

ΠΑΡΑΚΕΡΤΗ

ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑ ΑΥΤΟΚΩΜΜΕΤΡΗΣΙΑΣ
ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΕΣ ΚΑΙΝΙΚΗΣ
ΑΓΑΠΗΣ ΣΤΟ ΠΡΟΤΟΝ ΝΟΜΟΝΕΤΑ
ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199842



AA
610
ISA
2009

619
ISA
2006
511/576

A.

225





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Ιωάννης Π. Α. Ιωαννίδης

**ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ ΑΠΟ
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΙ
ΦΟΡΤΙΟΥ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ
ΣΤΗΝ ΑΦΡΙΚΗ**

ΠΕΤΡΟΣ ΙΣΑΑΚΙΔΗΣ

Ιατρός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

01-11-1999

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 395α/21-11-1999

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης, Επιβλέπων, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Αλαμάνος, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Δημολιάτης, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΜΑΤΟΣ: 19-04-2000

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 09-02-2004

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ:

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Βενετσάνος Μαυρέας, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ευάγγελος Παρασκευαΐδης, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νικόλαος Παυλίδης, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αγαθοκλής Τσατσούλης, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης, Επιβλέπων, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Αλαμάνος, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ιωάννης Δημολιάτης, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βαθμός: ΑΡΙΣΤΑ

Ε.Τσαγγαλά
Γραμματέας Ιατρικής Σχολής



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Ιωάννη Ιωαννίδη για τη διαρκή βοήθεια και υποστήριξη του για την ολοκλήρωση αυτού του εγχειρήματος. Πέρα από την πολύτιμη τεχνογνωσία που μου πρόσφερε, ο «μεταδοτικός» ενθουσιασμός του, έκανε την όλη διαδικασία εκπόνησης της διατριβής αυτής, «άκρως απολαυστική».

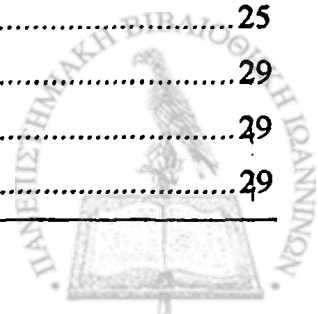
Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους επίκουρους καθηγητές κ. Δημολιάτη και κ. Αλαμάνο, για τη σπουδαία τους υποστήριξη, και στους George Swingler, Elizabeth Pienaar και Jimmy Volmink του South African Cochrane Center, για την άψογη συνεργασία.

Τέλος, αφερώνω το παρόν, σε όλο το προσωπικό και τους συνεργάτες του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|------|
| <u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u> | iii |
| <u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u> | iv |
| <u>ΠΙΝΑΚΕΣ</u> | vi |
| <u>ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ</u> | vii |
| <u>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</u> | viii |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u> | 1 |
| 1.1 Πολιτικές υγείας και προτεραιότητες στη βιοϊατρική έρευνα..... | 1 |
| 1.2 Δείκτες επιπέδου υγείας | 2 |
| 1.3 Φορτίο Νοσηρότητας..... | 3 |
| 1.3.1 Διαταραχή, Ανικανότητα και Μειονέκτημα..... | 3 |
| 1.3.2 Το παγκόσμιο φορτίο νοσηρότητας (Global Burden of Disease) | 5 |
| 1.3.3 Ορισμός των Απωλεσθέντων Ετών Ζωής με Συνεκτίμηση της Ανικανότητας (disability-adjusted life-years, DALYs)..... | 6 |
| 1.3.4 Βαθμολόγηση καταστάσεων υγείας..... | 7 |
| 1.3.5 Φορτίο Νοσηρότητας ανά τον κόσμο, προβλέψεις και προεκτάσεις | 9 |
| 1.3.6 Η τεκμηρίωση της ανισότητας : διαφορές στο Φορτίο Νοσηρότητας μεταξύ αναπτυγμένου και αναπτυσσόμενου κόσμου | 10 |
| 1.4 Η ιατρική έρευνα στον αναπτυσσόμενο κόσμο..... | 12 |
| 1.5 Η ιεράρχηση των τεκμηρίων στην βιοϊατρική έρευνα και οι Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (ΤΕΔ) | 14 |
| 1.6 Οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας και οι μεθοδολογικές τους ιδιαιτερότητες..... | 16 |
| 1.7 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας | 17 |
| <u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u> | 21 |
| 2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ 21 | |
| 2.1.1 Επιλογή των ΤΕΔ | 21 |
| 2.1.2 Δεδομένα | 22 |
| 2.1.3 Επιλογή δεδομένων και μεταβλητών στις ΤΕΔ..... | 22 |
| 2.1.4 Αποφυγή διπλοεγγραφών..... | 23 |
| 2.1.5 Ανάλυση των δεδομένων | 23 |
| 2.2 Μεθοδολογική αξιολόγηση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας στην υπό τη Σαχάρα : Αφρική | 25 |
| 2.2.1 Κριτήρια συμμετοχής/ αποκλεισμού των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας | 25 |
| 2.2.2 Μεθοδολογικά Κριτήρια | 25 |
| 2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 29 |
| 2.3.1 Επιλογή των ΤΕΔ..... | 29 |
| 2.3.2 Περιγραφική ανάλυση των ΤΕΔ..... | 29 |



| | | |
|--------|---|--------|
| 2.3.3 | Χρονική και γεωγραφική κατανομή των ΤΕΔ..... | 30 |
| 2.3.4 | Συσχετίσεις μεταξύ των τυχαιοποιημένων τεκμηρίων και του φορτίου νοσηρότητας..... | 31 |
| 2.3.5 | Συσχετίσεις μεταξύ των ΤΕΔ και του φορτίου νοσηρότητας για τα διάφορα νοσήματα..... | xxxiii |
| 2.3.6 | Συσχετίσεις μεταξύ των ΤΕΔ και του φορτίου νοσηρότητας για τα λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα..... | xxxiv |
| 2.3.7 | Επιλογή των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 38 |
| 2.3.8 | Χρονική και γεωγραφική κατανομή των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 38 |
| 2.3.9 | Περιγραφική ανάλυση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 38 |
| 2.3.10 | Ανάλυση των χαρακτηριστικών του πρωτοκόλλου των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 39 |
| 2.3.11 | Ανάλυση των χαρακτηριστικών κατανομής και τυφλοποίησης των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 42 |
| 2.3.12 | Χαρακτηριστικά των αποτελεσμάτων και της στατιστικής ανάλυσης των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 42 |
| 2.4 | ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 45 |
| 2.4.1 | Ποσότητα των τεκμηρίων και συσχετίσεις με το φορτίο νοσηρότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική..... | 45 |
| 2.4.2 | Περιορισμοί στην οργάνωση και εκτέλεση ΤΕΔ: το παράδειγμα των ένοπλων συρράξεων..... | 46 |
| 2.4.3 | Προβλήματα και περιορισμοί της παρούσας μελέτης..... | 47 |
| 2.4.4 | Προεκτάσεις: ιατρική έρευνα και πολιτικές υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο και ειδικότερα στην Αφρική..... | 48 |
| 2.4.5 | Μεθοδολογικά προβλήματα των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 49 |
| 2.4.6 | Σύγκριση με προηγούμενες εμπειρικές αξιολογήσεις των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 50 |
| 2.4.7 | Προβλήματα στην ορθή αναφορά των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 50 |
| 2.4.8 | Προτάσεις για τη βελτίωση των μελλοντικών ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας..... | 51 |
| 2.4.9 | Συμπεράσματα..... | 53 |
| | ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 55 |
| | ABSTRACT | 59 |
| | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 61 |



ΠΙΝΑΚΕΣ

1. Βαρύτητα ανικανότητας για οδηγές καταστάσεις υγείας (Global Burden of Disease Study)
2. Φορτίο νοσηρότητας και τεκμήρια από τυχαιοποιημένη έρευνα για τις κύριες κατηγορίες νοσημάτων στην υπό τη Σαχάρα Αφρική.
3. Συσχέτιση μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των ΤΕΔ και των συμμετεχόντων ατόμων
4. Χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας
5. Χαρακτηριστικά κατανομής/ διανομής και τυφλοποίησης των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας
6. Αποτελέσματα και Ανάλυση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας



ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

1. Ο αριθμός των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, μεταξύ των ετών 1965 και 1999, ανά έτος δημοσίευσης.

- 2α. Συσχέτιση μεταξύ του φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των ΤΕΔ που έχουν διεξαχθεί στην υπό τη Σαχάρα Αφρική για όλες τις κατηγορίες νοσημάτων σύμφωνα με την Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας.

- 2β. Συσχέτιση μεταξύ του φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των ΤΕΔ που έχουν διεξαχθεί στην υπό τη Σαχάρα Αφρική μόνο για τη κατηγορία των λοιμοδών και παρασιτικών νοσημάτων, σύμφωνα με την Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας.



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

TKA: Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή

TEA: Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή

TEA ομάδων/ κοινότητας : Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή ομάδων/ κοινότητας

RCT: Randomized Controlled Trial, Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή

CRCT: Cluster Randomized Controlled Trial, Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Δοκιμή ομάδων/ κοινότητας

GBD: Global Burden of Disease, Παγκόσμιο Φορτίο Νοσηρότητας

DALYs: Disability-adjusted life years, Απωλεσθέντα έτη ζωής με συνεκτίμηση της ανικανότητας

YLL: Years of life lost, Απωλεσθέντα έτη ζωής (λόγω πρόωρου θανάτου)

YLD: Years of life lived with disability, Έτη ζωής με αναπηρία

ICC: Intraclass Correlation Coefficient, Συντελεστής Συσχέτισης εντός της Ομάδας

DE: Design Effect, Επίδραση Σχεδιασμού

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials Statement

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome, Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας

HIV: Human Immunodeficiency Virus

ΕΤΕ: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης



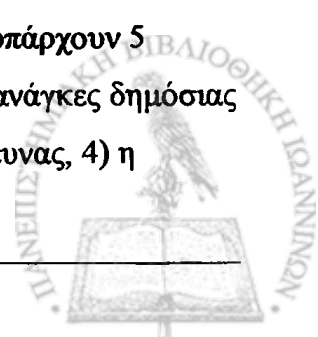
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Πολιτικές υγείας και προτεραιότητες στη βιοϊατρική έρευνα

Υπάρχει μια διαρκώς αυξανόμενη απαίτηση, τόσο από την πλευρά των ανθρώπινων κοινωνιών, όσο και από την πλευρά της επιστημονικής κοινότητας, για μια ορθολογικότερη χάραξη των πολιτικών υγείας. Είναι πλέον κοινά αποδεκτή η ανάγκη να χρησιμοποιούνται όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικά κριτήρια για την κατανομή των οικονομικών και ανθρώπινων πόρων, καθώς και η αναγκαιότητα της χρήσης τεκμηρίων κατά τον σχεδιασμό και την υιοθέτηση συγκεκριμένων πολιτικών υγείας (1,2).

Κατά ανάλογο τρόπο, οι προτεραιότητες στην βιοϊατρική έρευνα, εφόσον αυτή εστιάζει στις υγειακές ανάγκες των ανθρώπινων πληθυσμών, θα έπρεπε να διέπονται από όσο το δυνατόν πιο ορθολογικά και αντικειμενικά κριτήρια. Βέβαια, η επιστημονική έρευνα περιέχει εγγενώς ένα στοιχείο ανεξαρτησίας από τις εκάστοτε πολιτικές, κοινωνικές, οικονομικές ή άλλες συνθήκες. Ωστόσο, η συζήτηση για την ανεξαρτησία αυτή είναι περισσότερο ένα φιλοσοφικό ζήτημα. Αυτό που είναι κοινά αποδεκτό, είναι ότι το παραγόμενο επιστημονικό προϊόν επηρεάζει και επηρεάζεται από τις τρέχουσες κοινωνικές ανάγκες και επιλογές. Για παράδειγμα, η ανακάλυψη μιας αποδεδειγμένα αποτελεσματικής θεραπευτικής μεθόδου για την αντιμετώπιση ενός συγκεκριμένου νοσήματος, πιθανόν να οδηγήσει στην ανακατανομή των οικονομικών πόρων σε ένα σύστημα υγείας, έτσι ώστε να παρέχεται σε όσους την έχουν ανάγκη. Από την άλλη μεριά, η ύπαρξη ενός νοσήματος για το οποίο δεν υπάρχει ακόμη αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπευτική ή προληπτική παρέμβαση, πιθανόν να οδηγήσει στην οικονομική υποστήριξη των ερευνητικών προσπαθειών για την ανακάλυψη της, είτε από ένα σύστημα υγείας είτε από την ιδιωτική βιομηχανία. Αυτό που είναι σημαντικό, είναι ότι τα παραγόμενα από την έρευνα τεκμήρια αποτελούν (ή πρέπει να αποτελούν) αναγκαίο συστατικό στοιχείο για την χάραξη των πολιτικών υγείας (1-5).

Σύμφωνα με την προσέγγιση της ομάδας εργασίας για τον καθορισμό των προτεραιοτήτων στην ιατρική έρευνα των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (National Institutes of Health), υπάρχουν 5 κριτήρια για την κατανομή της χρηματοδότησης της έρευνας: 1) οι ανάγκες δημόσιας υγείας, 2) η ποιότητα της έρευνας, 3) η πιθανότητα επιτυχίας της έρευνας, 4) η



διατήρηση της ποικιλίας της ερευνητικής θεματολογίας και 5) η εξασφάλιση των απαραίτητων επιστημονικών υποδομών (6). Τα κριτήρια αυτά υιοθετήθηκαν και από το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine), ως τα πλέον κατάλληλα για την κατανομή των πόρων στην βιοϊατρική έρευνα (7). Ωστόσο, το Ινστιτούτο Ιατρικής επισήμανε ότι ο όρος «ανάγκες δημόσιας υγείας» δεν περιγράφεται επαρκώς και πρότεινε για τον καθορισμό των ερευνητικών προτεραιοτήτων, την ενίσχυση της ανάλυσης και της χρήσης δεδομένων και εκτιμήσεων όπως το φορτίο νοσηρότητας και το οικονομικό κόστος αντιμετώπισης των διαφόρων νοσημάτων.

Μια προσέγγιση για την χάραξη, αλλά και για την αξιολόγηση υιοθετημένων πολιτικών υγείας σε έναν δεδομένο πληθυσμό, αποτελούν οι λεγόμενοι δείκτες επιπέδου υγείας. Αυτοί αποτελούν την προσπάθεια ποσοτικοποίησης ορισμένων παραμέτρων, ώστε οι ανάγκες της δημόσιας υγείας, ή ακόμη καλύτερα, η υγεία ενός πληθυσμού, να καταστούν ει δυνατόν «μετρήσιμα».

1.2 Δείκτες επιπέδου υγείας

Οι προσπάθειες για τη δημιουργία δεικτών υγείας σε επίπεδο πληθυσμών έχουν μακρά ιστορία. Τις τελευταίες δεκαετίες ωστόσο, παρατηρείται ένα διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη δημιουργία, τους υπολογισμούς αλλά και τη χρήση τέτοιων δεικτών (8-11). Το εύρος των δυνατικών εφαρμογών τους περιλαμβάνει μεταξύ άλλων:

- Συγκρίσεις καταστάσεων υγείας ή του συνολικού επιπέδου υγείας μεταξύ δύο πληθυσμών ή των διαχρονικών τάσεών τους στον ίδιο πληθυσμό
- Ποσοτικοποίηση των ανισοτήτων στην υγεία
- Εκτίμηση των μη θανατηφόρων προβλημάτων υγείας/ εκβάσεων, ώστε να εξασφαλιστεί ότι λαμβάνουν την απαιτούμενη προσοχή
- Μέτρηση της σοβαρότητας των διαφόρων προβλημάτων με τη χρήση μιας κοινής μονάδας μέτρησης
- Ανάλυση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παρεμβάσεων υγείας για τη χρησιμοποίησή τους στις μελέτες κόστους/ αποτελεσματικότητας
- Παροχή της απαιτούμενης πληροφορίας για τον καθορισμό των προτεραιοτήτων κατά τον προγραμματισμό των υπηρεσιών υγείας, των προγραμμάτων δημόσιας υγείας, της βιοϊατρικής έρευνας καθώς και της εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας (8).



Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες για την εκτίμηση της ολικής υγείας ενός πληθυσμού. Οι δείκτες αυτοί, άλλοτε περιλαμβάνουν υποκειμενικές επιλογές αξιών (κανονικοί δείκτες, normative indices) και άλλοτε περιλαμβάνουν μόνον αντικειμενικά μετρήσιμες παραμέτρους, χωρίς να συνυπολογίζουν τις επιλογές αξιών (θετικοί δείκτες, positive indices). Κλασικοί θετικοί δείκτες είναι η βρεφική θνησιμότητα και ο Δείκτης Ανθρώπινης Ανάπτυξης (Human Development Index), ο οποίος συνυπολογίζει τον αναμενόμενο μέσο όρο ζωής (average life expectancy), το κατά κεφαλήν εισόδημα (per capita income) και τον αναλφαβητισμό (illiteracy). Είναι βέβαια εμφανές ότι η δημιουργία απόλυτα αντικειμενικών θετικών δεικτών είναι πάρα πολύ δύσκολη, αν όχι αδύνατη (9-11). Άλλωστε ο πολυδιάστατος ορισμός της υγείας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, αναδεικνύει την ανυπέρβλητη δυσκολία να καθοριστούν δείκτες που να συνεκτιμούν όλες τις παραμέτρους που καθορίζουν την κατάσταση υγείας, και μάλιστα σε επίπεδο ολόκληρων πληθυσμών.

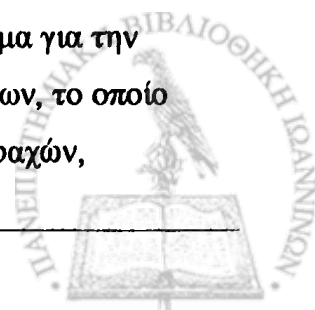
1.3 Φορτίο Νοσηρότητας

Μια ολική προσέγγιση στο πρόβλημα της εκτίμησης του επιπέδου υγείας ενός πληθυσμού αποτελεί ο υπολογισμός του συνολικού φορτίου νοσηρότητας (burden of disease). Το φορτίο νοσηρότητας μπορεί να συμπεριλαμβάνει αφενός τα έτη ζωής που χάνονται λόγω των διαφόρων ασθενειών, αφετέρου δε το φορτίο που προκύπτει από το να ζει κανείς σε μία κατάσταση μη ιδανικής υγείας. Οι υπολογισμοί που βασίζονται κυρίως στην εκτίμηση των απωλεσθέντων ετών ζωής, χωρίς να συνεκτιμούν το φορτίο που προκύπτει από νοσήματα με μη θανατηφόρα έκβαση, είναι φανερό ότι δεν μπορούν να αποδώσουν ικανοποιητικά το επίπεδο υγείας ενός πληθυσμού.

Ωστόσο, η εκτίμηση των απωλεσθέντων ετών ζωής λόγω μη ιδανικής υγείας αποτελεί ένα σημαντικό μεθοδολογικό πρόβλημα. Για την εκτίμηση του ολικού φορτίου νοσηρότητας θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της «διαταραχής» (impairment), της «ανικανότητας» (disability) και του «μειονεκτήματος» (handicap).

1.3.1 Διαταραχή, Ανικανότητα και Μειονέκτημα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει αναπτύξει ένα σύστημα για την κατάταξη των διαταραχών, των ανικανοτήτων και των μειονεκτημάτων, το οποίο αναπτύσσεται στο κλασικό εγχειρίδιο «Διεθνής Ταξινόμηση Διαταραχών,



Ανικανοτήτων και Μειονεκτημάτων» (International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps, ICIDH) (12). Σύμφωνα με το σύστημα αυτό, οι παραπάνω όροι έχουν διατυπωθεί ως εξής:

- *Διαταραχή (impairment)*, αποτελεί κάθε απώλεια ή ανωμαλία στην ψυχολογική, φυσιολογική ή ανατομική δομή ή λειτουργία.
- *Ανικανότητα (disability)*, αποτελεί κάθε περιορισμός ή έλλειψη ικανότητας λόγω κάποιας διαταραχής να εκτελεστεί μία δραστηριότητα με τον φυσιολογικό τρόπο ή μέσα στο εύρος το οποίο θεωρείται φυσιολογικό για ένα άτομο.
- *Μειονέκτημα (handicap)*, αποτελεί ο περιορισμός ή η αδυναμία ενός συγκεκριμένου ατόμου (λόγω διαταραχής ή ανικανότητας) να εκτελέσει/ικανοποιήσει έναν ρόλο ο οποίος θεωρείται φυσιολογικός για το άτομο αυτό (ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, καθώς και κοινωνικούς και πολιτιστικούς παράγοντες).

Κατά συνέπεια, κάθε όρος περιγράφει μια κατάσταση σε διαφορετικό επίπεδο αναφοράς. Συγκεκριμένα:

- Η διαταραχή αναφέρεται στην αντικειμενική διάσταση του παθολογικού χαρακτήρα μιας νόσου, στην εξωτερική της στο επίπεδο του οργάνου - organ level.
- Η ανικανότητα αναφέρεται στη διάσταση της σοβαρότητας της διαταραχής ανεξάρτητα από το άτομο που την έχει και άρα αποτελεί την αντικειμενικοποίηση της διαταραχής στο επίπεδο του ατόμου - individual level.
- Το μειονέκτημα αναφέρεται στη σημασία που έχει κάθε ανικανότητα μέσα σε ένα συγκεκριμένο ατομικό και κοινωνικό περιβάλλον και υπό συγκεκριμένες περιστάσεις, αποτελεί δηλαδή την εκτίμηση της ανικανότητας στο επίπεδο του περιβάλλοντος και της κοινωνικής αλληλεπίδρασης - level of environmental and social interaction.

Για παράδειγμα, η πολιομυελίτιδα είναι μία νόσος η οποία μπορεί να προκαλέσει παράλυση των μυών των κάτω άκρων (διαταραχή). Η παράλυση αυτή οδηγεί σε αδυναμία βάδισης (ανικανότητα) και αυτή με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει στην αδυναμία εξεύρεσης εργασίας λόγω της πεποίθησης ότι το άτομο αυτό δεν είναι ικανό προς εργασία (μειονέκτημα). Στην πραγματικότητα, η αδυναμία βάδισης



αποτελεί σημαντικότερο μειονέκτημα για ορισμένες εργασίες (πχ ταχυδρομικός διανομέας, αγρότης) απ' ό τι για άλλες (πχ υπάλληλος γραφείου).

