



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

**Η ΡΕΑΛΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ
ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ
ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΥΡΙΔΙΚΗ ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

**Η ΡΕΑΛΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ
ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ
ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΥΡΙΔΙΚΗ ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Παπαγιαννοπούλου Ευριδίκης: 27-03-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ.764α/17-06-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα:

Τατσιώνη Αθηνά, Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής, επιβλέπουσα

Μέλη:

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Ντζάνη Ευαγγελία, Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 04-07-2014

«Η ρεαλιστική προσέγγιση κατά το σχεδιασμό των πρωτοκόλλων των τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1019^α/12-07-2022

1. Τατσιώνη Αθηνά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Ντουνούση Ευαγγελία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Σμυρνάκης Εμμανουήλ, Αναπληρωτής Καθηγητής Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας-Ιατρικής Εκπαίδευσης του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ
7. Λαΐου Ελπινίκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νοσηλευτικής Διαχείρισης Κρίσεων και Φροντίδας Χειρουργημένων Ατόμων/Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 22-09-2022

Ιωάννινα 25-10-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματεύεται το ρεαλιστικό σχεδιασμό των πρωτοκόλλων των Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ). Γίνεται προσπάθεια να διερευνηθεί, να αξιολογηθεί και να τεκμηριωθεί η θέση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των δοκιμών, στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές.

Στην Εισαγωγή της διατριβής πραγματοποιείται μια σύντομη ιστορική αναδρομή στα σημεία σταθμούς, που καθόρισαν τις αρχές και τις αξίες της ΠΦΥ. Στη συνέχεια, σε μια εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύουμε το ρόλο της ΠΦΥ στην υγειονομική περίθαλψη και την ανάγκη για τη διεξαγωγή ΤΚΔ, δοκιμές των οποίων τα αποτελέσματά τους, θα εφαρμόζονται στην πραγματική ζωή. Αναφερόμαστε στη σημαντικότητα του σχεδιασμού πρωτοκόλλων ΤΚΔ, την καταχώρηση αυτών σε δοκιμαστικά μητρώα και την δημοσίευσή τους πριν την τελική έρευνα. Κλείνουμε με την περιγραφή του Εργαλείου Precis-2, το οποίο χρησιμοποιείται για να καταδείξουμε πόσο ρεαλιστικές είναι οι δοκιμές στην ΠΦΥ.

Στο Ειδικό μέρος, ακολουθεί η παρουσίαση των δύο ερευνητικών εργασιών που διενεργήθηκαν στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής. Η πρώτη περιλαμβάνει τη συστηματική αναγνώριση των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ και η δεύτερη περιγράφει τον βαθμό στον οποίο τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα στην ΠΦΥ σχεδιάστηκαν ρεαλιστικά.

Την ολοκλήρωση της διατριβής, την οφείλω στην επιβλέπουσα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, κα Αθηνά Τατσιώνη, την οποία και ευχαριστώ θερμά γιατί χωρίς την συμβολή της και την αμέριστη υποστήριξη της τόσο την επιστημονική όσο και την ψυχολογική, δεν θα είχε πραγματοποιηθεί. Η συνεχής καθοδήγηση της και η ενθάρρυνσή της με βοήθησαν να ξεπεράσω τις δυσκολίες που ανέκυπταν σε κάθε στάδιο της διατριβής.

[x]

Ευχαριστώ επίσης θερμά, τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Ομότιμο Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο, ο οποίος όταν του εξέφρασα την επιθυμία να εντρυφήσω στην ΠΦΥ και ζήτησα τη συμβουλή του, μου πρότεινε και μου σύστησε την κα Αθηνά Τατσιώνη. Ευχαριστώ την Καθηγήτρια Επιδημιολογίας κα Ευαγγελία Ντζάνη, που από την πρώτη στιγμή μου έδειξε εμπιστοσύνη στο να πραγματώσω τη συγκεκριμένη εργασία.

Υποστηρικτής αυτής της προσπάθειας μου ήταν ο σύζυγός μου Γιάννης Γιάτσιος, η συμπαράσταση του οποίου σε όλη τη μακρόχρονη προσπάθεια διεκπεραίωσης υπήρξε καταλυτική.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω στην αδερφή μου Ματίνα και στις φίλες μου Μαργαρίτα Οικονόμου και Σοφία Ξεργιά που με στήριξαν και μου συμπαραστάθηκαν έμπρακτα στην συνέχιση των σπουδών μου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη του τμήματος Νοσηλευτικής και ειδικότερα την συναδέλφισσά μου Λευκοθέα Ματσούλη, που με υποστήριξαν σε όλη τη διαδικασία.

Ευριδίκη Παπαγιαννοπούλου

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος 2022

Πίνακας περιεχομένων

Ευρετήριο Εικόνων	xii
Ευρετήριο Πινάκων.....	xiii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	xiv
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
• Η ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ (ΠΦΥ) ΚΑΙ ΟΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ (ΤΚΔ).....	17
• ΟΙ ΡΕΑΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΗΝ ΠΦΥ	19
• PRECIS (Pragmatic - Explanatory Continuum Indicator Summary) & PRECIS-2 tool.....	21
• ΠΩΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΤΟ PRECIS-2(32)	23
• ΟΙ ΕΝΝΕΑ ΤΟΜΕΙΣ (DOMAINS) ΤΟΥ PRECIS-2.....	25
• ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	28
1. Αναζήτηση δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: Μια εμπειρική συστηματική προσέγγιση	29
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	29
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	33
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	40
2. Δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: πού βρίσκονται στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές;	45
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	45
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	49
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	57
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	63
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	75
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ.....	89

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1. 17 Στόχοι Βιώσιμης Ανάπτυξης (https://unric.org/el)	16
Εικόνα 2. Σχηματικά, η σχέση μεταξύ επεξηγηματικών και ρεαλιστικών δοκιμών. Η ευρεία βάση της πυραμίδας απεικονίζει το σχετικά υψηλότερο ποσοστό επεξηγηματικών δοκιμών (14).....	20
Εικόνα 3. PRECIS «τροχός»(28)	21
Εικόνα 4. The PRagmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary 2 (PRECIS-2) wheel. Adapted from BMJ 2015;350:h2147	24
Εικόνα 5. How is a clinical trial considered pragmatic?	27
Εικόνα 6. Διάγραμμα ροής για τα επιλέξιμα άρθρα.....	34

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Πέντε κοινές ελλείψεις στην παροχή υγειονομικής περίθαλψης (5)	14
Πίνακας 2. Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	30
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων μελετών	35
Πίνακας 4. Αριθμός δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ανά μητρώο	37
Πίνακας 5. Οι 10 κορυφαίες χώρες με βάση τον αριθμό των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων	38
Πίνακας 6. Οι 10 κορυφαίες κατηγορίες περιοδικών με βάση τον αριθμό των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων	39
Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας	50
Πίνακας 8. Μέσες βαθμολογίες με διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων για κάθε πεδίο του εργαλείου PRECIS-2. Αριθμός μελετών με επεξηγηματικό, ενδιάμεσο και ρεαλιστικό σχεδιασμό ανά τομέα	52
Πίνακας 9. Συσχετισμός των χαρακτηριστικών των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας με τη ρεαλιστική προσέγγιση σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις	54
Πίνακας 10. Συσχετίσεις μιας ρεαλιστικής προσέγγισης μεταξύ των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στο πλαίσιο μιας πολυπαραγοντικής ανάλυσης	56

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- *Συντομογραφίες στην ελληνική γλώσσα*

TKΔ Τυχαιοποιημένη Κλινική δοκιμή

ΠΦΥ Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

ΣΒΑ Στόχοι Βιώσιμης Ανάπτυξης

- *Συντομογραφίες στην αγγλική γλώσσα*

Precis PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary

Cinahl Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

Spirit Standard Protocol items for Randomized Trials

ICMJE International Committee of Medical Journal Editors

ISRCTN International Standard Randomised Controlled Trial Number

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

«Από την Διακήρυξη της Alma -Ata προς την καθολική κάλυψη της Υγείας και τους Στόχους Βιώσιμης Ανάπτυξης»

Astana, Kazakhstan, 25 and 26 October 2018

Η Διακήρυξη της Alma-Ata (1978) για την Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ), η οποία συγκλήθηκε από κοινού από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και τη UNICEF, εστίασε την παγκόσμια προσοχή στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, ως το κλειδί για την επίτευξη ενός αποδεκτού επιπέδου υγείας σε όλο τον κόσμο. Στη Διεθνή Διάσκεψη συμμετείχαν 134 έθνη, τα οποία έθεσαν ως παγκόσμια στρατηγική το «Υγεία για Όλους μέχρι το Έτος 2000», εκφράζοντας και καταγράφοντας την ανάγκη για ανάληψη άμεσης δράσης από όλες τις κυβερνήσεις και τους εργαζομένους, στις υπηρεσίες υγείας. Ο στόχος ήταν η προστασία και η προαγωγή της υγείας όλων των ανθρώπων, η προσπάθεια καταπολέμησης των ανισοτήτων στην υγεία, η πρόληψη, η θεραπεία και η αποκατάσταση, η οριζόντια και ολοκληρωμένη οργάνωση των υπηρεσιών υγείας, καθώς και η ενδυνάμωση των κοινοτήτων ώστε να συμμετάσχουν στον σχεδιασμό και την παροχή υγειονομικής περίθαλψης (1).

Η μετάφραση αυτών των αξιών σε απτές μεταρρυθμίσεις ήταν άνιση (Πίνακας 1.). Ωστόσο, σήμερα, η ισότητα στον τομέα της Υγείας απολαμβάνει αυξημένη προβολή στον λόγο των πολιτικών αρχηγών και των υπουργείων Υγείας, καθώς και των δομών της τοπικής αυτοδιοίκησης, των επαγγελματικών οργανώσεων και των Οργανώσεων Κοινωνίας Πολιτών. Οι αρχές και οι αξίες της ΠΦΥ για την επίτευξη Υγείας για όλους, απαιτούν συστήματα Υγείας που «βάζουν τους ανθρώπους στο κέντρο της υγειονομικής περίθαλψης»(2). Τον Οκτώβριο του 2008, ο ΠΟΥ θα εκδώσει την Παγκόσμια Έκθεση Υγείας για την Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας(3). Για τον εορτασμό της επετείου της Alma-Ata, η έκθεση προσφέρει πρακτική και τεχνική καθοδήγηση για μεταρρυθμίσεις που μπορούν να εξοπλίσουν τα συστήματα υγείας ώστε να ανταποκρίνονται σε προκλήσεις υγείας, πρωτοφανούς πολυπλοκότητας. Παρόλο που η έκθεση δεν στοχεύει να ξεκινήσει ένα άλλο κοινωνικό κίνημα, ζητά από τους πολιτικούς ηγέτες να δώσουν ιδιαίτερη προσοχή στις αυξανόμενες κοινωνικές προσδοκίες για υγειονομική περίθαλψη - περίθαλψη που είναι δίκαιη όσο και αποτελεσματική και ενσωματώνει πολλές από τις αξίες που διατυπώθηκαν τόσο άψογα πριν από 30 χρόνια(4).

Πίνακας 1. Πέντε κοινές ελλείψεις στην παροχή υγειονομικής περίθαλψης (5)

Αντίστροφη φροντίδα. Τα άτομα με τα περισσότερα μέσα – των οποίων οι ανάγκες για υγειονομική περίθαλψη είναι συχνά λιγότερες – καταναλώνουν τη μεγαλύτερη φροντίδα, ενώ εκείνοι με τα λιγότερα μέσα και τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας καταναλώνουν τη λιγότερη. Οι δημόσιες δαπάνες για υπηρεσίες υγείας ωφελούν συχνότερα τους πλούσιους περισσότερο από τους φτωχούς στις χώρες υψηλού και χαμηλού εισοδήματος.

Εξαθλιωτική φροντίδα. Όπου οι άνθρωποι στερούνται κοινωνικής προστασίας και οι πληρωμές για περίθαλψη είναι σε μεγάλο βαθμό από την τσέπη τους στο σημείο εξυπηρέτησης, μπορούν να έρθουν αντιμέτωποι με καταστροφικά έξοδα. Πάνω από 100 εκατομμύρια άνθρωποι ετησίως πέφτουν στη φτώχεια επειδή πρέπει να πληρώσουν για την υγειονομική περίθαλψη.

Κατακερματισμένη φροντίδα. Η υπερβολική εξειδίκευση των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και η στενή εστίαση πολλών προγραμμάτων ελέγχου ασθενειών αποθαρρύνουν μια ολιστική προσέγγιση στα άτομα και τις οικογένειες με τις οποίες ασχολούνται και δεν εκτιμούν την ανάγκη για συνέχεια στη φροντίδα. Οι υπηρεσίες υγείας για φτωχές και περιθωριοποιημένες ομάδες είναι συχνά πολύ κατακερματισμένες και σε μεγάλο βαθμό ανεπαρκείς στους πόρους, ενώ η αναπτυξιακή βοήθεια συχνά ενισχύει τον κατακερματισμό.

Μη ασφαλής φροντίδα. Ο κακός σχεδιασμός του συστήματος που δεν είναι σε θέση να διασφαλίσει τα πρότυπα ασφάλειας και υγιεινής οδηγεί σε υψηλά ποσοστά νοσοκομειακών λοιμώξεων, μαζί με λάθη φαρμακευτικής αγωγής και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να αποφευχθούν που αποτελούν υποτιμημένη αιτία θανάτου και κακής υγείας

Λανθασμένη φροντίδα. Η κατανομή πόρων συγκεντρώνεται γύρω από τις θεραπευτικές υπηρεσίες με μεγάλο κόστος, παραμελώντας τη δυνατότητα της πρωτογενούς πρόληψης και της προαγωγής της υγείας για την πρόληψη έως και 70% της επιβάρυνσης της νόσου. Ταυτόχρονα, ο τομέας της υγείας δεν διαθέτει την τεχνογνωσία για να μετριάσει τις αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία από άλλους τομείς και να αξιοποιήσει στο έπακρο όσα μπορούν να συμβάλουν αυτοί οι άλλοι τομείς στην υγεία.

Η Παγκόσμια Διάσκεψη για την Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στην Αστάνα του Καζακστάν, τον Οκτώβριο του 2018, ενέκρινε μια νέα διακήρυξη που τονίζει τον κρίσιμο ρόλο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε όλο τον κόσμο. Η διακήρυξη στοχεύει να επικεντρώσει, εκ νέου, τις προσπάθειες στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, για να

διασφαλίσει ότι όλοι και παντού μπορούν να απολαμβάνουν το υψηλότερο δυνατό επίπεδο υγείας (6). Η νέα Διακήρυξη προβλέπει «υπηρεσίες πρωτοβάθμιας περίθαλψης και υγείας που είναι υψηλής ποιότητας, ασφαλείς, ολοκληρωμένες, προσβάσιμες, διαθέσιμες και προσιτές σε όλους και παντού, οι οποίες παρέχονται με συμπόνια, σεβασμό και αξιοπρέπεια από επαγγελματίες υγείας που είναι καλά εκπαιδευμένοι, ειδικευμένοι, με κίνητρα και αφοσιωμένοι». Προτεραιότητα δίνεται ρητά στην προαγωγή της υγείας, στην πρόληψη, στη θεραπεία, στην αποκατάσταση, στην ανακουφιστική φροντίδα καθώς και στην έγκαιρη αναγνώριση των μη μεταδοτικών ασθενειών, που οδηγούν σε κακή υγεία και πρόωρους θανάτους, αλλά και των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως οι φυσικές καταστροφές, η κλιματική αλλαγή ή άλλα ακραία καιρικά φαινόμενα(6).

Η διακήρυξη της Αστάνα προσδιορίζει την ΠΦΥ ως κινητήρια δύναμη για την επίτευξη των παραπάνω αρχών αλλά δεν υπάρχει σαφής διατύπωση του τρόπου με τον οποίο η ΠΦΥ συμβάλλει στην ατζέντα των Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης (ΣΒΑ). Ο επαναπροσανατολισμός των συστημάτων υγείας προς την πρωτοβάθμια περίθαλψη μπορεί να επιταχύνει την επίτευξη των ΣΒΑ (εικόνα 1). Οι χώρες πρέπει να συμμετάσχουν στο όραμα της Άλμα-Άτα για την ΠΦΥ και αυτό σημαίνει να μεγιστοποιήσουν τις προσπάθειες για την επίτευξη των ΣΒΑ και να αξιοποιήσουν τις συνέργειες μεταξύ τους (7).

ΣΤΟΧΟΙ ΒΙΩΣΙΜΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ



Εικόνα 1. 17 Στόχοι Βιώσιμης Ανάπτυξης (<https://unric.org/el>)

- **Η ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ (ΠΦΥ) ΚΑΙ ΟΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ (ΤΚΔ)**

Η ΠΦΥ, όπως προσδιορίζεται στο πέρασμα των χρόνων και όπως διαφαίνεται μέσα από τις μελέτες που την αφορούν, έχει το δικό της σύνολο ερευνητικών ερωτημάτων και μεθόδων, τις δικές της οπτικές προσέγγισης καθώς και διαφορετικούς χρήστες. Στον δύσκολο κόσμο της ΠΦΥ υπάρχουν ετερογενείς πληθυσμοί με υψηλό επιπολασμό πολυνοσηρότητας και πολυφαρμακίας. Οι επιστήμονες υγείας που εργάζονται στην ΠΦΥ αντιμετωπίζουν προκλητικές κλινικές καταστάσεις, πολυδιάστατες ασθένειες και κοινωνικές πολυπλοκότητες και η αντιμετώπιση όλων αυτών, πραγματοποιείται σε μια μεγάλη ποικιλία κλινικών πλαισίων (8).

Τα ερευνητικά στοιχεία συνεχώς καταδεικνύουν ότι, τα συστήματα υγείας με ισχυρό προσανατολισμό στην ΠΦΥ και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, επιτυγχάνουν χαμηλότερο συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης, καλύτερη ικανοποίηση πληθυσμού και εν τέλει καλύτερη υγεία. Για να επιτευχθεί η συνεχής πληροφόρηση της βέλτιστης πρακτικής σε περιβάλλοντα πρωτοβάθμιας περίθαλψης η έρευνα είναι απαραίτητη(9).

Τις τελευταίες δεκαετίες μια πληθώρα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) δημοσιεύονται και χρησιμοποιούνται για τη λήψη αποφάσεων στην ΠΦΥ. Οι ΤΚΔ αποτελούν το κύριο εργαλείο των επιστημόνων υγείας για να αξιολογήσουν προληπτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις, τόσο στον κλινικό χώρο όσο και στην κοινότητα (10). Υπάρχει συνεχής προσπάθεια των ερευνητών να ενισχύσουν την εσωτερική εγκυρότητα των ΤΚΔ, ελέγχοντας και περιορίζοντας τα συστηματικά σφάλματα. Για το λόγο αυτό, κατά το σχεδιασμό των μελετών, προσπαθούν να εφαρμόζουν με άρτιο τρόπο μεθόδους, όπως η τυχαιοποίηση, η τυφλοποίηση, η απόκρυψη κατανομής (11–13). Παρ' ότι οι κλινικές δοκιμές μπορεί να σχεδιάζονται σωστά και να καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, η εφαρμογή αυτών των αποτελεσμάτων στην πραγματική καθημερινή κλινική πράξη είναι αμφισβητήσιμη. Έχει διατυπωθεί ότι τα ίδια χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στην υψηλή εσωτερική εγκυρότητα των μελετών, μπορούν να παρεμποδίσουν την εξωτερική εγκυρότητα τους, δηλαδή τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων στον πληθυσμό καθώς και την εφαρμογή τους σε καθημερινό κλινικό πλαίσιο (14).

Για τη διεξοδική αξιολόγηση της τήρησης των επιστημονικών και δεοντολογικών προτύπων πριν από την έναρξη μιας ΤΚΔ απαιτείται ένα πρωτόκολλο που θα περιγράφει τη λογική, τις μεθόδους, το προτεινόμενο σχέδιο ανάλυσης και τις οργανωτικές/διοικητικές λεπτομέρειες, από την έναρξη της μελέτης έως την αναφορά των αποτελεσμάτων. Κατά τη διάρκεια της έρευνας, διάφορες ομάδες χρησιμοποιούν το πρωτόκολλο, συμπεριλαμβανομένων των ερευνητών, των συμμετεχόντων και του προσωπικού, των φορέων χρηματοδότησης, των επιτροπών δεοντολογίας της έρευνας/των επιτροπών θεσμικής αναθεώρησης, των συντακτών περιοδικών και των συστηματικών κριτών. Τα διαφανή και σαφώς γραμμένα πρωτόκολλα είναι σημαντικά για την καθοδήγηση της διεξαγωγής της ΤΚΔ. Ορισμένα περιοδικά απαιτούν πλέον την υποβολή πρωτοκόλλων, τα οποία θα υπόκεινται σε διαδικασία αξιολόγησης από κριτές (reviewers)(15–17).

Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο διεξαγωγής μιας ΤΚΔ, θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλό και, λόγω της διαφορετικής ποιότητας των πρωτοκόλλων και της ανάγκης για διαφάνεια, η πρωτοβουλία SPIRIT (Standard Protocol items for Randomized Trials) έχει καθιερώσει ένα σύνολο κατευθυντήριων γραμμών για την προετοιμασία των πρωτοκόλλων(18). Αυτές, θα πρέπει να οδηγήσουν σε βελτιώσεις στην ποιότητα των πρωτοκόλλων, γεγονός που θα διευκολύνει τη διεξαγωγή κριτικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων μιας δοκιμής και τη σύγκριση της δημοσιευμένης ΤΚΔ με το πρωτόκολλο της μελέτης που είχε αρχικά σχεδιαστεί. Η υπόθεση για την καταχώριση κλινικών ερευνών υποστηρίχθηκε για αρκετές δεκαετίες(19) και, το 2004, η Διεθνής Επιτροπή Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) ανακοίνωσε ότι τα περιοδικά τα οποία ήταν μέλη της δεν θα εξέταζαν μια ΤΚΔ για δημοσίευση αν δεν είχε καταχωριστεί σε ένα δοκιμαστικό μητρώο(20).

