%) o vaccino (30-38%), con diarrea da 4-18 ore.

- 16 *Numeri analizzati.* I 571 partecipanti sono stati tutti sottoposti ad analisi ITT e i risultati sono ben descritti e analizzati.
- 17 *Parametri di misura (outcomes) e stime. Outcome primari e secondari, stima dell'effetto e sua precisione (IC 95%) per ciascun gruppo:* il gruppo 2 e il gruppo 5 hanno riportato risultati significativamente migliori (e analoghi tra loro) per tutti gli outcome primari selezionati, rispetto al gruppo di controllo e agli altri gruppi in studio. **Durata totale della diarrea:** significativamente più bassa nei bambini del gruppo 2 e del gruppo 5, rispetto al gruppo di controllo (75 vs 115 ore). Gli altri 3 probiotici somministrati ai gruppi 3, 4 e 6 non hanno avuto effetto sulla durata della diarrea, che è stata sovrapponibile a quella del gruppo di controllo. **Evacuazioni giornaliere:** significativamente inferiori ($p < 0,001$) nei gruppi 2 e 5 a partire dal giorno dopo l'inizio del probiotico. Le mediane delle evacuazioni giornaliere del gruppo 2 e 5 sono sovrapponibili. **La consistenza delle feci,** sulla base dello score, differisce significativamente a favore dei gruppi 2 e 5 rispetto agli altri gruppi. Le mediane degli score giornalieri non differiscono tra i gruppi 2 e 5. Nessuno degli outcome secondari valutati si è modificato in maniera significativa nei bambini del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo.
- 18 *Analisi complementari.* Non sono state eseguite analisi dei sottogruppi o analisi corrette.
- 19 *Eventi avversi.* Non sono stati rilevati effetti avversi e 571 dei 600 bambini selezionati in studio hanno ricevuto le medicine prescritte.
- 20 **Discussione Interpretazione dei risultati.** Due delle cinque preparazioni in studio (quelle assunte dai gruppi 2 e 5) si sono dimostrate efficaci nel ridurre la durata e il numero di evacuazioni nella diarrea acuta, mentre le altre 3 non hanno mostrato differenze di effetto, rispetto al controllo. L'ipotesi che diversi tipi di probiotici abbiano diversa efficacia sembra confermata. L'efficacia dei probiotici nel trattamento della diarrea acuta sembra quindi correlata ai ceppi batterici presenti nel prodotto e gli Autori concludono che i probiotici dovrebbero essere classificati come farmaci e che i medici dovrebbero prescriverli in condizioni cliniche per le quali esistono prove di efficacia e dati solidi.
- Peraltro la definizione di diarrea scelta (emissione di tre o più scariche liquide al giorno da meno di 48 ore), con una popolazione di bambini che va da 3 a 36 mesi, consente di includere bambini con disturbi veramente molto lievi: nessuno dei partecipanti arriva a superare le sette scariche al giorno e per non più di un giorno. Questa è una tipica popolazione con diarrea lieve-moderata.
 - Tutti i gruppi in 5ª giornata hanno lo stesso numero di scariche (2-3), anche quelli del gruppo di controllo (solo SRO).
 - Il guadagno in ore per i due gruppi che hanno la migliore risposta (2 e 5) è di 36,5- 45 ore di diarrea in meno, che significa passare da 4-7 a 2-3 scariche/die 1,5 - 2 gg. prima degli altri. Un guadagno significativo dal punto di vista statistico ($p < 0,01$), ma forse non molto rilevante dal punto di vista clinico. Possibili fattori confondenti: la bassa prevalenza di febbre, vomito e ricoveri insieme alla mitezza dei sintomi richiesti per essere eleggibili, potrebbe sovrastimare l'efficacia dei probiotici esaminati. Le attese dei genitori che compilavano le schede potrebbero anche loro aver portato a una sovrastima dei risultati.
- 21 *Validità esterna.* Tutti i bambini arruolati erano pazienti ambulatoriali, pochi i test microbiologici effettuati. Probabilmente la maggior parte degli arruolati era costituita da bambini affetti da banale diarrea acuta virale in un setting ambulatoriale, proprio come capita nella maggior parte degli ambulatori di pediatria di base.
- Questo rende lo studio interessante, perché potenzialmente dotato di buona applicabilità al di fuori dello studio stesso.
- 22 *Interpretazione generale dei risultati nel contesto delle prove scientifiche più recenti.* Per quanto riguarda la metodologia, la checklist usata ci ha consentito di verificare che in questo studio praticamente tutte le caratteristiche necessarie per realizzare un RCT ben fatto sono state rispettate. Esaminando poi i risultati, possiamo dire che la riduzione della durata della diarrea osservata nei gruppi che hanno assunto *Lactobacillus casei* GG e il preparato mix, conferma quanto già noto dalla letteratura [8-10], anche se il dato rilevato è lievemente migliore di quanto calcolato dalle metanalisi in materia (1,5-2 gg. rispetto a 1 gg), ma la popolazione in studio ha disturbi veramente molto lievi. L'aspetto relativamente nuovo è la realizzazione dello studio in un setting di cure primarie e con la collaborazione dei pediatri di famiglia (anche se il loro compito sembra essere quello di semplici reclutatori). Da notare che solo il 18-20% della popolazione in studio era allattata al seno, difficile stabilire se questo fatto dipenda dalla distribuzione di età dei pazienti in studio o dall'effetto protettivo del latte materno nei confronti della diarrea. Ma il risultato più interessante, anche se non del tutto nuovo, neanche in questo caso, è che non tutti i probiotici mostrano la stessa efficacia. È pertanto condivisibile e affidabile l'attenzione posta dagli Autori su questo aspetto e la loro proposta di sottoporre i probiotici a prove di efficacia e di tollerabilità come i farmaci: sono quindi necessari ulteriori studi disegnati *ad hoc*. Piccola nota: nello studio si riporta che i pediatri di famiglia seguono i bambini fino a 12 anni, invece che fino a 14, ma poco male.

in modo da avere ben presente la descrizione della Voce.

Il percorso voce per voce sarà così più semplice. La **tabella 2** contiene per l'appunto il percorso fatto nella valutazione della ricerca e al punto 22 le conclusioni cui CONSORT ci ha condotto. ♦

Bibliografia

- [1] Moher D, Schulz KF, Altman DG. CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001 Apr 18;285(15):1987-91.
- [2] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001 Apr 14;357(9263):1191-4.
- [3] <http://www.consort-statement.org/>
- [4] Egger M, Jüni P, Bartlett C. CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting of Trials). Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA* 2001 Apr 18;285(15):1996-9.
- [5] Moher D, Jones A, Lepage L; CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001 Apr 18;285(15):1992-5.
- [6] Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: RCT of five different preparations. *BMJ* 2007;335:340-Epub 2007 Aug 9.
- [7] Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2): CD003048.
- [8] Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Oct;33 Suppl 2:S17-25.
- [9] Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002 Apr;109(4):678-84.
- [10] Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006 Jun;6(6):374-82.
- [11] Guandalini S. Probiotics for children: use in diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006 Mar; 40(3): 244-8.