Η εκτίμηση των διαταραχών με βάση κάποιο κανόνα αναφοράς είναι ιδιαίτερα δύσκολη, λαμβανομένου υπ' όψη του γεγονότος ότι η διαταραχή αποτελεί την εξωτερική μιας νόσου πριν την αντικειμενικοποίησή της. Επίσης ιδιαίτερα δύσκολος είναι ο συνυπολογισμός όλων των δυνατών περιστάσεων και συνθηκών που συνοδεύουν ένα μειονέκτημα. Θεωρητικά υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού της αναμενόμενης επιβίωσης ελεύθερης μειονεκτημάτων (handicap-free life expectancy, HFLE). Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ικανοποιητικής ποιότητας για τα μειονεκτήματα και τις περιστάσεις που τα συνοδεύουν. Κατά συνέπεια η δημιουργία μια κοινής κλίμακας βαθμολόγησης είναι πιο εύκολη στο επίπεδο των ανικανοτήτων, με τον υπολογισμό των ισοδύναμων χαμένων ετών από ανικανότητα (13,14).

1.3.2 Το παγκόσμιο φορτίο νοσηρότητας (Global Burden of Disease)

Το Παγκόσμιο Φορτίο Νοσηρότητας & Τραυματισμών (The Global Burden of Disease and Injury [GBD]), είναι μια μελέτη που εκπονήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization [WHO]) και τη Σχολή Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου του Harvard (Harvard School of Public Health) με χρηματοδότηση από τη Διεθνή Τράπεζα (World Bank). Η μελέτη αυτή, η οποία ξεκίνησε το 1988 και συνεχίζεται ακόμη, είχε ως κύριο στόχο την ποσοτικοποίηση του φορτίου νοσηρότητας στους ανθρώπινους πληθυσμούς και τον καθορισμό των κύριων προβλημάτων υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο (14).

Οι τρεις κύριοι στόχοι της μελέτης ήταν:

α) να διευκολύνει την συνεκτίμηση των προβλημάτων υγείας με μη θανατηφόρα έκβαση στη χάραξη των πολιτικών υγείας, οι οποίες μέχρι τότε εστίαζαν κυρίως στη θνησιμότητα των παιδιών < 5 χρόνων.

β) να συμβάλλει στο διαχωρισμό των επιδημιολογικών στοιχείων από την γνώμη των ειδικών (εμπειρογνωμοσύνη), έτσι ώστε οι υπολογισμοί της θνητότητας και της αναπηρίας που οφείλονται σε συγκεκριμένα νοσήματα και καταστάσεις να είναι όσο το δυνατό πιο αντικειμενικοί. Μέχρι τότε, οι λαμβάνοντες τις αποφάσεις για την υιοθέτηση πολιτικών υγείας βασιζόνταν κυρίως σε εκτιμήσεις ομάδων



εμπειρογνομόνων. Αυτό που απαιτούνταν ήταν όσο το δυνατόν πιο ανεξάρτητες και αντικειμενικές εκτιμήσεις.

γ) να ποσοτικοποιήσει το φορτίο νοσηρότητας χρησιμοποιώντας μία μονάδα μέτρησης, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα και στις μελέτες κόστους/ αποτελεσματικότητας (cost effectiveness). Η χρησιμότητα μιας τέτοιας κοινής μονάδας μέτρησης, τόσο για την εκτίμηση της νοσηρότητας, όσο και του οικονομικού οφέλους μια παρέμβασης είναι αναμφισβήτητη, παρά τα διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα και τις πολλές παραδοχές που θα έπρεπε να γίνουν κατά τους υπολογισμούς.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η απόδοση μιας κλίμακας βαθμολόγησης για την εκτίμηση του φορτίου νοσηρότητας που προκύπτει από τα νοσήματα με μη θανατηφόρα έκβαση, γίνεται στο επίπεδο των ανικανοτήτων (disability). Έτσι, η εκτίμηση του φορτίου νοσηρότητας γίνεται μέσα από τον υπολογισμό των ισοδύναμων χαμένων ετών από ανικανότητα ή αλλιώς, με την εκτίμηση των ετών ζωής με συνεκτίμηση της ανικανότητας (disability adjusted life years, DALYs).

1.3.3 Ορισμός των Απωλεσθέντων Ετών Ζωής με Συνεκτίμηση της Ανικανότητας (disability-adjusted life-years, DALYs)

Το DALY είναι μία μονάδα μέτρησης του φορτίου νοσηρότητας που συνυπολογίζει τον απωλεσθέντα χρόνο λόγω πρόωρου θανάτου και λόγω μη θανατηφόρων νοσημάτων/ καταστάσεων. Δημιουργήθηκε στο πλαίσιο της μελέτης του Παγκοσμίου Φορτίου Νοσηρότητας (GBD) και έκτοτε χρησιμοποιείται για τον καθορισμό των προτεραιοτήτων στις επενδύσεις (οικονομικές και άλλες) στον τομέα της υγείας (2,15).

Τα έτη που ζει κανείς σε καταστάσεις μη ιδανικής υγείας μπορούν να μετατραπούν σε ισοδύναμα απωλεσθέντων ετών με στάθμιση του προσδόκιμου επιβίωσης με έναν συντελεστή D, ο οποίος είναι διαφορετικός για κάθε ανικανότητα. Ο συντελεστής D μπορεί να πάρει τιμές από 0 (πλήρης υγεία) έως 1 (θάνατος). Με τον τρόπο αυτό, το ολικό φορτίο νοσηρότητας προκύπτει ως άθροισμα των απωλεσθέντων ετών λόγω πρόωρου θανάτου (χαμένα έτη ζωής, years of life lost, YLL) και των απωλεσθέντων ετών λόγω χαμηλής ποιότητας ζωής και ανικανότητας (years lived with disability, YLD). Έτσι, ο υπολογισμός των ετών ζωής με



συνεκτίμηση της ανικανότητας (disability adjusted life years, DALYs), δίνεται από τον τύπο:

$$\text{DALYs} = \text{YLL} + \text{YLD}$$

Αν θεωρήσουμε ότι ένα έτος ζωής έχει την ίδια αξία σε όλες τις ηλικίες, τότε έχουμε:

$$\text{DALYs} = \text{E(S)} + \text{D} * \text{E(DS)}$$

όπου E(S) είναι το προσδόκιμο επιβίωσης στην ηλικία κατά την οποία επέρχεται ο πρόωρος θάνατος, D είναι ο συντελεστής ανικανότητας και E(DS) είναι η διάρκεια σε έτη της επιβίωσης με ανικανότητα.

Στην περίπτωση που ένα άτομο εμφανίζει περισσότερες της μίας ανικανότητες, τότε πρέπει να υπολογιστεί το άθροισμα των YLD από την κάθε μία ανικανότητα, δηλαδή:

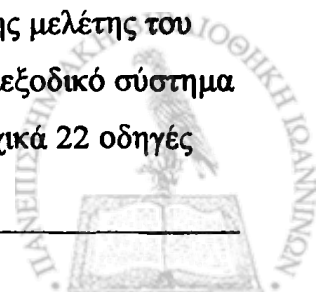
$$\text{DALYs} = \text{E(S)} + \text{E(DS)} * \Sigma \text{D}$$

Με τον τρόπο αυτό μπορεί το άθροισμα των συντελεστών να είναι μεγαλύτερο από τη μονάδα, η οποία όπως περιγράφηκε παραπάνω περιγράφει ουσιαστικά το θάνατο. Το φαινομενικό αυτό παράδοξο στο επίπεδο του ατόμου, έχει νόημα σε επίπεδο πληθυσμού, αφού το ζητούμενο είναι ο υπολογισμός του ολικού φορτίου νοσηρότητας.

Ο υπολογισμός των ετών ζωής με ανικανότητα (YLD) προϋποθέτει τον υπολογισμό της επίπτωσης του συγκεκριμένου προβλήματος υγείας (νόσημα ή τραυματισμός) στην καθορισμένη χρονική περίοδο. Για κάθε νέο περιστατικό, ο αριθμός των ετών ζωής με ανικανότητα υπολογίζεται με το πολλαπλασιασμό της μέσης διάρκειας του νοσήματος (μέχρι την τελική έκβαση της νόσου : ανάρρωση ή θάνατος), επί τον συντελεστή βαρύτητας ο οποίος υπολογίζεται με βάση την κλίμακα βαθμολόγησης η οποία περιγράφεται παρακάτω.

1.3.4 Βαθμολόγηση καταστάσεων υγείας

Για τη βαθμολόγηση των καταστάσεων υγείας στο πλαίσιο της μελέτης του Παγκοσμίου Φορτίου Νοσηρότητας (GBD), χρησιμοποιήθηκε ένα διεξοδικό σύστημα ανταλλαγής απόψεων ανάμεσα σε βαθμολογητές. Καθορίστηκαν αρχικά 22 οδηγές



καταστάσεις (από λεύκη στο πρόσωπο έως τετραπληγία), οι οποίες κατατάχθηκαν σε 7 κατηγορίες ανικανότητας.

Για τη βαθμολόγηση αυτών των οδηγών καταστάσεων χρησιμοποιήθηκε το «πρωτόκολλο ανταλλαγής προσώπων» (person trade-off protocol) (14,16). Σύμφωνα με το πρωτόκολλο αυτό, μια ομάδα βαθμολογητών από διαφορετικές χώρες και περιβάλλοντα, κλήθηκαν να «ανταλλάξουν» την παράταση της ζωής μιας ομάδας υγιών ατόμων με την παράταση της ζωής μιας ομάδας ατόμων με μία ορισμένη ανικανότητα (person trade-off protocol 1, PTO1), είτε να «ανταλλάξουν» την βελτίωση της ποιότητας ζωής επί ένα χρόνο για μια ομάδα ατόμων σε μια κατάσταση υγείας, με την παράταση επί ένα χρόνο της ζωής μιας ομάδας υγιών ατόμων (person trade-off protocol 2, PTO2). Για παράδειγμα, οι βαθμολογητές ερωτήθηκαν (υπό την υπόθεση ότι βρίσκονταν στη θέση ενός ατόμου που λαμβάνει αποφάσεις (decision-maker)), εάν θα αποφάσιζαν να επενδύσουν είτε σε μια παρέμβαση που θα παρέτεινε τη ζωή 1000 υγιών ατόμων επί ένα χρόνο, είτε σε μια άλλη παρέμβαση που θα παρέτεινε τη ζωή 2000 τυφλών ατόμων επί ένα χρόνο (PTO1).

Με τον τρόπο αυτό και με συνεχείς επαναξιολογήσεις, μεταξύ διάφορων ομάδων βαθμολογητών από διαφορετικές περιοχές του κόσμου, καθορίστηκαν οι συντελεστές βαρύτητας για τις διάφορες οδηγές καταστάσεις οι οποίες κατατάχθηκαν σε 7 τάξεις (Πίνακας 1). Οι υπόλοιπες εκατοντάδες καταστάσεις υγείας κατατάχθηκαν στη συνέχεια με βάση αυτές τις 7 τάξεις (14).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Βαρύτητα ανικανότητας για οδηγές καταστάσεις υγείας (Global Burden of Disease Study)

| Τάξη | Βαρύτητα | Οδηγές καταστάσεις |
|------|-----------|--|
| 1 | 0,00-0,02 | Λεύκη στο πρόσωπο, βάρος σε σχέση με το ύψος (<2SD) |
| 2 | 0,02-0,12 | Υδαρής διάρροια, σοβαρός πονόλαιμος, σοβαρή αναιμία Κάταγμα κερκίδας με στενό νάρθηκα, υπογονιμότητα, |
| 3 | 0,12-0,24 | δυσλειτουργία διέγερσης πέους, ρευματοειδής αρθρίτιδα, στηθάγχη |
| 4 | 0,24-0,36 | Ακρωτηριασμός κάτω από το γόνατο, κώφωση |
| 5 | 0,36-0,50 | Πρωκτοκολπικό συρίγγιο, ελαφρά διανοητική καθυστέρηση, σύνδρομο Down |
| 6 | 0,50-0,70 | Μονοπολική μείζων κατάθλιψη, τύφλωση, παραπληγία |
| 7 | 0,70-1,00 | Οξεία ψύχωση, άνοια, βαριά ημικρανία, τετραπληγία |

1.3.5 Φορτίο Νοσηρότητας ανά τον κόσμο, προβλέψεις και προεκτάσεις

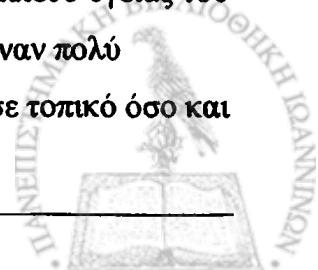
Για την κατάταξη των νοσημάτων κατά τη μελέτη του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας (GBD) χρησιμοποιήθηκε ένα απλοποιημένο σύστημα ταξινόμησης, σε πλήρη αντιστοιχία με την Διεθνή Ταξινόμηση των Νόσων (International Classification of Diseases, ICD) (17,18). Σύμφωνα με αυτό το σύστημα ταξινόμησης, τα νοσήματα κατατάσσονται σε 3 ομάδες: Ομάδα I (Λοιμώδη, μεταδοτικά νοσήματα, μητρικά, περιγεννητικά και διατροφικά νοσήματα), Ομάδα II (Μη λοιμώδη νοσήματα) και Ομάδα III (Τραυματισμοί/ Κακώσεις). Οι υπολογισμοί των DALYs ανά νόσημα, έγιναν με βάση τη συγκεκριμένη ταξινόμηση.

Για τον υπολογισμό του φορτίου νοσηρότητας ανά γεωγραφική περιοχή καθορίστηκαν 8 γεωγραφικές ζώνες, ως εξής:

- Κατεστημένες Οικονομίες της Αγοράς (Established Market Economies), που περιλαμβάνουν τη Δυτική Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία και την Ιαπωνία.
- Πρώην Σοσιαλιστικές Οικονομίες της Ευρώπης.
- Ινδία
- Κίνα
- Λοιπές χώρες της Ασίας και Νήσοι (Ειρηνικού)
- Αφρική υπό τη Σαχάρα
- Λατινική Αμερική και Καραϊβική
- Μέση Ανατολή, η οποία περιλαμβάνει τις χώρες της Μέσης Ανατολής και τη Βόρεια Αφρική (Ημισέληνος της Μέσης Ανατολής/ Middle East Crescent).

Για την Μελέτη του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας (GBD) αρχικά υπολογίστηκε το φορτίο νοσηρότητας κατά το έτος 1990, συνολικά για τον κόσμο και ανά γεωγραφική περιοχή. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι προβλέψεις, ή καλύτερα προεκτάσεις (projections), για τα έτη 2000, 2010 και 2020, με βάση ορισμένα σενάρια (βασικό, αισιόδοξο και απαισιόδοξο σενάριο). Οι προεκτάσεις αυτές βασίστηκαν στη θεωρία των χρονοσειρών (time series) (13,14).

Ενδεχόμενα, πιθανά ή πολύ πιθανά μελλοντικά σενάρια για το επίπεδο υγείας του πληθυσμού ευρύτερων περιοχών της γης θα μπορούσαν να παίξουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση πολιτικών δημόσιας υγείας, τόσο σε τοπικό όσο και



σε παγκόσμιο επίπεδο. Το έντονο ενδιαφέρον για τη χρησιμότητα και την αξιοπιστία τέτοιων σεναρίων έχει εκφραστεί από την επιστημονική κοινότητα αρκετές φορές (19-21). Ωστόσο οι ολοκληρωμένες προσπάθειες εκτίμησης τέτοιων προεκτάσεων είναι πραγματικά ελάχιστες σε περιφερειακό ή εθνικό επίπεδο (22), ενώ πριν τη μελέτη του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας δεν υπήρχε καμία τέτοια μελέτη σε επίπεδο μεγαλύτερων γεωγραφικών περιοχών ή σε παγκόσμια κλίμακα (23).

Τα σενάρια της μελέτης του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας βασίστηκαν στην εκτίμηση των μελλοντικών τάσεων ως συνάρτηση των αλλαγών σε σημαντικές κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές. Αυτές οι μεταβλητές περιλαμβάνουν το κατά κεφαλήν ακαθάριστο τοπικό προϊόν, τη διάρκεια εκπαίδευσης (εκφρασμένης ως ο μέσος αριθμός ετών στην εκπαίδευση), το χρόνο (ως αντιστάθμισμα της τεχνολογικής εξέλιξης) και την ένταση της καπνιστικής συνήθειας.

Είναι φανερό ότι τόσο κατά τους υπολογισμούς αυτούς, όσο και για τις προεκτάσεις με τη χρήση προγνωστικών μοντέλων και μαθηματικών μεθόδων, χρησιμοποιήθηκε ένας μεγάλος αριθμός παραδοχών. Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχουν «τέλεια εργαλεία» για τον υπολογισμό τόσο πολύπλοκων «μεταβλητών» όπως είναι η υγεία ενός ατόμου ή ενός πληθυσμού, πόσο μάλλον η παρακινδυνευμένη πρόβλεψη του μέλλοντος, γραμμικά από το παρελθόν.

Ωστόσο, η σπουδαιότητα του εγχειρήματος είναι αδιαμφισβήτητη, καθώς ο υπολογισμός του παγκόσμιου φορτίου νοσηρότητας δίνει τη δυνατότητα τόσο για την αξιολόγηση των υπαρχόντων προβλημάτων υγείας σε παγκόσμιο και τοπικό επίπεδο, όσο και για τον μακροχρόνιο σχεδιασμό των πολιτικών υγείας με βάση τις διαφαινόμενες τάσεις.

1.3.6 Η τεκμηρίωση της ανισότητας : διαφορές στο Φορτίο

Νοσηρότητας μεταξύ αναπτυγμένου και αναπτυσσόμενου κόσμου

Ένα πολύ ενδιαφέρον, αλλά δυστυχώς ιδιαίτερα αποθαρρυντικό, εύρημα της μελέτης του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας είναι οι μεγάλες ανισότητες μεταξύ των διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών του πλανήτη. Οι εκτιμήσεις για το έτος 1990 απέδιδαν στο σύνολο της υφελίου 1.379.238.000 DALYs εκ των οποίων 160.994.000 DALYs αποδίδονταν στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ 1.218.244.000 DALYs αντιστοιχούσαν στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου. Ακόμη δυστυχέστερα, σύμφωνα με τις προεκτάσεις για το έτος 2020 (βασικό σενάριο), οι



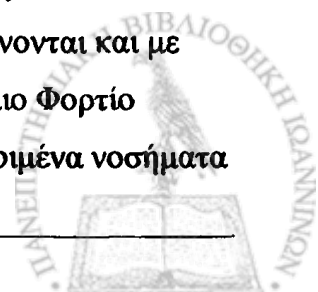
ανισότητες αυτές φαίνεται ότι θα διατηρηθούν : 1.388.838.000 DALYs για το σύνολο της υφελίου, εκ των οποίων 160.534.000 αντιστοιχούν στον αναπτυγμένο κόσμο και 1.228.302.000 στις αναπτυσσόμενες χώρες (14).

Βέβαια, θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναμενόμενα. Για παράδειγμα, οι οικονομικοί δείκτες κατά τις προηγούμενες δεκαετίες έδειχναν ότι το μερίδιο του παγκόσμιου εμπορίου που αντιστοιχεί στις λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές του πλανήτη (οι οποίες αποτελούν το 10% του πληθυσμού της γης) μειώθηκε στο μισό, φτάνοντας στο 0,3%. Οι άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις των οικονομικών ανισοτήτων στο επίπεδο υγείας των πληθυσμών είναι αδιαμφισβήτητες (24).

Η Αφρική υπό τη Σαχάρα είναι ίσως η πιο δραματική περίπτωση ανισοτήτων στη γη. Οι 33 από τις 50 φτωχότερες χώρες του κόσμου ανήκουν στην συγκεκριμένη περιοχή, με τα δύο τρίτα των Αφρικανών να ζουν σε «απόλυτη φτώχεια» (25). Περισσότερο από το 50% του πληθυσμού δεν έχει πρόσβαση σε καθαρό νερό, 40.000.000 παιδιά δεν πηγαίνουν στο σχολείο, η βρεφική θνησιμότητα είναι κατά 55% μεγαλύτερη απ' ό,τι στις υπόλοιπες αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης κατά το 51^ο έτος είναι κατά 11 έτη μικρότερο από το αντίστοιχο των πολιτών των υπόλοιπων αναπτυσσόμενων χωρών (26).

Η «μετάφραση» σε DALYs στοιχείων και δεδομένων όπως τα παραπάνω, αναδεικνύουν τις υπόλοιπες πλευρές του προβλήματος των ανισοτήτων. Για το έτος 1990 οι χώρες της υπό την Σαχάρα Αφρικής (συνολικός πληθυσμός 510 εκατομμύρια κάτοικοι) «συμμετείχαν» στο παγκόσμιο φορτίο νοσηρότητας με 295.294.000 DALYs. Κατά το ίδιο έτος, στη Μέση Ανατολή, μια περιοχή του αναπτυσσόμενου κόσμου με παρόμοιο πληθυσμό (503 εκατομμύρια), αποδίδονταν σχεδόν τα μισά DALYs απ' ό,τι στην Αφρική (150.849.000) (9). Η σύγκριση είναι ίσως πάλι αναμενόμενη, αν αναλογιστεί κανείς ότι στη Μέση Ανατολή περιλαμβάνονται μεν μερικές από τις φτωχότερες χώρες του πλανήτη (όπως το Αφγανιστάν, το Πακιστάν και η Υεμένη) αλλά η πλειονότητα των χωρών ανήκουν στις λεγόμενες «χαμηλότερου-μέσου εισοδήματος» αναπτυσσόμενες χώρες ("lower-middle-income developing countries" σύμφωνα με την Παγκόσμια Τράπεζα (World Bank)).

Οι αναμενόμενες λόγω των οικονομικών ανισοτήτων διαφορές στο επίπεδο υγείας των πληθυσμών στις διαφορετικές περιοχές της γης, τεκμηριώνονται και με την χρήση των DALYs. Η συνεισφορά της Μελέτης για το Παγκόσμιο Φορτίο Νοσηρότητας, είναι ότι επιπλέον αποδίδει το φορτίο αυτό σε συγκεκριμένα νοσήματα

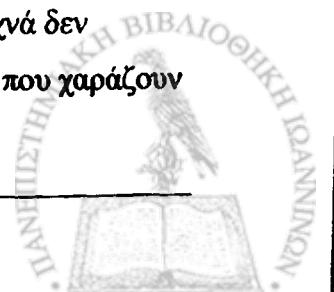


και καταστάσεις και επιπλέον ανά γεωγραφική περιοχή. Με τον τρόπο αυτό επιτρέπει την ιεράρχηση των προβλημάτων και διευκολύνει τη χάραξη ορθολογικότερων πολιτικών υγείας. Έτσι, στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, όπου για παράδειγμα στην ευρύτερη κατηγορία των λοιμωδών νοσημάτων αποδίδονται 156.436.000 DALYs επί συνόλου 295.294.000, είναι φανερό ότι απαιτούνται προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις άμεσα προσανατολισμένες προς την κατεύθυνση αυτή.