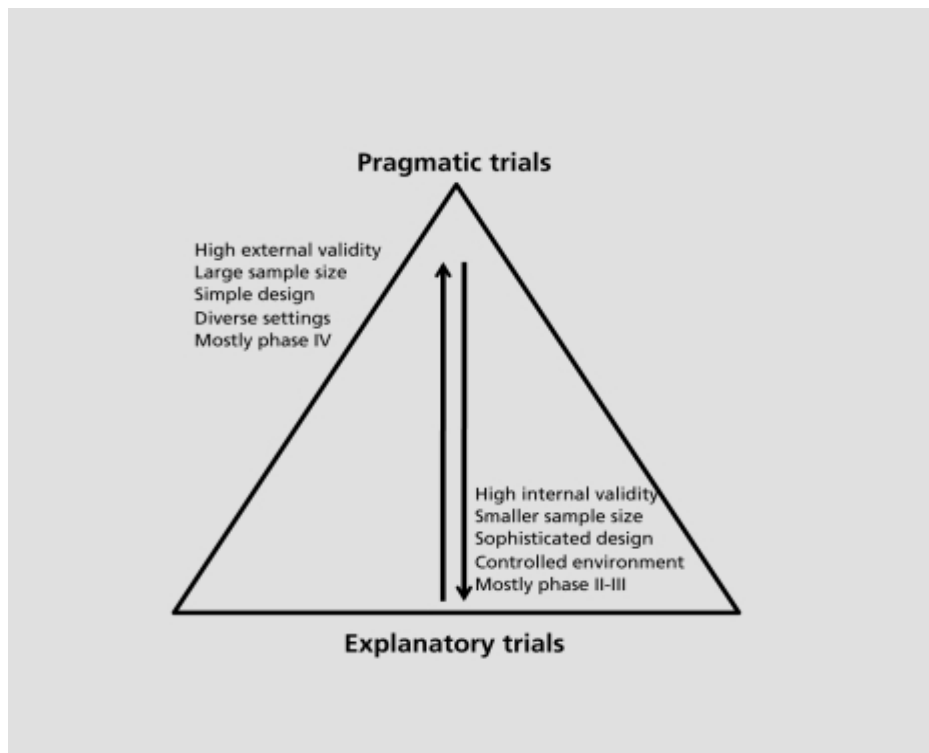
- ΟΙ ΡΕΑΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΗΝ ΠΦΥ

Ο προβληματισμός για το εάν οι κλινικές δοκιμές δίνουν αποτελέσματα εφαρμόσιμα στην καθημερινή πρακτική εκφράστηκε πριν από πολλές δεκαετίες. Οι Schwartz και Lellouch, το 1967, χρησιμοποίησαν τους όρους «ρεαλιστική» (pragmatic) και «επεξηγηματική» (explanatory) για να διαφοροποιήσουν τις δοκιμές(21). Ο όρος «επεξηγηματικές» χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει δοκιμές που στοχεύουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης σε ένα καλά καθορισμένο και ελεγχόμενο περιβάλλον, ενώ ο όρος «ρεαλιστικές» χρησιμοποιήθηκε για δοκιμές σχεδιασμένες να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης σε μια ευρεία κλινική πρακτική ρουτίνας(14,22). Οι «ρεαλιστικές» δοκιμές είναι σχεδιασμένες για να ανακαλύπτουν πόσο πραγματικά αποτελεσματική (effective) είναι μια θεραπεία στην καθημερινή πρακτική(23) και διεξάγονται σε ασθενείς που αντιπροσωπεύουν το πλήρες φάσμα του πληθυσμού στον οποίο θα μπορεί να εφαρμοστεί η παρέμβαση. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί δεν χρειάζεται να συμμορφώνονται απόλυτα ως προς τις οδηγίες του πρωτοκόλλου, μπορεί να παρουσιάζουν συννοσηρότητα και να λαμβάνουν άλλη φαρμακευτική αγωγή ή να δέχονται τη συνήθη φροντίδα. Οι «επεξηγηματικές» δοκιμές είναι σχεδιασμένες για να ανακαλύπτουν αν μια θεραπεία είναι αποτελεσματική (efficacy) κάτω από ιδανικές πειραματικές συνθήκες(23). Διεξάγονται συνήθως σε ομοιογενείς πληθυσμούς, που έχουν επιδείξει συμμόρφωση και επιθυμία να συμμετέχουν στην έρευνα και πολύ συχνά δεν υπάρχει άλλο νόσημα, εκτός από αυτό, για το οποίο θα πάρουν μέρος στη δοκιμή. Αν μια παρέμβαση διαφαίνεται ότι έχει σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στο πλαίσιο διεξαγωγής μιας «ρεαλιστικής» δοκιμής τότε έχει πολλές πιθανότητες να μπορεί να εφαρμοστεί, με τα ίδια αποτελέσματα, στην πραγματική ζωή(24). Αν λοιπόν αυτό που κάνει μια ΤΚΔ πραγματικά ρεαλιστική είναι ότι μιμείται τη συνήθη κλινική πρακτική, οτιδήποτε απομακρύνει την ΤΚΔ από τη συνηθισμένη καθημερινή πρακτική, θα πρέπει να ελαττώνει τον ρεαλισμό της δοκιμής (25).

Μια ιδανική δοκιμή περιλαμβάνει έναν πληθυσμό που είναι σχετικός με την παρέμβαση, μια ομάδα ελέγχου που αντιμετωπίζεται με ένα αποδεκτό πρότυπο φροντίδας και αποτελέσματα που έχουν νόημα, και έχει διεξαχθεί και αναλυθεί με ποιότητα υψηλού επιπέδου. Οι ρεαλιστικές κλινικές δοκιμές συχνά περιλαμβάνουν πολύπλοκες παρεμβάσεις,

που μερικές φορές αποτελούνται από πολλά αλληλοεπιδρώντα στοιχεία και συχνά εμπεριέχουν δεξιότητες και εμπειρία ενός ή περισσότερων επαγγελματιών υγείας για την παροχή της παρέμβασης — για παράδειγμα, νοσηλευτών, χειρουργών, φυσιοθεραπευτών ή θεραπευτών της γνωσιακής, συμπεριφορικής προσέγγισης(26).

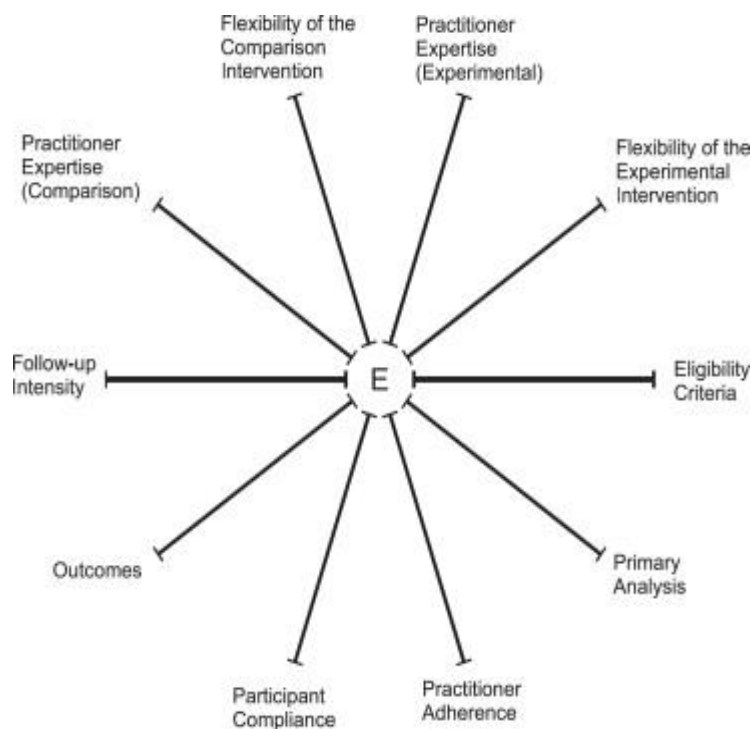
Η Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ) αποτελεί ένα χαρακτηριστικό πεδίο όπου τα αποτελέσματα των ΤΚΔ εφαρμόζονται σε έναν ευρύ πληθυσμό, από επαγγελματίες υγείας με υψηλό φόρτο εργασίας συνήθως, σε συνθήκες, που διαφοροποιούνται ανάλογα με το γεωγραφικό τόπο, την οργάνωση του συστήματος υγείας, τις οικονομικές δυνατότητες και τη συνήθη φροντίδα που λαμβάνουν οι συμμετέχοντες (εικόνα 2). Ο σχεδιασμός ΤΚΔ με ρεαλιστική προσέγγιση στην ΠΦΥ αποτελεί μία προτεινόμενη λύση στη διαδικασία τεκμηριωμένης επιλογής, των αποτελεσματικότερων τρόπων φροντίδας, στο πεδίο αυτό(27).



Εικόνα 2. Σχηματικά, η σχέση μεταξύ επεξηγηματικών και ρεαλιστικών δοκιμών. Η ευρεία βάση της πυραμίδας απεικονίζει το σχετικά υψηλότερο ποσοστό επεξηγηματικών δοκιμών (14)

- PRECIS (Pragmatic - Explanatory Continuum Indicator Summary) & PRECIS-2 tool

Στην προσπάθεια αποτίμησης του βαθμού, στον οποίο μία ΤΚΔ έχει ρεαλιστική προσέγγιση αναπτύχθηκε, μεταξύ 2005 και 2008, το εργαλείο PRECIS (Pragmatic - Explanatory Continuum Indicator Summary). Με την εφαρμογή του PRECIS αποφεύγεται ο αυθαίρετος διαχωρισμός ανάμεσα στους δύο τύπους προσέγγισης. Σε μία ΤΚΔ, μερικές πτυχές μπορεί να σχεδιάζονται λαμβάνοντας υπόψη περισσότερο τη ρεαλιστική προσέγγιση και άλλες την επεξηγηματική. Το PRECIS υποστηρίχθηκε από την πρωτοβουλία Pragmatic Randomized Controlled Trials in Health Care Practihc, (<http://www.practihc.net>) και χρηματοδοτήθηκε από τον Καναδά και την Ευρωπαϊκή Ένωση με σκοπό να προωθηθούν δοκιμές με ρεαλιστική προσέγγιση στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος(28). Επί του παρόντος, το PRECIS παρείχε μια απλή γραφική περίληψη 10 βασικών σχεδιαστικών αποφάσεων (βλ. Εικόνα 3) για να βοηθήσει τους ερευνητές να διασφαλίσουν ότι οι αποφάσεις τους είναι συνεπείς, με το σκοπό της δοκιμής. Η εφαρμογή του δοκιμάστηκε σε πρωτόκολλα ΤΚΔ ορισμένων πεδίων(29).



Εικόνα 3. PRECIS «τροχός»(28)

Το PRECIS-2¹ είναι μια ενημερωμένη έκδοση του PRECIS με σημαντικές αλλαγές, συμπεριλαμβάνει αναθεωρήσεις των τομέων (domains), την προσθήκη μιας κλίμακας βαθμολογίας Likert και έναν ιστότοπο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υποστηρίξει τη χρήση του εργαλείου (<https://precis-2.org>)(30).

Το PRECIS-2 βοηθάει τους ανθρώπους που σχεδιάζουν δοκιμές να σκεφτούν πιο προσεκτικά τον αντίκτυπο που θα έχουν οι αποφάσεις τους, στην δυνατότητα των άλλων επιστημόνων να χρησιμοποιούν τα αποτελέσματα. Ενισχύει, επίσης, τους ερευνητές που δεν έχουν χρόνια εμπειρία στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών να σχεδιάσουν μελέτες(31). Χρησιμοποιώντας το PRECIS-2, μια διεπιστημονική ομάδα μπορεί να βαθμολογήσει ένα πρωτόκολλο ΤΚΔ, σε μια διαδικασία τεσσάρων βημάτων, σε εννέα τομείς, για να προσδιορίσει εάν ο σχεδιασμός ταιριάζει με την προβλεπόμενη χρήση των αποτελεσμάτων της δοκιμής. Αυτή είναι μια σημαντική πρόοδος του αρχικού εργαλείου PRECIS, που τώρα παρέχει ένα εργαλείο καθοδήγησης, με βελτιστοποιημένους τομείς (domains). Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς στο άρθρο τους(32), εργαλεία όπως το PRECIS-2 δεν παρέχουν τη μία «σωστή» απάντηση, αλλά βοηθούν να γίνονται πιο σαφείς οι επιλογές σχεδιασμού για δοκιμές και μπορούν να ενισχύουν τη συνέπεια στη λήψη αποφάσεων. Το εργαλείο PRECIS-2 είναι μια σημαντική προσθήκη στη βιβλιογραφία σε σχέση με την σωστή υλοποίηση ρεαλιστικών και επεξηγηματικών ΤΚΔ(33).

¹ Όλες οι δημοσιεύσεις που χρησιμοποιούν το PRECIS-2 πρέπει να αναφέρουν τη δημοσίευση **BMJ 2015;350:h2147**

- ΠΩΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΤΟ PRECIS-2(32)

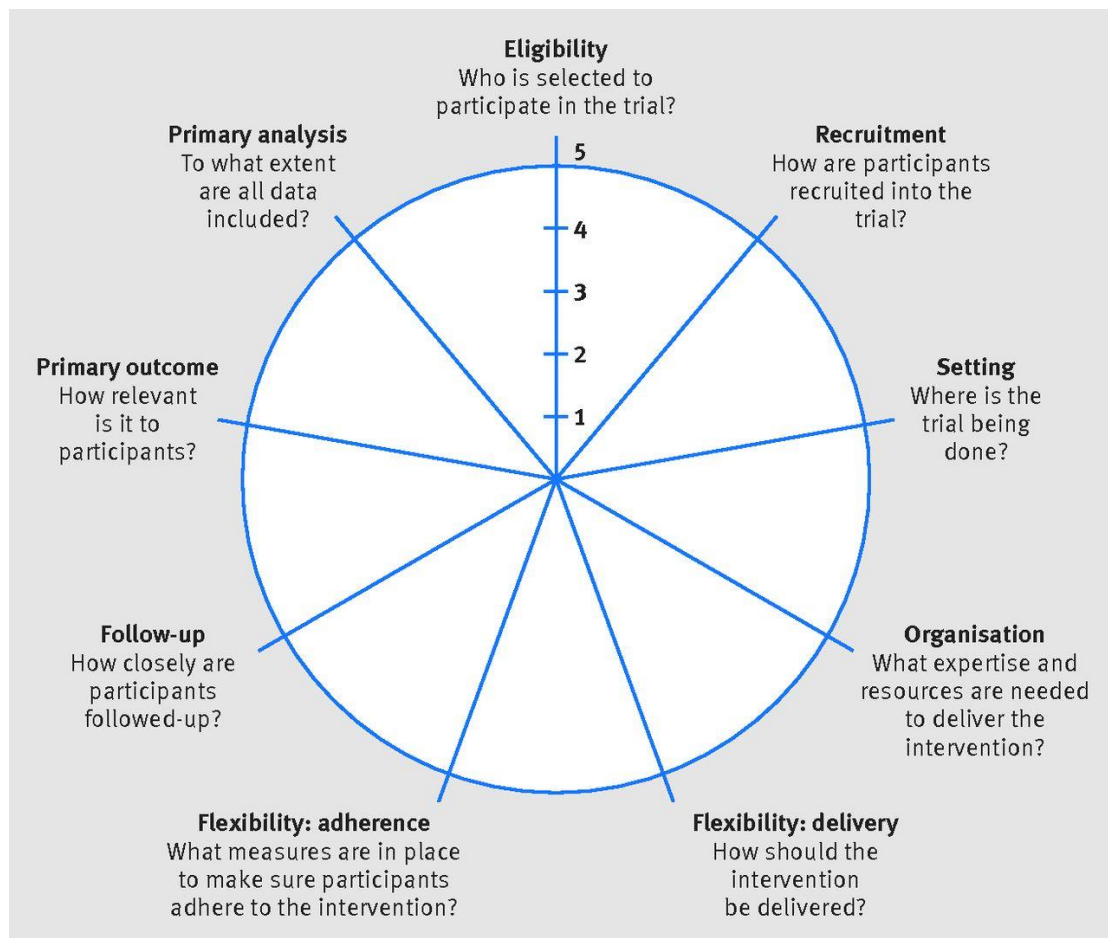
Το εργαλείο έχει αναπτυχθεί για να χρησιμοποιείται από μια διεπιστημονική ομάδα σε όλη τη διαδικασία σχεδιασμού της έρευνας. Υπάρχουν τέσσερα βήματα για τη χρήση του PRECIS-2:

Το **πρώτο βήμα** αφορά στη σχεδιαστική προσέγγιση που ακολουθείται. Οι ερευνητές θα πρέπει να έχουν ξεκαθαρίσει αν σκοπεύουν να απαντήσουν στο ερώτημα «Μπορεί αυτή η παρέμβαση να λειτουργήσει υπό ιδανικές συνθήκες;» και τότε θα πρέπει να ακολουθήσουν μια επεξηγηματική προσέγγιση ή στο ερώτημα «Λειτουργεί αυτή η παρέμβαση υπό συνήθεις συνθήκες;» και η προσέγγιση επομένως θα είναι περισσότερο ρεαλιστική. Και οι δύο προσεγγίσεις στον σχεδιασμό έχουν τη θέση τους, αλλά οι μελετητές θα πρέπει να είναι ξεκάθαροι ποιο από τα δύο θα προτιμούσαν να τονίσουν στη δοκιμή που σχεδιάζουν.

Στο **δεύτερο βήμα** θα πρέπει να εξεταστούν οι επιλογές σχεδίασης για κάθε τομέα (domain) του εργαλείου PreciS-2.

Ακολουθεί το **τρίτο βήμα**, στο οποίο θα βαθμολογηθούν από το 1 έως το 5 οι επιλογές που έγιναν στο βήμα 2 και θα σημειωθεί ο βαθμός στον τροχό PRECIS-2 (Εικόνα 4). Εάν υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το πόσο επεξηγηματικό ή ρεαλιστικό είναι το προτεινόμενο στοιχείο σχεδίασης για έναν συγκεκριμένο τομέα, τότε οι συγγραφείς προτείνουν η βαθμολογία για αυτόν τον τομέα να μείνει κενή. Αυτό, θα υπογραμμίσει την αβεβαιότητα και θα ενθαρρύνει τη συζήτηση. Οι τομείς που έχουν μεγαλύτερη διακύμανση βαθμολογίας ανάμεσα στους αξιολογητές, πιθανότατα, απαιτούν περαιτέρω συζήτηση και επανάληψη των βημάτων 1 έως 4 για να αποσαφηνιστεί ο σχεδιασμός αυτού του τομέα, ώστε να υπάρξει μεγαλύτερη συμφωνία. Οι ερευνητές έχοντας εξετάσει τις επιλογές στο δεύτερο βήμα, τοποθετούν την επιλογή τους για κάθε τομέα στον τροχό PRECIS-2 με σκοπό να καταγράψουν πόσο ρεαλιστικές ή επεξηγηματικές είναι οι επιλογές για κάθε τομέα. Η βαθμολόγηση κάθε τομέα μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας μια κλίμακα Likert 5 βαθμών: 1. Πολύ επεξηγηματικός 2. Μάλλον επεξηγηματικός 3. Εξίσου ρεαλιστικός και επεξηγηματικός 4. Μάλλον ρεαλιστικός 5. Πολύ ρεαλιστικός.

Το **τέταρτο βήμα** αφορά στον έλεγχο του τροχού Precis-2 (εικόνα 4), το σύνολο των εννέα επιλογών σχεδίασης ανά τομέα (βήμα 2) και όπως αυτές αποτυπώθηκαν, με σκοπό να εξακριβώσουν οι ερευνητές, αν σχεδίασαν μια δοκιμή που υποστηρίζει τον γενικό στόχο, που προσδιορίστηκε στο πρώτο βήμα. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να επιστρέψουν στο δεύτερο βήμα και να τροποποιήσουν τις επιλογές.



Εικόνα 4. The PRagmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary 2 (PRECIS-2) wheel.

Adapted from BMJ 2015;350:h2147

- ΟΙ ΕΝΝΕΑ ΤΟΜΕΙΣ (DOMAINS) ΤΟΥ PRECIS-2

Το PRECIS-2 έχει εννέα τομείς (domains), καθένας από τους οποίους σκοπό έχει, κατά το σχεδιασμό της μελέτης, να βοηθήσει τους ερευνητές στη δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων στην πραγματική ζωή. Κάθε τομέας ενθαρρύνει τους ερευνητές να σκεφτούν τη δοκιμή τους και τους λήπτες, στη συνηθισμένη κατάσταση φροντίδας (usual care), στην οποία θα μπορούσαν να εφαρμοστούν τα αποτελέσματά τους, εάν η παρέμβαση αποδειχθεί ωφέλιμη. Εάν υπάρξουν ρεαλιστικές προσεγγίσεις κατά το σχεδιασμό, τότε τα αποτελέσματα της έρευνας θα μπορούν να εφαρμοστούν στην πραγματική ζωή. Εάν οι ερευνητές στοχεύουν να δώσουν στην παρέμβαση μια επεξηγηματική προσέγγιση, τότε η αντιστοιχία μεταξύ της δοκιμής και της συνήθους φροντίδας μπορεί να μην είναι στενή. Ο σκοπός του PRECIS-2 δεν είναι να παράγει πάντα ένα κυρίως ρεαλιστικό σχέδιο (στενή αντιστοίχιση μεταξύ δοκιμής και συνήθους φροντίδας), αλλά να κάνει τους ερευνητές να σκεφτούν τον στόχο της δοκιμής τους και να αποφασίσουν εάν το σχέδιο είναι κατάλληλο δεδομένου του στόχου της δοκιμής τους(32).