Επέκταση αυτής της συλλογιστικής θα ήταν, ότι, με βάση τα παραπάνω δεδομένα και εκτιμήσεις, ανάλογη ιεράρχηση των αναγκών θα πρέπει να διέπει και την ιατρική έρευνα. Ωστόσο, για τις αναπτυσσόμενες χώρες και ειδικότερα για την Αφρική υπό τη Σαχάρα, το πρόβλημα είναι ότι, πριν καν τεθεί θέμα προτεραιοτήτων και ιεράρχησης στην έρευνα, τίθεται το πρόβλημα της ποσότητας και της ποιότητας των ερευνητικών προσπαθειών γενικότερα.

1.4 Η ιατρική έρευνα στον αναπτυσσόμενο κόσμο

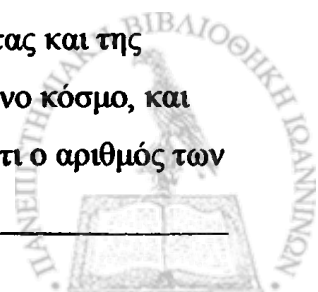
Υπάρχει η διάχυτη εντύπωση ότι η έρευνα που γίνεται για νοσήματα που πλήττουν τις αναπτυσσόμενες χώρες της γης είναι μικρότερη των απαιτήσεων. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Φόρουμ για την Ιατρική Έρευνα (Global Forum for Health Research), λιγότερο από το 10% των πόρων που δαπανούνται για την έρευνα αντιστοιχεί στα νοσήματα που ευθύνονται για το 90% του παγκόσμιου φορτίου νοσηρότητας (27). Η άνιση αυτή διαχείριση των πόρων αναδεικνύει την έλλειψη ιεράρχησης των σημαντικότερων προβλημάτων υγείας σε παγκόσμια κλίμακα, με κύριο «θύμα» τους πληθυσμούς των αναπτυσσόμενων χωρών. Σε μια σύγκριση μεταξύ των αιτήσεων για τη χρηματοδότηση ερευνητικών προγραμμάτων που υποβλήθηκαν στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Science Technology Development/ Commission of the European Committees STD/CEC), οι Ευρωπαίοι επιστήμονες πρότειναν ερευνητικά προγράμματα που αφορούσαν μείζονα τροπικά νοσήματα, ενώ αντίθετα οι επιστήμονες από το «Νότο» έδιναν έμφαση σε προληπτικές παρεμβάσεις και προβλήματα σχετικά με το περιβάλλον και τη διατροφή (28). Αυτή η διαφορά στις προτεραιότητες έχει άμεσο αποτέλεσμα στη χρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων της έρευνας. Η αξιολόγηση της χρησιμοποίησης των αποτελεσμάτων της έρευνας για τη χάραξη πολιτικών υγείας αναδεικνύει ότι τα αποτελέσματα αυτά συχνά δεν λαμβάνονται υπ' όψιν, ενώ θα ήταν σαφώς πιο αξιοποιήσιμα εάν αυτοί που χαράζουν



τις πολιτικές υγείας, συμμετείχαν στη διαμόρφωση του αντικειμένου της έρευνας. Κατ' αναλογία, η ισότιμη συμμετοχή ερευνητών από τις αναπτυσσόμενες χώρες στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της έρευνας, καθώς και στη διάδοση και εφαρμογή των αποτελεσμάτων της, θα βοηθούσε περισσότερο προς αυτή την κατεύθυνση. Η ενδυνάμωση και στήριξη των τοπικών δυνατοτήτων για έρευνα, αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη βιώσιμη ανάπτυξη των αναπτυσσόμενων χωρών (1,27,28).

Από πολλούς ερευνητές, το μοντέλο της έρευνας στις αναπτυσσόμενες χώρες περιγράφεται ως «ημι-αποικιοκρατικό». Βέβαια, η πρακτική της «ταχυδρομικής έρευνας» (“postal research”), όπου Δυτικοί ερευνητές ζητούν από Αφρικανούς συναδέλφους τους να τους αποστείλουν με το ταχυδρομείο βιολογικά δείγματα, τείνει να εγκαταλειφθεί. Ωστόσο, η πρακτική της «έρευνας αλεξίπτωτο» (“parachute research”), όπου οι ερευνητές ταξιδεύουν για μικρά χρονικά διαστήματα στην Αφρική ή την Ασία, μεταφέροντας κατά την επιστροφή τους βιολογικά δείγματα, είναι ακόμη αρκετά κοινή. Από τη άλλη μεριά, τα ερευνητικά κέντρα με έδρα χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, τα οποία διευθύνονται από δυτικούς επιστήμονες, αποτελούν το κυρίαρχο μοντέλο. Χωρίς αμφιβολία, αυτά τα ερευνητικά κέντρα έχουν προσφέρει μερικά από τα σημαντικότερα και περισσότερο πρωτότυπα ερευνητικά δεδομένα, ενώ αποτελούν και σπουδαία εκπαιδευτικά ιδρύματα. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές επικριτικές απόψεις για τον τρόπο λειτουργίας τους, ιδίως όσον αφορά το τεράστιο κόστος λειτουργίας, και μάλιστα αν συλλογιστεί κανείς την συνύπαρξή τους με τοπικά, κρατικά ερευνητικά κέντρα, τα οποία κατά κανόνα υπο-χρηματοδοτούνται. Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι ότι τα κέντρα αυτά θεωρούνται υπεύθυνα για την «αφαίμαξη» του ντόπιου επιστημονικού δυναμικού (“brain drain”), αφού προσελκύουν το «καλύτερο» τμήμα της επιστημονικής κοινότητας, μέσω των υψηλότερων μισθών και των καλύτερων προοπτικών για το μέλλον. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ακόμη μεγαλύτερη απογύμνωση των κρατικών επιστημονικών ιδρυμάτων από το επιστημονικό τους προσωπικό, και άρα την άμεση εξάρτηση της έρευνας από τα κέντρα αυτά. Τόσο από ηθικής πλευράς όσο και από καθαρά επιστημονικής, ένα μοντέλο ισότιμης συνεργασίας (research partnership) μεταξύ ερευνητικών ομάδων από τον αναπτυσσόμενο κόσμο και από τις αναπτυσσόμενες χώρες φαίνεται να είναι η εναλλακτική λύση (28-30).

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την εκτίμηση της ποσότητας και της ποιότητας της βιοϊατρικής έρευνας που διεξάγεται στον αναπτυσσόμενο κόσμο, και ειδικότερα στις χώρες της υπό τη Σαχάρα Αφρικής. Αν υποθέσουμε ότι ο αριθμός των



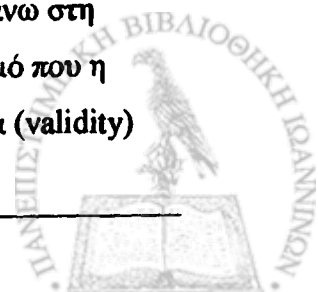
δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων της έρευνας σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά αντανακλά, κατά προσέγγιση, την επιστημονική παραγωγή μιας περιοχής τότε, εκ πρώτης όψεως, η συμμετοχή της Αφρικής είναι μικρότερη των απαιτήσεων. Αυτή όμως η εκτίμηση δεν έχει μέχρι στιγμής τεκμηριωθεί με συστηματικό τρόπο. Δεν γνωρίζουμε την «ακριβή ποσότητα» των τεκμηρίων από την επιστημονική έρευνα που έχει γίνει στην Αφρική. Επιπλέον, δεν γνωρίζουμε κατά πόσο η έρευνα που γίνεται στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, αντιστοιχεί στο πραγματικό φορτίο νοσηρότητας στην περιοχή, και άρα στις πραγματικές ανάγκες των ντόπιων πληθυσμών. Το πόνημα αυτό αποτελεί μια προσπάθεια τόσο για την «ποσοτικοποίηση» της ιατρικής έρευνας στην Αφρική κάτω από τη Σαχάρα, όσο και για την εκτίμηση της συσχέτισής της με το εκτιμώμενο φορτίο νοσηρότητας.

Ένα ερώτημα που προκύπτει είναι με ποιο τρόπο μπορεί να μετρηθεί η ποσότητα των τεκμηρίων από την επιστημονική έρευνα σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Αρκεί η μέτρηση όλων ανεξαιρέτα των παραγόμενων δεδομένων από την ιατρική έρευνα για να εκτιμηθεί η ποσότητα της επιστημονικής παραγωγής; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό θα μπορούσε να είναι ότι προαπαιτείται μια αντικειμενική αξιολόγηση των δεδομένων αυτών, με την μορφή της ιεράρχησης των τεκμηρίων.

1.5 Η ιεράρχηση των τεκμηρίων στην βιοϊατρική έρευνα και οι Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (ΤΕΔ)

Τα τελευταία χρόνια, οι πληροφορίες που προέρχονται από την επιστημονική έρευνα αυξάνονται με εντυπωσιακούς ρυθμούς, τόσο που καθιστούν σχεδόν αδύνατη την αφομοίωσή τους χωρίς να έχει προηγηθεί κάποια αξιολόγηση. Η αύξηση αυτή οφείλεται τόσο στην πραγματική αύξηση των ερευνητικών προσπαθειών, όσο και στην διευκόλυνση της πρόσβασης στην πληροφορία, μέσω της ταχύτατης ανάπτυξης των νέων τεχνολογιών (με κύριο παράδειγμα την ανάπτυξη και επέκταση του Διαδικτύου).

Μέσα σε αυτή την «έκρηξη της πληροφορίας», η ανάγκη ιεράρχησης της αξιοπιστίας των δεδομένων και των τεκμηρίων, διαφαίνεται ολοένα και πιο επιτακτική (31-35). Μια τέτοια ιεράρχηση θα μπορούσε να βασίζεται πάνω στη χρησιμοποιούμενη ερευνητική μεθοδολογία, και συγκεκριμένα στο βαθμό που η μεθοδολογία αυτή εξασφαλίζει την ακρίβεια (precision), την εγκυρότητα (validity)



και την αντικειμενικότητα (objectivity) των τεκμηρίων. Η ακρίβεια και η εγκυρότητα ουσιαστικά ανάγονται στην απουσία τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων, αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά η αντικειμενικότητα εξασφαλίζεται με την απουσία αστήρικτων υποκειμενικών πεποιθήσεων, οι οποίες διαστρεβλώνουν το σχεδιασμό, την εκτέλεση, την ανάλυση, την παρουσίαση και τον σχολιασμό των αποτελεσμάτων μιας ερευνητικής δοκιμής.

Σύμφωνα με αυτές τις αρχές:

- Οι προοπτικές μελέτες είναι ισχυρότερες από τις αναδρομικές, ενώ μεταξύ των αναδρομικών μελετών, ισχυρότερες είναι αυτές στις οποίες τα δεδομένα έχουν συλλεγεί πριν από τη διαμόρφωση της ερευνητικής υπόθεσης.
- Οι πειραματικές μέθοδοι έχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία από τις ημιπειραματικές μεθόδους που χρησιμοποιούν ομάδες ελέγχου χωρίς τυχαιοποίηση, ενώ οι ημιπειραματικές μέθοδοι είναι πιο αξιόπιστες από τις περιγραφικές μεθόδους.
- Η διπλά τυφλή πειραματική διαδικασία με διατήρηση του απαραβίαστου της τυφλής τυχαιοποίησης, εξασφαλίζει τη μέγιστη αντικειμενικότητα.

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, μία κλίμακα ιεράρχησης των τεκμηρίων στη βιοϊατρική έρευνα θα μπορούσε να είναι η εξής (13):

Κυρίως περιγραφικά δεδομένα:

1. Σποραδικές παρατηρήσεις
2. Σειρά παρατηρήσεων χωρίς ομάδες ελέγχου (control groups)
3. Περιγραφικές μελέτες με ιστορικές ομάδες ελέγχου
4. Συγχρονικές μελέτες με ταυτόχρονες ομάδες ελέγχου

Κυρίως ημιπειραματικά δεδομένα:

5. Αναδρομικές μελέτες δείκτου-ελέγχου και κούρτης
6. Προοπτικές μελέτες κούρτης

Κυρίως πειραματικά δεδομένα:

7. Τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς τυφλοποίηση
8. Τυφλά τυχαιοποιημένες μελέτες
9. Μετα-αναλύσεις



Είναι βέβαια φανερό ότι καμία κλίμακα ιεράρχησης των παραγόμενων από την έρευνα τεκμηρίων δεν μπορεί να είναι απόλυτη. Υπάρχουν πολλοί περιορισμοί και αναρίθμητες εξαιρέσεις. Για παράδειγμα, ορισμένες σποραδικές παρατηρήσεις, οι οποίες σύμφωνα με την παραπάνω κλίμακα ιεράρχησης έχουν τη μικρότερη αντικειμενικότητα, μπορεί να έχουν τεράστια επίδραση, όπως είχε η περιγραφή των πρώτων ασθενών με AIDS. Από την άλλη μεριά, για ορισμένα πολύ σημαντικά προβλήματα είναι αδύνατο να διεξαχθεί πειραματικός έλεγχος, ειδικά με ανθρώπινο πειραματικό υλικό.

Ωστόσο, παρά τους περιορισμούς, οι Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (ΤΔΚ) ή Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (ΤΕΔ) (Randomized Controlled Trials, RCTs), αποτελούν τον «χρυσό κανόνα» (golden standard) για τις περισσότερες θεραπευτικές και προληπτικές παρεμβάσεις (13,31-35). Είναι εύκολο να αναγνωριστούν, να αξιολογηθούν και να κατηγοριοποιηθούν, ενώ η εκτίμηση του αριθμού τους για ένα συγκεκριμένο νόσημα ή κατάσταση, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σχετικό μέτρο της έμφασης της κλινικής έρευνας που δίνεται στο συγκεκριμένο νόσημα ή κατάσταση.

1.6 Οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας και οι μεθοδολογικές τους ιδιαιτερότητες

Μια ιδιαίτερη κατηγορία τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών αποτελούν οι δοκιμές στις οποίες η τυχαιοποίηση γίνεται στο επίπεδο ομάδων και όχι ατόμων. Η τυχαιοποίηση ανά ομάδες (cluster randomization) χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην ιατρική έρευνα όταν η υπό δοκιμή παρέμβαση είναι δύσκολο ή και αδύνατο να εφαρμοστεί σε άτομα. Οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας έχουν ορισμένες μεθοδολογικές ιδιαιτερότητες όσον αφορά το σχεδιασμό, την εφαρμογή, την ανάλυση και τη δημοσίευσή τους, προκειμένου να αποφευχθούν ορισμένα πολύ σοβαρά σφάλματα και παρανοήσεις (36-40). Ωστόσο, αρκετές μεθοδολογικές αξιολογήσεις και εμπειρικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας έχουν δείξει ότι τα μεθοδολογικά σφάλματα είναι πολύ συχνά, ιδιαίτερα όσον αφορά στην ανάλυση και την αναφορά ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν γίνει στις χώρες που ανήκουν στην ομάδα των οικονομιών της αγοράς (41-43).

Μία περιοχή στην οποία οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας είναι ιδιαίτερα ελκυστικές, είναι οι αναπτυσσόμενες χώρες. Οι αναπτυσσόμενες χώρες και



ειδικότερα οι χώρες της Αφρικής κάτω από τη Σαχάρα, όπως έχει ήδη ειπωθεί, φέρουν ένα πολύ μεγάλο ποσοστό από το Παγκόσμιο Φορτίο Νοσηρότητας (14). Πολλές από τις ιατρικές παρεμβάσεις που υποβάλλονται σε δοκιμή στις χώρες αυτές είναι αρκετά πιθανό να γίνονται πρωταρχικά σε επίπεδο ομάδων ή κοινοτήτων, παρά σε επίπεδο ατόμων, και για το λόγο αυτό οι ΤΚΔ ομάδων/ κοινοτήτων είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Κατά συνέπεια, η μεθοδολογική αξιολόγηση αυτών των μελετών είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα.

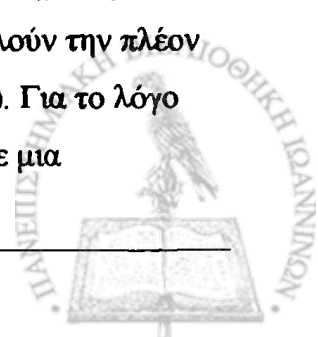
Λόγω του συγκεκριμένου ενδιαφέροντος που εμφανίζουν οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινοτήτων στο περιβάλλον της υπό τη Σαχάρα Αφρικής, μια αξιολόγηση της ποιότητάς τους αποτελεί ουσιαστικό συμπλήρωμα της γενικότερης ποσοτικής και ποιοτικής αξιολόγησης των τεκμηρίων από την επιστημονική έρευνα στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή.

1.7 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, είναι γνωστό ότι οι αναπτυσσόμενες χώρες και ειδικότερα οι χώρες της Αφρικής υπό τη Σαχάρα, φέρουν ένα πολύ μεγάλο ποσοστό από το παγκόσμιο φορτίο νοσηρότητας (14). Επίσης υπάρχουν σημαντικότερες ενδείξεις ότι η συμμετοχή των αναπτυσσόμενων χωρών, και ειδικότερα της Αφρικής, στην ιατρική έρευνα είναι δυσανάλογα μικρή (27,29).

Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά και αξιόπιστα δεδομένα για την ακριβή ποσότητα της επιστημονικής, ερευνητικής παραγωγής στην Αφρική. Ο όγκος της επιστημονικής πληροφορίας που προέρχεται από την αφρικανική ήπειρο δεν έχει συστηματικά εκτιμηθεί. Μια προσέγγιση στο πρόβλημα αυτό θα μπορούσε να είναι η συστηματική καταγραφή των τεκμηρίων που προέρχονται από την ιατρική έρευνα που έχει γίνει στις αφρικανικές χώρες. Η δημιουργία μια ολοκληρωμένης βάσης δεδομένων, που να περιλαμβάνει όλες τις δημοσιευμένες ερευνητικές εργασίες σε διεθνή αλλά και τοπικά επιστημονικά περιοδικά, θα μπορούσε να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την ποσοτικοποίηση της έρευνας.

Σε μια κλίμακα ιεράρχησης των παραγόμενων από την ιατρική έρευνα τεκμηρίων, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ) ή τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) (Randomized Controlled Trials, RCT) αποτελούν την πλέον έγκυρη, αξιόπιστη και αντικειμενική ερευνητική μεθοδολογία (13,33). Για το λόγο αυτό, η συστηματική καταμέτρηση μόνο των ΤΕΔ που διεξάγονται σε μια



συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή, θα μπορούσε να είναι η πλέον ενδεδειγμένη προσέγγιση για την μέτρηση της έμφασης που δίνεται από την έρευνα, τόσο συνολικά, όσο και στα επιμέρους προβλήματα υγείας του πληθυσμού. Συνεπώς, μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων που περιλαμβάνει όλες τις ΤΕΔ που έχουν διεξαχθεί στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, θα μπορούσε να αποτελεί μια αξιόπιστη και έγκυρη προσέγγιση για τη μέτρηση των παραγόμενων επιστημονικών δεδομένων και τεκμηρίων.

Ένα επόμενο ερώτημα αποτελεί η εκτίμηση της συσχέτισης των παραγόμενων τεκμηρίων από την ιατρική έρευνα με τις πραγματικές ανάγκες του πληθυσμού. Ανεξαρτήτως της ποσότητας των ερευνητικών δεδομένων, είναι αυτονόητη η ανάγκη τα δεδομένα αυτά να είναι κυρίως προσανατολισμένα στα προβλήματα και καταστάσεις που απασχολούν την κοινότητα και, άρα, απολύτως χρηστικά. Έτσι, εκτός από την μέτρηση της ποσότητας των τεκμηρίων απαιτείται και ένα αντίστοιχο μέτρο των προβλημάτων υγείας που απασχολεί ένα συγκεκριμένο πληθυσμό. Η μελέτη του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας (Global Burden of Diseases) προσφέρει πολύ σημαντικές εκτιμήσεις για το φορτίο που αντιστοιχεί στα διαφορετικά προβλήματα υγείας και στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές της γης (14). Οι εκτιμήσεις αυτές θα μπορούσαν να αποτελέσουν το μέτρο που απαιτείται για να εκτιμηθεί η συσχέτιση μεταξύ της ιατρικής έρευνας και των προβλημάτων υγείας ενός πληθυσμού μιας συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής.

Ένα ειδικότερο πρόβλημα αποτελεί η αξιολόγηση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν γίνει μέχρι τώρα στην Αφρική υπό τη Σαχάρα. Όπως έχει αναφερθεί, υπάρχουν εμπειρικά δεδομένα μόνο για τις ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν διεξαχθεί στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Λόγω της ιδιαίτερης σημασίας που έχει η συγκεκριμένη ερευνητική μεθοδολογία στο περιβάλλον των αναπτυσσόμενων χωρών, τίθεται το ερώτημα κατά πόσο οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν γίνει στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, πληρούν τις απαιτούμενες μεθοδολογικές προϋποθέσεις, όσον αφορά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την ανάλυση και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων τους στα επιστημονικά περιοδικά.

Με βάση τα παραπάνω, οι στόχοι αυτής της διδακτορικής διατριβής ήταν οι εξής:

1. Η δημιουργία μίας βάσης δεδομένων που να περιλαμβάνει όλες τις ΤΕΔ που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία πενήντα χρόνια στην υπό τη Σαχάρα Αφρική.



για την ποσοτική εκτίμηση της επιστημονικής ερευνητικής παραγωγής στη συγκεκριμένη περιοχή

2. Η συσχέτιση μεταξύ των τεκμηρίων από την επιστημονική έρευνα και του φορτίου νοσηρότητας (burden of disease) στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή
3. Η ανάδειξη τυχόν προβλημάτων υγείας που έχουν παραμεληθεί από την ιατρική έρευνα
4. Η μεθοδολογική αξιολόγηση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν διεξαχθεί στις χώρες της Αφρικής υπό τη Σαχάρα.



2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Επιλογή των ΤΕΔ

Ως κατάλληλες για την εισαγωγή τους στη βάση δεδομένων, θεωρήθηκαν όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ) οι οποίες διενεργήθηκαν στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, με τοπικούς πληθυσμούς, και οι οποίες διαπραγματεύονταν ένα ή περισσότερα προβλήματα υγείας, σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης του Παγκοσμίου Φορτίου Νοσηρότητας (Global Burden of Disease) (14). Οι μελέτες έπρεπε να περιλαμβάνουν άτομα ή ομάδες ατόμων από χώρες της υπό τη Σαχάρα Αφρικής. Δεν συμπεριελήφθησαν οι παρακάτω κατηγορίες μελετών:

- (α) Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίες δεν ήταν τυχαιοποιημένες ή χρησιμοποίησαν ψευδοτυχαιοποίηση (εναλλάξ διανομή, διανομή με βάση το χρόνο),
- (β) τυχαιοποιημένες μελέτες που έγιναν στην Αφρική αλλά όχι με τοπικούς πληθυσμούς (π.χ. με ταξιδιώτες ή εκπατρισμένους),
- (γ) τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που δεν αφορούσαν σε ανθρώπους (π.χ. κτηνιατρικές μελέτες),
- (δ) τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες διαπραγματεύονταν θέματα τα οποία δεν μπορούσαν να συσχετιστούν με κάποια ασθένεια ή ομάδα ασθενειών (όπως μελέτες που αφορούσαν σε μετρήσεις φυσιολογικών παραμέτρων).

Πολυκεντρικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν σε παραπάνω από μία χώρες θεωρήθηκαν κατάλληλες να συμπεριληφθούν στη βάση δεδομένων μόνο αν ορισμένοι ασθενείς είχαν εγγραφεί/στρατολογηθεί στην υπό τη Σαχάρα Αφρική. Μελέτες που εκπονήθηκαν στη Βόρεια Αφρική (Αίγυπτος, Λιβύη, Αλγερία, Μαρόκο και Δυτική Σαχάρα) αποκλείστηκαν από την εισαγωγή τους στη βάση δεδομένων καθώς, σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκοσμίου Φορτίου Νοσηρότητας, ανήκουν σε διαφορετική γεωγραφική περιοχή, αυτή της Μέσης Ανατολής (14). Μόνο μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά συμπεριλήφθησαν στη βάση δεδομένων, ενώ αποκλείστηκαν ανακοινώσεις συνεδρίων, κεφάλαια και αποσπάσματα συγγραμμάτων και βιβλίων και άλλου είδους αναφορές και δημοσιεύσεις.



2.1.2 Δεδομένα

Οι ΤΕΔ αναζητήθηκαν στη βάση δεδομένων MEDLINE (έως τον Φεβρουάριο 2000), στο Μητρώο Κλινικών Δοκιμών Cochrane (Cochrane Registry of Clinical Trials), έκδοση Φεβρουαρίου 2000, και στο Αφρικανικό Μητρώο Δημοσιευμένων Δοκιμών του Κέντρου Cochrane της Νότιας Αφρικής (African Published Trials Register, South African Cochrane Center). Το Αφρικανικό Μητρώο Δημοσιευμένων Δοκιμών δημιουργήθηκε με την επεξεργασία δεδομένων από επτά διαφορετικές διεθνείς και αφρικανικές βάσεις δεδομένων, καθώς και με δια χειρός αναζήτηση όλων των παλαιότερων εκδόσεων των 12 σημαντικότερων αφρικανικών, ιατρικών περιοδικών. Το Μητρώο έκτοτε ενημερώνεται διαρκώς, ώστε να περιλαμβάνει όλες τις τελευταίες δημοσιεύσεις κλινικών μελετών που διεξάγονται στην αφρικανική ήπειρο.

Για την αναζήτηση των μελετών χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά που αναφέρονταν σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε συνδυασμό με τους γεωγραφικούς όρους : "Αφρική" και "υπό τη Σαχάρα Αφρική" καθώς και με συγκεκριμένα ονόματα χωρών. Στην αρχική φάση ανευρέθηκαν και μελετήθηκαν οι περιλήψεις των άρθρων (abstracts). Αν η περίληψη του άρθρου δεν ήταν διαθέσιμη ή δεν έδινε τις απαραίτητες πληροφορίες για το σχεδιασμό της μελέτης ή τα απαιτούμενα δεδομένα (που περιγράφονται παρακάτω), τότε αναζητούνταν και μελετούνταν το πλήρες άρθρο.

2.1.3 Επιλογή δεδομένων και μεταβλητών στις ΤΕΔ

Από κάθε κατάλληλη, σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής/ αποκλεισμού, μελέτη εξήχθησαν τα παρακάτω δεδομένα:

1. Συγγραφείς
2. Περιοδικό
3. Έτος δημοσίευσης
4. Επίπεδο τυχαιοποίησης (άτομο ή ομάδα ατόμων/ κοινότητα)
5. Αριθμός τυχαιοποιημένων ατόμων
6. Νόσημα/ ταύτιση μελέτη και ο κωδικός κατάταξής τους κατά το σύστημα Ταξινόμησης του GBD
7. Τύπος παρέμβασης (θεραπευτική/ προληπτική)



8. Χώρα/ες όπου διενεργήθηκε η μελέτη
9. Αριθμός ατόμων από άλλες χώρες (εκτός της Αφρικής υπό τη Σαχάρα) που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη, εάν αυτή ήταν πολυκεντρική.

Εάν η μελέτη περιλάμβανε άτομα από άλλες χώρες πλην αυτών της υπό τη Σαχάρα Αφρικής, τότε περιλαμβανόταν μόνο ο αριθμός των ατόμων από χώρες της υπό τη Σαχάρα Αφρικής.

2.1.4 Αποφυγή διπλοεγγραφών

Άρθρα που ήταν εμφανώς δευτερεύουσες δημοσιεύσεις μιας κύριας μελέτης αποκλείστηκαν εκ των προτέρων από την εισαγωγή τους στη βάση δεδομένων. Καθώς όμως ήταν ιδιαίτερα δύσκολο να αποφευχθεί η εισαγωγή όλων ανεξαιρέτως των διπλοεγγραφών, σε επόμενο στάδιο επεξεργασίας της βάσης δεδομένων, ελέγχθηκαν ξανά όλες οι μελέτες με βάση το όνομα του συγγραφέα, τη χώρα διεξαγωγής της μελέτης και το υπό μελέτη νόσημα.

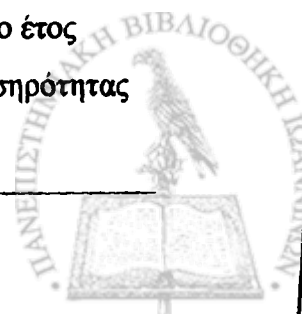
Σε γενικές γραμμές, όταν σε μία ερευνητική εργασία αντιστοιχούσαν πέραν της μίας δημοσιεύσεις, η δημοσίευση με το μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και τα σημαντικότερα αποτελέσματα, ήταν αυτή που εισήχθη στη βάση δεδομένων.

2.1.5 Ανάλυση των δεδομένων

Η περιγραφική ανάλυση περιλαμβάνει τη γεωγραφική κατανομή των ΤΚΔ στην υπό τη Σαχάρα Αφρική (ανά χώρα), την κατανομή των νέων μελετών στο χρόνο, καθώς και εκτιμήσεις του αριθμού των μελετών ανά εκατομμύριο πληθυσμού στις διάφορες χώρες (με βάση τις εκτιμήσεις του πληθυσμού κατά το 1990 (44)).

Η κυρίως ανάλυση εξετάζει τον αριθμό των μελετών και το αριθμό των τυχαιοποιημένων ατόμων για κάθε κατηγορία νοσημάτων κατά την Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας (GBD). Για κάθε μείζονα κατηγορία νοσημάτων εκτιμήθηκε ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας (σε χιλιάδες DALYs) ανά μελέτη που διενεργήθηκε και ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας ανά άτομο που τυχαιοποιήθηκε.

Δύο ξεχωριστές αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας είτε όλες τις συμπεριληφθείσες μελέτες και το εκτιμώμενο φορτίο νοσηρότητας κατά το έτος 2000, είτε μόνο τις μελέτες που εκδόθηκαν πριν το 1990 και το φορτίο νοσηρότητας



κατά το 1990. Επιπλέον, στις αναλύσεις ευαισθησίας, χρησιμοποιήθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες μελέτες με τουλάχιστον 100 τυχαιοποιημένα υποκείμενα, είτε μόνο μελέτες με τουλάχιστον 500 τυχαιοποιημένα άτομα, με σκοπό να εξαιρεθούν μικρές δοκιμές με μάλλον περιορισμένη αξιοπιστία. Για τις τυχαιοποιημένες δοκιμές ομάδων/ κοινότητας (cluster/ community randomized trials) χρησιμοποιήθηκε ο συνολικός αριθμός των τυχαιοποιημένων ατόμων. Επίσης έγιναν αναλύσεις ευαισθησίας εξαιρώντας τις τυχαιοποιημένες δοκιμές ομάδων/ κοινότητας.

Για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ του αριθμού των τυχαιοποιημένων δοκιμών και του αριθμού των τυχαιοποιημένων ατόμων με τα DALYs που αναλογούν σε κάθε πρόβλημα υγείας, υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης σειράς του Spearman (Spearman's rank correlation coefficient). Τέτοιου είδους εκτιμήσεις έγιναν για όλες τις κατηγορίες νοσημάτων, χρησιμοποιώντας τις υποκατηγορίες της Ταξινόμησης του Παγκοσμίου Φορτίου Νοσηρότητας : μεταδοτικά νοσήματα, μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα και νοσήματα σχετιζόμενα με τη διατροφή (κατηγορία I, που περιλαμβάνει τις υποκατηγορίες IA έως IE), μη μεταδοτικά νοσήματα (κατηγορία II, που περιλαμβάνει τις υποκατηγορίες II A μέχρι II N), και τραυματισμοί (κατηγορία III, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ήταν δυνατό να διαχωριστούν οι υποκατηγορίες III A [μη ηθελημένοι τραυματισμοί] και III B [ηθελημένοι τραυματισμοί]). Επίσης εξετάστηκαν ξεχωριστά τα διάφορα νοσήματα της κατηγορίας IA (λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα) τα οποία αυτή τη στιγμή είναι υπεύθυνα για το μισό περίπου φορτίο νοσηρότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS.

Τα αναφερόμενα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα.



2.2 Μεθοδολογική αξιολόγηση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική

2.2.1 Κριτήρια συμμετοχής/ αποκλεισμού των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Αναζητήθηκαν όλες οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας στη βάση δεδομένων, η οποία περιλαμβάνει όλες τις Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές που έχουν γίνει στην υπό τη Σαχάρα Αφρική τα τελευταία 50 χρόνια (έως και το Νοέμβριο του 2001), όπως έχει ήδη περιγραφεί (45). Εξαιρέθηκαν οι μελέτες που χρησιμοποιούσαν τυχαιοποίηση σε επίπεδο ατόμων καθώς και οι δημοσιευμένες εργασίες που ανέφεραν βασικά στοιχεία (baseline data) χωρίς πληροφορίες για το καθεαυτό παρεμβατικό μέρος της ερευνητικής εργασίας.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, κατά τη διάρκεια δημιουργίας της βάσης δεδομένων, όσα άρθρα ήταν εμφανώς δευτερεύουσες δημοσιεύσεις μιας κύριας μελέτης αποκλείστηκαν από την εισαγωγή τους. Καθώς όμως σε πολλές περιπτώσεις οι δευτερεύουσες δημοσιεύσεις περιείχαν πολύ σημαντικά στοιχεία για τη μεθοδολογία και την ανάλυση αρκετών ερευνητικών εργασιών, οι πληροφορίες αυτές κατεγράφησαν και ενσωματώθηκαν στην νέα βάση δεδομένων, ώστε τελικά να αποδοθούν στην μελέτη κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης.

2.2.2 Μεθοδολογικά Κριτήρια

Για τον καθορισμό των μεθοδολογικών κριτηρίων με τα οποία έγινε η αξιολόγηση των μελετών χρησιμοποιήθηκε το Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement (46,47). Επιπλέον ελήφθησαν υπ' όψιν ορισμένες δημοσιευμένες υποδείξεις για την επέκταση και προσαρμογή των κριτηρίων αυτών στις ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας (48). Έτσι, δημιουργήθηκε μια νέα ομάδα κριτηρίων η οποία τροποποιήθηκε ώστε να περιλάβει τις μεθοδολογικές ιδιαιτερότητες των ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας, όσον αφορά το σχεδιασμό, την εκτέλεση, την ανάλυση και την αναφορά/ δημοσίευσή τους.

Για κάθε συμπεριληφθείσα μελέτη καταγράφηκαν τα εξής:



1. Εάν υπήρχε σαφής αναφορά στον τίτλο, του ειδικού σχεδιασμού της μελέτης (ότι δηλαδή επρόκειτο για ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας).
2. Εάν καταγράφηκε η αιτιολόγηση για την επιλογή της συγκεκριμένης μεθοδολογίας, και εάν ναι, ποια ήταν η αιτιολόγηση αυτή.
3. Εάν κατεγράφησαν τα κριτήρια συμμετοχής/ αποκλεισμού των ατόμων κατά τη στρατολόγηση και αν τα κριτήρια εφαρμόστηκαν σε επίπεδο ατόμου, ομάδας ή και των δύο.
4. Εάν η παρέμβαση γίνονταν σε επίπεδο ατόμου, ομάδας ή και στα δύο επίπεδα (πχ εμβολιασμός σε άτομα, αγωγή υγείας σε ομάδες, ή συνδυασμός των δύο παρεμβάσεων).
5. Εάν η κύρια έκβαση ή οι κύριες εκβάσεις αναφέρονταν σαφώς.
6. Εάν καταγράφηκε το μέγεθος του δείγματος, ο αριθμός των ομάδων (clusters) και το μέγεθος των ομάδων.
7. Εάν στους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος λήφθηκε υπ' όψιν η τυχαιοποίηση στο επίπεδο ομάδας/ κοινότητας.
8. Εάν υπολογίστηκε και καταγράφηκε ο συντελεστής συσχέτισης εντός των ομάδων (intracluster correlation coefficient, ICC).
9. Εάν υπολογίστηκε και καταγράφηκε η Επίδραση του Σχεδιασμού (Design Effect).
10. Εάν περιγράφηκε η μονάδα τυχαιοποίησης (πχ, χωριό, σχολική τάξη).
11. Εάν χρησιμοποιήθηκε τυχαιοποίηση ανά ζεύγη (pairing) ή διαστρωμάτωση (stratification).
12. Εάν η στρατολόγηση ήταν συγχρονική ή διαχρονική (cross sectional/ longitudinal).
13. Εάν χρησιμοποιήθηκε δειγματοληψία εντός των ομάδων (sampling).
14. Εάν αναφέρεται η μέθοδος τυφλοποίησης (randomization).
15. Εάν καταγράφεται η αποκρυφή της διανομής (allocation concealment).
16. Εάν περιλαμβάνεται το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη (flow-chart)
17. Εάν αναφέρεται σαφώς το επίπεδο της ανάλυσης (άτομα, ομάδες ή αμφότερα).
18. Εάν η τυχαιοποίηση κατά ομάδες συνυπολογίστηκε κατά τους υπολογισμούς των διαστημάτων εμπιστοσύνης (ΔΕ) και κατά τον υπολογισμό του επιπέδου σημαντικότητας (του στατιστικού p).



19. Εάν καταγράφονται λεπτομερώς τα αριθμητικά αποτελέσματα σε απόλυτους αριθμούς.
20. Εάν περιγράφονται αναλυτικά οι προγνωστικοί παράγοντες ανά σκέλος της μελέτης καθώς και τυχόν προσπάθειες/ ενέργειες εξομάλυνσής τους.
21. Εάν κατεγράφησαν τυχόν παρεκβάσεις από το αρχικό πρωτόκολλο.

Ο Συντελεστής Συσχέτισης εντός των Ομάδων (intracluster correlation coefficient, ICC) ορίζεται ως ο λόγος της διακύμανσης μεταξύ των ατόμων της ομάδας/ κοινότητας προς τη συνολική διακύμανση (το άθροισμα της διακύμανσης μεταξύ των ατόμων της ομάδας και της διακύμανσης μεταξύ των ομάδων/ κοινοτήτων)

Η Επίδραση του Σχεδιασμού (Design Effect) υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

$$1 + (m-1) * ICC$$

όπου m είναι το μέσο μέγεθος δείγματος των ομάδων/ κοινοτήτων.

Η Επίδραση του Σχεδιασμού ουσιαστικά υπολογίζει πόσα περισσότερα άτομα απαιτούνται σε μια ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας σε σχέση με μια ΤΕΔ η οποία τυχαιοποιεί άτομα, ώστε να εξασφαλίζεται η ίδια στατιστική ισχύς.

Όταν όλα τα παραπάνω αναφερόμενα κριτήρια πληρούνταν από λιγότερες από 20 μελέτες, χρησιμοποιήθηκε η ακριβής δοκιμασία του Fisher (Fisher's exact test), ώστε να ελεγχθεί κατά πόσον η κατάσταση ήταν καλύτερη στις πιο πρόσφατες μελέτες (αυτές που δημοσιεύτηκαν από το 1996 και μετά) σε σχέση με τις προηγούμενες. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ο συντελεστής συσχέτισης σειράς του Spearman (Spearman's rank correlation coefficient) ώστε να εξεταστεί κατά πόσο υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του δείγματος και του έτους δημοσίευσης.



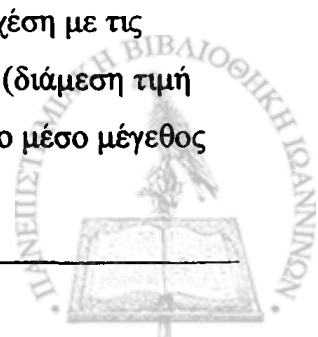
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.1 Επιλογή των ΤΕΔ

Συνολικά εξετάστηκαν 2803 δημοσιευμένες μελέτες (875 μελέτες από τη MEDLINE, έκδοση Νοεμβρίου 2001, 940 από το Μητρώο Κλινικών Δοκιμών Cochrane (Cochrane Registry of Clinical Trials), έκδοση Νοεμβρίου 2001, και 988 από το Αφρικανικό Μητρώο Δημοσιευμένων Δοκιμών του Κέντρου Cochrane της Νότιας Αφρικής (African Published Trials Register, South African Cochrane Center). Από αυτές, 1334 μελέτες θεωρήθηκαν δυνητικά κατάλληλες να συμπεριληφθούν στη βάση δεδομένων σε πρώτο στάδιο. Από τις 1334 αυτές μελέτες : 123 εξαιρέθηκαν ως ακατάλληλες (93 ήταν δευτερεύουσες δημοσιεύσεις μελετών που είχαν ήδη συμπεριληφθεί στη βάση δεδομένων, 15 ως μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, 13 δοκιμές που δεν εκπονήθηκαν στην υπό τη Σαχάρα Αφρική και 2 δημοσιεύσεις που αφορούσαν μελέτη φυσιολογικών παραμέτρων), 7 ΤΕΔ εξαιρέθηκαν επειδή δεν ανέφεραν τον αριθμό των τυχαιοποιημένων ατόμων, και 25 δημοσιεύσεις δεν έγινε δυνατόν να βρεθούν για περαιτέρω επεξεργασία. Έτσι, στην τελική βάση δεδομένων και την τελική ανάλυση συμπεριλήφθησαν συνολικά 1179 ΤΕΔ.

2.3.2 Περιγραφική ανάλυση των ΤΕΔ

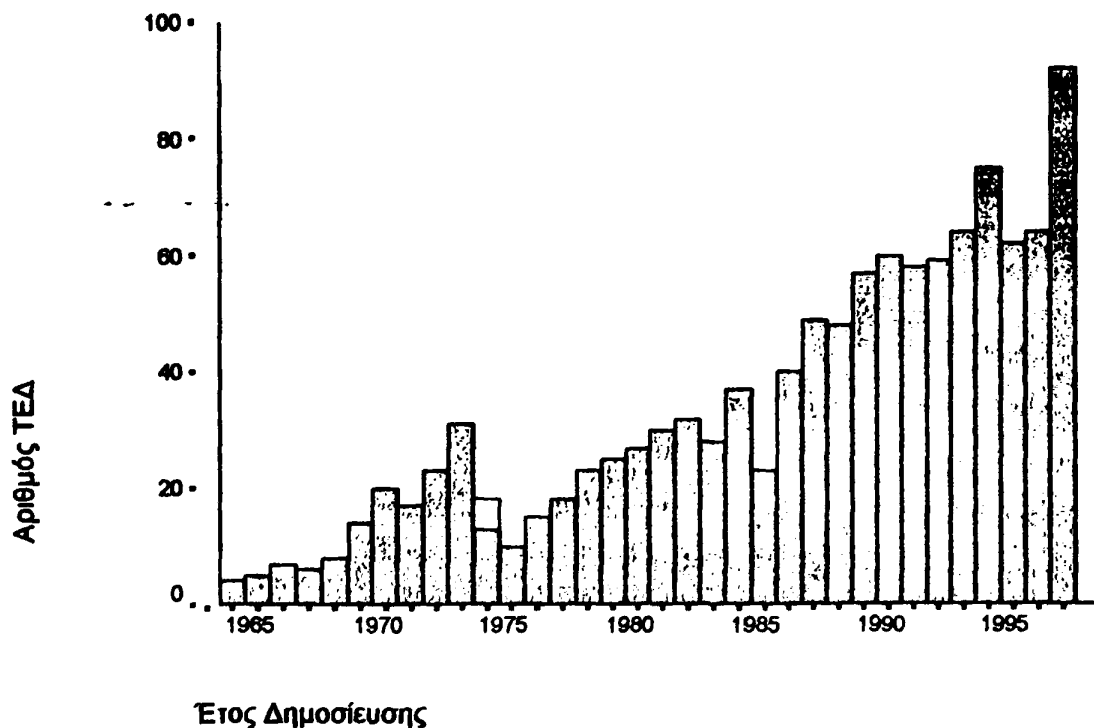
Από τις συμπεριληφθείσες ΤΕΔ, 93 διαπραγματεύονταν δύο νοσήματα και για αυτό το λόγο συμπεριελήφθησαν ξεχωριστά για αμφότερα τα νοσήματα. Υπήρχαν συνολικά 60 τυχαιοποιημένες δοκιμές ομάδων/ κοινότητας (cluster/ community randomized trials). 795 δοκιμές εστίασαν σε θεραπευτικές παρεμβάσεις (67,4%) ενώ οι υπόλοιπες 384 σε προληπτικές παρεμβάσεις (32,6%). Η πλειονότητα των ΤΚΔ είχαν μικρό μέγεθος δείγματος: η διάμεση τιμή του μεγέθους δείγματος ήταν 90 άτομα (Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος (Interquartile range): 42 - 238). Μόνο 535 μελέτες είχαν πάνω από 100 άτομα και 69 από αυτές διαπραγματεύονταν δύο νοσήματα, ενώ 154 μελέτες είχαν πάνω από 500 άτομα και 31 από αυτές διαπραγματεύονταν δύο νοσήματα. Βρέθηκαν μόνο 79 μέγα-μελέτες με πάνω από 1000 άτομα. Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές ομάδων/ κοινότητας (cluster/ community randomized trials) έτειναν να τυχαιοποιούν περισσότερα άτομα σε σχέση με τις δοκιμές στις οποίες η τυχαιοποίηση γινόταν στο επίπεδο του ατόμου (διάμεση τιμή 742 έναντι 82, $p < 0,001$ κατά τη δοκιμασία Mann-Whitney U test). Το μέσο μέγεθος



δείγματος δείχνει μία σαφέστατη αυξητική τάση στα πιο πρόσφατα έτη (συντελεστής συσχέτισης σειράς του Spearman [Spearman' s rank correlation coefficient] $r=0.24$, $p<0.001$).