Οι εννέα τομείς του Precis-2 είναι(32):

1. *Επιλεξιμότητα (Eligibility)*- Σε ποιο βαθμό οι συμμετέχοντες στη δοκιμή είναι παρόμοιοι με εκείνους που θα λάμβαναν αυτήν την παρέμβαση εάν ήταν μέρος της συνήθους φροντίδας;
2. *Στρατολόγηση (Recruitment)*- Πόση επιπλέον προσπάθεια καταβάλλεται για την στρατολόγηση συμμετεχόντων πέρα από αυτή που θα χρησιμοποιούσε κάποιος, για την αλληλεπίδραση με τους ασθενείς, στο συνηθισμένο περιβάλλον περίθαλψης;
3. *Περιβάλλον (Setting)*- Πόσο διαφορετικό είναι το περιβάλλον της δοκιμής από το περιβάλλον της συνήθους φροντίδας;
4. *Οργάνωση (Organization)*- Πόσο διαφορετικοί είναι οι πόροι, η τεχνογνωσία του παρόχου και η οργάνωση της παροχής φροντίδας στο σκέλος της παρέμβασης της δοκιμής από εκείνα που είναι διαθέσιμα στη συνήθη φροντίδα;
5. *Ευελιξία υλοποίησης (Flexibility-Delivery)*- Πόσο διαφορετική είναι η ευελιξία στον τρόπο με τον οποίο υλοποιείται η παρέμβαση και η πιθανή ευελιξία υλοποίησης στη συνήθη φροντίδα;

6. *Ευελιξία συμμόρφωσης (Flexibility-Adherence)*-Πόσο διαφορετική είναι η ευελιξία στον τρόπο με τον οποίο οι συμμετέχοντες παρακολουθούνται και ενθαρρύνονται να τηρούν την παρέμβαση από την ευελιξία συμμόρφωσης που αναμένεται στη συνήθη φροντίδα;
7. *Παρακολούθηση (Follow-up)*- Πόσο διαφορετική είναι η ένταση της μέτρησης και της παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη δοκιμή από την τυπική παρακολούθηση στη συνήθη φροντίδα;
8. *Κύρια έκβαση (Primary outcome)*- Σε ποιο βαθμό το πρωταρχικό αποτέλεσμα της δοκιμής σχετίζεται άμεσα με τους συμμετέχοντες;
9. *Κύρια ανάλυση (Primary analysis)*- Σε ποιο βαθμό περιλαμβάνονται όλα τα δεδομένα στην ανάλυση του πρωτογενούς αποτελέσματος;

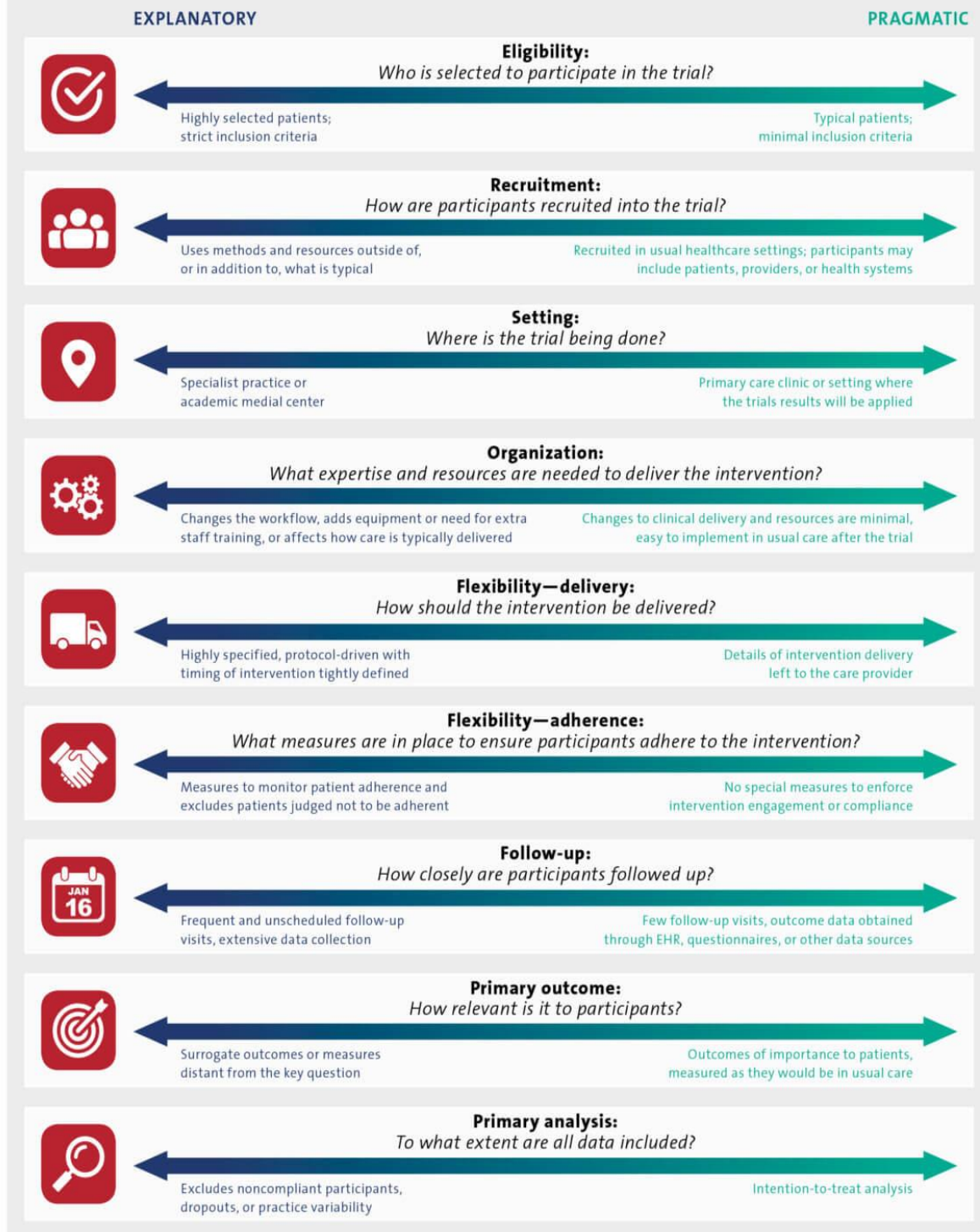
Το εργαλείο PRECIS-2 χρησιμοποιείται τόσο για προοπτική όσο και για αναδρομική αξιολόγηση του βαθμού ρεαλισμού των ΤΚΔ. Για τη διεξαγωγή σωστής αξιολόγησης με το εργαλείο PRECIS-2, οι ερευνητές θα πρέπει να έχουν ευρεία και βαθιά γνώση και των εννέα τομέων (εικόνα 5).

HOW IS A CLINICAL TRIAL CONSIDERED PRAGMATIC?

An **EXPLANATORY** approach answers the question, “Can this intervention work under ideal conditions?”

A **PRAGMATIC** approach answers the question, “Does this intervention work under usual conditions?”

A trial’s degree of pragmatism will vary along this spectrum:



Εικόνα 5. How is a clinical trial considered pragmatic?

<https://rethinkingclinicaltrials.org/chapters/pragmatic-clinical-trial/pragmatic-elements-an-introduction-to-precis-2/>

- ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Κύριος σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνηθεί σε τι βαθμό τα πρωτόκολλα των ΤΚΔ στην ΠΦΥ προσεγγίζουν το ρεαλιστικό σχεδιασμό καθώς και να αξιολογηθεί και να τεκμηριωθεί η θέση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των δοκιμών, στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές.

Συγκεκριμένα η παρούσα διατριβή έχει ως στόχους:

1. τη συστηματική αναγνώριση και την περιγραφή των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ καθώς και την καταγραφή πληροφοριών σχετικά με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως το έτος δημοσίευσης, η χώρα, η προοπτική εγγραφή, η χρηματοδότηση και οι πηγές δημοσίευσης.
2. να περιγράψει τον βαθμό στον οποίο τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα στην ΠΦΥ σχεδιάστηκαν ρεαλιστικά, μετά την εφαρμογή του εργαλείου PRECIS-2 σε ένα τυχαίο δείγμα δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ και να διερευνήσει εάν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της εκάστοτε δοκιμής μπορεί να σχετίζονται με έναν ρεαλιστικό σχεδιασμό.

1. Αναζήτηση δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: Μια εμπειρική συστηματική προσέγγιση

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, μεταξύ των οποίων οι PubMed, Cumulative Index to Nursing, Allied Health Literature (CINAHL) και Scopus, για το χρονικό διάστημα από τη στιγμή της δημιουργίας της εκάστοτε βάσης (1966 για την PubMed, 1981 για την CINAHL, και 1996 για την Scopus) έως τον Δεκέμβριο του 2014 (η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον Ιανουάριο του 2015).

Σχεδιάστηκε μια στρατηγική αναζήτησης για τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ, συμπεριλαμβανομένων των λέξεων-κλειδιών που αναφέρονταν στην οικογενειακή/γενική ιατρική και την ΠΦΥ, σε συνδυασμό με τη στρατηγική αναζήτησης για δημοσιευμένα πρωτόκολλα Cochrane Collaboration. Αντίστοιχη συστηματική έρευνα πραγματοποιήθηκε στην CINAHL, αφότου αποκλείστηκαν τα άρθρα που είχαν καταχωρηθεί στη MEDLINE. Τέλος, η βάση δεδομένων Scopus χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της αναζήτησης. Η ακριβής στρατηγική αναζήτησης παρουσιάζεται στο Πίνακα 2. Σε μια αναζήτηση στη Scopus, αφότου αποκλείστηκαν τα άρθρα που είχαν καταχωριστεί στη MEDLINE, ελέγχθηκαν τα επιστημονικά περιοδικά για τα υπόλοιπα άρθρα. αποκλείστηκαν τα άρθρα που είχαν δημοσιευθεί σε επιστημονικά περιοδικά καταχωρισμένα στο ευρετήριο της PubMed, καθώς ήταν περισσότερο πιθανό αυτά τα άρθρα να έχουν ήδη ελεγχθεί μεταξύ των δημοσιεύσεων στην PubMed. Ελέγχθηκαν όλα τα άρθρα που περιλαμβάνονταν σε επιστημονικά περιοδικά που δεν ήταν καταχωρισμένα στο ευρετήριο της PubMed.

Πίνακας 2. Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η στρατηγική αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed
("Family Practice"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "family medicine" OR "family practice" OR "general medicine" OR "general practice" OR "general internal medicine" OR "family physician" OR "general practitioner" OR "primary care" OR "primary health care") AND ("Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab])
Η στρατηγική αναζήτησης στη βάση δεδομένων CINAHL
(MW ("Family Practice" OR "Primary Health Care" OR "Physicians, Family") OR TW ("family medicine" OR "family practice" OR "general medicine" OR "general practice" OR "general internal medicine" OR "family physician" OR "general practitioner" OR "primary care" OR "primary health care")) AND (SH "Clinical Trials" OR PT ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial") OR TI (randomized OR placebo OR randomly OR trial) OR AB (randomized OR placebo OR randomly OR trial)) Activated filter: "Exclude MEDLINE records"
Η στρατηγική αναζήτησης στη βάση δεδομένων SCOPUS
((KEY("Family Practice") OR KEY("Primary Health Care") OR KEY("Physicians, Family") OR ALL("family medicine") OR ALL("family practice") OR ALL("general medicine") OR ALL("general practice") OR ALL("general internal medicine") OR ALL("family physician") OR ALL("general practitioner") OR ALL("primary care") OR ALL("primary health care")) AND (KEY("Clinical Trial") OR KEY("randomized controlled trial") OR KEY("controlled clinical trial") OR TITLE-ABS(randomized) OR TITLE-ABS(placebo) OR TITLE-ABS(randomly) OR TITLE-ABS(trial)) AND DOCTYPE(ar) AND SRCTYPE(j) AND LANGUAGE(english) AND PUBYEAR < 2015) AND NOT DBCOLL (medl))

Τρεις ερευνητές πραγματοποίησαν ανεξάρτητα, πιλοτικό έλεγχο διαλογής με βάση τον τίτλο και/ή την περίληψη στα πρώτα 500 άρθρα της PubMed, προκειμένου να εντοπίσουν δυνητικές διαφωνίες στη διαδικασία διαλογής. Αφότου διευθετήθηκαν με συναίνεση οι δυνητικές ασυμφωνίες, ένας ερευνητής έλεγξε όλους τους τίτλους και/ή τις περιλήψεις των άρθρων που υπήρχαν στις PubMed, CINAHL και Scopus. Ένας δεύτερος ερευνητής έλεγξε όλα τα άρθρα για τα οποία δεν μπορούσε να αποφασίσει ο πρώτος ερευνητής. Σε περίπτωση που κανείς εκ των δύο ερευνητών δεν ήταν σε θέση να αποφασίσει για την επιλεξιμότητα κάποιου άρθρου, ανακτήθηκε το πλήρες κείμενο του άρθρου. Τρεις ερευνητές έλεγξαν ανεξάρτητα το πλήρες κείμενο των άρθρων. Ένας τέταρτος ερευνητής ανέλαβε την επίλυση τυχόν ασυμφωνιών. Για τα άρθρα στα οποία οι ερευνητές δεν στάθηκε δυνατό να αποφασίσουν για την επιλεξιμότητά τους με βάση το πλήρες κείμενό τους, οι συγγραφείς επικοινωνήσαν ηλεκτρονικά με τον αντίστοιχο συντάκτη του εκάστοτε άρθρου και ζήτησαν επιπλέον πληροφορίες.

Κριτήρια επιλεξιμότητας

Επιλέξιμα θεωρήθηκαν τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα των ΤΚΔ που ήταν σχετικά με την ΠΦΥ. Κάθε άρθρο που αναφερόταν στη μεθοδολογία μιας ΤΚΔ χωρίς να περιλαμβάνει οποιοδήποτε τμήμα των αποτελεσμάτων (results), θεωρήθηκε πρωτόκολλο. Ως σχετικό με την ΠΦΥ θεωρήθηκε κάθε άρθρο του οποίου οι συντάκτες δήλωναν απερίφραστα ότι στρατολογούσαν συμμετέχοντες από την ΠΦΥ, τη γενική ή την οικογενειακή ιατρική, και ότι στην παρέμβαση θα συμμετείχαν επαγγελματίες γενικοί ιατροί της ΠΦΥ ή οικογενειακοί ιατροί. Αποκλείστηκαν επίσης τα άρθρα στα οποία οι ερευνητές αναφέρονταν είτε σε μικτό πληθυσμό (ΠΦΥ και δευτεροβάθμια/τριτοβάθμια φροντίδα), είτε σε παρέμβαση που συμπεριλάμβανε κάποιο εξειδικευμένο μέρος.

Δεν υπήρχαν κριτήρια αποκλεισμού όσον αφορά το είδος των επαγγελματιών που συμμετείχαν· οι ερευνητές έπρεπε απλώς να αναφέρουν ρητά ότι εργάζονταν στην ΠΦΥ. Αποκλείστηκαν επίσης τα πρωτόκολλα που σχετίζονταν με πιλοτικές δοκιμές (pilot trials) ή δοκιμές σκοπιμότητας (feasibility trials), καθώς και τα πρωτόκολλα που περιέγραφαν μη τυχαιοποιημένες ή ψευδο-τυχαιοποιημένες μελέτες. Συμπεριλήφθηκαν μόνο οι δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα. Δεν τέθηκαν περιορισμοί ως προς τον χρόνο δημοσίευσης.

Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε επιλέξιμο άρθρο, τα στοιχεία που εξήχθησαν περιλάμβαναν: τον αριθμό αναφοράς PMID, το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης και η χώρα στην οποία επρόκειτο να διεξαχθεί η μελέτη, εάν το πρωτόκολλο ήταν καταχωρημένο και, σε περίπτωση που ήταν, τη βάση δεδομένων στην οποία ήταν καταχωρισμένο· την ημερομηνία καταχώρισης, τον αριθμό καταχώρισης, την πηγή χρηματοδότησης χρησιμοποιώντας τη σχετική διατύπωση όπως ακριβώς αυτή εμφανιζόταν στη δημοσίευση· το επιστημονικό περιοδικό στο οποίο ήταν δημοσιευμένο και το πεδίο όπου ανήκε με βάση την πλατφόρμα Web of Science. Επιπλέον, κάθε χώρα κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με τη γεωγραφική περιφέρεια όπου βρίσκεται. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής περιφέρειες: Δυτική Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Μεσόγειος, Ωκεανία, Κεντρική Ευρώπη, Σκανδιναβία, Αφρική, Ανατολική Ασία, Κεντρική και Νότια Αμερική, και Μέση Ανατολή. Βάσει της πηγής χρηματοδότησης, οι μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν στις εξής ομάδες: κυβερνητική ή δημόσια χρηματοδότηση, χρηματοδότηση από μη κυβερνητική οργάνωση ή ινστιτούτο, μικτή χρηματοδότηση συμπεριλαμβανομένης της βιομηχανίας, και χρηματοδότηση αποκλειστικά από τον βιομηχανικό τομέα. Σε επιπλέον κατηγορίες συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που δήλωναν ρητά ότι δεν έλαβαν χρηματοδότηση, καθώς και οι δημοσιεύσεις που δεν αναφέρονταν καθόλου στο ζήτημα της χρηματοδότησης. Τέλος, καταγράφηκε το πεδίο της υγείας στο οποίο εντασσόταν κάθε πρωτόκολλο.

Τα δεδομένα εξήχθησαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Οι ασυμφωνίες διευθετήθηκαν με συναίνεση· όπου αυτή ήταν ανέφικτη, η τελική απόφαση λήφθηκε με τη συμμετοχή ενός τρίτου ερευνητή σε ρόλο διαιτητή.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες για τις δυαδικές και κατηγορικές μεταβλητές, και ως διάμεσοι με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) για τις συνεχείς μεταβλητές. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences v21.0 (IBM; <http://www.spss.com.au>).

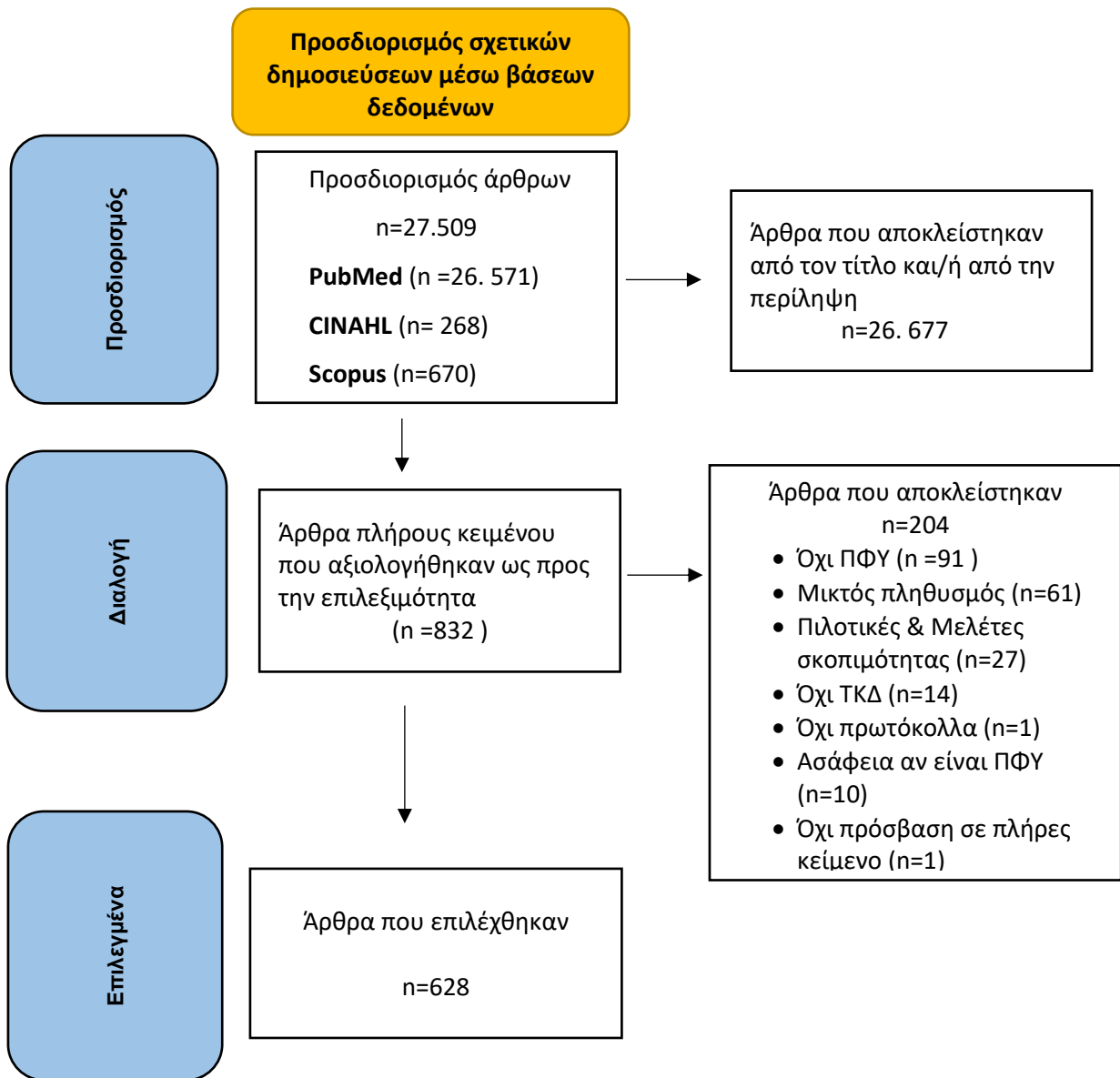
Δεοντολογική έγκριση

Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε ανθρώπινα υποκείμενα, συνεπώς αποκλείστηκε από την τεκμηρίωση της εν επίγνωση συναίνεσης και της έγκρισης της επιτροπής θεσμικής αξιολόγησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιλέξιμα άρθρα

Η αναζήτηση απέδωσε συνολικά 26.571 άρθρα στην PubMed, 268 άρθρα στα επιστημονικά περιοδικά της CINAHL που δεν συμπεριλαμβάνονταν στο ευρετήριο της MEDLINE, και 670 άρθρα στη Scopus τα οποία ήταν δημοσιευμένα σε 24 επιστημονικά περιοδικά που δεν συμπεριλαμβάνονταν στο ευρετήριο της MEDLINE ή της PubMed. Με βάση τον τίτλο και/ή την περίληψη, ανακτήθηκαν 25.739 άρθρα στην PubMed, ενώ όλα τα άρθρα που βρίσκονταν στη CINAHL ή τη Scopus αποκλείστηκαν ως μη σχετικά, κυρίως επειδή δεν αποτελούσαν πρωτόκολλα. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε κανένα πρωτόκολλο μελέτης μεταξύ των άρθρων που ήταν καταχωρισμένα μόνο στη CINAHL ή τη Scopus. Επομένως, δεν αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο 832 άρθρων. Από τις 832 δημοσιεύσεις που ήταν δυνητικώς επιλέξιμες, οι 81 αποκλείστηκαν επειδή δεν σχετιζόνταν με την ΠΦΥ· 61 άρθρα επειδή αναφέρονταν σε μικτό πληθυσμό και/ή σε παρέμβαση που συμπεριλάμβανε τη δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας· 27 άρθρα ως πιλοτικές (pilot) μελέτες ή μελέτες σκοπιμότητας (feasibility trials)· 14 επειδή δεν αποτελούσαν ΤΚΔ· και 1 δημοσίευση επειδή δεν αποτελούσε πρωτόκολλο. Η επιλεξιμότητα 29 άρθρων ως προς την ΠΦΥ ήταν ασαφής, οπότε επικοινωνήσαμε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου με τον αντίστοιχο συγγραφέα, λαμβάνοντας απάντηση από 19 συγγραφείς· 10 από τους 19 απάντησαν ότι το άρθρο τους δεν σχετιζόταν με την ΠΦΥ. Επομένως αποκλείστηκαν 184 από τις 832 δυνητικά επιλέξιμες δημοσιεύσεις. Επιπλέον, αποκλείστηκαν 10 από τα 29 άρθρα για τα οποία δεν λήφθηκε απάντηση από τους αντίστοιχους συγγραφείς. Αποκλείστηκε ακόμη ένα άρθρο του οποίου το πλήρες κείμενο δεν ήταν εφικτό να ανακτηθεί. Από τα 27.509 δυνητικά σχετικά άρθρα στις PubMed, CINAHL και Scopus, η τελική βάση δεδομένων περιλάμβανε 628 επιλέξιμα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ, αφότου αποκλείστηκαν ως μη σχετικά: 26.677 άρθρα με βάση τον τίτλο και/ή την περίληψή τους, 203 άρθρα κατόπιν εξέτασης του πλήρους κειμένου τους, και ένα άρθρο του οποίου το πλήρες κείμενο δεν ήταν εφικτό να ανακτηθεί (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Διάγραμμα ροής για τα επιλέξιμα άρθρα

Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων δημοσιευμένων πρωτοκόλλων

Το διάμεσο έτος δημοσίευσης των 628 επιλέξιμων άρθρων ήταν το 2011 (IQR 2009–2013). Από τα 628 δημοσιευμένα πρωτόκολλα, τα 572 (91,1%) ανέφεραν ότι είχαν καταχωριστεί σε κάποια βάση δεδομένων για κλινικές μελέτες (Πίνακας 3). Από τα 628 πρωτόκολλα, 262 (41.7%) είχαν σχεδιαστεί στη Δυτική Ευρώπη, 117 (18.6%) στη Βόρεια Αμερική, 77 (12.3%) στη Μεσόγειο, 62 (9.9%) στην Ωκεανία, 42 (6.7%) στην Κεντρική Ευρώπη, 33 (5.3%) στη Σκανδιναβία και 10 (1.6%) στην Αφρική.