2.3.3 Χρονική και γεωγραφική κατανομή των ΤΕΔ

Ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών ανά έτος δημοσίευσης ανέδειξε μια σταθερά αυξητική τάση στο πέρασμα του χρόνου (Σχήμα 1). Μόνο κατά το έτος 1999 δημοσιεύτηκαν 92 μελέτες, περισσότερες από κάθε προηγούμενο έτος. Περίπου οι μισές από τις ΤΕΔ διενεργήθηκαν στη Νότια Αφρική ($n=565$), ενώ σε τρεις ακόμη χώρες εκπονήθηκε το ένα τέταρτο των μελετών (Νιγηρία=98, Κένυα=89, Γκάμπια=56, Τανζανία=50). Μεταξύ 10 και 30 μελετών εκπονήθηκαν σε 13 ακόμη χώρες, ενώ 20 ακόμη χώρες συνέβαλαν με 1-9 μελέτες η καθεμία. Μόνο 20 ΤΚΔ ήταν πολυκεντρικές, σε περισσότερες από μία χώρες.



Σχήμα 1: Ο αριθμός των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που έγιναν μεταξύ των ετών 1965 και 1999 στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, ανά έτος δημοσίευσης.

Τα ίδια στοιχεία, εκφρασμένα ως ο αριθμός των ΤΚΔ ανά 1.000.000 πληθυσμού (με βάση τα εκτιμώμενα στοιχεία και τις απογραφές πληθυσμού του 1990) έδειξαν την καλύτερη αναλογία για τη Γκάμπια (65 ΤΚΔ ανά εκατομμύριο κατοίκων), τη Νότια Αφρική (16 ΤΚΔ ανά εκατομμύριο κατοίκων), τη Γκαμπόν (11 ΤΚΔ ανά εκατομμύριο κατοίκων) και τη Γουϊνέα Μπισσάου (8 ΤΚΔ ανά εκατομμύριο κατοίκων). Μόνο σε 18 χώρες διενεργήθηκαν πάνω από 1 ΤΚΔ ανά εκατομμύριο κατοίκων.

2.3.4 Συσχετίσεις μεταξύ των τυχαιοποιημένων τεκμηρίων και του φορτίου νοσηρότητας

Ο Πίνακας 1 δείχνει την αναλογία των τυχαιοποιημένων τεκμηρίων με το αντίστοιχο φορτίο νοσηρότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, για κάθε μία από τις 18 κατηγορίες νοσημάτων. Σε γενικές γραμμές, υπήρξε μια σχετικά καλή αντιστοιχία μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας για το έτος 2000 και του αριθμού των ΤΚΔ που εκπονήθηκαν στην Αφρική υπό τη Σαχάρα (συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman [Spearman's rank correlation coefficient] $r=0.53$, $p<0.024$).

Η συσχέτιση ήταν ακόμη καλύτερη εάν υπολογίζονταν μόνο οι ΤΚΔ με πάνω από 100 συμμετέχοντες ($r=0.64$, $p=0.004$), μόνο οι ΤΚΔ με πάνω από 500 συμμετέχοντες ($r=0.61$, $p=0.007$), ή ο συνολικός αριθμός των τυχαιοποιημένων υποκειμένων ($r=0.68$, $p=0.002$). Εάν η ανάλυση περιοριστεί στις μελέτες που έγιναν πριν το 1990, τότε υπάρχει μία μέτρια συσχέτιση μεταξύ του συνολικού αριθμού των μελετών και του εκτιμώμενου για το 1990 φορτίου νοσηρότητας ($r=0.35$, $p=0.15$), ωστόσο, η συσχέτιση ήταν καλή αν η ανάλυση περιοριζόταν μόνο στις μελέτες με πάνω από 100 άτομα ($r=0.61$, $p=0.009$) (Πίνακας 2).



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Φορτίο νοσηρότητας και τεκμήρια από τυχοιοποιημένη έρευνα για τις κύριες κατηγορίες νοσημάτων στην Αφρική υπό τη Σαχάρα.

| | Φορτίο Νοσηρότητας (σε χιλιάδες DALYs) (n) | | Αριθμός ΤΕΔ (n) | | Συμμετέχοντες (n) | Λόγος** |
|--|---|--------|--------------------|----------|----------------------|---------|
| | 1990 | 2000 | Προ-1990 | Συνολικά | | |
| Λοιμώδη & παρασιτικά νοσήματα | 125495 | 131327 | 183 | 540 | 813305 | 0.16 |
| Λοιμώξεις του αναπνευστικού | 30941 | 29077 | 7 | 18 | 52811 | 0.55 |
| Μητρική νοσηρότητα | 9513 | 5691 | 30 | 85 | 25148 | 0.23 |
| Προβλήματα της περιγεννητικής περιόδου | 19314 | 18700 | 8 | 30 | 28381 | 0.66 |
| Διατητικές ανεπάρκειες | 9314 | 8389 | 37 | 105 | 111922 | 0.07 |
| Κακοήθη νεοπλασμάτα | 6217 | 8114 | 30 | 46 | 128786 | 0.06 |
| Σακχαρώδης διαβήτης | 523 | 522 | 9 | 13 | 1276 | 0.41 |
| Ενδοκρινικές ανωμαλίες | 1070 | 1168 | 8 | 10 | 287 | 4.07 |
| Νευρομυατρικά προβλήματα | 11957 | 15788 | 21 | 41 | 3580 | 4.41 |
| Νοσήματα αισθητηρίων οργάνων | 1953 | 2460 | 2 | 10 | 607 | 4.05 |
| Καρδιοαγγειακές παθήσεις | 11612 | 13390 | 59 | 99 | 5648 | 2.37 |
| Νοσήματα του αναπνευστικού | 7618 | 9037 | 13 | 33 | 3320 | 2.72 |
| Νοσήματα του πεπτικού | 5416 | 5418 | 48 | 76 | 5545 | 0.98 |
| Νοσήματα του ουρογεννητικού | 2524 | 2651 | 15 | 34 | 1903 | 1.39 |
| Δερματικά νοσήματα | -----* | -----* | 3 | 6 | 407 | * |
| Μυοσκελετικές παθήσεις | 1049 | 1404 | 22 | 27 | 1536 | 0.91 |
| Συγγενείς ανωμαλίες | 3936 | 5224 | 0 | 2 | 1321 | 3.95 |
| Νοσήματα στόματος | 396 | 534 | 8 | 18 | 3567 | 0.15 |
| Τραυματισμοί/ κακώσεις | 45337 | 58352 | 19 | 31 | 2887 | 20.21 |

* μη ακριβή δεδομένα, μικρή συμμετοχή στο φορτίο νοσηρότητας

** ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας (σε χιλιάδες DALYs) ανά άτομο που τυχοιοποιήθηκε (δεδομένα του έτους 2000)

Δεν περιλαμβάνονται 48 μελέτες (32 εξ' αυτών δημοσιεύτηκαν πριν το 1990) οι οποίες ασχολούνται με θέματα όπως η αναλγησία και η ανεισθησία, τα οποία δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στο σύστημα ταξινόμησης του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των ΤΕΔ και των συμμετεχόντων ατόμων

| | Όλες οι μείζονες κατηγορίες νοσημάτων | | Λοιμώδη και Παρασιτικά νοσήματα | |
|---|--|-------|------------------------------------|--------|
| | r | p | R | p |
| Φορτίο Νοσηρότητας το 2000 και: | | | | |
| Συνολικός αριθμός των ΤΕΔ | 0.53 | 0.024 | 0.85 | <0.001 |
| ΤΕΔ με n>100 | 0.64 | 0.004 | 0.79 | 0.001 |
| ΤΚΕ με n>500 | 0.61 | 0.007 | 0.78 | 0.001 |
| Συνολικός αριθμός τυχαιοποιημένων ατόμων | 0.68 | 0.002 | 0.25 | 0.39 |
| Φορτίο Νοσηρότητας το 1990 και: | | | | |
| Αριθμός των ΤΕΔ πριν το 1990 | 0.35 | 0.15 | 0.67 | 0.009 |
| Αριθμός των ΤΕΔ πριν το 1990 με n>100 | 0.61 | 0.009 | 0.62 | 0.018 |

ΤΕΔ: τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές,
r, R: συντελεστές συσχέτισης Spearman.

2.3.5 Συσχετίσεις μεταξύ των ΤΕΔ και του φορτίου νοσηρότητας για τα διάφορα νοσήματα

Παρά τις καλές, σε γενικές γραμμές, συσχετίσεις, η ποσότητα των τεκμηρίων δεν ήταν ανάλογη του φορτίου νοσηρότητας για τα διάφορα νοσήματα και καταστάσεις. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2α, οι καλές συσχετίσεις μεταξύ των ΤΕΔ και του φορτίου νοσηρότητας, δεν εξασφαλίζουν μια αναλογική σχέση. Το γεγονός αυτό ουσιαστικά οφείλεται στο ότι ορισμένες κατηγορίες νοσημάτων έχουν σχετικά «παραμεληθεί» από ερευνητικής πλευράς. Για τους τραυματισμούς, διενεργήθηκαν μόνο 31 τυχαιοποιημένες μελέτες, με συνολικά 2887 άτομα, παρά το γεγονός ότι στην περιοχή αυτή υπάρχει η εκτίμηση ότι οι τραυματισμοί συνεισέφεραν 58.400.000 DALYs κατά το έτος 2000. Με αυτόν τον τρόπο αντιστοιχούν πάνω από 20.000 DALYs ανά άτομο που τυχαιοποιήθηκε. Στην υπό τη Σαχάρα Αφρική οι τραυματισμοί αποτελούν τη δεύτερη αιτία νοσηρότητας μετά τα λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα. Οι νευροψυχιατρικές παθήσεις, η 5^η αιτία νοσηρότητας στην περιοχή (με βάση τον αριθμό των DALYs), είχαν επίσης σχετικά παραμεληθεί, με

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των ΤΕΔ και των συμμετεχόντων ατόμων

| | Όλες οι μείζονες κατηγορίες νοσημάτων | | Λοιμώδη και Παρασιτικά νοσήματα | |
|--|---------------------------------------|-------|---------------------------------|--------|
| | r | p | R | p |
| Φορτίο Νοσηρότητας το 2000 και: | | | | |
| Συνολικός αριθμός των ΤΕΔ | 0.53 | 0.024 | 0.85 | <0.001 |
| ΤΕΔ με n>100 | 0.64 | 0.004 | 0.79 | 0.001 |
| ΤΚΕ με n>500 | 0.61 | 0.007 | 0.78 | 0.001 |
| Συνολικός αριθμός τυχαιοποιημένων ατόμων | 0.68 | 0.002 | 0.25 | 0.39 |
| Φορτίο Νοσηρότητας το 1990 και: | | | | |
| Αριθμός των ΤΕΔ πριν το 1990 | 0.35 | 0.15 | 0.67 | 0.009 |
| Αριθμός των ΤΕΔ πριν το 1990 με n>100 | 0.61 | 0.009 | 0.62 | 0.018 |

ΤΕΔ: τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές,
r, R: συντελεστές συσχέτισης Spearman.

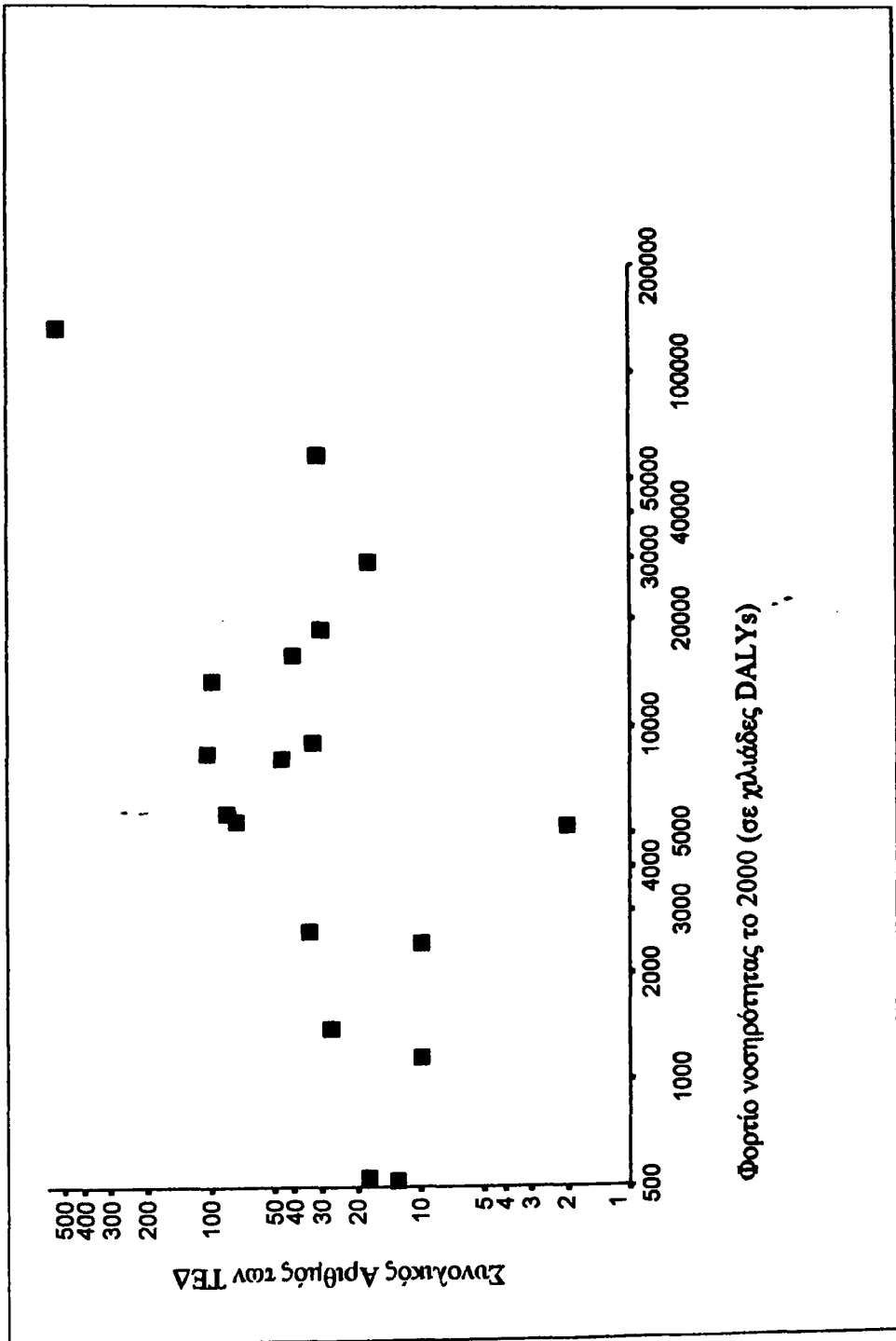
2.3.5 Συσχετίσεις μεταξύ των ΤΕΔ και του φορτίου νοσηρότητας για τα διάφορα νοσήματα

Παρά τις καλές, σε γενικές γραμμές, συσχετίσεις, η ποσότητα των τεκμηρίων δεν ήταν ανάλογη του φορτίου νοσηρότητας για τα διάφορα νοσήματα και καταστάσεις. Όπως φαίνεται στο **Σχήμα 2α**, οι καλές συσχετίσεις μεταξύ των ΤΕΔ και του φορτίου νοσηρότητας, δεν εξασφαλίζουν μια αναλογική σχέση. Το γεγονός αυτό ουσιαστικά οφείλεται στο ότι ορισμένες κατηγορίες νοσημάτων έχουν σχετικά «παραμεληθεί» από ερευνητικής πλευράς. Για τους τραυματισμούς, διενεργήθηκαν μόνο 31 τυχαιοποιημένες μελέτες, με συνολικά 2887 άτομα, παρά το γεγονός ότι στην περιοχή αυτή υπάρχει η εκτίμηση ότι οι τραυματισμοί συνεισέφεραν 58.400.000 DALYs κατά το έτος 2000. Με αυτόν τον τρόπο αντιστοιχούν πάνω από 20.000 DALYs ανά άτομο που τυχαιοποιήθηκε. Στην υπό τη Σαχάρα Αφρική οι τραυματισμοί αποτελούν τη δεύτερη αιτία νοσηρότητας μετά τα λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα. Οι νευροψυχιατρικές παθήσεις, η 5^η αιτία νοσηρότητας στην περιοχή (με βάση τον αριθμό των DALYs), είχαν επίσης σχετικά παραμεληθεί με

DALYs ανά διενεργηθείσα μελέτη), τα παιδικά νοσήματα (628.000 DALYs ανά μελέτη) και το HIV/AIDS (571.000 DALYs ανά μελέτη). Στην άλλη άκρη του φάσματος, οι καλύτερες αναλογίες βρέθηκαν για τη λέπρα (3.000 DALYs ανά μελέτη), τα νοσήματα από μετάζωα (ελμινθώσεις) (15.000 DALYs ανά μελέτη) και τις ηπατίτιδες B και C (26.000 DALYs ανά μελέτη). Οι αναλογίες ήταν παρόμοιες όταν αναλύθηκε ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας προς τον αριθμό των τυχαιοποιημένων ατόμων.

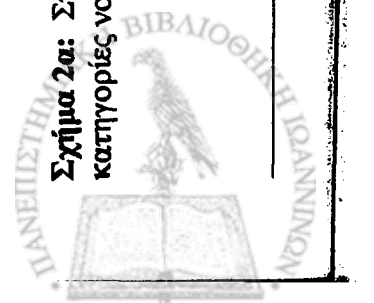


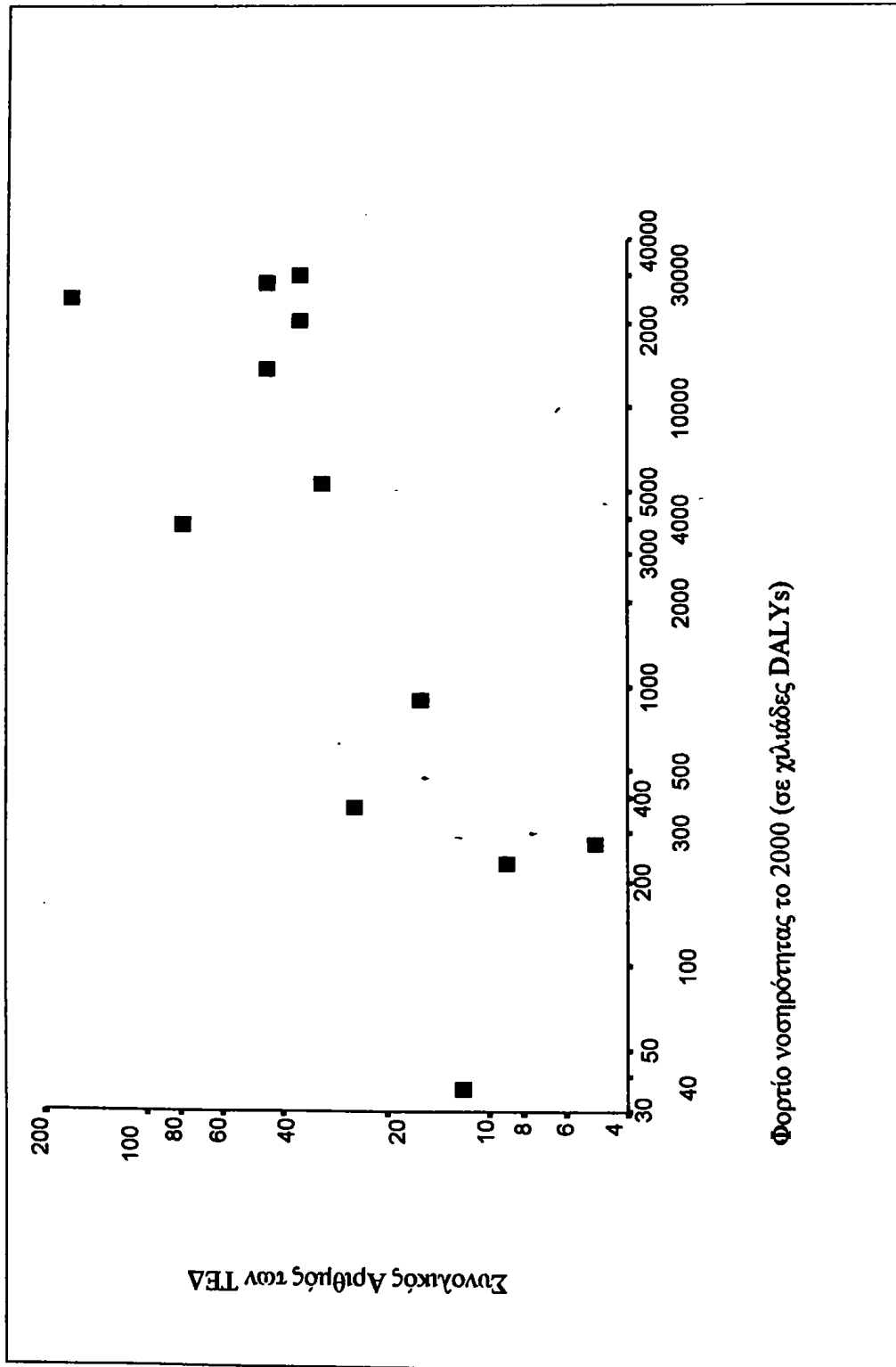
5



Φορτίο νοσηρότητας το 2000 (σε χιλιάδες DALYs)

Σχήμα 2α: Συσχέτιση μεταξύ του φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των TEA που έχουν διεξαχθεί στην υπό τη Σαχάρα Αφρική για όλες τις κατηγορίες νοσημάτων σύμφωνα με την Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας.

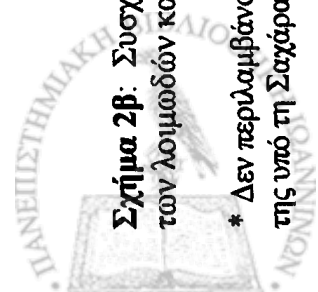




Φορτίο νοσηρότητας το 2000 (σε χιλιάδες DALYs)

Σχήμα 2β: Συσχέτιση μεταξύ του φορτίου νοσηρότητας και του αριθμού των TEΔ που έχουν γίνει στην υπό τη Σαχάρα Αφρική μόνο για τη κατηγορία των λοιμωδών και παρασιτικών νοσημάτων*, σύμφωνα με την Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας.

* Δεν περιλαμβάνονται ο Δάγγειος πυρετός (16.000 DALYs, αλλά χωρίς να υπάρχουν TEΔ) και η Ιαπωνική Εγκεφαλίτιδα (δεν συμμετέχει στο φορτίο νοσηρότητας της υπό τη Σαχάρα Αφρικής, ούτε έχουν γίνει TEΔ στην περιοχή).