Οι συγγραφείς βρήκαν πέντε πρωτόκολλα (0.8%) που είχαν υλοποιηθεί στην Ανατολική Ασία συμπεριλαμβανομένων της Κίνας και της Ιαπωνίας, 4 (0.6%) στη Νοτιοανατολική Ασία, 4 (0.6%) στη Νότια Ασία συμπεριλαμβανομένης της Ινδίας, 2 (0.3%) στην Κεντρική Ευρώπη και τη Νότια Αμερική, και 2 (0.3%) στη Μέση Ανατολή. Επιπλέον, 8 (1.3%) πρωτόκολλα υλοποιήθηκαν σε πολλαπλές περιφέρειες (Πίνακας 3). Από τα 628 άρθρα, 408 (65.0%) ανέφεραν ότι χρηματοδοτήθηκαν από την κυβέρνηση· 76 μελέτες (12.1%) υποστηρίχθηκαν από μη κυβερνητικές οργανώσεις ή ινστιτούτα· 64 (10.2%) μελέτες ανέφεραν χρηματοδότηση τόσο από την κυβέρνηση όσο και από μη κυβερνητικές οργανώσεις ή ινστιτούτα· ενώ 30 (4.8%) άρθρα ανέφεραν ότι χρηματοδοτήθηκαν από πολλαπλούς χορηγούς συμπεριλαμβανομένης της βιομηχανίας, και 15 (2.4%) ότι έλαβαν χρηματοδότηση αποκλειστικά από τον βιομηχανικό τομέα. Σε ένα πρωτόκολλο, οι συγγραφείς δήλωσαν ρητά ότι δεν έλαβαν χρηματοδότηση. Σε 35 (5.6%) άρθρα, οι συγγραφείς δεν ανέφεραν καθόλου πληροφορίες σχετικά με την πηγή χρηματοδότησης (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων μελετών

Χαρακτηριστικά μελετών	Εκτίμηση (n=628)
Έτος δημοσίευσης, διάμεσος (IQR)	2011 (2009, 2013)
Εγγεγραμμένα πρωτόκολλα	
Ναι, n (%)	572 (91.1)
Δεν αναφέρεται, n (%)	56 (8.9)
Έτος εγγραφής, διάμεσος (IQR)	2010 (2007, 2012)
Περιοχή	
Δυτική Ευρώπη, n (%)	262 (41.7)
Βόρεια Αμερική (%)	117 (18.6)
Μεσόγειος, n (%)	77 (12.3)
Ωκεανία, n (%)	62 (9.9)
Κεντρική Ευρώπη, n (%)	42 (6.7)

Σκανδιναβικές χώρες, n (%)	33 (5.3)
Αφρική, n (%)	10 (1.6)
Ανατολική Ασία (Κίνα, Ιαπωνία), n (%)	5 (0.8)
Νοτιοανατολική Ασία, n (%)	4 (0.6)
Νότια Ασία (Ινδία), n (%)	4 (0.6)
Κεντρική και Νότια Αμερική, n (%)	2 (0.3)
Μέση Ανατολή, n (%)	2 (0.3)
Πολλαπλές περιοχές, n (%)	8 (1.3)
<i>Χρηματοδότηση</i>	
Κυβέρνηση/Δημόσιο, n (%)	408 (65.0)
Μη Κυβερνητικός Οργανισμός/Ινστιτούτο, n (%)	76 (12.1)
Μικτή (δεν περιλαμβάνεται η βιομηχανία)	64 (10.2)
Μικτή (περιλαμβάνεται ο κλάδος)	30 (4.8)
Βιομηχανία, n (%)	15 (2.4)
Δεν αναφέρθηκε, n (%)	35 (5.6)

IQR, Interquartile range

Κατά τον έλεγχο των πηγών χρηματοδότησης ανά γεωγραφική περιφέρεια, δεν παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις ως προς το συνολικό μοτίβο.

Από τα 571 δημοσιευμένα πρωτόκολλα που ανέφεραν ότι είχαν καταχωριστεί σε κάποια βάση δεδομένων για κλινικές μελέτες, 245 (42.9%) ήταν καταχωρισμένα στο μητρώο (registry) δημοσιευμένων πρωτοκόλλων International Standard Randomised Controlled Trials Number (ISRCTN), στο μητρώο (registry) 209 (36.6%) ClinicalTrials.gov, 53 (9.3%) στο μητρώο (registry) Australian New Zealand Clinical Trials Registry και 47 (8.2%) στο μητρώο (registry) Netherlands National Trial Registry (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Αριθμός δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ανά μητρώο

Μητρώα (Registries) δημοσιευμένων πρωτοκόλλων	Άρθρα n (%) (n=571)
ISRCTN Registry	245 (42.9)
ClinicalTrials.gov	209 (36.6)
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	53 (9.3)
The Netherlands National Trial Registry	47 (8.2)
Deutsches Registry Klinischer Studien (DRKS-ID)	6 (1.1)
Pan African Clinical Trial Registry	3 (0.5)
Multiple database	3 (0.5)
Clinical Trial Registry - India	1 (0.2)
EU Clinical Trials Registry	1 (0.2)
South African National Clinical Trials Registry	1 (0.2)
The Chinese University of Hong Kong Registry	1 (0.2)
UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)	1 (0.2)

Οι δέκα χώρες με τον μεγαλύτερο αριθμό δημοσιευμένων πρωτοκόλλων εμφανίζονται στον Πίνακα 5. Συγκεκριμένα, 141 (22.5%) άρθρα προέρχονταν από το Ηνωμένο Βασίλειο, 105 (16.7%) από την Ολλανδία, 93 (14.8%) από τις ΗΠΑ και 69 (11.0%) από την Ισπανία (Πίνακας 5· στον Συμπληρωματικό Πίνακα S1 εμφανίζονται οι χώρες στο σύνολό τους). Μεταξύ των δέκα χωρών με τα περισσότερα πρωτόκολλα ήταν επίσης η Αυστραλία, η Γερμανία, ο Καναδάς, η Δανία και η Νορβηγία. Εννέα (1.4%) άρθρα περιλάμβαναν πρωτόκολλα που υλοποιήθηκαν σε πολλαπλές χώρες.

Πίνακας 5. Οι 10 κορυφαίες χώρες με βάση τον αριθμό των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων

Χώρα	Άρθρα (n=628) n (%)
Ηνωμένο Βασίλειο	141 (22.5)
Ολλανδία	105 (16.7)
ΗΠΑ	93 (14.8)
Ισπανία	69 (11.0)
Αυστραλία	56 (8.9)
Γερμανία	35 (5.6)
Καναδάς	24 (3.8)
Δανία	13 (2.1)
Νορβηγία	10 (1.6)
Πολλαπλές χώρες	9 (1.4)

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τις 10 κατηγορίες πεδίων σύμφωνα με την πλατφόρμα Web of Science, όπου συμπεριλαμβάνονταν τα περισσότερα από τα επιστημονικά περιοδικά όπου είχαν δημοσιευθεί τα 628 πρωτόκολλα. Συγκεκριμένα, 117 (18.6%) άρθρα είχαν δημοσιευθεί σε επιστημονικά περιοδικά που ανήκαν στο πεδίο «Ιατρικά, Ερευνητικά και Πειραματικά», 105 (16.7%) στο πεδίο «Επιστήμες και Υπηρεσίες Φροντίδας Υγείας», 102 (16.2%) στο πεδίο «Δημόσια, Περιβαλλοντική και Εργασιακή Υγεία», 69 (11.0%) στο πεδίο «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», 38 (6.1%) στο πεδίο «Ορθοπαιδική, Ρευματολογία», 27 (4.3%) στο πεδίο «Ιατρική, Έρευνα και Πειραματική Φαρμακολογία και Φαρμακευτική», 25 (4.0%) στο πεδίο «Καρδιολογικά και Καρδιαγγειακά Συστήματα», 22 (3.5%) στο πεδίο «Γενική Ιατρική και Παθολογία», 19 (3.0%) στο πεδίο «Ψυχιατρική», και 16 (2.5%) στο πεδίο «Γηριατρική και Γεροντολογία». Για 14 (2.2%) άρθρα, οι συγγραφείς δεν στάθηκε δυνατό να εντοπίσουν το επιστημονικό πεδίο των επιστημονικών περιοδικών στην πλατφόρμα Web of Science (Πίνακας 6· στον Συμπληρωματικό Πίνακα S2 παρουσιάζονται όλες οι κατηγορίες των επιστημονικών περιοδικών· τα δημοσιευμένα άρθρα ανά τίτλο επιστημονικού περιοδικού παρουσιάζονται στον Συμπληρωματικό Πίνακα S3).

Πίνακας 6. Οι 10 κορυφαίες κατηγορίες περιοδικών με βάση τον αριθμό των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων

Πεδίο επιστημονικού περιοδικού	Άρθρα (N=628) n (%)
ΙΑΤΡΙΚΗ, ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ & ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ	117 (18.6%)
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ	105 (16.7%)
ΔΗΜΟΣΙΑ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ & ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ	102 (16.2%)
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ	69 (11.0%)
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ, ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	38 (6.1%)
ΙΑΤΡΙΚΗ, ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ	27 (4.3%)
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	25 (4.0%)
ΓΕΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ & ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	22 (3.5%)
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ	19 (3.0%)
ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΡΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	16 (2.5%)
Δεν αναφέρεται	14 (2.2%)

Τα σημαντικότερα ζητήματα υγείας περιλάμβαναν τα εξής: καρδιαγγειακές παθήσεις (181 μελέτες, 28.8%), πρόληψη (106 μελέτες, 16.9%), ψυχική υγεία (83 μελέτες, 13.2%), μυοσκελετικές παθήσεις (67 μελέτες, 10.7%), αναπνευστικές παθήσεις (32 μελέτες, 5.1%), λοιμώξεις (29 μελέτες, 4.6%), νευρολογικές παθήσεις (22 μελέτες, 3.5%), ορθολογική συνταγογράφηση (18 μελέτες, 2.9%), υγεία των γυναικών ή των μητέρων (17 μελέτες, 2.7%), διαχείριση χρόνιας φροντίδας (15 μελέτες, 2.4%), χρήση αλκοόλ ή ουσιών (14 μελέτες, 2.2%), διαχείριση ή βελτίωση ποιότητας (9 μελέτες, 1.3%), φροντίδα ηλικιωμένων (7 μελέτες, 1.1%), νεφρολογία (6 μελέτες, 1.0%) και καρκίνος (5 μελέτες, 0.8%). Τα ζητήματα υγείας με λιγότερες από πέντε μελέτες έκαστο περιλάμβανε τα εξής: οδοντικές παθήσεις (3 μελέτες), υποσιτισμός (3 μελέτες), δερματολογικές παθήσεις (2 μελέτες), ωτορινολαρυγγολογικές παθήσεις (2 μελέτες), έλκη πίεσης (2 μελέτες), δωρεά αίματος (1 μελέτη), προβλήματα των ποδιών (1 μελέτη), γαστρεντερολογία (1 μελέτη); εργασιακή υγεία (1 μελέτη) και ουρολογικές παθήσεις (1 μελέτη).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Δημιουργήθηκε με συστηματικό τρόπο μια συλλογή με τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ. Σχεδόν όλες οι δημοσιεύσεις εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία μετά το 2000, ενώ τα μισά άρθρα είχαν δημοσιευθεί κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δέκα ετών. Η πλειοψηφία των άρθρων περιέγραφαν πρωτόκολλα που αφορούσαν μελέτες που διεξήχθησαν στη Δυτική Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και τη Μεσόγειο. Περισσότερα από τα μισά πρωτόκολλα υλοποιήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, την Ισπανία και τις ΗΠΑ. Η Ισπανία δημοσίευσε τα περισσότερα πρωτόκολλα συγκριτικά με όλες τις χώρες της Μεσογείου. Λίγα πρωτόκολλα ανέφεραν ότι είχαν λάβει χρηματοδότηση από τον βιομηχανικό τομέα, είτε σε συνδυασμό με κάποιο δημόσιο ή μη κυβερνητικό ινστιτούτο, είτε ως μοναδική πηγή χρηματοδότησης. Η συντριπτική πλειοψηφία των πρωτοκόλλων είχαν καταχωριστεί σε κάποια βάση δεδομένων για κλινικές μελέτες: δύο μητρώα (ISRCTN και ClinicalTrials.gov) περιλάμβαναν τα περισσότερα από τα δύο τρίτα των πρωτοκόλλων.

Η αναζήτηση πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ αποτέλεσε δύσκολο εγχείρημα. Παρόλο που στην πλειοψηφία των χωρών η ΠΦΥ παρέχεται στο πλαίσιο της οικογενειακής ή της γενικής ιατρικής, η ΠΦΥ χρησιμεύει συχνά ως όρος-ομπρέλα που θα μπορούσε επίσης να συμπεριλαμβάνει τις υπηρεσίες νοσηλευτικής, μαιευτικής, ψυχολογικής υποστήριξης και φυσικοθεραπείας(34). Ο βαθμός στον οποίο ένας επαγγελματίας της υγείας προσφέρει υπηρεσίες εντός ενός περιβάλλοντος ΠΦΥ δεν ήταν πάντοτε ξεκάθαρος στις μελέτες που εξετάστηκαν (35–39): σε αρκετές περιπτώσεις, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί η πιθανότητα της παροχής των εν λόγω υπηρεσιών στο πλαίσιο ενός πολύ εξειδικευμένου περιβάλλοντος. Συνεπώς, το άρθρο δεν θεωρήθηκε επιλέξιμο εκτός αν οι ερευνητές δήλωναν ρητά ότι τόσο ο πληθυσμός όσο και οι παρεμβάσεις εντάσσονταν στην ΠΦΥ. Τα περιβάλλοντα της ΠΦΥ χαρακτηρίζονται από αρκετή ποικιλομορφία μεταξύ των χωρών, των γεωγραφικών περιφερειών και των συστημάτων υγείας, μολονότι ενδέχεται να μοιράζονται ορισμένες κοινές αρχές (40,41) Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές όταν εξετάζονται περιβάλλοντα σε αγροτικές περιοχές(42–44). Όσον αφορά τα άρθρα που αναφέρονται στην ΠΦΥ, οι συγγραφείς θα πρέπει να εξηγούν επαρκώς το περιβάλλον στο οποίο εντάσσεται το ερευνητικό τους πρωτόκολλο, προκειμένου να αποφευχθούν ο εσφαλμένος αποκλεισμός τους ή η παρερμηνεία των αποτελεσμάτων τους (45).

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η δημοσίευση των πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ έκανε την εμφάνισή της κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, παρά το γεγονός ότι, ήδη από τη δεκαετία του 1990, τα δεδομένα υποστήριζαν ότι η δημοσίευση και η εξέταση ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου δύνανται να βελτιώσουν την ποιότητα των μελετών (46).

Το γεγονός αυτό ίσως συνάδει με επιστημονικά περιοδικά αξιολόγησης από ομότιμους (peer review journals) που έχουν μεγάλο αντίκτυπο (impact factor), όπως τα: *Lancet* το 1997 και *British Medical Journal* το 2005, τα οποία υποστήριξαν σθεναρά τη δημοσίευση πρωτοκόλλων ΤΚΔ (16,17), καθώς και με πρωτοβουλίες από επιστημονικούς οργανισμούς για την παροχή ενός θεματολογίου έρευνας για την ΠΦΥ ή με ευκαιρίες χρηματοδότησης που υποστηρίζουν την ΠΦΥ σε συγκεκριμένες χώρες (47–50).

Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι σημαντική μερίδα των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων είχαν σχεδιαστεί σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιφέρειες και χώρες. Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου για μια ΤΚΔ προϋποθέτει την ύπαρξη επαρκών υποδομών, σε συνδυασμό με την ύπαρξη ενός περιβάλλοντος που ευνοεί την ανάπτυξη ανθρώπινου δυναμικού και με επαρκείς πόρους για την υλοποίηση της δοκιμής. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ολλανδία, οι ΗΠΑ, η Ισπανία και η Αυστραλία ενδέχεται να πληρούν τις συγκεκριμένες προϋποθέσεις, δικαιολογώντας έτσι το γεγονός ότι δημοσίευσαν περισσότερα από τα μισά επιλέξιμα πρωτόκολλα στην ΠΦΥ (51).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με προηγούμενες συστάσεις αναφορικά με την αναγκαιότητα ανάπτυξης των ερευνητικών δυνατοτήτων στην ΠΦΥ μεταξύ των μη παραγωγικών χωρών. Η υποεκπροσώπηση πολλών χωρών στα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ μπορεί επίσης να εξηγήσει την πιθανή έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων υψηλής ποιότητας για την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων στα περιβάλλοντα ΠΦΥ των εν λόγω χωρών. Αντίστοιχα ευρήματα έχουν περιγραφεί στο παρελθόν και σε άλλους τομείς (52,53).

Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει έλλειψη καλοσχεδιασμένων ΤΚΔ στον τομέα της ΠΦΥ σε αγροτικές περιοχές (9). Η απόκτηση επαρκών τεκμηρίων για την υποστήριξη της κλινικής καθοδήγησης στην ΠΦΥ θα πρέπει να αποτελέσει προτεραιότητα για τις λιγότερο παραγωγικές χώρες και περιοχές, ενώ απαιτείται επαρκής χρηματοδότηση για την υποστήριξη των προσπαθειών για ισότητα στην έρευνα παγκοσμίως.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε ορισμένες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις κατά την αναζήτηση πρωτοκόλλων στην ΠΦΥ. Η αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων πέραν της PubMed δεν εντόπισε επιπλέον δημοσιευμένα πρωτόκολλα ως ακολούθως, η αναζήτηση στην PubMed για τον εντοπισμό δημοσιευμένων πρωτοκόλλων στην ΠΦΥ φάνηκε αρκετή. Ένα πολύ υψηλό ποσοστό αυτών των πρωτοκόλλων ήταν καταχωρισμένο σε μητρώο πρωτοκόλλων, γεγονός που ενδεχομένως συνάδει με τις πρόσφατες οδηγίες που παρέχουν αρκετά επιστημονικά περιοδικά, βάσει των οποίων μόνο τα καταχωρισμένα πρωτόκολλα θα γίνονταν δεκτά προς δημοσίευση(20). Δύο μητρώα (ISRCTN και ClinicalTrials.gov) περιλάμβαναν περισσότερα από 70% των πρωτοκόλλων, γεγονός που ίσως αντικατοπτρίζει τις περιφέρειες της Δυτικής Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, οι οποίες είχαν τις περισσότερες δημοσιεύσεις. Μπορεί επίσης να ενθαρρύνει τους μελλοντικούς εμπλεκόμενους που επιθυμούν να εντοπίσουν πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ προκειμένου να ξεκινήσουν την αναζήτησή τους από αυτά τα δύο μητρώα. Τέλος, τα πρωτόκολλα που είχαν δημοσιευθεί αφορούσαν περιοδικά διάφορων επιστημονικών πεδίων. Συνεπώς, οι ερευνητές που αναζητούν πρωτόκολλα στην ΠΦΥ θα πρέπει να διευρύνουν το πεδίο αναζήτησής τους πέρα από τα επιστημονικά περιοδικά που ανήκουν αμιγώς στο πεδίο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Όλα ανεξαιρέτως τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ανέφεραν ότι είχαν λάβει χρηματοδότηση. Η πλειονότητα των ΤΚΔ έλαβαν χρηματοδότηση από την κυβέρνηση ή τον δημόσιο τομέα, ενώ ο βιομηχανικός τομέας συμμετείχε σε λιγότερες από 8% των μελετών, γεγονός που παρατηρήθηκε σε όλες τις γεωγραφικές περιφέρειες. Μια πιθανή εξήγηση για την περιορισμένη συνδρομή του βιομηχανικού τομέα είναι ίσως το είδος των παρεμβάσεων που αξιολογήθηκαν στα εν λόγω πρωτόκολλα. Συνήθως η ΠΦΥ περιλαμβάνει σύνθετες παρεμβάσεις που δεν βασίζονται απαραίτητα σε φαρμακευτικό υπόβαθρο(54). Το θεματολόγιο έρευνας στην ΠΦΥ είναι περισσότερο πιθανό να αφορά την αξιολόγηση παρεμβάσεων που στοχεύουν στη βελτίωση της πρόσβασης στην περίθαλψη σε απομακρυσμένες περιοχές (συμπεριλαμβανομένης της υγειονομικής περίθαλψης σε αγροτικές περιοχές), στην προαγωγή υγιών συμπεριφορών με στόχο την πρόληψη, στη διαχείριση της πολλαπλής νοσηρότητας και της ευπάθειας, στη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές, στην υποστήριξη της αυτοφροντίδας και στην παροχή ανακουφιστικής φροντίδας (55). Οι παρεμβάσεις αυτές

δεν αποκλείουν το φαρμακευτικό υπόβαθρο. Στους βασικούς εμπλεκόμενους, ωστόσο, περιλαμβάνονται οι επαγγελματίες της υγείας, οι οποίοι ενδέχεται να χρειαστεί να υλοποιήσουν αποτελεσματικά κάποια σύνθετη παρέμβαση· το κράτος, το οποίο ίσως χρειαστεί να ενσωματώσει την παρέμβαση στον τακτικό προϋπολογισμό· και οι ασθενείς, οι οποίοι πιθανώς θα ωφεληθούν από μια αποτελεσματική δράση (56). Συνεπώς, κάποιος χορηγός (όπως ο βιομηχανικός τομέας) ενδέχεται να αποκλειστεί από την έρευνα στην ΠΦΥ. Από την άλλη, διαφαίνεται ότι, όσον αφορά την έρευνα στην ΠΦΥ, σε περίπτωση που θέλουμε να αναζητήσουμε τις εξηγήσεις για δυνητικούς περιορισμούς, θα πρέπει να διερευνήσουμε κατ' αρχήν τα κλινικά και μεθοδολογικά ζητήματα και τα ζητήματα υλοποίησης, αντί να επικεντρωθούμε στην πιθανή επιρροή του βιομηχανικού τομέα.

Η παρούσα εργασία δεν σχετίζεται αποκλειστικά με την υγεία σε αγροτικές και απομακρυσμένες κοινότητες. Τα ευρήματά της, ωστόσο, συμπεριλαμβανομένων της πρόσφατης δημοσίευσης πρωτοκόλλων, της υποεκπροσώπησης αρκετών χωρών και περιφερειών και της σποραδικής χρηματοδότησης από τον βιομηχανικό τομέα, ίσως αποτελούν στοιχεία που χαρακτηρίζουν τις κλινικές δοκιμές και στις αγροτικές και απομακρυσμένες κοινότητες. Οι συγγραφείς ανέδειξαν ζητήματα που σχετίζονται με τις στρατηγικές αναζήτησης για τον εντοπισμό πρωτοκόλλων δοκιμών στην ΠΦΥ και για την περιγραφή του εκάστοτε περιβάλλοντος της ΠΦΥ, οι οποίες μπορούν να προάγουν τις γνώσεις που απαιτούνται για την κατανόηση και τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών στην ΠΦΥ, συμπεριλαμβανομένης της περίθαλψης σε αγροτικές και απομακρυσμένες κοινότητες.

Η παρούσα μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς. Υπήρχαν αρκετά άρθρα των οποίων η σχέση με την ΠΦΥ ήταν ασαφής και για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με όλους τους συγγραφείς των άρθρων που έχρηζαν διευκρινίσεων. Ωστόσο, αρκετοί ερευνητές δεν απάντησαν. Επιπλέον, ενδεχομένως δεν συμπεριλήφθηκαν κάποια άρθρα που να μην σχετίζονταν με την ΠΦΥ, αλλά δεν χρησιμοποιούσαν οποιονδήποτε από τους όρους αναζήτησης προκειμένου να περιγράψουν το περιβάλλον διεξαγωγής της δοκιμής. Επομένως, ίσως παραλείφθηκαν κάποια άρθρα που σχετίζονταν με την ΠΦΥ χωρίς να το αναφέρουν ξεκάθαρα. Επιπλέον, δεδομένου ότι οι συγγραφείς πραγματοποίησαν την τελευταία αναζήτηση τον Ιανουάριο του 2015, αρκετά πρωτόκολλα που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα δεν έχουν συμπεριληφθεί. Προκειμένου να εξετάσουν εν συντομία την

πιθανότητα να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε αυτά τα πρωτόκολλα και σε όσα έχουν ήδη συμπεριληφθεί στο παρόν άρθρο, οι συγγραφείς εξήγαγαν τα χαρακτηριστικά 50 πρωτοκόλλων στην ΠΦΥ που δημοσιεύθηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2015 και Ιουνίου 2019. Όπως και στο παρόν δείγμα της μελέτης, τα πρόσφατα πρωτόκολλα είχαν καταχωριστεί, αναφέρονταν σε δοκιμές που διεξήχθησαν στην Κεντρική και Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, και έλαβαν κυβερνητική ή δημόσια χρηματοδότηση. Η ανά χείρας μελέτη βασίστηκε αποκλειστικά σε δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ και συνεπώς, δεν εντοπίστηκαν τα πρωτόκολλα που δεν έχουν δημοσιευθεί σε επιστημονικά περιοδικά αξιολόγησης από κριτές (peer review journals). Άρα, ο πραγματικός αριθμός των εν εξελίξει ή ολοκληρωθέντων πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ παγκοσμίως, ίσως να έχει υποτιμηθεί. Επιπλέον, η βάση δεδομένων της παρούσας μελέτης περιορίστηκε στα πρωτόκολλα ΤΚΔ και επομένως, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευθούν για άλλες μελέτες στην ΠΦΥ, με διαφορετικό σχεδιασμό. Οι παρεμβάσεις που αφορούσαν τόσο στην ΠΦΥ όσο και στην εξειδικευμένη φροντίδα αποκλείστηκαν. Επομένως, τα αποτελέσματα ίσως δεν είναι γενικεύσιμα για τις παρεμβάσεις που βασίζονται στη συνεργασία μεταξύ διαφορετικών επιπέδων υγειονομικής περίθαλψης (δηλαδή διεπιστημονικές παρεμβάσεις και παρεμβάσεις που σχετίζονται με τη φροντίδα μετάβασης). Τέλος, τα αποτελέσματα μπορεί να μην είναι γενικεύσιμα για τα πρωτόκολλα πιλοτικών μελετών ή μελετών σκοπιμότητας στην ΠΦΥ, καθώς και για όσα πρωτόκολλα δεν έχουν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα.

2. Δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: πού βρίσκονται στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές;

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Επιλογή μελετών

Επιλέξαμε τυχαία το 20% των δημοσιεύσεων από την συλλογή πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ), τα οποία δημοσιεύθηκαν έως και τον Ιανουάριο του 2015. Χρησιμοποιήσαμε γεννήτρια τυχαίων αριθμών προκειμένου να επιλέξουμε το δείγμα των πρωτοκόλλων ΤΚΔ. Σε προηγούμενο σημείο της μελέτης περιεγράφηκε λεπτομερώς η συστηματική διαδικασία που ακολουθήσαμε για τη συγκέντρωση των 628 πρωτοκόλλων ΤΚΔ (57).

Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε πρωτόκολλο, εξαγάγαμε στοιχεία σχετικά με τα εξής: έτος δημοσίευσης, εάν η μελέτη ήταν σχεδιασμένη ως συσταδοποιημένη ΤΚΔ (cluster RCT) και, σε περίπτωση που ήταν, τον αριθμό των συστάδων. Καταγράψαμε εάν επρόκειτο για πολυκεντρική δοκιμή καθώς και τον αριθμό των συμμετεχόντων, που είχαν θέσει ως στόχο οι ερευνητές. Επιπλέον, καταχωρίσαμε την κατηγορία του πληθυσμού για την οποία ήταν σχεδιασμένη η δοκιμή, π.χ. παιδιά/έφηβοι, μόνο γυναίκες, υγιείς ενήλικες, ενήλικες με χρόνια ασθένεια, ενήλικες με οξεία ασθένεια, ηλικιωμένοι, επαγγελματίες υγείας και φροντιστές. Για τους ενήλικες με χρόνια ασθένεια, συγκαταλέξαμε την ακριβή διάγνωση του υπό εξέταση πληθυσμού. Σημειώσαμε, επίσης, το είδος της παρέμβασης και την κατηγορία στην οποία ανήκει, δηλαδή φάρμακο/συσκευή, συμπεριφορική παρέμβαση, άσκηση/φυσικοθεραπεία, χειρουργική αντιμετώπιση, συμπληρωματική θεραπεία, παρέμβαση στις διαδικασίες και παρέμβαση στις δομές. Καταγράψαμε την κατηγορία της συγκρινόμενης παρέμβασης (comparator), ήτοι συνήθης φροντίδα, ενεργητική αντιμετώπιση και εικονικό φάρμακο (placebo). Επιπλέον, εξαγάγαμε την πρωτογενή έκβαση (primary outcome) για κάθε πρωτόκολλο, κατηγοριοποιώντας τη ως έκβαση της υγείας του ασθενούς και έκβαση των υπηρεσιών υγείας(58). Ως εκβάσεις της υγείας των ασθενών έγιναν αποδεκτές οι εκβάσεις που αναφέρονταν από τους κλινικούς ιατρούς, από παρατηρητές ή από τους ίδιους τους

ασθενείς (μέτρο έκβασης που αναφέρθηκε από τον ασθενή)(59). Ως έκβαση των υπηρεσιών υγείας θεωρήσαμε οποιαδήποτε διαδικασία ή δομικό μέτρο εμφανιζόταν να έχει επίδραση στις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας(58). Τέλος, καταγράψαμε το χρονικό διάστημα της παρέμβασης και τη μέγιστη διάρκεια της παρακολούθησης που προσδοκούσαν οι ερευνητές σε κάθε δοκιμή.

Βαθμολογίες στους τομείς του εργαλείου PRECIS-2

Ο ρεαλισμός αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη του ρεαλιστικού-επεξηγηματικού συνεχούς (pragmatic–explanatory continuum indicator summary-2, PRECIS-2). Το εν λόγω εργαλείο συμπεριλάμβανε εννέα τομείς (κριτήρια επιλεξιμότητας / eligibility criteria, στρατολόγηση / recruitment, περιβάλλον/setting, οργάνωση/organization, ευελιξία υλοποίησης / flexibility of delivery, ευελιξία συμμόρφωσης / flexibility of adherence, παρακολούθηση/follow-up, κύρια έκβαση και κύρια ανάλυση / primary analysis). Κάθε τομέας βαθμολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια κλίμακα Likert 5 βαθμών, όπου 1 = πολύ επεξηγηματική, 2 = μάλλον επεξηγηματική, 3 = εξίσου ρεαλιστική και επεξηγηματική, 4 = μάλλον ρεαλιστική, 5 = πολύ ρεαλιστική (32). Χρησιμοποιήσαμε τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση του PRECIS-2, προκειμένου να αξιολογήσουμε τον ρεαλισμό των πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ (32). Οι προηγούμενες μελέτες επιβεβαίωσαν την καλή αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών (inter-rater reliability) και τη μέτρια εγκυρότητα της διακριτικής ικανότητας (discriminant validity) για το PRECIS-2 (60).

Προκειμένου να εναρμονιστούν οι βαθμολογίες του εργαλείου PRECIS-2, οι τρεις ερευνητές, που συμμετείχαν στην αξιολόγηση όλων των επιστημονικών άρθρων επέλεξαν σε πρώτη φάση 10 τυχαία πρωτόκολλα και τα αξιολόγησαν πιλοτικά. Αφότου εξοικειώθηκαν με τις κατευθυντήριες οδηγίες του PRECIS-2, οι τρεις αξιολογητές χρησιμοποίησαν, ο καθένας ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους, το PRECIS-2 για να αξιολογήσουν τον ρεαλισμό σε 10 άρθρα. Οι συζητήσεις σχετικά με την τυποποίηση των βαθμολογιών στους τομείς με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του PRECIS-2 (32) διεξήχθησαν μεταξύ τεσσάρων ερευνητών πριν από τη βαθμολόγηση των εναπομεινουσών δοκιμών.

Οι συμμετέχοντες ερευνητές είχαν διαφορετικά υπόβαθρα, ήτοι νοσηλευτική, κοινωνικές επιστήμες και ιατρική. Στις περιπτώσεις όπου δεν υπήρχαν στοιχεία αναφορικά με το κατά πόσο ένας τομέας του πρωτοκόλλου ήταν περισσότερο επεξηγηματικός ή

ρεαλιστικός, αποφασίσαμε ομόφωνα να τις καταγράψουμε ως «χωρίς δεδομένα» κατόπιν ανεξάρτητης ανάγνωσης. Η συγκεκριμένη επιλογή προκρίθηκε έναντι της βαθμολόγησης βάσει μιας κλίμακας 3 βαθμών, η οποία προτείνεται στη βιβλιογραφία (32). Ο βαθμός 3 αντιστοιχούσε σε μια ερμηνεία των δεδομένων της δοκιμής μεταξύ του ρεαλιστικού και του επεξηγηματικού σχεδιασμού βάσει του PRECIS-2, και όχι σε μια έλλειψη δεδομένων ή έλλειψη ακρίβειας. Η έλλειψη δεδομένων δεν λαμβανόταν υπόψη στον υπολογισμό των μέσων βαθμολογιών. Αφότου επιτεύχθηκε ομοφωνία αναφορικά με όλους τους τομείς του PRECIS-2 για τα πρώτα 10 επιστημονικά άρθρα, δύο ανεξάρτητοι ερευνητές αξιολόγησαν καθένα από τα υπόλοιπα άρθρα. Στις περιπτώσεις που η απόκλιση μεταξύ των βαθμολογιών των δύο αξιολογητών ήταν μικρότερη ή ίση με δύο μονάδες, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των δύο βαθμολογιών. Όταν η απόκλιση υπερέβαινε τις δύο μονάδες, ακολούθησε συζήτηση προκειμένου να επιτευχθεί ομοφωνία. Σε περίπτωση που δεν ήταν εφικτή η επίτευξη ομοφωνίας, η τελική απόφαση λήφθηκε με τη συμμετοχή ενός τρίτου αξιολογητή σε ρόλο διαιτητή.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως συχνότητες και ως ποσοστά για δυαδικές και κατηγορικές τιμές, και ως διάμεσοι με ενδοτεταρτημοριακό εύρος για συνεχείς μεταβλητές. Για την περιγραφή του ρεαλισμού καθενός από τους τομείς του PRECIS-2, υπολογίσαμε τη μέση βαθμολογία με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Για καθέναν από τους τομείς, τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τη βαθμολογία τους: επεξηγηματικές μελέτες (βαθμολογία 2.5 ή μικρότερη), ενδιάμεσες (βαθμολογία μεταξύ 2.5 και 3.5) και ρεαλιστικές (βαθμολογία 3.5 ή μεγαλύτερη). Τα συγκεκριμένα όρια επιλέχθηκαν προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ των μελετών των οποίων τα χαρακτηριστικά εξέφραζαν κεντρικές αξίες στο επεξηγηματικό-ρεαλιστικό συνεχές, και εκείνων που έκλιναν σαφώς προς τη μία ή την άλλη πλευρά. Για κάθε τομέα αναφέραμε τις συχνότητες και τα ποσοστά των πρωτοκόλλων με επεξηγηματικό, ενδιάμεσο και ρεαλιστικό σχεδιασμό. Πραγματοποιήσαμε επίσης περιγραφική ανάλυση των άρθρων για τη βαθμολόγηση των οποίων απαιτήθηκε ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών, και στα οποία υπήρχαν ελλιπή δεδομένα για τη βαθμολόγηση των τομέων του εργαλείου PRECIS-2. Η αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών για τις βαθμολογίες του PRECIS-2 (σταθμισμένος συντελεστής kappa

[weighted kappa coefficient] με διαστήματα εμπιστοσύνης [CIs] 95%) αξιολογήθηκε συνοψίζοντας την έκταση και τον βαθμό διαφωνίας μεταξύ των δύο αξιολογητών, τόσο για κάθε τομέα όσο και για όλες τις βαθμολογίες συνολικά (61).

Επιπλέον, πραγματοποιήσαμε αναλύσεις προκειμένου να εξετάσουμε την ανεξάρτητη συσχέτιση των χαρακτηριστικών των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων με τον συνολικό ρεαλισμό. Τα ενδιάμεσα και επεξηγηματικά πρωτόκολλα συγχωνεύθηκαν. Συμπεριλάβαμε ως ανεξάρτητες μεταβλητές το έτος δημοσίευσης (κατηγοριοποιημένο σε τεταρτημόρια), κατά πόσο το πρωτόκολλο αναφερόταν σε συσταδοποιημένο (cluster) σχεδιασμό, εάν επρόκειτο για πολυκεντρική δοκιμή, τον αριθμό των συμμετεχόντων που είχαν θέσει ως στόχο οι ερευνητές (κατηγοριοποιημένο σε τεταρτημόρια), το είδος του πληθυσμού, το είδος της παρέμβασης, το είδος της συγκρινόμενης παρέμβασης, το είδος της έκβασης, το χρονικό διάστημα της παρέμβασης (κατηγοριοποιημένο σε τεταρτημόρια), και το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης (κατηγοριοποιημένο σε τεταρτημόρια). Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιώντας τη στατιστική δοκιμασία χ^2 (Pearson's chi square) και τον ακριβή έλεγχο του Fisher (Fisher's exact test) για δυαδικές μεταβλητές και κατηγορικές μεταβλητές, ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβλητές με τιμή P (P-value) μικρότερη του 0.10 ελήφθησαν επίσης υπόψη σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση. Οι κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές αντιμετωπίστηκαν με πολλαπλές εικονικές μεταβλητές (multiple dummy variables). Η παλινδρόμηση βασίστηκε σε σταδιακή προς τα πίσω εξάλειψη μεταβλητών που είχαν τιμή P μεγαλύτερη από 0.05. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την έκδοση 23.0 του λογισμικού SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Οι τιμές P ήταν διπλής ουράς (2-tailed), ενώ οι τιμές P που ήταν μικρότερες του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων

Ο Πίνακας 7 απεικονίζει τα χαρακτηριστικά των επιλέξιμων δημοσιευμένων πρωτοκόλλων. Από τα 123 πρωτόκολλα, τα 54 (43,9%) σχεδιάστηκαν ως συσταδοποιημένες ΤΚΔ (cluster RCTs), και 16 (13.4%) ως πολυκεντρικές δοκιμές. Ο διάμεσος αριθμός συμμετεχόντων που είχαν θέσει ως στόχο οι ερευνητές ήταν 519 (IQR 220, 1200). Περισσότερα από τα μισά εκ των πρωτοκόλλων ανέφεραν ότι επρόκειτο να στρατολογήσουν ενήλικες με κάποια χρόνια ασθένεια [66 (53.7%)]. Από τα 66 πρωτόκολλα που αφορούσαν ενήλικες με χρόνια ασθένεια, 17 (25.8%) δοκιμές ανέφεραν ότι επρόκειτο να συμπεριλάβουν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, 16 (24.2%) ότι επρόκειτο να συμπεριλάβουν ασθενείς με διαβήτη, 11 (16.7%) ασθενείς με μυοσκελετικά προβλήματα, 7 (10.6%) ασθενείς με προβλήματα ψυχικής υγείας συμπεριλαμβανομένης της άνοιας, 6 (9.1%) πρωτόκολλα ανέφεραν ότι επρόκειτο να συμπεριλάβουν καπνιστές, 3 (4.5%) ότι επρόκειτο να συμπεριλάβουν ασθενείς με αναπνευστική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), 2 (3.0%) ασθενείς με παχυσαρκία, 2 (3.0%) ασθενείς με καρκίνο, 1 (1.5%) πρωτόκολλο ανέφερε ότι επρόκειτο να συμπεριλάβει ασθενείς με νεφρική νόσο, και άλλο 1 (1.5%) ασθενείς με AIDS. Δεκατέσσερα (11.4%) από τα 123 πρωτόκολλα ανέφεραν ότι επρόκειτο να συμπεριλάβουν ηλικιωμένο πληθυσμό, και 13 (10.6%) υγιείς ενήλικες. Περισσότερα από τα μισά εκ των πρωτοκόλλων [64 (52.0%)] ανέφεραν ότι επρόκειτο να αξιολογήσουν συμπεριφορικές παρεμβάσεις/ εκπαίδευση. 27 (22.0%) ότι επρόκειτο να αξιολογήσουν παρεμβάσεις στις διαδικασίες. 13 (10.6%) ότι επρόκειτο να αξιολογήσουν μια παρέμβαση συμπεριλαμβανομένης της άσκησης/φυσικοθεραπείας. και 13 (10.6%) πρωτόκολλα ανέφεραν ότι επρόκειτο να αξιολογήσουν κάποιο φάρμακο/συσσκευή. Η πλειονότητα των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ανέφεραν ότι θα συμπεριλάμβαναν τη συνήθη φροντίδα [113 (91.8%)] ως συγκρινόμενη παρέμβαση. Οι περισσότερες από τις δοκιμές ανέφεραν ότι επρόκειτο να αξιολογήσουν την έκβαση της υγείας του ασθενούς [109 (88.6%)]. Τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ανέφεραν ως διάμεσο χρονικό διάστημα της παρέμβασης τους 12 μήνες (IQR 6.0, 16.9), και ως διάμεσο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης τους 12 μήνες (IQR 9.8, 18)(Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Χαρακτηριστικά	Εκτίμηση N=123
Έτος δημοσίευσης, διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος - IQR)	2011 (2008, 2013)
Συστάδες (clusters) RCTs, n (%)	54 (43.9)
Αριθμός συστάδων (cluster) διάμεση τιμή (IQR)	43 (19.5, 82.5)
Πολυκεντρικές RCT (N=119), n (%)	16 (13.4)
Αριθμός συμμετεχόντων (N=119), διάμεση τιμή (IQR)	519 (220, 1200)
Πληθυσμός	
Ενήλικες με χρόνια ασθένεια, n (%)	66 (53.7)
Ηλικιωμένοι, n (%)	14 (11.4)
Υγιείς ενήλικες, n (%)	13 (10.6)
Ενήλικες με οξεία ασθένεια, n (%)	11 (8.9)
Επαγγελματίες υγείας, n (%)	9 (7.3)
Παιδιά/ έφηβοι, n (%)	5 (4.1)
Μόνο γυναίκες, n (%)	4 (3.3)
Φροντιστές, n (%)	1 (0.8)
Παρέμβαση	
Φάρμακο/ συσκευή, n (%)	13 (10.6)
Συμπεριφορική παρέμβαση/ εκπαίδευση, n (%)	64 (52.0)
Άσκηση/ φυσικοθεραπεία, n (%)	13 (10.6)
Παρέμβαση στη διαδικασία, n (%)	27 (22.0)
Παρέμβαση στη δομή, n (%)	4 (3.3)
Χειρουργική αντιμετώπιση, n (%)	1 (0.8)
Συμπληρωματική θεραπεία n (%)	1 (0.8)
Συγκρινόμενη παρέμβαση (comparator)	
Συνήθης φροντίδα, n (%)	113 (91.8)
Ενεργητική αντιμετώπιση, n (%)	7 (5.7)
Εικονικό φάρμακο (placebo), n (%)	3 (2.4)
Έκβαση	
Έκβαση υγείας του ασθενούς, n (%)	109 (88.6)
Έκβαση υπηρεσιών υγείας, n (%)	14 (11.4)
Χρονικό διάστημα παρέμβασης σε μήνες (N=116), διάμεση τιμή (IQR)	12 (6.0, 16.9)
Παρακολούθηση (follow-up) σε μήνες (N=122), διάμεση τιμή (IQR)	12 (9.8, 18)

Μέσες βαθμολογίες και τυπικές αποκλίσεις για καθέναν από τους τομείς του εργαλείου PRECIS-2

Ο Πίνακας 8 δείχνει τις μέσες βαθμολογίες για κάθε τομέα του PRECIS-2. Η υψηλότερη βαθμολογία (4.66, 95% CI 4.51, 4.82) παρατηρήθηκε στον τομέα της πρωτογενούς ανάλυσης (primary analysis domain). Όλες οι άλλες βαθμολογίες έκλιναν επίσης προς την πλευρά του ρεαλισμού, με εξαίρεση τους τομείς της οργάνωσης (organization domain) (2.50, 95% CI 2.36, 2.63), της ευελιξίας υλοποίησης (flexibility of delivery) (2.74, 95% CI 2.60, 2.88), και της ευελιξίας συμμόρφωσης (flexibility of adherence) (3.00, 95% CI 2.83, 3.17).