2.3.7 Επιλογή των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Η αναζήτηση απέφερε 83 δυνητικά κατάλληλες μελέτες, Από αυτές, οι 29 αποκλείστηκαν ως μη κατάλληλες: 14 δευτερεύουσες δημοσιεύσεις, 8 μελέτες που τυχαιοποιούσαν άτομα και όχι ομάδες ή κοινότητες, 2 μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούσαν τυχαία δειγματοληψία, χωρίς τυχαιοποίηση, 2 ψευδο-τυχαιοποιημένες μελέτες, 2 μελέτες οι οποίες κατέγραφαν μόνο πρώιμα δεδομένα (baseline data), 1 μελέτη ασθενών-μαρτύρων εμφωλεασμένη σε ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας, ενώ για 3 μελέτες δεν κατέστη δυνατόν να ανευρεθεί το πλήρες άρθρο. Έτσι, στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθησαν 51 μελέτες.

2.3.8 Χρονική και γεωγραφική κατανομή των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

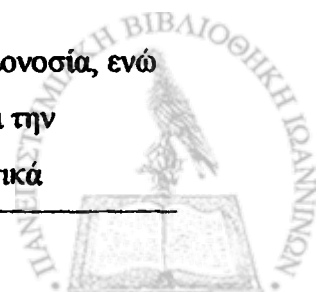
Υπήρχε μια διαχρονική αυξητική τάση του αριθμού των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας. Η πρώτη χρονολογικά μελέτη που συμπεριλήφθηκε είχε δημοσιευθεί το 1973. Ωστόσο 40 μελέτες (78%) δημοσιεύτηκαν μετά το 1990, και 25 μελέτες (49%) δημοσιεύτηκαν μετά το 1996.

Οι μελέτες διενεργήθηκαν σε 20 χώρες της υπό την Σαχάρα Αφρικής. Συγκεκριμένα: 9 μελέτες στην Γκάμπια, 8 στη Νότια Αφρική, 6 στην Τανζανία, 5 στην Κένυα, από 3 στην Γκάνα και τη Ζιμπάμπουε, από 2 στο Ζαΐρ την Ουγκάντα και την Αιθιοπία, ενώ 11 ακόμη χώρες συμμετείχαν με από μία μελέτη η καθεμία. Μόνο μια ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας διενεργήθηκε σε περισσότερες από μία χώρες (πολυκεντρική).

2.3.9 Περιγραφική ανάλυση των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Όσον αφορά το περιοδικό δημοσίευσης: 11 μελέτες δημοσιεύτηκαν στο Lancet, 6 στο Tropical Medicine & International Health, 5 στο Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 4 στο Bulletin of the World Health Organization, 3 στο AIDS, από 2 στα The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, International Journal of Epidemiology, Journal of the Dental Association of South Africa και Social science & Medicine, ενώ σε 14 άλλα περιοδικά δημοσιεύτηκε από μία ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας.

Από τις 51 συμπεριληφθείσες ΤΚΔ οι 18 (35%) εστίαζαν στην ελονοσία, ενώ 7 μελέτες (14%) στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, το AIDS και την αναπαραγωγική υγεία. Ακόμη 16 ΤΚΔ εστίαζαν σε λοιμώδη και παρασιτικά



νοσήματα : 4 στις διαρροϊκές παθήσεις, 4 στο τράχωμα, από 2 στην ηπατίτιδα Β, τις ελμινθώσεις, τα παιδιατρικά νοσήματα και τους εμβολιασμούς, και από μία ΤΚΔ στην τριχίαση και τη μέση ωτίτιδα. 4 και 3 ΤΚΔ εστίασαν στις παθήσεις του στόματος και την ορθή χρήση των φαρμάκων αντίστοιχα, ενώ από μία ΤΚΔ στον υποσιτισμό, την επιληψία και την φροντίδα μετά τον τοκετό.

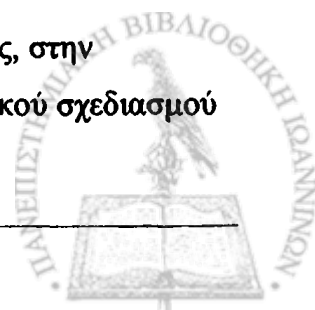
Οι περισσότερες μελέτες (37, 73%) είχαν δύο σκέλη, αλλά 9 μελέτες είχαν τρία σκέλη και 5 μελέτες από τρία έως έξι σκέλη. 34 μελέτες (67%) εστίασαν κυρίως σε προληπτικές παρεμβάσεις και 12 σε θεραπευτικές. Ο τύπος της παρέμβασης στις υπόλοιπες πέντε μελέτες ήταν είτε ένας συνδυασμός των δύο (θεραπευτικές παρεμβάσεις σε συνδυασμό με προγράμματα αγωγής υγείας), είτε εστίαζαν στην ορθή διαχείριση των φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων της διαχείρισης φαρμακείου/ φαρμακευτικού αποθέματος και της ορθολογικής χορήγησης φαρμάκων). Από τις μελέτες προληπτικών παρεμβάσεων οι 13 εστίασαν στη χρήση κουνουπιέρων εμποτισμένων σε εντομοκτόνο, για την πρόληψη της ελονοσίας.

2.3.10 Ανάλυση των χαρακτηριστικών του πρωτοκόλλου των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, μόνο μία μελέτη ανέφερε τον σχεδιασμό της στον τίτλο, ως ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας, ενώ αρκετές μελέτες αναφέρονταν ως «μελέτες κοινότητας» χωρίς να περιγράφουν αναλυτικά τον ειδικό σχεδιασμό τους.

Οι περισσότερες μελέτες δεν ανέφεραν το λόγο για τον οποίο επέλεξαν την τυχαιοποίηση ομάδων αντί ατόμων. Μόνο 11 μελέτες κατέγραψαν την αιτιολόγηση της επιλογής του συγκεκριμένου σχεδιασμού: 5 μελέτες ανέφεραν τεχνικούς ή/ και διοικητικούς λόγους, 4 χρησιμοποίησαν το συγκεκριμένο σχεδιασμό για να αποφύγουν την «επιμόλυνση» μεταξύ των διαφορετικών σκελών της παρέμβασης, ενώ δύο ακόμη μελέτες απέδωσαν τη συγκεκριμένη επιλογή σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του τύπου της παρέμβασης. Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν ότι εφάρμοσαν τα κριτήρια συμμετοχής/ αποκλεισμού στο επίπεδο των ατόμων, παρά των ομάδων, ενώ η παρέμβαση είχε ως πρωταρχικό στόχο το άτομο στα μισά περίπου άρθρα που περιλήφθησαν στη βάση δεδομένων. Όλες ανεξαιρέτα οι μελέτες ανέφεραν σαφώς την κύρια έκβαση/ εκβάσεις.

Ωστόσο, κατά τους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος, στην πλειονότητα των μελετών, δεν συνυπολογίστηκε η επίδραση του ειδικού σχεδιασμού της τυχαιοποίησης σε επίπεδο ομάδων αντί ατόμων.



ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

| ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ | |
|---|---------------------|------------|
| | Ν°. | % |
| Αναφέρεται ως ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας στον τίτλο | 1 | 2 |
| Αιτιολογείται η επιλογή του σχεδιασμού της ΤΕΔ | 11 | 21 |
| Τα κριτήρια συμμετοχής/ αποκλεισμού εφαρμόζονται | | |
| Στο επίπεδο των ατόμων | 33 | 65 |
| Στο επίπεδο της ομάδας/ κοινότητας | 3 | 6 |
| Σε αμφότερα τα επίπεδα | 7 | 14 |
| Δεν αναφέρεται | 8 | 16 |
| Η παρέμβαση εστιάζει πρωταρχικά | | |
| Στο άτομο | 28 | 55 |
| Στην ομάδα/ κοινότητα | 10 | 20 |
| Και στα δύο | 13 | 25 |
| Η κύρια έκβαση καταγράφεται σαφώς | 51 | 100 |
| Το μέγεθος του δείγματος, ο αριθμός των ομάδων και το μέγεθος των ομάδων καταγράφονται | 47 | 91 |
| Η τυχαιοποίηση κατά ομάδες λήφθηκε υπ' όψιν στους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος | 10 | 20 |
| Υπολογίστηκε και καταγράφηκε ο ICC | 1 | 2 |
| Υπολογίστηκε και καταγράφηκε η Επίδραση του Σχεδιασμού | 3 | 6 |
| | Διάμεση Τιμή | ETE |
| Μέγεθος δείγματος | 1161 | 480 - 3063 |
| Αριθμός ομάδων (clusters) | 16 | 10 - 40 |
| Μέγεθος δείγματος ομάδας | 101 | 26 - 227 |

ICC: intraclass correlation coefficient, Συντελεστής Συσχέτισης εντός των ομάδων

ETE : Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος (Interquartile range)

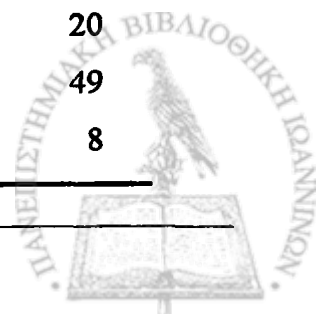
Μόνο το ένα πέμπτο των μελετών συνυπολόγισαν την επίδραση της τυχαιοποίησης ομάδων στο μέγεθος του δείγματος, καταγράφοντας τους υπολογισμούς και την αιτιολόγηση είτε στην παράγραφο «Μέθοδο» του



δημοσιευμένου άρθρου, είτε στη «Συζήτηση», αναλύοντας τη στατιστική ισχύ της μελέτης. Επιπλέον, μόνο μία μελέτη υπολόγισε τον ICC. Στην πραγματικότητα, αυτή η πληροφορία δόθηκε σε μία ξεχωριστή δημοσίευση, η οποία εστίαζε αποκλειστικά στον υπολογισμό του ICC, και όχι στο κύριο άρθρο. Τρεις μελέτες συμπεριέλαβαν τον υπολογισμό της επίδρασης του σχεδιασμού (Design Effect). Παρά το μεγάλο σχετικά αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν στις ΤΚΔ, το ουσιαστικό μέγεθος δείγματος βασισμένο στον αριθμό των ομάδων/ κοινοτήτων, ήταν συνήθως μικρό. Μόνο 11 μελέτες είχαν πάνω από 50 ομάδες/ κοινότητες (Πίνακας 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Χαρακτηριστικά κατανομής και τυφλοποίησης των ΤΚΔ

| ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ | |
|---------------------------------------|-----------|-----|
| | No. | % |
| Περιγραφή της μονάδας τυχαιοποίησης | 51 | 100 |
| Χρήση κατανομής ανά ζεύγη (pairing) | | |
| Ναι | 17 | 33 |
| Όχι | 26 | 51 |
| Δεν καθορίζεται | 8 | 16 |
| Χρήση διαστρωμάτωσης (stratification) | | |
| Ναι | 24 | 47 |
| Όχι | 11 | 22 |
| Δεν καθορίζεται | 16 | 31 |
| Διαδικασία στρατολόγησης στην ομάδα | | |
| Συγχρονική | 36 | 71 |
| Διαχρονική | 13 | 25 |
| Δεν καθορίζεται | 2 | 4 |
| Χρήση δείγματος από την ομάδα | | |
| Ναι | 30 | 59 |
| Όχι | 16 | 31 |
| Δεν καθορίζεται | 5 | 10 |
| Μέθοδος τυφλοποίησης | | |
| Διπλή τυφλή | 3 | 6 |
| Μονότυφλη | 13 | 25 |
| Ανοικτής ταυτότητας | 10 | 20 |
| Δεν καθορίζεται | 25 | 49 |
| Περιγράφεται αποκρυφή της κατανομής | 4 | 8 |



2.3.11 Ανάλυση των χαρακτηριστικών κατανομής και τυφλοποίησης των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

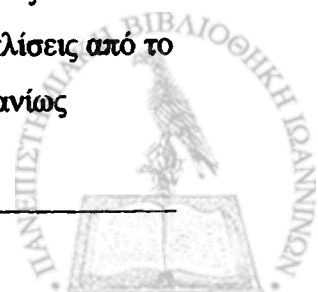
Ο Πίνακας 4 δείχνει τα χαρακτηριστικά των 51 μελετών που σχετίζονται με την κατανομή των υποκειμένων και την τυφλοποίηση. Όλες οι μελέτες περιέγραψαν τη μονάδα της τυχαιοποίησης, και μάλιστα πολλές από αυτές με αρκετές λεπτομέρειες. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες τεχνικές κατανομής ανά ζεύγη (pairing) και διαστρωμάτωσης (stratification).

Αν και το είδος των τυχαιοποιημένων ομάδων εμφάνιζε μεγάλη ποικιλία, αυτές θα μπορούσαν να ομαδοποιηθούν σε μία από τις παρακάτω τρεις κατηγορίες: χωριά και οικιστικές περιοχές, σχολεία ή σχολικές τάξεις και νοσηλευτικά ιδρύματα (κυρίως κέντρα παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας). Οι διπλές τυφλές μελέτες ήταν μάλλον σπάνιες, ενώ η μέθοδος τυφλοποίησης και η αποκρυφή της διανομής σπανίως καταγράφονταν (Πίνακας 4).

2.3.12 Χαρακτηριστικά των αποτελεσμάτων και της στατιστικής ανάλυσης των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Πολύ σπάνια συμπεριλαμβανόταν στην κύρια δημοσίευση το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων, από την αρχική τυχαιοποίηση έως τον τελικό αριθμό αυτών που υπολογίζονταν στις τελικές εκβάσεις. Όσον δε αφορά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκαν πολλά μεθοδολογικά σφάλματα. (Πίνακας 5). Στις μισές περίπου από τις μελέτες που αξιολογήθηκαν, η ανάλυση έγινε στο επίπεδο των ατόμων και όχι της ομάδας/ κοινότητας. Στα δύο τρίτα περίπου των μελετών η τυχαιοποίηση των ομάδων/ κοινοτήτων δεν λήφθηκε υπ' όψιν στους υπολογισμούς των Διαστημάτων Εμπιστοσύνης ή των τιμών του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας. Για το λόγο αυτό, οι τιμές του στατιστικού p , οι οποίες υπολογίστηκαν υπό την παραδοχή της στατιστικής ανεξαρτησίας μεταξύ των μελών της ομάδας/ κοινότητας, είναι πιθανότατα ψευδείς.

Ενώ η ανάγκη της πλήρους καταγραφής των αριθμητικών αποτελεσμάτων (σε απόλυτους αριθμούς) στην κύρια δημοσίευση φαίνεται να έχει γίνει κατανοητή από την πλειονότητα των ερευνητικών ομάδων, δεν συμβαίνει το ίδιο και με την λεπτομερή καταγραφή των συγχυτικών παραγόντων και με τις προσπάθειες εξομάλυνσής τους/ ρύθμισής τους (Πίνακας 5). Επίσης, οι τυχόν παρεκκλίσεις από το αρχικό πρωτόκολλο καθώς και οι λόγοι για τους οποίους συνέβησαν, σπανίως περιγράφονται στα άρθρα που αξιολογήθηκαν.

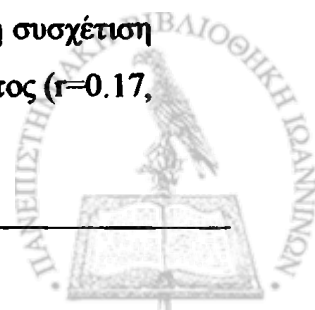


ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Αποτελέσματα και Ανάλυση των ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας

| ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ | |
|--|-----------|----|
| | No. | % |
| Περιλαμβάνονταν διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων | 7 | 14 |
| Επίπεδο της στατιστικής ανάλυσης | | |
| Ομάδα/ κοινότητα | 22 | 43 |
| Άτομο | 25 | 49 |
| Αμφότερα | 3 | 6 |
| Δεν αναφέρεται σαφώς | 1 | 2 |
| Η τυχαιοποίηση κατά ομάδες συνυπολογίστηκε στους υπολογισμούς των διαστημάτων εμπιστοσύνης ή της τιμής του στατιστικού p | 19 | 37 |
| Τα αποτελέσματα καταγράφονταν σε απόλυτους αριθμούς και λεπτομερώς | 32 | 63 |
| Αναφέρονταν οι προγνωστικοί παράγοντες ανά σκέλος τυχαιοποίησης | 25 | 49 |
| Περιγράφηκαν τυχόν προσπάθειες εξομάλυνσής τους | 16 | 31 |
| Καταγράφηκαν παρεκκλίσεις από το αρχικό πρωτόκολλο | 6 | 12 |

Ωστόσο, παρατηρείται κάποια βελτίωση σε ορισμένες μεθοδολογικές παραμέτρους με το πέρασμα του χρόνου. Ειδικότερα, ενώ η τυχαιοποίηση σε επίπεδο ομάδων/ κοινότητας ελήφθη υπ' όψιν στους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος στις 10 από τις 26 μελέτες που διενεργήθηκαν από το έτος 1996 και μετά, αντίθετα, δεν συνυπολογίστηκε σε καμία από τις μελέτες που έγιναν κατά τα προηγούμενα έτη ($p=0,001$). Παρομοίως, η τυχαιοποίηση κατά ομάδες/ κοινότητες ελήφθη υπ' όψιν κατά την ανάλυση σε 13 από τις 26 μελέτες που έγιναν από το 1996 και μετά, έναντι 6 από τις 25 που διενεργήθηκαν πριν το 1996 ($p=0,083$).

Οι μόνες μελέτες που υπολόγισαν και κατέγραψαν τον Συντελεστή Συσχέτισης Εντός των Ομάδων/ Κοινοτήτων (ICC) και την Επίδραση του Σχεδιασμού (Design Effect), ήταν επίσης πρόσφατες. Λιγότερο εντυπωσιακές ήταν οι βελτιώσεις όσον αφορά την αναφορά της αιτιολόγησης του συγκεκριμένου σχεδιασμού, της αποκρυφής της κατανομής και της λεπτομερούς παρουσίασης των απολύτων αριθμών στα αποτελέσματα. Μια μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του έτους δημοσίευσης και του μεγέθους του δείγματος ($r=0.17$,



$p=0.23$) καθώς και μεταξύ του έτους δημοσίευσης και του αριθμού των τυχαιοποιημένων ομάδων/ κοινοτήτων ($r=0.12$, $p=0.44$).

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του Κέντρου Ερευνών και Μελετών του Παιδείας και της Κοινωνίας (ΚΕΜΠ) του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου της Αθήνας. Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το ΚΕΜΠ. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του Κέντρου Ερευνών και Μελετών του Παιδείας και της Κοινωνίας (ΚΕΜΠ) του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου της Αθήνας. Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το ΚΕΜΠ.

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του Κέντρου Ερευνών και Μελετών του Παιδείας και της Κοινωνίας (ΚΕΜΠ) του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου της Αθήνας. Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το ΚΕΜΠ. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του Κέντρου Ερευνών και Μελετών του Παιδείας και της Κοινωνίας (ΚΕΜΠ) του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου της Αθήνας. Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το ΚΕΜΠ.



2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.4.1 Ποσότητα των τεκμηρίων και συσχετίσεις με το φορτίο νοσηρότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική

Ο αριθμός των ΤΕΔ που έχουν γίνει μέχρι τώρα στην υπό τη Σαχάρα Αφρική μόλις που ξεπερνούν τις χίλιες. Παρά τη σαφή αυξητική τάση που σημειώνεται στο πέρασμα του χρόνου, ο αριθμός αυτός αναδεικνύει την ιδιαίτερα χαμηλή ερευνητική δραστηριότητα στην περιοχή. Η δραστηριότητα μάλιστα φαίνεται ακόμη πιο μικρή και ανεπαρκής αν αναλογιστεί κανείς το ιδιαίτερα μεγάλο φορτίο νοσηρότητας και θνητότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική. Επιπλέον, οι μισές περίπου από τις αναφερόμενες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε μία και μόνη χώρα, τη Νότια Αφρική, η οποία αποτελεί και μία ιδιαίτερη περίπτωση λόγω του μεικτού της πληθυσμιακού, οικονομικού και υγειονομικού προφίλ. Έτσι, στη μεγάλη πλειονότητα των αφρικανικών χωρών η τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα είναι πρακτικά άγνωστη.

Στην ανάλυση αυτή δε χρησιμοποιήθηκε μια άλλη ήπειρος ως ομάδα ελέγχου (control group). Ωστόσο, εκτιμάται ότι μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί περίπου ένα εκατομμύριο ΤΚΔ (49), ενώ το Μητρώο του Κέντρου Cochrane περιλαμβάνει περίπου 300.000 ελεγχόμενες δοκιμές. Η μεγάλη πλειονότητα των μελετών αυτών έχουν γίνει στις αποκαλούμενες χώρες των οικονομιών της αγοράς, δηλαδή στις αναπτυγμένες δυτικές χώρες. Ακόμη κι αν πιθανολογούσαμε ότι οι 150.000 από αυτές έχουν γίνει στις αναπτυγμένες χώρες (μια μάλλον μετριοπαθής εκτίμηση) ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας ανά μελέτη είναι κατά 400 φορές πιο μεγάλος στην Αφρική από ότι στις χώρες των οικονομιών της αγοράς. Υποθέτοντας ότι 400.000 ΤΕΔ έχουν διεξαχθεί στις αναπτυγμένες χώρες, ο αντίστοιχος λόγος του φορτίου νοσηρότητας ανά μελέτη στην υπό τη Σαχάρα Αφρική είναι πάνω από χιλιαπλάσιος. Αν μάλιστα εξαιρεθεί η Νότια Αφρική, στην οποία όπως έχει ήδη ειπωθεί έχουν γίνει οι μισές περίπου αφρικανικές ΤΕΔ, οι αριθμοί είναι ακόμη πιο απογοητευτικοί.

Σε γενικές γραμμές η συσχέτιση μεταξύ των τεκμηρίων από τυχαιοποιημένη έρευνα και του αντίστοιχου φορτίου νοσηρότητας που αποδίδεται σε διάφορα νοσήματα ήταν καλή. Αυτό ήταν ιδιαίτερα πραγματικό για τα έτη 1990 και 2000. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη ορισμένες ανισότητες όσον αφορά στην έμφαση που δίνεται σε ορισμένα νοσήματα και καταστάσεις. Οι τραυματισμοί και οι κακώσεις έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον πολύ λίγων ερευνητών, ιδιαίτερα αν συγκριθούν με τα λοιμώδη νοσήματα. Ακόμη όμως και μεταξύ των λοιμωδών νοσημάτων, υπάρχουν

ορισμένα που δεν έχουν τύχει της απαιτούμενης προσοχής, παρότι συνεισφέρουν σημαντικά στο φορτίο νοσηρότητας και έχουν μεγάλη επίδραση στη δημόσια υγεία. Πρόκειται κυρίως για τα διαρροϊκά σύνδρομα, τα παιδιατρικά λοιμώδη νοσήματα και το HIV/AIDS.