Ο υψηλότερος αριθμός πρωτοκόλλων με επεξηγηματική προσέγγιση παρατηρήθηκε στον τομέα της οργάνωσης [77 (62.6%)], ακολουθούμενος από τον τομέα της ευελιξίας υλοποίησης [56, (45.9%)]. Ο υψηλότερος αριθμός πρωτοκόλλων με ενδιάμεση προσέγγιση παρατηρήθηκε στον τομέα της ευελιξίας συμμόρφωσης [40 (47.1%)]. Ο υψηλότερος αριθμός πρωτοκόλλων με ρεαλιστική προσέγγιση παρατηρήθηκε στον τομέα της πρωτογενούς ανάλυσης [91, (90.1%)], ακολουθούμενος από τον τομέα της πρωτογενούς έκβασης (primary outcome domain) [97, (79.5%)], και τον τομέα του περιβάλλοντος (setting) [89, (73.6%)]. Ο αριθμός των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων με ελλιπή δεδομένα ήταν χαμηλός σε όλους τους τομείς, με εξαίρεση τους τομείς της ευελιξίας συμμόρφωσης [38 πρωτόκολλα, (30.9%)] και της πρωτογενούς ανάλυσης [22 πρωτόκολλα, (17.9%)] (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Μέσες βαθμολογίες με διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων για κάθε πεδίο του εργαλείου PRECIS-2. Αριθμός μελετών με επεξηγηματικό, ενδιάμεσο και ρεαλιστικό σχεδιασμό ανά τομέα

Πεδία PRECIS-2 (έγκυρα N)	Μέση βαθμολογία (95% CI)	Επεξηγηματικός (βαθμολογία <3) n (%)	Ενδιάμεσος (βαθμολογία = 3) n (%)	Ρεαλιστικός (βαθμολογία >3) n (%)	Αριθμός άρθρων με ελλιπή δεδομένα n (%)
Επιλεξιμότητα (N=123)	3.16 (3.01, 3.32)	31 (25.2%)	44 (35.8%)	48 (39.0%)	0
Διαδρομή στρατολόγησης (Recruitment path)* - Συστάδες (N=54)	3.52 (3.27, 3.77)	8 (14.3%)	17 (30.4%)	29 (53.7%)	0
Διαδρομή στρατολόγησης - Μεμονωμένα άτομα (N=121)	3.48 (3.31, 3.65)	22 (18.2%)	33 (27.3%)	66 (54.5%)	2 (1.6%)
Περιβάλλον (Setting) (N=121)	3.78 (3.66, 3.90)	6 (5.0%)	26 (21.5%)	89 (73.6%)	2 (1.6%)
Οργάνωση (Organization) (N=123)	2.50 (2.36, 2.63)	77 (62.6%)	34 (27.6%)	12 (9.8%)	0
Ευελιξία υλοποίησης (Flexibility of delivery) (N=122)	2.74 (2.60, 2.88)	56 (45.9%)	44 (36.1%)	22 (18.0%)	1 (0.8%)
Ευελιξία συμμόρφωσης (Flexibility of adherence) (N=85)	3.00 (2.83, 3.17)	24 (28.2%)	40 (47.1%)	21 (24.7%)	38 (30.9%)
Παρακαλούθηση (Follow-up) (N=119)	3.58 (3.45, 3.71)	8 (6.7%)	43 (36.1%)	68 (57.1%)	4 (3.3%)
Κύρια έκβαση (Primary outcome) (N=122)	3.91 (3.79, 4.03)	5 (4.1%)	20 (16.4%)	97 (79.5%)	1 (0.8%)
Κύρια ανάλυση (Primary analysis) (N=101)	4.66 (4.51, 4.82)	3 (3.0%)	7 (6.9%)	91 (90.1%)	22 (17.9%)

CI, διάστημα εμπιστοσύνης

* Μόνο για δημοσιευμένα πρωτόκολλα συσταδοποιημένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (cluster RCTs) (N=54)

Αξιολογία μεταξύ των αξιολογητών αναφορικά με τις βαθμολογίες στο PRECIS-2

Ο Πίνακας S4 δείχνει, για κάθε τομέα, το ποσοστό των πρωτοκόλλων για τα οποία η βαθμολογία των δύο αξιολογητών ήταν είτε η ίδια, είτε μεταξύ μίας μονάδας ή μεταξύ δύο μονάδων απόκλισης. Σε όλους τους τομείς, οι αποκλίσεις μεταξύ των αξιολογητών δεν ήταν συστηματικές, με εξαίρεση τον τομέα της πρωτογενούς έκβασης, καθώς και τον τομέα της πρωτογενούς ανάλυσης όπου οι περισσότερες αποκλίσεις αφορούσαν την υψηλότερη βαθμολογία από τον πρώτο αξιολογητή. Δεν υπήρξαν αποκλίσεις μεγαλύτερες των δύο μονάδων ανάμεσα στους δύο αξιολογητές, επομένως δεν απαιτήθηκε συναίνεση σε κανέναν από τους τομείς.

Ο σταθμισμένος συντελεστής kappa ήταν 0.61 σε όλους τους τομείς (95% CI 0.34, 0.80; τιμή $P < 0.001$), υποδηλώνοντας ικανοποιητική συμφωνία. Ο σταθμισμένος συντελεστής kappa για τη συμφωνία μεταξύ των δύο αξιολογητών κυμάνθηκε μεταξύ 0.48 (95% 0.35, 0.61) στον τομέα της πρωτογενούς έκβασης και 0.73 (95% CI 0.61, 0.85) στον τομέα της στρατολόγησης (recruitment domain) (συστάδες), και ήταν στατιστικά σημαντικός σε όλους τους τομείς (τιμή $P < 0.001$). (Πίνακας S5)

Ανεξάρτητες συσχετίσεις των χαρακτηριστικών των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων με ρεαλιστική προσέγγιση

Συνολικά, 53 (43.1%) δημοσιευμένα πρωτόκολλα ήταν ρεαλιστικά, 68 (55.3%) ήταν ενδιάμεσα και 2 (1.6%) επεξηγηματικά. Συγχωνεύσαμε τις ενδιάμεσες και επεξηγηματικές κατηγορίες προκειμένου να εξετάσουμε κατά πόσο υπήρχαν δυνητικές συσχετίσεις των χαρακτηριστικών των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων με ρεαλιστική προσέγγιση. Η προσέγγιση των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων συνολικά ήταν σημαντικά περισσότερο ρεαλιστική στις περιπτώσεις όπου τα άρθρα συμπεριλάμβαναν περισσότερους από 1.200 συμμετέχοντες, εν συγκρίσει με τα άρθρα που είχαν μικρότερο μέγεθος δείγματος (τιμή $P = 0.004$). (Πίνακας 9)

Πίνακας 9. Συσχετισμός των χαρακτηριστικών των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας με τη ρεαλιστική προσέγγιση σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις

Χαρακτηριστικά	Ρεαλιστική προσέγγιση N=53	Ενδιάμεση / επεξηγηματική προσέγγιση N=70	Τιμή P
<i>Έτος δημοσίευσης, n (%)</i>			
<2009	15 (28.3)	18 (25.7)	0.98
2009 – 2011	14 (26.4)	20 (28.6%)	
2012 – 2013	12 (22.6)	17 (24.3)	
>2013	12 (22.6)	15 (21.4)	
<i>Σχεδιασμός, n (%)</i>			
Μη συσταδοποιημένες ΤΚΔ (non cluster RCTs)	25 (47.2)	44 (62.9)	0.08
Συσταδοποιημένες ΤΚΔ (cluster RCTs)	28 (52.8)	26 (37.1)	
<i>Συμμετέχοντα κέντρα (N=119), n (%)</i>			
Μονοκεντρική ΤΚΔ	45 (88.2)	58 (85.3)	0.64
Πολυκεντρική ΤΚΔ	6 (11.8)	10 (14.7)	
<i>Αριθμός συμμετεχόντων (N=119), n (%)</i>			
<220	8 (15.7)	22 (32.4)	0.004
221-519	12 (23.5)	18 (26.5)	
520-1200	11 (21.6)	20 (29.4)	
>1200	20 (39.2)	8 (11.8)	
<i>Πληθυσμός, n (%)</i>			
Άτομα με χρόνια ασθένεια, n (%)	25 (47.2)	41 (58.6)	0.25
Ηλικιωμένοι, n (%)	4 (7.5)	10 (14.3)	
Υγιείς ενήλικοι, n (%)	8 (15.1)	5 (7.1)	
Ενήλικοι με οξεία ασθένεια, n (%)	4 (7.5)	7 (10.0)	
Επαγγελματίες υγείας, n (%)	6 (11.3)	3 (4.3)	
Παιδιά/ έφηβοι, n (%)	2 (3.8)	3 (4.3)	
Μόνο γυναίκες, n (%)	3 (5.7)	1 (1.4)	
Φροντιστές, n (%)	1 (1.9)	0	
<i>Παρέμβαση, n (%)</i>			

Φάρμακο/ συσκευή, n (%)	7 (13.2)	6 (8.6)	0.07
Συμπεριφορική παρέμβαση/ εκπαίδευση, n (%)	28 (52.8)	36 (51.4)	
Άσκηση/ φυσικοθεραπεία, n (%)	1 (1.9)	12 (17.1)	
Παρέμβαση στη διαδικασία, n (%)	15 (28.3)	12 (17.1)	
Παρέμβαση στη δομή, n (%)	1 (1.9)	3 (4.3)	
Χειρουργική αντιμετώπιση, n (%)	1 (1.9)	0	
Συμπληρωματική θεραπεία n (%)	0	1 (1.4)	
<i>Συγκρινόμενη παρέμβαση, n (%)</i>			
Συνήθης φροντίδα	46 (86.8)	67 (95.7)	0.20
Ενεργητική αντιμετώπιση	5 (9.4)	2 (2.9)	
Εικονικό φάρμακο (placebo)	2 (3.8)	1 (1.4)	
<i>Έκβαση</i>			
Έκβαση ασθενούς	46 (86.8)	63 (90.0)	0.58
Δείκτες υπηρεσιών υγείας	7 (13.2)	7 (10.0)	
<i>Χρονικό διάστημα παρέμβασης σε μήνες (N=116), n (%)</i>			
<6.1	11 (22.9)	20 (29.4)	0.42
6.1 – 12	19 (39.6)	32 (47.1)	
12.1 – 16.9	3 (6.3)	2 (2.9)	
>16.9	15 (31.3)	14 (20.6)	
<i>Παρακολούθηση (follow-up) σε μήνες (N=122), n (%)</i>			
<9.9	12 (23.1)	19 (27.1)	0.40
9.9 – 12	20 (38.5)	27 (38.6)	
12.1 – 18	6 (11.5)	13 (18.6)	
>18	14 (26.9)	11 (15.7)	

Τρεις μεταβλητές στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις, ήτοι εάν η μελέτη ήταν σχεδιασμένη ως συσταδοποιημένη ΤΚΔ (cluster RCT), ο αριθμός των συμμετεχόντων και το είδος της παρέμβασης, είχαν τιμή $P < 0.1$ και, ως εκ τούτου, ελήφθησαν υπόψη σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση. Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, οι πιθανότητες ένα πρωτόκολλο να ακολουθεί μια ρεαλιστική προσέγγιση ήταν περισσότερο από 6.5 φορές

μεγαλύτερες όταν οι ερευνητές στόχευαν σε δείγματα μεγέθους άνω των 1.200 συμμετεχόντων, εν αντιθέσει με τα δείγματα με λιγότερους από 200 συμμετέχοντες (OR 6.86; 95% CI 1.64, 28.75). Ως προς τις κατηγορίες παρεμβάσεων, τα πρωτόκολλα που αξιολογούσαν την άσκηση/φυσικοθεραπεία ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν ρεαλιστική προσέγγιση, εν συγκρίσει με τα πρωτόκολλα που αξιολογούσαν ένα φάρμακο/συσκευή (OR 0.09; 95% CI 0.01, 0.88). (Πίνακας 10) Το είδος της παρέμβασης, ωστόσο, δεν απέκτησε στατιστική σημαντικότητα ως ανεξάρτητη μεταβλητή σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση (P=0.53). (Πίνακας 10)

Πίνακας 10. Συσχετίσεις μιας ρεαλιστικής προσέγγισης μεταξύ των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στο πλαίσιο μιας πολυπαραγοντικής ανάλυσης

	N	Πολυπαραγοντική ανάλυση	
		OR (95% CI)	Τιμή P
<i>Συμμετέχοντες</i>			
<220	30	1 [Αναφορά]	0.04
221-519	30	1.95 (0.59, 6.40)	
520-1200	31	1.43 (0.42, 4.96)	
>1200	28	6.86 (1.64, 28.75)	
<i>Σχεδιασμός</i>			
Μη συσταδοποιημένες ΤΚΔ (non cluster RCTs)	69	1 [Αναφορά]	0.88
Συσταδοποιημένες ΤΚΔ (cluster RCTs)	50	1.08 (0.41, 2.82)	
<i>Παρέμβαση</i>			
Φάρμακο/ συσκευή	13	1 [Αναφορά]	0.53
Συμπεριφορική παρέμβαση/εκπαίδευση	60	0.52 (0.14, 1.85)	
Άσκηση/ φυσικοθεραπεία	13	0.09 (0.01, 0.88)	
Παρέμβαση στη διαδικασία	27	0.43 (0.09, 2.04)	
Παρέμβαση στη δομή	4	0.18 (0.01, 2.66)	
Χειρουργική αντιμετώπιση	1	-	
Συμπληρωματική θεραπεία	1	-	

OR, λόγος πιθανοτήτων (odds ratio); CI, διάστημα εμπιστοσύνης

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύνοψη των αποτελεσμάτων

Οι περισσότεροι τομείς, συμπεριλαμβανομένων της στρατολόγησης, του περιβάλλοντος, της παρακολούθησης, της πρωτογενούς έκβασης και της πρωτογενούς ανάλυσης, βαθμολογήθηκαν ως ρεαλιστικοί στα πρωτόκολλα της ΠΦΥ, καταδεικνύοντας ότι ο σχεδιασμός σε αυτούς τους τομείς ήταν κατάλληλος ώστε να απαντήσει σε ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων σε πραγματικές συνθήκες. Τρεις τομείς, ήτοι η επιλεξιμότητα, η ευελιξία υλοποίησης και η ευελιξία συμμόρφωσης, είχαν είτε ενδιάμεσο είτε επεξηγηματικό σχεδιασμό. Ο τομέας της οργάνωσης ήταν ο μοναδικός τομέας που ξεχώρισε για το γεγονός ότι βαθμολογήθηκε ως επεξηγηματικός. Η αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών ήταν καλή. Ως προς τα χαρακτηριστικά των κλινικών δοκιμών, ο υψηλότερος αριθμός συμμετεχόντων που στρατολογήθηκαν ήταν συσχετισμένος με έναν ρεαλιστικό σχεδιασμό.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Μεταξύ όλων των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ΠΦΥ, η στρατολόγηση, το περιβάλλον, η κύρια ανάλυση, η κύρια έκβαση και η παρακολούθηση αξιολογήθηκαν κατά μέσο όρο ως ρεαλιστικοί τομείς. Προηγούμενες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι οι εν λόγω τομείς και σε άλλα κλινικά πεδία ήταν συνήθως σχεδιασμένοι περισσότερο ως ρεαλιστικοί παρά ως επεξηγηματικοί(62,63). Ο τομέας της πρωτογενούς ανάλυσης έλαβε την υψηλότερη βαθμολογία. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ανέφεραν σε γενικές γραμμές ότι βασίζονταν σε ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία (Intention-to-treat analysis)(64,65). Η συγκεκριμένη διαπίστωση, ωστόσο, θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, δεδομένου ότι σχεδόν το ένα πέμπτο των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων στη μελέτη μας δεν ανέφεραν καθόλου πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό της ανάλυσης που πραγματοποίησαν. Η έλλειψη πληροφοριών ήταν σύμφωνη με παρόμοιες παρατηρήσεις σε προηγούμενες μελέτες (66,67).

Η επιλεξιμότητα, η ευελιξία υλοποίησης και η ευελιξία συμμόρφωσης αξιολογήθηκαν σε γενικές γραμμές ως ενδιάμεσες ή επεξηγηματικές. Ο σχεδιασμός των εν λόγω τομέων ήταν κατάλληλος προκειμένου να απαντηθεί το ερώτημα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των

παρεμβάσεων που αξιολογήθηκαν. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να επηρεάσει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων των ΤΚΔ στους πληθυσμούς της ΠΦΥ. Συνεπώς, προκειμένου να διασφαλισθεί η εφαρμογή αυτών των παρεμβάσεων στην καθημερινή πράξη, απαιτούνται επιπλέον αλλαγές στις διαδικασίες φροντίδας. Η συγκεκριμένη παρατήρηση μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει με βάση το γεγονός ότι αρκετές Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας ενδέχεται να αξιολογούν παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στην αύξηση της συμμόρφωσης ασθενών με σύνθετες ανάγκες, ήτοι ασθενείς με χρόνιες ασθένειες και περιορισμένη πρόσβαση σε υγειονομική περίθαλψη, ευπαθείς ηλικιωμένοι, ή υγιή άτομα με κοινωνικά χαρακτηριστικά που ενδεχομένως παρεμποδίζουν την τακτική πρόσβασή τους σε υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης (68). Ως εκ τούτου, μπορεί να περιλαμβάνουν μέτρα για την επιβολή της συμμετοχής ή της συμμόρφωσης σε ορισμένο βαθμό (32). Σε περίπτωση μιας ΤΚΔ που σχετίζεται με τα συγκεκριμένα ζητήματα, ίσως είναι απαραίτητη μια επεξηγηματική-ενδιάμεση προσέγγιση στους τομείς της επιλεξιμότητας και της ευελιξίας συμμόρφωσης(32). Μολαταύτα, σύμφωνα και με προηγούμενα στοιχεία(66,67), περισσότερο από το ένα τρίτο των πρωτοκόλλων στη μελέτη μας δεν συμπεριλάμβαναν καθόλου πληροφορίες για την ευελιξία συμμόρφωσης. Το κατά πόσο η απουσία πληροφοριών μπορεί να συνεπάγεται την πλήρη ευελιξία παρέμεινε ασαφές, καταδεικνύοντας την ανάγκη για χρήση δοκιμασμένων εργαλείων όπως το PRECIS-2 (32), προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός του ρεαλισμού ενός πρωτοκόλλου πριν από τη δημοσίευσή του (69).

Ο τομέας της οργάνωσης ήταν ο μοναδικός που βαθμολογήθηκε ως επεξηγηματικός σε όλες τις περιπτώσεις, υποδεικνύοντας την ανάγκη για επιπρόσθετα βήματα στην καθημερινή πράξη για την οργάνωση μια παρέμβασης, στην ΠΦΥ. Τα βήματα αυτά ίσως αφορούν την εμπειρογνωμοσύνη και τους πόρους (32). Ένα προηγούμενο επιστημονικό άρθρο που αξιολόγησε τον ρεαλισμό μικρού αριθμού δοκιμών στην πρωτοβάθμια φροντίδα επίσης υποστήριξε τον επεξηγηματικό σχεδιασμό στον τομέα της οργάνωσης (30). Αυτό μπορεί να είναι απαραίτητο όταν απαιτούνται επιπλέον εκπαίδευση των επαγγελματιών της ΠΦΥ και επιπλέον προσωπικό, για παράδειγμα κατά την υλοποίηση μιας συμπεριφορικής παρέμβασης ή μιας φυσικοθεραπείας. Επίσης μπορεί να αποτελεί την προφανή επιλογή όταν μια αλλαγή στην οργάνωση της ΠΦΥ κατέχει η ίδια τη θέση

της υπό αξιολόγηση παρέμβασης, για παράδειγμα όταν μια διαφορετική διαδικασία φροντίδας εξετάζεται σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα (32). Σε περίπτωση που στην καθημερινή πράξη στην ΠΦΥ απουσιάζουν οι επιπλέον πόροι που απαιτούνται για την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης, η εφαρμοσιμότητα και η βιωσιμότητα της παρέμβασης θα μειωθούν. Συνεπώς, η ανάπτυξη ικανοτήτων (capacity building) στην ΠΦΥ ενδεχομένως θα πρέπει να προηγείται της υλοποίησης συγκεκριμένων παρεμβάσεων.