2.4.2 Περιορισμοί στην οργάνωση και εκτέλεση ΤΕΔ: το παράδειγμα των ένοπλων συρράξεων

Ακόμη και μεταξύ των προβλημάτων και καταστάσεων που εμφανίζονται συχνότερα στο γεωγραφικό, γεωπολιτικό και κοινωνικό περιβάλλον της Αφρικής, ορισμένα προβλήματα έχουν προσελκύσει πολύ μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον από άλλα. Βέβαια θα πρέπει να σημειωθεί ότι για ορισμένα προβλήματα και καταστάσεις είναι πολύ δύσκολο να σχεδιαστούν και να διεξαχθούν κλινικές μελέτες. Για παράδειγμα, ο πόλεμος και οι ένοπλες συρράξεις είναι μείζονες παράγοντες του φορτίου νοσηρότητας και θνητότητας στην Αφρική. Για το έτος 1990 υπολογίζονται για την Αφρική 10698 DALYs αποδιδόμενα σε κακώσεις και τραυματισμούς λόγω πολεμικών συρράξεων. Την ίδια στιγμή οι υπολογισμοί για τη Μέση Ανατολή, η οποία έρχεται δεύτερη σε φορτίο νοσηρότητας λόγω ένοπλων συγκρούσεων, αποδίδουν 6744 DALYs και για το σύνολο του πλανήτη 20019 DALYs. Για το έτος 2000, οι εκτιμήσεις είναι δυστυχώς εξίσου απογοητευτικές. Αποδίδονται 14581 DALYs στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, 8963 στη Μέση Ανατολή, 1161 για τις Πρώην Σοσιαλιστικές Ευρωπαϊκές Δημοκρατίες, 25 για την Κίνα και 2 DALYs για τις Οικονομίες της Αγοράς, ενώ για το σύνολο του πλανήτη 26101.

Παρότι όμως είναι σχεδόν αδύνατον να διενεργηθούν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στο χασοτικό περιβάλλον των εμπόλεμων περιοχών, υπάρχουν μελετητές που πρόσφατα έθεσαν το θέμα του κατά πόσον η ιατρική έρευνα είναι τελείως αδύναμη να επηρεάσει το γενικό αρνητικό κλίμα και να ευνοήσει τη λήψη «προληπτικών» και «θεραπευτικών» μέτρων για τις ένοπλες συρράξεις (50). Ωστόσο, οι άλλες μη ηθελημένες κακώσεις και τραυματισμοί συμβάλλουν στο φορτίο νοσηρότητας και θνητότητας με περισσότερα DALYs από ότι οι πόλεμοι και θα μπορούσαν να σχεδιαστούν και να διεξαχθούν προληπτικές παρεμβάσεις που να εστιάζουν σ' αυτές(51).



2.4.3 Προβλήματα και περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Ο αριθμός των μελετών, και μάλιστα μόνο των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, ή των συμμετεχόντων ατόμων και ομάδων στις ερευνητικές δοκιμές, μπορεί να μην αντανακλά το μέγεθος της έμφασης που δίνεται από την πλευρά της δημόσιας υγείας και των πολιτικών υγείας σε μια συγκεκριμένη ασθένεια ή κατάσταση.

Ορισμένα θέματα που ανακύπτουν και θα πρέπει να σχολιαστούν είναι τα εξής:

Πρώτον, οι μελέτες μπορεί να ποικίλουν σημαντικά στο μέγεθος του δείγματος και τη σημαντικότητα. Ωστόσο, ακόμη κι αν η ανάλυση περιορίστηκε στις μελέτες με πάνω από 100 και πάνω από 500 συμμετέχοντες, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια.

Δεύτερον, εκτός από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ), άλλες κλινικές μελέτες είναι επίσης σημαντικές. Ωστόσο, οι ΤΕΔ αποτελούν τον «χρυσό κανόνα» για τις θεραπευτικές και προληπτικές παρεμβάσεις, είναι εύκολο να αναγνωριστούν και να κατηγοριοποιηθούν και αποτελούν ένα μετρήσιμο δείκτη της έμφασης που δίνεται από την κλινική έρευνα για ένα συγκεκριμένο νόσημα ή κατάσταση.

Τρίτον, για πολλά νοσήματα έχουν διεξαχθεί ΤΕΔ σε άλλες ηπείρους και γεωγραφικές περιοχές και άρα τα αποτελέσματά τους θα ήταν δυνατόν να γενικευθούν ώστε να χρησιμοποιηθούν στην Αφρική. Ωστόσο, η αναζήτηση και η ανεύρεση όλων των ΤΕΔ που έχουν γίνει παγκοσμίως, είναι πρακτικά αδύνατη. Επιπλέον, η γενίκευση και η προσαρμογή των αποτελεσμάτων από μία γεωγραφική περιοχή σε μία άλλη είναι ιδιαίτερα υποκειμενική. Συχνά, η εφαρμογή στις αφρικανικές χώρες ιατρικών παρεμβάσεων, οι οποίες έχουν δοκιμαστεί σε άλλες περιοχές, έρχεται αντιμέτωπη με τοπικές προκλήσεις και προβλήματα, κάνοντας επιτακτική την ανάγκη διεξαγωγής τοπικών ΤΕΔ στις ίδιες τις αφρικανικές χώρες (29). Η μόνη εξαίρεση στον παραπάνω κανόνα, είναι η έρευνα που εστιάζει στα λεγόμενα «δυτικά» νοσήματα ή «ασθένειες του Δυτικού πολιτισμού», αφού αφορά τη μειονότητα των αφρικανικών πληθυσμών η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα διαβίωσης. Από την άλλη μεριά, για τις τρεις πιο παραμελημένες ομάδες νοσημάτων της κατηγορίας των λοιμωδών νοσημάτων (διαρροϊκές παθήσεις, παιδιατρικά νοσήματα και HIV) υπάρχουν αρκετές τοπικές ιδιαιτερότητες στην υπό τη Σαχάρα Αφρική. Μερικά παραδείγματα αποτελούν η αλληλεπίδραση μεταξύ υποσιτισμού και διαρροϊκών παθήσεων, οι οικονομοτεχνικές δυσκολίες των προγραμμάτων εμβολιασμού για τα παιδικά νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό, καθώς

και οι υποδομές και οι προϋποθέσεις που απαιτούνται για τη χορήγηση της υψηλής αποτελεσματικότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (ιδιαίτερες εργαστηριακές απαιτήσεις, ανάγκη υψηλής συμμόρφωσης με την αγωγή κλπ), ακόμη κι αν ήταν απολύτως εφικτή η δυνατότητα προμήθειας και χορήγησης αυτών των φαρμάκων.

Τέλος, είναι φανερό ότι το «σφάλμα δημοσίευσης» (publication bias) είναι αρκετά πιθανό να επηρεάζει σημαντικά τις αφρικανικές μελέτες (52,53). Ωστόσο, ακόμη κι αν είναι πολύ δύσκολο για τις αφρικανικές μελέτες να δημοσιευθούν σε μείζονα, διεθνή, ιατρικά περιοδικά, η παρούσα έρευνα προσπάθησε να καλύψει και τα τοπικά περιοδικά (όπως φαίνεται και στο κεφάλαιο Υλικά-Μέθοδοι). Έτσι, είναι μάλλον αμφίβολο ότι δεν βρέθηκε σημαντικός αριθμός μελετών και ότι το «σφάλμα δημοσίευσης» επηρέασε σημαντικά τα σχετικά συμπεράσματα της παρούσας εργασίας.

2.4.4 Προεκτάσεις: ιατρική έρευνα και πολιτικές υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο και ειδικότερα στην Αφρική

Οι περισσότερες Αφρικανικές χώρες έχουν πολύ περιορισμένους οικονομικούς πόρους για να μπορέσουν να στηρίξουν την ιατρική ή οποιαδήποτε άλλη επιστημονική έρευνα (54). Οι φαρμακευτικές βιομηχανίες πιθανότατα είναι διστακτικές να χρηματοδοτήσουν βιοϊατρική έρευνα στις αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερα εάν η προσδοκία κέρδους είναι μικρή, ακόμη κι αν πρόκειται για μια τεκμηριωμένα αποτελεσματική παρέμβαση (ή αλλιώς, ακόμη κι αν διαφαίνεται εξ' αρχής ότι πρόκειται για μία ιδιαίτερα αποτελεσματική αγωγή ή παρέμβαση) (55,56,57). Από την άλλη μεριά, οι μη-κυβερνητικές / μη-κερδοσκοπικές οργανώσεις πιθανότατα συναντούν δυσκολίες στην υποστήριξη τέτοιας έρευνας, είτε έχουν δυσκολίες στο να θέσουν προτεραιότητες (58) είτε τέλος προτιμούν την άμεση πρακτική ανθρωπιστική βοήθεια από την υποστήριξη των κλινικών ερευνών.

Παρά όμως τους περιορισμούς και τις δυσκολίες, υπάρχει μία διαρκώς αυξανόμενη εκτίμηση ότι τα μείζονα προβλήματα υγείας των αναπτυσσόμενων χωρών δεν μπορούν να αγνοηθούν, καθώς οι συνέπειές τους επηρεάζουν σημαντικά ολόκληρο τον πλανήτη (59). Πολλές φορές, πολύ σημαντικά αποτελέσματα μπορούν να προκύψουν από την εφαρμογή παρεμβάσεων οι οποίες απαιτούν και καταναλώνουν πολύ λίγους πόρους. Έτσι, ακόμη κι αν υπάρχουν περιορισμένα μέσα είναι δυνατόν να διεξαχθούν έρευνες που να οδηγούν σε άμεσα εφαρμόσιμες, αποτελεσματικές παρεμβάσεις. Πολλά νοσήματα στην υπό τη Σαχάρα Αφρική συνυπάρχουν στις ίδιες, ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες, με αποτέλεσμα ορισμένες



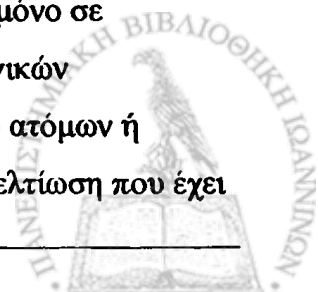
θεραπευτικές ή προληπτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του ενός νοσήματος να έχουν σημαντικό αποτέλεσμα και στο συνυπάρχον νόσημα, όπως για παράδειγμα στους ασθενείς με HIV/ AIDS και φυματίωση (60).

Ένα από τα σημαντικά ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι ότι η κλινική έρευνα στην υπό τη Σαχάρα Αφρική έχει τα τελευταία χρόνια επιταχυνθεί σημαντικά. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά ακόμη που πρέπει να γίνουν και το θέμα της υιοθέτησης τεκμηριωμένα αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τους πληθυσμούς των αναπτυσσόμενων χωρών, οφείλει να είναι μια από τις παγκόσμιες προτεραιότητες. Η υποστήριξη των ευάλωτων πληθυσμών των χωρών του αναπτυσσόμενου κόσμου θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα διεθνούς συνεργασίας. Είναι όμως απαραίτητο να εξασφαλιστεί ότι η υποστήριξη αυτή δεν θα αποτελεί μία ακόμη μορφή αποικιοκρατίας (29,61). Οι αφρικανοί ερευνητές μπορούν και πρέπει να έχουν σημαντικό λόγο στην χάραξη των προτεραιοτήτων της επιστημονικής έρευνας, ενώ η διεθνής υποστήριξη θα πρέπει να ακολουθεί την πολιτική της βιώσιμης επιστημονικής ανάπτυξης, δηλαδή να εξασφαλίζει τη βιωσιμότητα και συνέχεια της τοπικής επιστημονικής και ερευνητικής δραστηριότητας (29,62).

2.4.5 Μεθοδολογικά προβλήματα των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Η παρούσα εμπειρική αξιολόγηση ανέδειξε ότι οι μεθοδολογικές ιδιαιτερότητες των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν διεξαχθεί στις χώρες της υπό την Σαχάρα Αφρικής, δεν είναι ακόμη ευρέως γνωστές. Οι απαιτούμενες προϋποθέσεις για την ορθή διεξαγωγή τέτοιων μελετών, ειδικότερα όσον αφορά το σχεδιασμό και την ανάλυση, δεν τηρήθηκαν και δεν καταγράφηκαν σωστά στην κύρια δημοσίευση, από την πλειονότητα των μελετών που αξιολογήθηκαν. Μόνο 20% των μελετών έλαβαν υπ' όψιν την τυχαιοποίηση κατά ομάδες/ κοινότητες στους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος και της στατιστικής ισχύος. Σε ποσοστό μικρότερο από 40% συνυπολογίστηκε η επίδραση της τυχαιοποίησης κατά ομάδες/ κοινότητες στα διαστήματα εμπιστοσύνης ή τις τιμές στατιστικής σημαντικότητας (υπολογισμός στατιστικού p).

Ο Συντελεστής Συσχέτισης εντός των ομάδων/ κοινοτήτων (ICC) και η Επίδραση του Σχεδιασμού (Design Effect) δεν υπολογίστηκαν παρά μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις. Η καταγραφή και αναφορά άλλων μεθοδολογικών ζητημάτων, ανεξάρτητων από το αν η τυχαιοποίηση έγινε σε επίπεδο ατόμων ή ομάδων, έχουν επίσης παραμεληθεί αρκετές φορές. Παρά τη σαφή βελτίωση που έχει



παρατηρηθεί πρόσφατα, αρκετές από τις ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια, έχουν σημαντικά μεθοδολογικά σφάλματα και ελλείψεις.

2.4.6 Σύγκριση με προηγούμενες εμπειρικές αξιολογήσεις των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας είναι ως ένα βαθμό ταυτόσημα με αυτά από εμπειρικές αξιολογήσεις προηγούμενων ετών. Ωστόσο οι προηγούμενες αξιολογήσεις αφορούσαν μικρότερο αριθμό ΤΕΔ και διαφορετικά πεδία έρευνας, ενώ επιπλέον, η παρούσα αξιολόγηση αναδεικνύει ακόμη μικρότερο ποσοστό ορθής χρήσης των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων σε σχέση με τις προηγούμενες. Οι Donner et al (42), σε μία ανασκόπηση 16 μη θεραπευτικών ΤΚΔ, βρήκαν ότι μόνο 3 μελέτες (19%) συνυπολόγισαν τη διακύμανση μεταξύ των ομάδων/ κοινοτήτων (between cluster variability) στους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος ή της στατιστικής ισχύος. Ωστόσο, 8 από τις 16 μελέτες έλαβαν υπ' όψιν την τυχαιοποίηση κατά ομάδες στην ανάλυση. Αντίστοιχα, οι Simpson et al (41), κατέγραψαν μια παρόμοια εικόνα στη δική τους ανασκόπηση 21 προληπτικών παρεμβάσεων. Τέλος, σε μία ανασκόπηση 24 μελετών που αφορούσαν υποστηρικτικά συστήματα διαγνωστικών αποφάσεων με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών, οι Chuang et al. (43), βρήκαν ότι μόνο μία μελέτη (4%) συνυπολόγισε την τυχαιοποίηση κατά ομάδες στους υπολογισμούς του μεγέθους του δείγματος. Ωστόσο, στην ανασκόπηση αυτή βρέθηκε ότι οι 14 από τις 24 μελέτες (58%) χρησιμοποίησαν τις ενδεδειγμένες στατιστικές μεθόδους κατά την ανάλυση.

Με την εξαίρεση 4 μελετών από την ανασκόπηση των Chuang et al, όλες οι υπόλοιπες μελέτες που αξιολογήθηκαν στις τρεις αυτές ανασκοπήσεις είχαν δημοσιευθεί πριν από το 1996. Οι μισές περίπου από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην παρούσα μεθοδολογική αξιολόγηση δημοσιεύτηκαν μεταξύ των ετών 1996-2001, και, παρά τη σαφή βελτίωση που παρατηρήθηκε στην κατανόηση των ιδιοτήτων της μεθοδολογίας των ΤΚΔ ομάδων/ κοινότητας, τα σφάλματα και οι αδυναμίες είναι ακόμη πολύ συνηθισμένα.

2.4.7 Προβλήματα στην ορθή αναφορά των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκαν μερικά ακόμη μεθοδολογικά προβλήματα που σχετίζονται με την ορθή παρουσίαση και αναφορά των αποτελεσμάτων κατά τη δημοσίευση μιας ερευνητικής εργασίας. Η ανεπαρκής



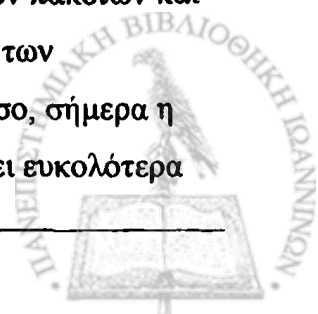
αναφορά μιας μελέτης μπορεί να σχετίζεται είτε με μια σαφή υπερεκτίμηση της επίδρασης της υπό μελέτη παρέμβασης (63,64) είτε με ένα απρόβλεπτο σφάλμα από την επίδραση του μεγέθους του δείγματος (65). Επιπλέον, η ποιότητα της αναφοράς/ δημοσίευσης μιας μελέτης θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ενδεικτική της ποιότητας καθεαυτής της μελέτης (66,67), αν και μερικές φορές, η πραγματική ποιότητα του σχεδιασμού, της διεξαγωγής και της ανάλυσης μια κλινικής δοκιμής μπορεί να μη αντανακλάται αντιπροσωπευτικά στη δημοσιευμένη αναφορά (68). Για παράδειγμα, είναι πιθανόν οι ερευνητές να έχουν σχεδιάσει πολύ προσεκτικά το πρωτόκολλο και να έχουν πλήρως αιτιολογήσει τη συγκεκριμένη σχεδιαστική επιλογή, ωστόσο να μην είναι αυτά φανερά ή επαρκώς παρουσιασμένα στην τελική δημοσίευση.

Η υιοθέτηση μιας τυποποιημένης λίστας ελέγχου μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην ορθή παρουσίαση μιας ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας. Η λίστα ελέγχου του CONSORT έχει υιοθετηθεί από τα περισσότερα και σημαντικότερα ιατρικά περιοδικά και από πολλές ερευνητικές ομάδες. Η τροποποιημένη λίστα, η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα ανασκόπηση και αξιολόγηση και περιγράφηκε στο κεφάλαιο Υλικό-Μέθοδοι, είναι ένα σχετικά εύχρηστο εργαλείο το οποίο μπορεί να διευκολύνει σημαντικά τους συγγραφείς στην ορθή παρουσίαση των αποτελεσμάτων τους κατά την τελική συγγραφή του άρθρου.

2.4.8 Προτάσεις για τη βελτίωση των μελλοντικών ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας

Για τις μεθοδολογικές ιδιαιτερότητες των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας όσον αφορά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την ανάλυσή τους, έχουν γραφεί αρκετά και σημαντικά άρθρα (66-71). Ωστόσο, οι δημοσιεύσεις που παρουσιάζουν σημαντικές και απαραίτητες πληροφορίες, όπως τον υπολογισμό του Συντελεστή Συσχέτισης εντός της ομάδας/ κοινότητας (ICC) και της Επίδραση του Σχεδιασμού (Design Effect) είναι ακόμη εξαιρετικά περιορισμένες (72,73). Για το λόγο αυτό, θα μπορούσε να προταθεί στους συγγραφείς να περιλαμβάνουν και τους υπολογισμούς των παραπάνω συντελεστών στα κύρια άρθρα τους, ώστε να βοηθήσουν τους μελλοντικούς ερευνητές στον ορθό σχεδιασμό των δικών τους ΤΕΔ.

Η απουσία, ~~από~~ παρελθόν, έτοιμων εξειδικευμένων στατιστικών πακέτων και προγραμμάτων μπορεί, εν μέρει, να ευθύνεται για την μη ορθή χρήση των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων από τις ερευνητικές ομάδες. Ωστόσο, σήμερα η ανάλυση των δεδομένων από ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας μπορεί να γίνει ευκολότερα



με τη χρήση του κατάλληλου, ειδικού λογισμικού (PROC MIXED, Statistical Analysis System) (74). Επίσης, με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού, όπως το ACLUSTER (75), μπορεί να υπολογιστεί ο Συντελεστής Συσχέτισης εντός της ομάδας/ κοινότητας (ICC), το απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος καθώς και οι αναλυτικές μέθοδοι για διχοτόμες και συνεχείς εκβάσεις και για την ανάλυση συμβάντων στο χρόνο.

Παρά τις σχετικές δυσκολίες και ανεπάρκειες της τυχαιοποίησης κατά ομάδες/ κοινότητες σε σχέση με την τυχαιοποίηση ατόμων (με όρους στατιστικής ισχύος), οι μελλοντικοί ερευνητές δεν θα πρέπει να αποθαρρύνονται να χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο σχεδιασμό, όταν αυτός ενδείκνυται (76). Σε πολλές περιπτώσεις δεν υπάρχει εναλλακτική επιλογή κατά τον σχεδιασμό μιας ερευνητικής δοκιμής. Λόγοι ηθικής, πολιτικοί λόγοι, διοικητικά προβλήματα, περιορισμένοι οικονομικοί πόροι και η ανάγκη να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της διασταυρούμενης μετάβασης ατόμων από τη μια τυχαιοποιημένη ομάδα στην άλλη, μπορεί να αναγκάσει τους ερευνητές να εγκαταλείψουν την προσπάθεια να τυχαιοποιήσουν άτομα αντί για ομάδες ή κοινότητες.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπως αυτές της υπό τη Σαχάρα Αφρικής, όπου το φορτίο νοσηρότητας είναι πολύ μεγάλο και οι πόροι για την ερευνητική δραστηριότητα εξαιρετικά περιορισμένοι (45), οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας είναι πολύ χρήσιμες για τη μελέτη μιας ποικιλίας παρεμβάσεων σχετικών με τη δημόσια υγεία καθώς και με συγκεκριμένα νοσήματα. Ο προσεκτικός σχεδιασμός, η όσο το δυνατόν πιστότερη εφαρμογή, η ενδεδειγμένη μεθοδολογία κατά την ανάλυση καθώς και η ορθή παρουσίαση των αποτελεσμάτων των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας, θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα της ιατρικής έρευνας και να συμβάλλει στη πιο αποτελεσματική και αποδοτική παροχή φροντίδας υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο.



2.4.9 Συμπεράσματα

Τα κύρια συμπεράσματα της διατριβής είναι τα ακόλουθα:

1. Η ιατρική ερευνητική δραστηριότητα στις χώρες της Αφρικής υπό τη Σαχάρα, όπως αυτή εκφράζεται από την παραγωγή τεκμηρίων από Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (Randomized Controlled Trials), είναι εξαιρετικά χαμηλή. Μόνο 1179 Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές, από τις περίπου 1.000.000 που έχουν γίνει παγκόσμια, έχουν διεξαχθεί στην υπό τη Σαχάρα Αφρική κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 χρόνων (45).
2. Η συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας των τυχαιοποιημένων κριτηρίων και του εκτιμώμενου Φορτίου Νοσηρότητας (Burden of Disease) για την συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή ήταν, σε γενικές γραμμές, καλή (45).
3. Ωστόσο, ορισμένες κατηγορίες νοσημάτων είχαν σημαντικά παραμεληθεί συγκριτικά με άλλες, με λιγότερο μελετημένη όλων την κατηγορία των τραυματισμών και κακώσεων (45).
4. Οι μεθοδολογικές ιδιαιτερότητες των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Δοκιμών Ομάδων/ Κοινοτήτων (Cluster Randomized Controlled Trials), όσον αφορά το σχεδιασμό, την εκτέλεση, την ανάλυση των αποτελεσμάτων και την αναφορά τους, δεν είναι ευρέως γνωστές από τη μεγάλη πλειονότητα των ερευνητικών ομάδων. Η εφαρμογή της απαιτούμενης μεθοδολογίας και η υιοθέτηση μιας λίστας ελέγχου για την ορθή αναφορά τους, βασισμένης στο Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην άρτια διεξαγωγή ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας στο μέλλον (76).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Για την εκτίμηση της ποσότητας των τεκμηρίων από την ιατρική έρευνα στην υπό τη Σαχάρα Αφρική και για τη συσχέτισή τους με το εκτιμώμενο φορτίο νοσηρότητας, δημιουργήθηκε μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων, η οποία περιείχε όλες τις Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (ΤΕΔ) που έγιναν κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 χρόνων στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή. Οι ΤΚΔ αναζητήθηκαν στη βάση δεδομένων MEDLINE, το Μητρώο Κλινικών Δοκιμών Cochrane (Cochrane Registry of Clinical Trials), και το Αφρικανικό Μητρώο Δημοσιευμένων Δοκιμών του Κέντρου Cochrane της Νότιας Αφρικής (African Published Trials Register, South African Cochrane Center).

Μελετήθηκε η γεωγραφική και χρονική κατανομή των ΤΕΔ καθώς και εκτιμήσεις του αριθμού των μελετών ανά εκατομμύριο πληθυσμού στις διάφορες χώρες. Στη συνέχεια εξετάστηκε ο αριθμός των μελετών και ο αριθμός των τυχαιοποιημένων υποκειμένων για κάθε κατηγορία νοσημάτων κατά την Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Φορτίου Νοσηρότητας (GBD). Για κάθε μείζονα κατηγορία νοσημάτων εκτιμήθηκε ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας (σε χιλιάδες DALYs) ανά μελέτη που διενεργήθηκε και ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας ανά άτομο που τυχαιοποιήθηκε.

Λόγω της ιδιαίτερης σημασίας που έχουν οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας στο περιβάλλον των αναπτυσσόμενων χωρών και των μεθοδολογικών τους ιδιαιτεροτήτων, έγινε μια συστηματική προσπάθεια αξιολόγησής τους. Για το λόγο αυτό συγκεντρώθηκαν όλες οι ΤΕΔ ομάδες/ κοινότητας που έγιναν στην Αφρική και συμπεριλαμβάνονταν στη βάση δεδομένων. Για τον καθορισμό των μεθοδολογικών κριτηρίων με τα οποία έγινε η αξιολόγηση των μελετών, χρησιμοποιήθηκε το Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement τροποποιημένο έτσι ώστε να περιλαμβάνει την επέκταση και προσαρμογή των κριτηρίων του στις ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας.

Μόνο 1179 Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές διενεργήθηκαν στην υπό τη Σαχάρα Αφρική στο διάστημα των τελευταίων 50 ετών, ενώ ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών ανά έτος δημοσίευσης, ανέδειξε μια σταθερά αυξητική τάση στο πέρασμα του χρόνου. Οι μισές περίπου από τις μελέτες (n=565) έγιναν στη Νότια Αφρική. Σε γενικές γραμμές, υπήρξε μια σχετικά καλή αντιστοιχία μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας για το έτος 2000 και του αριθμού των ΤΕΔ που εκπονήθηκαν στην Αφρική υπό τη Σαχάρα ($r=0.53$, $p<0.024$).



Παρά τις καλές, σε γενικές γραμμές, συσχετίσεις, η ποσότητα των τεκμηρίων δεν ήταν ανάλογη του φορτίου νοσηρότητας για τα διάφορα νοσήματα και καταστάσεις. Για τους τραυματισμούς, διενεργήθηκαν μόνο 31 τυχαιοποιημένες μελέτες, με συνολικά 2887 άτομα, παρά το γεγονός ότι στους τραυματισμούς/κακώσεις για την περιοχή αντιστοιχούν 58.400.000 DALYs κατά το έτος 2000. Με αυτόν τον τρόπο αντιστοιχούν πάνω από 20.000 DALYs ανά άτομο που τυχαιοποιήθηκε. Εξετάζοντας το λόγο του φορτίου νοσηρότητας ανά ΤΕΔ, οι χειρότεροι λόγοι βρέθηκαν για τις συγγενείς ανωμαλίες (2.610.000 DALYs ανά μελέτη), τους τραυματισμούς (1.880.000 DALYs ανά μελέτη), τις λοιμώξεις αναπνευστικού (1.620.000 DALYs ανά μελέτη), και τα περιγεννητικά νοσήματα (623.000 DALYs ανά μελέτη).

Εξετάστηκε επίσης η συσχέτιση μεταξύ του φορτίου νοσηρότητας και των ΤΕΔ ξεχωριστά για την κατηγορία των λοιμωδών και παρασιτικών νοσημάτων, τα οποία αυτή τη στιγμή είναι υπεύθυνα για το μισό περίπου φορτίο νοσηρότητας στην υπό τη Σαχάρα Αφρική. Υπήρξε μια πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας για το έτος 2000 και του συνολικού αριθμού των μελετών ($r=0.85$, $p<0.001$) και του αριθμού των μελετών με πάνω από 500 άτομα ($r=0.78$, $p=0.0010$). Η συσχέτιση δεν ήταν καλή μεταξύ του εκτιμώμενου φορτίου νοσηρότητας και του συνολικού αριθμού των τυχαιοποιημένων ατόμων ($r=0.25$, $p=0.39$). Παρά όμως τις καλές συσχετίσεις υπήρξαν σημαντικότερες διαφορές και ανισότητες ως προς την έμφαση που δόθηκε σε ορισμένα νοσήματα και καταστάσεις. Τη μικρότερη προσοχή φαίνεται ότι προσέλκυσαν οι διαρροϊκές παθήσεις (834.000 DALYs ανά μελέτη), τα παιδικά νοσήματα (628.000 DALYs ανά μελέτη) και το HIV/AIDS (571.000 DALYs ανά μελέτη). Οι αναλογίες ήταν παρόμοιες όταν αναλύθηκε ο λόγος του φορτίου νοσηρότητας προς τον αριθμό των τυχαιοποιημένων ατόμων.

51 ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας αξιολογήθηκαν συνολικά. Οι 40 από αυτές (78%) δημοσιεύτηκαν μετά το 1990. Μόνο 10 μελέτες (20%) έλαβαν υπ' όψιν την τυχαιοποίηση σε επίπεδο ομάδας/ κοινότητας κατά τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος ή της στατιστικής ισχύος, ενώ μόνο 19 μελέτες (37%) έλαβαν υπ' όψιν την τυχαιοποίηση στο επίπεδο ομάδων κατά την ανάλυση. Ο Συντελεστής Συσχέτισης εντός της Ομάδας (ICC) και η Επίδραση του Σχεδιασμού (Design Effect) υπολογίστηκαν και καταγράφηκαν μόνο σε μία (2%) και τρεις (6%) μελέτες αντίστοιχα.



Ενώ οι ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας που γίνονται στην υπό τη Σαχάρα Αφρική δείχνουν αυξητική τάση στο πέρασμα του χρόνου, οι μεθοδολογικές τους ιδιαιτερότητες είναι ακόμη εν πολλοίς άγνωστες από την πλειοψηφία των ερευνητικών ομάδων. Ο προσεκτικός σχεδιασμός, η όσο το δυνατόν πιστότερη εκτέλεση, η ενδεδειγμένη μεθοδολογία κατά την ανάλυση καθώς και η ορθή παρουσίαση των αποτελεσμάτων των ΤΕΔ ομάδων/ κοινότητας, θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα της ιατρικής έρευνας και να συμβάλλει στη πιο αποτελεσματική και αποδοτική παροχή φροντίδας υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο.

Η παραγωγή τυχαιοποιημένων τεκμηρίων στη υπό τη Σαχάρα Αφρική είναι δυσανάλογα μικρή σε σχέση με το μεγάλο φορτίο νοσηρότητας που αντιστοιχεί στην περιοχή. Απαιτείται η διεθνής συνεργασία και υποστήριξη των τοπικών ερευνητικών προσπαθειών με βάση τις προτεραιότητες που θέτει το φορτίο νοσηρότητας αλλά και τη βιωσιμότητα της τοπικής ερευνητικής και επιστημονικής ανάπτυξης. Με τον τρόπο αυτό τα παραγόμενα από την έρευνα τεκμήρια μπορούν να συμβάλλουν στην ανάδειξη των προτεραιοτήτων, τη χάραξη ορθολογικότερων πολιτικών υγείας και την εφαρμογή αποτελεσματικών προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων στον αναπτυσσόμενο κόσμο.



ABSTRACT

Relation between burden of disease and randomized evidence in sub-Saharan Africa

Petros Isaakidis

There is concern that medical research is heavily biased towards health problems affecting developed countries, while relatively little research is conducted for problems affecting the developing areas of the world, like Sub-Saharan Africa. We constructed a comprehensive database of randomized controlled trials (RCTs) performed in sub-Saharan Africa and evaluated whether the amount of randomized clinical research performed for various medical conditions is related to the burden of disease and health needs of the local populations.

A common research problem in developing countries is that individual randomization is difficult or impossible. In this setting, cluster randomized controlled trials (CRCTs) are particularly attractive. We aimed to assess empirically the extent to which the prerequisite design and analysis aspects of cluster randomization were taken into account and properly reported in CRCTs conducted in sub-Saharan Africa. CRCTs were evaluated with a checklist based on the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement.

RCTs were retrieved from searching MEDLINE, the Cochrane Registry of Clinical Trials, and the African Published Trials Register of the South African Cochrane Center. The analysis evaluated the number of trials and the number of randomized subjects for each category of diseases in the Global Burden of Disease taxonomy. The ratio of disease burden (in thousand DALYs) per trial and the ratio of disease burden per subject were estimated.



A total of 1179 eligible RCTs had been conducted in sub-Saharan Africa. The number of trials published per year showed a constant increasing trend over time. Almost half of the RCTs ($n=565$) had been conducted in South Africa. Overall, there was relatively good correlation between the estimated burden of disease at year 2000 and the number of RCTs ever performed ($r=0.53$, $p=0.024$) or the number of subjects ever randomized ($r=0.68$, $p=0.002$). However, the amount of procured randomized evidence was not proportional to the burden of disease for the various conditions; some conditions, such as injuries (over 20000 DALYs per each patient ever randomized), were relatively more neglected than others.

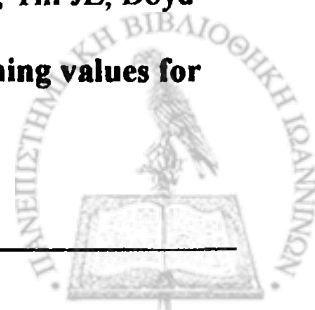
51 eligible CRCTs were identified, and 40 of them (78%) had been published after 1990. Only 10 (20%) studies took clustering into account in sample size or power calculations, and only 19 (37%) took clustering into account in the analysis. Intraclass correlation coefficients and design effects were reported in only one (2%) and three (6%) trials, respectively. An increasing number of CRCTs are conducted in sub-Saharan Africa, but many of them are not analysed and reported properly. The special features stemming from cluster randomization need to be addressed in the design, analysis and reporting of these studies.

Despite recent improvements, clinical trial activity in sub-Saharan Africa has been very limited. There is increasing appreciation that the consequences of the major health problems of the developing world are also significant for the developed world. Clinical research in this developing area should be a cause for international concern and support and efforts should focus more evenly on the major contributors of disease burden.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

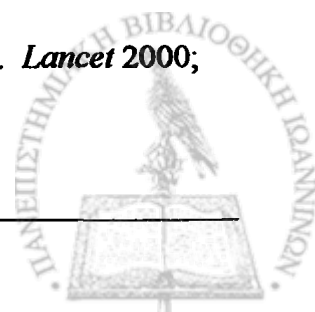
1. Davis P, Howden-Chapman P. **Translating research findings into health policy.** *Soc Sci Med* 1996; 43: 865-72.
2. Gross CP, Anderson GF, Powe NR. **The relation between funding by the National Institutes of Health and the burden of disease.** *N Engl J Med* 1999; 340: 1881-7.
3. Istook E. **Research funding on major diseases is not proportionate to taxpayer's needs.** *J NIH Res* 1997; 9(8): 26-8.
4. Marshall E. **Lobbyists seek to reslice NIH's pie.** *Science* 1997; 276: 344-6.
5. Anderson C. **NIH budget: a new kind of earmarking.** *Science* 1993; 260: 463.
6. Working Group on Priority Setting. **Setting research priorities at the National Institutes of Health.** Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1997.
7. Committee on NIH Research Priority-Setting Process. **Scientific opportunities and public needs: improving priority setting and public input at the National Institutes of Health.** Washington, DC: National Academy Press, 1998.
8. Murray CJL, Salomon JA, Mathers C. **A critical examination of summary measures of population health.** *Bull WHO* 2000 78(8): 981-994
9. Bussbach JJV, Jessing DJ, de Charro FT. **The utility of health at different stages of life: a quantitative approach.** *Soc Sci Med* 1993; 37: 153-8.
10. Llewellyn-Thomas H, Sutherland HJ, Tibshirani R, Ciampi A, Till JE, Boyd NF. **Describing health states: methodologic issues in obtaining values for health states.** *Med Care* 1984; 22: 543-52.



11. Patrick DL, Bergner M. **Measurement of health status in the 1990s.** *Annual Rev Public Health* 1990; 11: 165-83.
12. World Health Organization. **International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease.** Geneva: WHO, 1980.
13. Ιωαννίδης ΠΙΑ. **Αρχές Αποδεικτικής Ιατρικής. Επιδημιολογία-Δημόσια Υγείνη και Μέθοδοι Έρευνας.** Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2000.
14. Murray CJL, Lopez AD. **The Global Burden of Disease, A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020.** *Harvard School of Public Health, World Health Organization and The World Bank*, 1996.
15. World Bank. **The World Development Report 1993: investing in health.** New York: Oxford University Press 1993.
16. Nord E. **The person trade-off approach to valuing health care programs.** *Med Dec Making* 1995; 15: 201-8.
17. World Health Organization. **Manual of the international classification of diseases, injuries, and causes of death-ninth revision (ICD-9).** Geneva, 1978.
18. World Health Organization. **Manual of the international classification of diseases, injuries, and causes of death-tenth revision (ICD-10).** Geneva, 1993.
19. Bezold C. **Health care: thinking ahead.** *World Health Forum* 1994; 15: 189-92.
20. Garrett MJ. **A way through the maze: what futurists do and how they do it.** *Futures* 1993; 25: 254-74.



21. **Taket A Health futures in support of health for all: report of an international consultation convened by the World Health Organization, Geneva, 19-23 July, 1993.** Geneva: WHO, 1993.
22. Ruwaard D, Kramers PGN, van den Berg Jeths A, Achterberg PW. **Public health status and forecasts: the health status of the Dutch population over the period 1950-2010.** Bilthoven: National Institute of Health and Environmental Protection (RIVM), 1994.
23. Murray CJL, Lopez AD. **Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study.** *Lancet* 1997; 349: 1498- 1504.
24. United Nations Development Programme. **Human development report.** Oxford: Oxford University Press, 1997.
25. Bergstrom S, Mocumbi P. **Health for all by the year 2000?** *BMJ* 1996; 313: 316.
26. United Nations. **Implementation strategy for the health sector. United Nations Special Initiative for Africa.** New York: United Nations, 1996.
27. Global Forum for Health Research. **The 10/90 report on health research 2000.** Geneva: World Health Organization, 2000.
28. Gaillard J. **Donor models for strengthening research-capacity building in developing countries.** Paper presented at the international conference on donor support to development oriented research in basic science. Sweden: Uppsala, 15-16 June, 1995.
29. Costello A, Zumla A. **Moving to research partnerships in developing countries** *BMJ* 2000; 321: 827-29.
30. Horton R. **North and South: bridging the information gap.** *Lancet* 2000; 355: 2231-36.



31. Davidoff F. **Evidence-based medicine: why all the fuss?** *Ann Intern Med* 1995; 122: 757.
32. Evidence-Based Medicine Working Group. **Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.** *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
33. Rothman KJ, Greenland S. **Modern Epidemiology.** Philadelphia: Lipincott-Raven, 1998
34. Sackett DL, Haynes RB. **On the need for evidence-based medicine.** *Evidence-Based Medicine* 1995; 1: 5-6.
35. Sacks H, Chalmers TC, Smith H. **Randomized versus historical controls for clinical trials.** *Am J Med* 1982; 72: 233-40.
36. Donner A, Klar N. **Statistical considerations in the design and analysis of community intervention trials.** *J Clin Epidemiol* 1996; 49:435-9.
37. Elbourne D. **Guidelines are needed for evaluations that use cluster approach.** *BMJ* 1997; 315:1620-1.
38. Campbell MK, Grimshaw JM. **Cluster randomized trials: time for improvement.** *BMJ* 1998; 317:1171-2.
39. Donner A, Klar N. **Methods for comparing event rates in intervention studies when the unit of allocation is a cluster.** *Am J Epidemiol* 1994;140:279-89.
40. Sashegyi AI, Brown KS, Farrell PJ. **Application of a generalized random effects regression model for cluster-correlated longitudinal data to a school-based smoking prevention trial.** *Am J Epidemiol* 2000;152:1192-200.



41. Simpson JM, Klar N, Donner A. **Accounting for cluster randomization: a review of primary prevention trials, 1990 through 1993.** *Am J Public Health* 1995; 85:1378-83.
42. Donner A, Brown KS, Brasher P. **A methodological review of non-therapeutic intervention trials employing cluster randomization, 1979-1989.** *Int J Epidemiol* 1990; 19:795-800.
43. Chuang JH, Hripcsak G, Jenders RA. **Considering clustering: a methodological review of clinical decision support system studies.** *Proc AMIA Symp* 2000; 146-50.
44. Statistical Division, United Nations. **Monthly Bulletin of Statistics.** New York, 1999.
45. Isaakidis P, Swingler GH, Pienaar E, Volmink J, Ioannidis JPA. **Relation between burden of disease and randomized evidence in sub-Saharan Africa: survey of research.** *BMJ* 2002;324:702-5.
46. Moher D, Schulz KF, Altman DG. **The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials.** *Lancet* 2001; 357:1191-4.
47. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. **Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement.** *JAMA* 1996; 276:637-9.
48. Elbourne DR, Campbell MK. **Extending the CONSORT statement to cluster randomized trial : for discussion.** *Stat Med* 2001;20:489-96.
49. Olkin I. **Meta-analysis: reconciling the results of independent studies.** *Stat Med* 1995; 14: 457-72.
50. Yusuf S, Anand S, MacQueen G. **Can medicine prevent war? Imaginative thinking shows that it might.** *BMJ* 1998; 317: 1669-70.



51. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. **The global burden of injuries.** *Am J Public Health* 2000; 90:523-6.
52. Ioannidis JP. **Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials** *JAMA* 1998; 279: 281-6.
53. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. **Publication bias in clinical research.** *Lancet* 1991; 337: 867-72
54. Logie ED, Benatar RS. **Africa in the 21st century: can despair be turned to hope?** *BMJ* 1997; 315: 1444-46.
55. Taylor D. **The pharmaceutical industry and health in the Third World.** *Soc Sci Med* 1986; 22: 1141-9.
56. Wolffers I, Adjei S, Drift R. **Health research in the tropics.** *Lancet* 1998; 351:1652-54.
57. Trouiller P, Olliaro PL. **Drug development output: what proportion for tropical diseases?** *Lancet* 1999; 354: 164 [letter].
58. Fraser DW. **Overlooked opportunities for investing in health research and development.** *Bull World Health Organ* 2000; 78; 1054-61.
59. Wait Gill. **World Health: globalisation of international health.** *Lancet* 1998; 351: 434.
60. Msamanga GI, Fawzi WW. **The double burden of HIV infection and tuberculosis in sub-Saharan Africa.** *N Engl J Med* 1997; 337: 801-8.
61. Horton R. **Development aid: manna or myth?** *Lancet* 2000; 356: 1044-5.
62. Lee K, Mills A. **Strengthening governance for global health research.** *BMJ* 2000; 321: 775-6.



63. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. **Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials.** *JAMA* 1995; 273:408-12.
64. Juni P, Altman DG, Egger M. **Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials.** *BMJ* 2001;323:42-6.
65. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, et al. **Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials.** *JAMA* 2002; 287:2973-82.
66. Alexander F, Roberts MM, Lutz W, et al. **Randomization by cluster and the problem of social class bias.** *J Epidemiol Comm Health* 1989; 43:29-36.
67. Donner A, Klar N **Cluster randomization in epidemiology: theory and application.** *J Stat Plann Inference* 1994; 42:37-56.
68. Ioannidis JP, Lau J. **Can quality of clinical trials and meta-analyses be quantified?** *Lancet* 1998; 352:590-1.
69. Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, et al. **Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care.** *Health Technol Assess* 1999; 3(5).
70. Hayes RJ, Bennet S. **Simple sample size calculation for cluster-randomized trials.** *Int J Epidemiol* 1999; 28:319-26.
71. Kerry SM, Bland JM. **The intracluster correlation coefficient in cluster randomization.** *BMJ* 1998; 316:1455-60.
72. Smeeth L, Siu-Woon Ng E. **Intraclass correlation coefficients for cluster randomized trials in primary care: data from the MRC Trial of the Assessment and Management of Older People in the Community.** *Control Clin Trials* 2002; 23:409-21.



73. Reading R, Harvey I, McLean M. **Cluster randomized trials in maternal and child health: implications for power and sample size.** *Arch Dis Child* 2000; 82:79-83.
74. Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD. **SAS System for Mixed Models.** Cary, NC: SAS Institute, Inc 1996.
75. **ACLUSTER software.** Oxford, United kingdom: Update Software Ltd
(Internet Web site: www.update-software.com/Acluster).
76. Isaakidis P, Ioannidis JPA. **Evaluation of Cluster Randomized Controlled Trials in Sub-Saharan Africa.** *Am J Epidemiol* 2003; 158:921-926