Συνολικά, τα περισσότερα πρωτόκολλα βαθμολογήθηκαν ως ενδιάμεσα, ενώ λιγότερα ήταν αυτά που βαθμολογήθηκαν ως ρεαλιστικά. Τα επεξηγηματικά πρωτόκολλα στην ΠΦΥ ήταν ουσιαστικά ανύπαρκτα. Μια πιθανή εξήγηση ίσως αφορά το είδος των παρεμβάσεων που αξιολογήθηκαν στην ΠΦΥ. Οι περισσότερες παρεμβάσεις ήταν μη ελεγχόμενες, συμπεριλαμβανομένων των συμπεριφορικών/ εκπαιδευτικών και των παρεμβάσεων στις διαδικασίες, οι οποίες συγκρίθηκαν με τη συνήθη φροντίδα. Το γεγονός αυτό ήρθε σε αντίθεση με τα φάρμακα που αξιολογούν οι ΤΚΔ γενικά, δηλαδή φάρμακα που έχουν λάβει προηγούμενη έγκριση εν συγκρίσει με τα εικονικά φάρμακα (placebo), κάτι που απαιτεί έναν πολύ επεξηγηματικό σχεδιασμό (70). Οι κλινικές δοκιμές στη νοσηλευτική υποστήριξαν ότι το είδος της παρέμβασης σχετίζεται με την τοποθέτηση της εκάστοτε μελέτης στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές (pragmatic-explanatory continuum) (71). Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν επίσης ότι οι δοκιμές στην ΠΦΥ που αξιολογούν την άσκηση/φυσικοθεραπεία ήταν λιγότερο πιθανό να είναι ρεαλιστικές, συγκριτικά με δοκιμές που αφορούσαν φάρμακα/συσκευές. Όπως υποστηρίζει και μια προηγούμενη μελέτη (71) το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την ανάγκη για καταρτισμένο προσωπικό, δηλαδή φυσικοθεραπευτές, διαθεσιμότητα κατάλληλου εξοπλισμού, συμμόρφωση με συγκεκριμένα φυσικοθεραπευτικά πρωτόκολλα, και ένταση της παρακολούθησης (follow up). Η μελέτη αποκάλυψε επίσης ότι, στην πλειοψηφία τους, οι δοκιμές του δείγματός μας δεν ήταν πολυκεντρικές, κάτι που μπορεί να υπονόμωσε τον ρεαλισμό (70). Σε συμφωνία με προηγούμενα στοιχεία(72,73), η εργασία μας υποστηρίζει ότι τα δείγματα μεγαλύτερου μεγέθους συσχετίστηκαν ανεξάρτητα, με έναν ρεαλιστικό σχεδιασμό.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Η μελέτη μας ήταν η πρώτη που αξιολόγησε τον ρεαλισμό κατόπιν της εφαρμογής του εργαλείου PRECIS-2 σε ένα μεγάλο τυχαίο δείγμα δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ με καλή συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών. Εφαρμόσαμε το PRECIS-2 αναδρομικά, παρόλο που το εργαλείο αναπτύχθηκε για προοπτική χρήση. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία, ωστόσο, υποστήριξε ότι το εργαλείο μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αναδρομικά ως μέρος μιας κριτικής αξιολόγησης της γενικευσιμότητας των αποτελεσμάτων των δοκιμών, ή προκειμένου να περιγραφεί ο σχεδιασμός μιας δοκιμής σε αυτούς που χρησιμοποιούν τα αποτελέσματά της (62,74). Η αξιολόγησή μας βασίστηκε σε όσα είχαν αναφέρει οι συντάκτες των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων. Ως εκ τούτου, οι βαθμολογίες μας μπορούν να είναι αξιόπιστες μόνο εφόσον είχαν δημοσιευθεί λεπτομερείς και ακριβείς πληροφορίες και στους εννέα τομείς. Δύο τομείς, η ευελιξία συμμόρφωσης και η κύρια ανάλυση, παρουσίασαν σημαντική έλλειψη πληροφοριών. Συνεπώς, θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί όταν ερμηνεύουμε τον ρεαλισμό στους συγκεκριμένους τομείς.

Πέρα από το PRECIS-2, διατίθενται και άλλα εργαλεία για την αξιολόγηση των ΤΚΔ στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές(29,75,76). Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι το εργαλείο PRECIS- 2 έχει καλή αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών και εύλογη διακριτική εγκυρότητα(60), δεν παύει να παρουσιάζει ορισμένα προβλήματα (77). Εξακολουθεί να είναι, ωστόσο, το πιο διαδεδομένο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί δωρεάν και αναδρομικά.

Για τις βαθμολογίες του PRECIS-2 απαιτήθηκε η λήψη υποκειμενικών αποφάσεων, προσπαθήσαμε όμως να τις τυποποιήσουμε μεταξύ των αξιολογητών, βαθμολογώντας πιλοτικά τα πρώτα άρθρα του δείγματός μας. Ως εκ τούτου, οι δυνητικές αποκλίσεις μεταξύ των βαθμολογιών των δύο αξιολογητών στα υπόλοιπα επιστημονικά άρθρα κυμάνθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της μίας μονάδας. Επιπλέον, οι βαθμολογικές διαφορές μεταξύ των αξιολογητών δεν ήταν συστηματικές, με εξαίρεση δύο συγκεκριμένους τομείς. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο πρώτος αξιολογητής βαθμολόγησε τον τομέα της πρωτογενούς έκβασης με 4, ενώ ο δεύτερος αξιολογητής με 3. Επίσης, στις περισσότερες περιπτώσεις, ο πρώτος αξιολογητής βαθμολόγησε τον τομέα της πρωτογενούς ανάλυσης με 5, ενώ ο δεύτερος αξιολογητής με 4. Δεδομένου ότι οι βαθμολογίες και των δύο

αξιολογητών κινούνταν προς το ενδιάμεσο ή το ρεαλιστικό φάσμα, τα συμπεράσματά μας δεν θα είχαν αλλάξει ακόμη και στην περίπτωση που είχαμε επιλέξει να καταγράψουμε τις χαμηλότερες βαθμολογίες.

Τέλος, το δείγμα μας δεν συμπεριέλαβε όλα τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ). Για το δείγμα μας επιλέξαμε τυχαία 125 πρωτόκολλα από μια συλλογή που δημιουργήθηκε συστηματικά και συμπεριέλαβε πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ που είχαν δημοσιευθεί έως τον Ιανουάριο του 2015 (57). Έκτοτε δημοσιεύθηκαν περισσότερα πρωτόκολλα και ενδέχεται να υπάρχουν αλλαγές στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές. Τα πιο πρόσφατα πρωτόκολλα ίσως είναι περισσότερο ρεαλιστικά, καθώς το ενδιαφέρον για το εν λόγω ζήτημα έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Μολαταύτα, τα ευρήματα της εργασίας μας παραμένουν επίκαιρα, αφού το 80% και πλέον των πρωτοκόλλων που εντοπίσαμε διέδωσαν τα αποτελέσματά τους υπό τη μορφή μιας δημοσιευμένης ΤΚΔ αρκετά χρόνια αργότερα (78). Συνεπώς, η τρέχουσα κλινική πρακτική στην ΠΦΥ ίσως βασίζεται σε στοιχεία που περιλαμβάνονται στα πρωτόκολλα που αξιολογήσαμε.

Προεκτάσεις ως προς τη μελλοντική έρευνα και τις πρακτικές

Η αξιολόγηση του ρεαλιστικού-επεξηγηματικού συνεχούς με τρόπο τυποποιημένο, αντικειμενικό και διαφανή μπορεί να αποτελέσει απαιτητικό εγχείρημα(30). Η μελέτη μας έδειξε ότι το PRECIS-2 είχε πρακτική εφαρμογή σε πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ όταν υπήρχαν επαρκείς πληροφορίες και οι αξιολογητές ήταν εξοικειωμένοι με τη διαδικασία της αξιολόγησης. Οι μελλοντικές προσπάθειες για βελτίωση της εκπαίδευσης σε σχέση με τη χρήση του PRECIS-2 μπορεί να επιτρέψει στους ερευνητές, σε όσους σχεδιάζουν τις κατευθυντήριες γραμμές για κλινικές μελέτες και στους κλινικούς ιατρούς που εργάζονται στην ΠΦΥ να αξιολογούν εμπειριστωμένα την εφαρμοσιμότητα και τη γενικευσιμότητα των δημοσιευμένων δοκιμών. Τα μητρώα πρωτοκόλλων και τα επιστημονικά περιοδικά μπορούν να συνιστούν στους ερευνητές της ΠΦΥ να αναφέρουν στοιχεία σχετικά με τον ρεαλισμό των μελετών τους τα οποία θα βασίζονται σε δοκιμασμένα εργαλεία, να παρέχουν διευκρινίσεις ως προς τη θέση των μελετών τους στο ρεαλιστικό-επεξηγηματικό συνεχές, και να διαχειρίζονται καταλλήλως την εφαρμογή των παρεμβάσεων στη συνήθη κλινική φροντίδα.

Πρόκληση αποτέλεσε η συλλογή στοιχείων αναφορικά με τα σχετικά οφέλη και τα μειονεκτήματα στον πραγματικό κόσμο, καθώς και με την καθημερινή πρακτική στην ΠΦΥ. Τα στοιχεία από τον πραγματικό κόσμο μπορούν να αποκτηθούν μέσω δεδομένων που προκύπτουν από την παρατήρηση και καταγράφουν τη συνήθη φροντίδα. Οι μη τυχαιοποιημένες πληροφορίες, ωστόσο, χαρακτηρίζονταν από σημαντικούς περιορισμούς και προκαταλήψεις (79–81). Οι ρεαλιστικές ΤΚΔ (26,82,83) μπορούν να εξαλείψουν τις προκαταλήψεις που οφείλονται σε έλλειψη τυχαιοποίησης και ιδανικά να εξακολουθήσουν να παρέχουν στοιχεία που αντικατοπτρίζουν τη συνήθη φροντίδα, ιδίως σε συγκεκριμένους τομείς της έρευνας στην ΠΦΥ, όπως η μετάβαση των παρεμβάσεων φροντίδας και η έρευνα σχετικά με την εφαρμογή τους. Σχεδόν τα μισά από τα πρωτόκολλα ΠΦΥ ήταν συνολικά ρεαλιστικά. Στην πλειοψηφία τους, ωστόσο, βαθμολογήθηκαν ως ενδιάμεσα. Η ενθάρρυνση του σχεδιασμού πιο ρεαλιστικών δοκιμών στο μέλλον, ειδικά στον τομέα της επιλεξιμότητας (84) ενδέχεται να απαιτήσει στρατηγικές που ενθαρρύνουν τη συμμετοχή της κοινότητας –τόσο των επαγγελματιών υγείας όσο και των ασθενών– στην κλινική έρευνα της ΠΦΥ (85).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Ο κύριος σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει το βαθμό στον οποίο τα πρωτόκολλα των ΤΚΔ στην ΠΦΥ προσεγγίζουν τον ρεαλιστικό σχεδιασμό.

Ο πρώτος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιορίσει με συστηματικό τρόπο, τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ και να καταγράψει πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των πρωτοκόλλων. Ηλεκτρονικά φίλτρα αναζήτησης σε μελέτες οικογενειακής ιατρικής ή γενικής πρακτικής έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί σε προηγούμενες εργασίες, ωστόσο, δεν υπήρξε συστηματική προσπάθεια για τον συγκεκριμένο εντοπισμό και καταγραφή των πρωτοκόλλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ.

Μέθοδοι: Στο PubMed, στο Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) και στο Scopus από την αρχή έως τον Δεκέμβριο του 2014 αναζητήθηκαν συστηματικά. Πρωτόκολλα ΤΚΔ που δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά και ήταν σχετικά με την ΠΦΥ θεωρήθηκαν επιλέξιμα. Τα πρωτόκολλα που αναφέρονται είτε σε μικτό πληθυσμό είτε σε παρέμβαση που περιλαμβάνει εξειδικευμένο τμήμα καθώς και σε πιλοτικά πρωτόκολλα ή σε πρωτόκολλα δοκιμών σκοπιμότητας, αποκλείστηκαν. Εξήχθησαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά πρωτοκόλλου, όπως το έτος δημοσίευσης, η χώρα, η προοπτική εγγραφή, η χρηματοδότηση και οι πηγές δημοσίευσης.

Αποτελέσματα: Η τελική βάση δεδομένων περιλάμβανε 628 δημοσιευμένα πρωτόκολλα RCT (μέσο έτος δημοσίευσης 2011, διατεταρτημόριο εύρος 2009-2013). Η πλειονότητα των πρωτοκόλλων σχεδιάστηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο (n=141, 22,5%), στην Ολλανδία (n=105, 16,7%) και στις ΗΠΑ (n=93, 14,8%). Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε κυρίως από την κυβέρνηση (n=408, 65,0%) ενώ 45 πρωτόκολλα (7,2%) περιλάμβαναν τη βιομηχανία ως πηγή χρηματοδότησης. Δύο μητρώα - International Standard Randomized Controlled Trials Number Registry (245 (42,9%)) και ClinicalTrials.gov (209 (36,6%)) - ευρετηρίασαν τα περισσότερα από τα πρωτόκολλα. Περιοδικά από διάφορα επιστημονικά πεδία δημοσίευσαν τα άρθρα. Ο τομέας «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» περιλάμβανε 69 (11,0%) άρθρα.

Συμπέρασμα: Μια συλλογή δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ΤΚΔ για την ΠΦΥ πραγματοποιήθηκε. Η πλειοψηφία των πρωτοκόλλων για την ΠΦΥ δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 10 χρόνια, χρηματοδοτήθηκαν από την κυβέρνηση και σχεδιάστηκαν σε τρεις κύριες χώρες.

Ο δεύτερος στόχος της διατριβής ήταν να περιγράψει τον βαθμό στον οποίο τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΠΦΥ) σχεδιάστηκαν ρεαλιστικά και να διερευνηθεί εάν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της εκάστοτε δοκιμής μπορεί να σχετίζονται με έναν ρεαλιστικό σχεδιασμό.

Μέθοδοι: Επιλέξαμε τυχαία 123 (20%) από τις δημοσιεύσεις 628 συστηματικά συγκεντρωμένων πρωτόκολλων ΤΚΔ στην ΠΦΥ (δημοσιευμένα έως τον Ιανουάριο του 2015). Χρησιμοποιήσαμε το εργαλείο Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary-2 (PRECIS-2). Για κάθε τομέα PRECIS-2, υπολογίσαμε τη μέση βαθμολογία με το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Η αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών αξιολογήθηκε με σταθμισμένο συντελεστή κάπα με 95% CI. Πραγματοποιήσαμε μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις για να εξετάσουμε την πιθανή ανεξάρτητη συσχέτιση των χαρακτηριστικών των δημοσιευμένων πρωτοκόλλων με τον συνολικό ρεαλισμό.

Αποτελέσματα: Η υψηλότερη βαθμολογία προς την ρεαλιστική πλευρά (4,66, 95% CI 4,51, 4,82) παρατηρήθηκε για τον τομέα της κύριας ανάλυσης. Η βαθμολογία στον τομέα καταλληλότητας ήταν ενδιάμεση (3,16, 95% CI 3,01, 3,32). Οι τομείς με βαθμολογίες προς την επεξηγηματική πλευρά περιλαμβάναν τον τομέα οργάνωσης (2,50, 95% CI 2,36, 2,63), την ευελιξία του τομέα παράδοσης (2,74, 95% CI 2,60, 2,88) και την ευελιξία του τομέα συμμόρφωσης (3,00, 95% CI 2,83, 3,17). Υπήρξε καλή συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών (κappa 0,61, 95% CI 0,34, 0,80, P-value <0,001). Ένας υψηλότερος αριθμός συμμετεχόντων που στρατολογήθηκαν συσχετίστηκε με έναν ρεαλιστικό σχεδιασμό (OR 6,86, 95% CI 1,64, 28,75, P-value 0,04).

Συμπέρασμα: Η χρήση του εργαλείου PRECIS-2 στα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην ΠΦΥ ήταν εφικτή. Οι ΤΚΔ στην ΠΦΥ μπορεί να χρειαστεί να υιοθετήσουν έναν πιο ρεαλιστικό σχεδιασμό, ειδικά σε τομείς όπως η επιλεξιμότητα, η οργάνωση, η ευελιξία παράδοσης και η ευελιξία συμμόρφωσης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

«THE REALISTIC APPROACH IN THE DESIGN OF RANDOMIZED CONTROL TRIALS PROTOCOLS IN PRIMARY HEALTH CARE»**Evriliki Papagiannopoulou**

The purpose of this thesis is to investigate the extent to which the protocols of the RCTs in the PHC approach the realistic design.

The first aim of the present study was to systematically identify published RCT protocols in PHC and capture information about specific protocol characteristics that may describe this field. Electronic search filters on family medicine or general practice studies have been developed and validated in previous work. However, there has been no systematic effort to specifically identify and record protocols of randomized controlled trials (RCT) protocols in primary health care (PHC).

Methods: PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and Scopus from inception to December 2014 were systematically searched. Protocols of RCTs that were published in English and were relevant to PHC were considered as eligible. Protocols referred either to a mixed population, or to an intervention including a specialized part as well as pilot or feasibility trial protocols, were excluded. Specific protocol characteristics including publication year, country, prospective registration, funding, and publication sources were extracted.

Results: The final database included 628 published RCT protocols (median publication year 2011; interquartile range 2009–2013). The majority of protocols were designed in the UK ($n=141$, 22.5%), the Netherlands ($n=105$, 16.7%), and USA ($n=93$, 14.8%). Research was mainly funded by the government ($n=408$, 65.0%) while 45 protocols (7.2%) included industry as the funding source. Two registries – International Standard Randomised Controlled Trials Number Registry (245 (42.9%)) and ClinicalTrials.gov (209 (36.6%)) – indexed most of the protocols. Journals from several scientific fields published the articles; the journal field of “Primary Health Care” included 69 (11.0%) articles.

Conclusion: A compilation of published RCT protocols on PHC was feasible. The majority of protocols on PHC were published over the past 10 years, funded by the government, and designed in three main countries.

The second aim of the thesis was to describe the extent to which published protocols in primary health care (PHC) were designed pragmatically; and to explore whether specific trial characteristics may be related with a pragmatic design.

Methods: We randomly selected 123 (20%) of the publications from 628 systematically compiled PHC RCT protocols (published up to January 2015). We used the Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary-2 (PRECIS-2). For each PRECIS-2 domain, we calculated the mean score with the 95% Confidence Interval (95% CI). Inter-rater reliability was assessed by weighted kappa coefficient with 95% CI. We performed univariate and multivariate analyses to examine the potential independent association of characteristics of the published protocols with overall pragmatism.

Results: The highest score towards the pragmatic side (4.66, 95% CI 4.51, 4.82) was observed for the primary analysis domain. Eligibility domain score was intermediate (3.16, 95% CI 3.01, 3.32). Domains with scores towards the explanatory side included the organization domain (2.50, 95% CI 2.36, 2.63), the flexibility of delivery domain (2.74, 95% CI 2.60, 2.88), and the flexibility of adherence domain (3.00, 95% CI 2.83, 3.17). There was good agreement between raters (kappa 0.61; 95% CI 0.34, 0.80; P-value <0.001). A higher number of recruited participants was correlated to a pragmatic design (OR 6.86, 95% CI 1.64, 28.75; P-value 0.04).

Conclusion: The use of PRECIS-2 tool in PHC RCT protocols was feasible. RCTs in PHC may need to adopt a more pragmatic design especially in domains including eligibility, organization, flexibility of delivery, and flexibility of adherence.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Headquarters (HQ). Declaration of Alma-Ata. WHO Hqrs [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/declaration-of-alma-ata>
2. World Health Organization. People at the Centre of Health Care. WHO Libr Cat Publ Data. 2007;1–106.
3. WHO. Closing the gap in a generation. Heal Equity Through Action Soc Determ Heal [Internet]. 2008;246. Available from: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd68/Marmot.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/E1779459-4655-4721-8531-CF82E8D47409>
4. Chan M. Return to Alma-Ata. Lancet. 2008;372(9642):865–6.
5. Care PH. DELIVERY More Than Ever COVERAGE REFORMS. 2008;
6. WHO. Declaration of Astana. Who [Internet]. 2018;2893–4. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>
7. Hone T, Macinko J, Millett C. Revisiting Alma-Ata: what is the role of primary health care in achieving the Sustainable Development Goals? Lancet. 2018;392(10156):1461–72.
8. Phillips WR, Loudon DN, Sturgiss E. Mapping the literature on primary care research reporting: a scoping review. Fam Pract. 2021;38(4):495–508.
9. Lionis C, Tatsion A. Conducting research in rural primary care medicine: Do we need more experimental research or guidance? Rural Remote Health. 2012;12(4):1–5.
10. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 2000;284(10):1290–6.
11. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. BMC Med Res Methodol. 2001;
12. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. Am J Epidemiol. 2006;163(6):493–501.

13. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet*. 2005;365(9465):1159–62.
14. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):217–24.
15. Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, Sampson M, Tricco AC, Moher D. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: A systematic review. *Syst Rev*. 2012;1(1):1–11.
16. Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ. *BMJ*. 2004;329(7479):1360.
17. McNamee D, James A, Kleinert S. Protocol review at The Lancet. *Lancet*. 2008;372(9634):189–90.
18. Chan A, Tetzlaff JM, Altman DG. 2013 Statement : Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2016;158(3):200–7.
19. Simes RJ. Publication bias: The case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986;4(10):1529–41.
20. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(4):873–4.
21. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1967;20:637–48.
22. Zwarenstein M, Treweek S. What kind of randomised trials do patients and clinicians need? *Evid Based Med*. 2009;14(4):101–3.
23. MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med*. 2004;12(2–3):136–40.
24. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:28.
25. Dal-Ré R. Pragmatic trials, blinding, placebos, and the usefulness of the PRECIS-2 tool. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(7):1071–2.
26. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454–63.
27. Eldridge S. Pragmatic trials in primary health care: What, when and how? *Fam Pract*. 2010;27(6):591–2.

28. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):464–75.
29. Graeme Tosh, MD; Karla Soares-Weiser, MD, PhD; Clive E. Adams M, In. Clinical research. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(Pragmatic vs explanatory trials: the Pragmascope tool to help measure differences in protocols of mental health randomized controlled trials):209–15.
30. Forbes G, Loudon K, Treweek S, Taylor SJC, Eldridge S. Understanding the applicability of results from primary care trials: lessons learned from applying PRECIS-2. *J Clin Epidemiol.* 2017;90:119–26.
31. Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan F, Donnan P, Treweek S. Making clinical trials more relevant: improving and validating the PRECIS tool for matching trial design decisions to trial purpose. *Trials.* 2013;14:1–9.
32. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: Designing trials that are fit for purpose. *BMJ.* 2015;350.
33. Zuidgeest MG, Goetz I, Grobbee DE. PRECIS-2 in perspective: what is next for pragmatic trials? *J Clin Epidemiol.* 2017;84:22–4.
34. David H.J. Pols, Wichor M. Bramer, Patrick J.E. Bindels FA van de L, Arthur M. Bohnen. Development and Validation of Search Filters to Identify Articles on Family Medicine in Online Medical Database. *Ann Fam Med.* 2015;13:364–6.
35. Martine HP Ickenroth^{1*†}, Janaica EJ Grispen^{1†}, Nanne K de Vries², Geert-Jan Dinant¹, Glyn Elwyn³ GR and T van der W. A single-blind randomised controlled trial of the effects of a web-based decision aid on self-testing for cholesterol and diabetes. Study protocol. *BMC Public Health.* 2012;12(6):2–9.
36. Van de Ven G, Draskovic I, Adang EM, ART Donders R, Post A, Zuidema SU, et al. Improving person-centred care in nursing homes through dementia-care mapping: design of a cluster-randomised controlled trial. *BMC Geriatr.* 2012;12:1.
37. Bonevski B, Paul C, D’Este C, Sanson-Fisher R, West R, Girgis A, et al. RCT of a client-centred, caseworker-delivered smoking cessation intervention for a socially disadvantaged population. *BMC Public Health.* 2011;11(1):70.

38. Coleman T, McEwen A, Bauld L, Ferguson J, Lorgelly P, Lewis S. Protocol for the Proactive Or Reactive Telephone Smoking CeSsation Support (PORTSSS) trial. *Trials*. 2009;10:26.
39. Coleman T, Thornton J, Britton J, Lewis S, Watts K, Coughtrie MWH, et al. Protocol for the smoking, nicotine and pregnancy (SNAP) trial: double-blind, placebo-randomised, controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:2.
40. Silagy C. Developing a register of randomised controlled trials in primary care.[Erratum appears in *BMJ* 1993 Jun 19;306(6893):1660]. *Bmj*. 1993;306(6882):897–900.
41. Keogh C, Wallace E, O'Brien KK, Galvin R, Smith SM, Fahey TP. Developing a web-based international register of clinical prediction rules for primary care. *SAPC ASM, Univ Nottingham*. 2013;12(4):359–66.
42. Aaraas IJ, Swensen E. National Centre of Rural Medicine in Norway: a bridge from rural practice to the academy. *Rural Remote Health*. 2008;8(2):948.
43. Lionis C, Symvoulakis EK, Vardavas CI. Implementing family practice research in countries with limited resources: A stepwise model experienced in Crete, Greece. *Fam Pract*. 2009;27(1):48–54.
44. Robinson A, Burley M, McGrail MR, Drysdale M, Jones R, Rickard CM. The conducting and reporting of rural health research: rurality and rural population issues. *Rural Remote Health*. 2005;5(4):427.
45. Missiou A, Tatsioni A. Systematic reviews do not comment on applicability for primary care. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(10):1152–60.
46. Altman DG. The scandal of poor medical research. Vol. 308, *BMJ*. 1994. p. 283.
47. Hummers-Pradier E, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, et al. The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 1. background and methodology 1. *Eur J Gen Pract*. 2009;15(4):243–50.
48. Sullivan F, Butler C, Cupples M, Kinmonth AL. Primary care research networks in the United Kingdom. *Br Med J*. 2007;334(7603):1093–4.

49. Rortveit G. Research networks in primary care: An answer to the call for better clinical research. *Scand J Prim Health Care*. 2014;32(3):107–9.
50. Cooper A. Patient safety research in primary care: Where are we now? *Br J Gen Pract*. 2015;65(641):622–3.
51. BARBARA STARFIELD LS, MACINKO and J. Contribution of Primary Care to Health Systems and Health. *Milbank Q*. 2005;83(3):457–502.
52. Kelaher M, Ng L, Knight K, Rahadi A. Equity in global health research in the new millennium: Trends in first-authorship for randomized controlled trials among low and middle-income country researchers 1990-2013. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):2174–83.
53. Kalra A, Goindi S. Issues impacting therapeutic outcomes in pediatric patients: an overview. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(3):184–93.
54. Lau R, Stevenson F, Ong BN, Dziedzic K, Treweek S, Eldridge S, et al. Achieving change in primary care-effectiveness of strategies for improving implementation of complex interventions: systematic review of reviews. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009993.
55. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M, et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical research council guidance. *Bmj*. 2008;337(337):979–83.
56. Proctor EK, Powell BJ, McMillen JC. Implementation strategies: recommendations for specifying and reporting. *Implement Sci*. 2013;8:139.
57. Papagiannopoulou E, Antoniadou C, Ntalaouti E, Ntzani E, Siamopoulos K, Tatsioni A. Searching for published protocols of randomized controlled trials in primary health care: An empirical systematic approach. *Rural Remote Health*. 2020;20(1).
58. Agency for Healthcare Research and Quality. Types of Health Care Quality Measures | Agency for Health Research and Quality. 2015.
59. Physiopedia. Outcome measures. Available at: https://www.physio-pedia.com/Outcome_Measures. Accessed February 28 2022. Data - Physiopedia.
60. Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan FM, Donnan PT, Gágyor I, Hobbelen HJSM, et al. The PRECIS-2 tool has good interrater reliability and modest discriminant validity. *J Clin Epidemiol*. 2017;88:113–21.

61. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979;86(2):420–8.
62. Johnson KE, Neta G, Dember LM, Coronado GD, Suls J, Chambers DA, et al. Use of PRECIS ratings in the National Institutes of Health (NIH) Health Care Systems Research Collaboratory. *Trials.* 2016;17(1).
63. Gastaldon C, Mosler F, Toner S, Tedeschi F, Bird VJ, Barbui C, et al. Are trials of psychological and psychosocial interventions for schizophrenia and psychosis included in the NICE guidelines pragmatic? A systematic review. *PLoS One.* 2019;14(9):1–14.
64. Dal-Ré R. The PRECIS-2 tool seems not to be useful to discriminate the degree of pragmatism of medicine masked trials from that of open-label trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(4):539–46.
65. Ettori-Ajasse I, Tatin E, Forbes G, Eldridge S, Dibao-Dina C. How pragmatic are the randomised trials used in recommendations for control of glycosylated haemoglobin levels in type 2 diabetic patients in general practice: An application of the PRECIS II tool. *Trials.* 2020;21(1):20–6.
66. Choi MY, Barnabe C, Barber CE, Bykerk V, Pope JE, Hazlewood GS. Pragmatism of Randomized Controlled Trials of Biologic Treatment With Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* 2019;71(5):620–8.
67. Dal-Ré R, de Boer A, James SK. The design can limit PRECIS-2 retrospective assessment of the clinical trial explanatory/pragmatic features. *J Clin Epidemiol.* 2020;126:193–201.
68. Kringos DS, Boerma WG, Hutchinson A, Van Der Zee J, Groenewegen PP. The breadth of primary care: A systematic literature review of its core dimensions. *BMC Health Serv Res.* 2010;10.
69. Janiaud P, Dal-Ré R, Ioannidis JPA. Assessment of pragmatism in recently published randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1277–8.
70. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med.* 2018;16(1):1–6.
71. Devos F, Foissac F, Bouazza N, Ancel PY, Tréluyer JM, Chappuy H. Study characteristics impacted the pragmatism of randomized controlled trial published in nursing: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2019;116:18–25.

72. Bossuyt PM, Olsen M, Hyde C, Cohen JF. An analysis reveals differences between pragmatic and explanatory diagnostic accuracy studies. *J Clin Epidemiol*. 2020;117:29–35.
73. Nicholls SG, Carroll K, Zwarenstein M, Brehaut JC, Weijer C, Hey SP, et al. The ethical challenges raised in the design and conduct of pragmatic trials: an interview study with key stakeholders. *Trials*. 2019 Dec 23;20(1):765.
74. Luoma KA, Leavitt IM, Marrs JC, Nederveld AL, Regensteiner JG, Dunn AL, et al. How can clinical practices pragmatically increase physical activity for patients with type 2 diabetes? A systematic review. *Transl Behav Med*. 2017;7(4):751–72.
75. Alphas LD, Bossie CA. ASPECT-R—A tool to rate the pragmatic and explanatory characteristics of a clinical trial design. *Innov Clin Neurosci*. 2016;13(1–2):15–26.
76. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1040–8.
77. Dekkers OM, Bossuyt PM, Vandembroucke JP. How trial results are intended to be used: is PRECIS-2 a step forward? *J Clin Epidemiol*. 2017;84:25–6.
78. Staikos I, Ntalaouti E, Antoniadou C, Zintzaras E, Doxani C, Tatsioni A. Proportion of published primary health care protocols with published results in subsequent papers was decreasing. *J Clin Epidemiol*. 2020;120:40–6.
79. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and subsequent randomized trials: Meta-epidemiological survey. *BMJ*. 2016;352.
80. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: Promises and limitations. *Cmaj*. 2016;188(8):E158–64.
81. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Current use of routinely collected health data to complement randomized controlled trials: a meta-epidemiological survey. *C OPEN*. 2016;4(2):E132-140.
82. Ali J, Andrews JE, Somkin CP, Rabinovich CE. Harms, benefits, and the nature of interventions in pragmatic clinical trials. *Clin Trials*. 2015;12(5):467–75.

83. Campbell MK, Weijer C, Goldstein CE, Edwards SJL. Do doctors have a duty to take part in pragmatic randomised trials? *BMJ*. 2017;357:1–3.
84. Forbes G, Loudon K, Clinch M, Taylor SJC, Treweek S, Eldridge S. Improving the relevance of randomised trials to primary care: A qualitative study investigating views towards pragmatic trials and the PRECIS-2 tool. *Trials*. 2019;20(1):1–10.
85. Diaz E, Petek D, Tatsioni A, Eliat-tsanani S, Lingner H, Assenova R, et al. for General Practice in Europe. 2021.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Συμπληρωματικός Πίνακας S1. Αριθμός δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ανά χώρα

Χώρα	Άρθρα (N=628) n (%)
Αυστραλία	56 (8.9%)
Αυστρία	1 (0.2%)
Βέλγιο	6 (1.0%)
Βοσνία/Ερζεγοβίνη	1 (0.2%)
Καναδάς	24 (3.8%)
Χιλή	1 (0.2%)
Κίνα	4 (0.6%)
Δανία	13 (2.1%)
Φινλανδία	2 (0.3%)
Γαλλία	2 (0.3%)
Γερμανία	35 (5.6%)
Ινδία	4 (0.6%)
Ιράν	2 (0.3%)

Ιρλανδία	7 (1.1%)
Ιταλία	5 (0.8%)
Ιαπωνία	1 (0.2%)
Μαλάουι	1 (0.2%)
Μαλαισία	2 (0.3%)
Μεξικό	1 (0.2%)
Ολλανδία	105 (16.7%)
Νέα Ζηλανδία	6 (1.0%)
Νορβηγία	10 (1.6%)
Πακιστάν	1 (0.2%)
Πολωνία	1 (0.2%)
Πορτογαλία	2 (0.3%)
Νότια Αφρική	7 (1.1%)
Ισπανία	69 (11.0%)
Σουηδία	8 (1.3%)

Ελβετία	5 (0.8%)
Τανζανία	2 (0.3%)
Ταϊλάνδη	1 (0.2%)
Ηνωμένο Βασίλειο	141 (22.5%)
ΗΠΑ	93 (14.8)
Πολλαπλές χώρες	9 (1.4%)

Πολλαπλές χώρες: Ηνωμένο Βασίλειο, Ολλανδία και Ισπανία: 1 πρωτόκολλο· Κίνα, Χονγκ Κονγκ, Ιαπωνία, Μαλαισία, Δημοκρατία της Κορέας, Ταϊβάν και Ταϊλάνδη: 1 πρωτόκολλο· Νέα Ζηλανδία, Αυστραλία και Καναδάς: 1 πρωτόκολλο· Ολλανδία και Βέλγιο: 1 πρωτόκολλο· Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ολλανδία, Πολωνία και Σουηδία: 1 πρωτόκολλο· Βέλγιο, Ελλάδα, Λουξεμβούργο, Πορτογαλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο: 1 πρωτόκολλο· Δανία, Ολλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο: 1 πρωτόκολλο· Γαλλία και Μονακό: 1 πρωτόκολλο· Γερμανία, Ελβετία και Ηνωμένο Βασίλειο: 1 πρωτόκολλο· Δανία, Ηνωμένο Βασίλειο και Ολλανδία: 1 πρωτόκολλο

Συμπληρωματικός Πίνακας S2. Αριθμός δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ανά κατηγορία επιστημονικού περιοδικού

Πεδίο επιστημονικού περιοδικού	Άρθρα (N=628) n (%)
ΙΑΤΡΙΚΗ, ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ & ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ	117 (18.6%)
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ	105 (16.7%)
ΔΗΜΟΣΙΑ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ & ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ	102 (16.2%)
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ	69 (11.0%)
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ, ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	38 (6.1%)
ΙΑΤΡΙΚΗ, ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ	27 (4.3%)
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	25 (4.0%)
ΓΕΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ & ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	22 (3.5%)
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ	19 (3.0%)
ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΡΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	16 (2.5%)
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	8 (1.3%)

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ & ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	7 (1.1%)
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ	5 (0.8%)
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ & ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	4 (0.6%)
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ	4 (0.6%)
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ, ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ & ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	3 (0.5%)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ	3 (0.5%)
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ, ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ & ΙΑΤΡΙΚΗ	3 (0.5%)
ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	3 (0.5%)
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ	3 (0.5%)
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ & ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	2 (0.3%)
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ & ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ	2 (0.3%)
ΠΟΛΥΚΛΑΔΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ	2 (0.3%)
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ	2 (0.3%)
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ	2 (0.3%)

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ	1 (0.2%)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ, ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ	1 (0.2%)
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΚΛΑΔΟΙ	1 (0.2%)
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ & ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ	1 (0.2%)
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ & ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ	1 (0.2%)
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ	1 (0.2%)
ΠΟΛΙΤΙΚΗ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ	1 (0.2%)
ΠΟΛΙΤΙΚΗ & ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗΣ & ΕΡΓΑΣΙΑΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΟΛΥΚΛΑΔΙΚΕΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ	1 (0.2%)
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ, ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ	1 (0.2%)
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ, ΙΟΛΟΓΙΑ	1 (0.2%)
ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ & ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ	1 (0.2%)
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ & ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΑ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ & ΥΓΕΙΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ, ΙΑΤΡΙΚΗ, ΕΡΕΥΝΑ	1 (0.2%)
ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ	1 (0.2%)

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ	1 (0.2%)
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ	1 (0.2%)
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ	1 (0.2%)
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ, ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ	1 (0.2%)
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ, ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	1 (0.2%)
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	1 (0.2%)
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ, ΑΘΛΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ	1 (0.2%)
ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ & ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ	1 (0.2%)
Χωρίς αναφορά	14 (2.2%)

Στην πλατφόρμα Web of Science δεν αναφερόταν το επιστημονικό πεδίο για τα ακόλουθα επιστημονικά περιοδικά: *Physiother Res Int*, *Drugs Context*, *Int J Family Med*, *BMC Nurs*, *Int J Prev Med*, *Addict SciClinPract*, *BMC Emerg Med*, *ClinSchizophrRelat Psychoses*, *Control Clin Trials* και *Inform Prim Care*

**Συμπληρωματικός Πίνακας S3. Αριθμός δημοσιευμένων πρωτοκόλλων ανά
επιστημονικό περιοδικό**

Επιστημονικό περιοδικό	Άρθρα (N=628) n (%)
Addict SciClinPract	1 (0,2%)
AIDS	1 (0,2%)
AIDS Care	1 (0,2%)
Am Heart J	7 (1,1%)
Ann Pharmacother	1 (0,2%)
Aust J Physiother	1 (0,2%)
Blood Press	1 (0,2%)
BMC Anesthesiol	1 (0,2%)
BMC Cancer	2 (0,3%)
BMC CardiovascDisord	13 (2,1%)
BMC Complement Altern Med	5 (0,8%)
BMC Emerg Med	1 (0,2%)
BMC EndocrDisord	3 (0,5%)
BMC Fam Pract	68 (10,8%)
BMC Gastroenterol	1 (0,2%)
BMC Geriatr	16 (2,5%)
BMC Health Serv Res	54 (8,6%)
BMC Infect Dis	3 (0,5%)
BMC Med	1 (0,2%)
BMC Med Educ	1 (0,2%)
BMC Med Inform DecisMak	1 (0,2%)

BMC Med Res Methodol	2 (0,3%)
BMC MusculoskeletDisord	38 (6,1%)
BMC Nephrol	1 (0,2%)
BMC Neurol	3 (0,5%)
BMC Nurs	2 (0,3%)
BMC Oral Health	3 (0,5%)
BMC Pediatr	4 (0,6%)
BMC Pregnancy Childbirth	3 (0,5%)
BMC Psychiatry	17 (2,7%)
BMC Public Health	101 (16,1%)
BMC Pulm Med	8 (1,3%)
BMC Womens Health	1 (0,2%)
BMJ Open	18 (2,9%)
Can Fam Physician	1 (0,2%)
CardiovascDiabetol	3 (0,5%)
CircCardiovascQual Outcomes	2 (0,3%)
ClinExpHypertens	1 (0,2%)
ClinSchizophrRelat Psychoses	1 (0,2%)
Complement Ther Med	1 (0,2%)
ContempClin Trials	27 (4,3%)
Control Clin Trials	4 (0,6%)
Curr Control Trials Cardiovasc Med	1 (0,2%)
DiabetolMetabSyndr	1 (0,2%)
Drugs Context	1 (0,2%)

Eur J Heart Fail	1 (0,12%)
Eur J PrevCardiol	1 (0,2%)
Gen Hosp Psychiatry	2 (0,3%)
Health Expect	1 (0,2%)
Implement Sci	48 (7,6%)
Inform Prim Care	1 (0,2%)
Int J Family Med	1 (0,2%)
Int J ObesRelatMetabDisord	1 (0,2%)
Int J Prev Med	1 (0,2%)
Int J Stroke	1 (0,2%)
J Altern Complement Med	1 (0,2%)
J Foot Ankle Res	1 (0,2%)
J Hypertens	1 (0,2%)
J Manipulative PhysiolTher	2(0,3%)
J Prim Prev	1 (0,2%)
J Telemed Telecare	1 (0,2%)
JMIR Res Protoc	1 (0,2%)
JtComm J QuallImprov	1 (0,2%)
Lancet	1 (0,2%)
Med Care	1 (0,2%)
Med Sci Sports Exerc	2 (0,3%)
Ophthalmic Epidemiol	1 (0,2%)
Patient Prefer Adherence	1 (0,2%)
Pediatr Infect Dis J	1 (0,2%)

Pediatrics	1 (0,2%)
Physiother Res Int	1 (0,2%)
Physiotherapy	1 (0,2%)
PLoS Med	1 (0,2%)
PLoS One	1 (0,2%)
Prim Care Respir J	1 (0,2%)
Sleep	1 (0,2%)
Springerplus	2 (0,2%)
Stat Med	1 (0,2%)
Trials	117 (18,6%)
Vaccine	1 (0,2%)

Πίνακας S4. Αποκλίσεις μεταξύ των ερευνητών στη βαθμολογία καθενός από τους τομείς του εργαλείου PRECIS-2

Τομέας	Ίδια βαθμολογία μεταξύ των δύο αξιολογητών, %	Απόκλιση βαθμολογίας έως 1 μονάδα, %	Απόκλιση βαθμολογίας έως 2 μονάδες, %	Υψηλότερη βαθμολογία από αξιολογητή 1, %	Υψηλότερη βαθμολογία από αξιολογητή 2, %
Τομέας 1: Κριτήρια επιλεξιμότητας	60.5	37.7	1.8	22.8	16.7
Τομέας 2α: Διαδρομή στρατολόγησης (Recruitment path) [μόνο για συσταδοποιημένες (cluster) δοκιμές]	56.0	44.0	0	26.0	18.0
Τομέας 2β: Διαδρομή στρατολόγησης (συμμετέχοντες)	52.6	44.7	2.7	27.2	20.2
Τομέας 3: Περιβάλλον (Setting)	50.4	46.1	3.5	27.5	22.1
Τομέας 4: Οργάνωση της παρέμβασης	64.0	34.2	1.8	20.1	15.9
Τομέας 5: Ευελιξία πειραματικής παρέμβασης (Flexibility of experimental intervention) - Υλοποίηση (Delivery)	62.0	34.5	3.5	15.0	23.0
Τομέας 6: Ευελιξία πειραματικής παρέμβασης – Συμμόρφωση (Adherence)	53.8	43.6	2.6	21.8	24.4
Τομέας 7: Παρακολούθηση (Follow-up)	44.4	53.8	1.8	31.5	24.1
Τομέας 8: Κύρια έκβαση	50.9	45.5	3.6	39.3	9.8
Τομέας 9: Κύρια ανάλυση	42.4	56.5	1.1	55.4	2.2

Πίνακας S5. Σταθμισμένοι συντελεστές kappa για κάθε τομέα του PRECIS-2

Τομείς PRECIS-2	Σταθμισμένος συντελεστής kappa (weighted kappa coefficient) (95% CI)	Τιμή σημαντικότητας (P-value)
Επιλεξιμότητα	0.70 (0.62, 0.79)	<0.001
Στρατολόγηση (συστάδες)	0.73 (0.61, 0.85)	<0.001
Στρατολόγηση (μεμονωμένα άτομα)	0.72 (0.64, 0.79)	<0.001
Περιβάλλον	0.53 (0.41, 0.65)	<0.001
Οργάνωση	0.62 (0.49, 0.75)	<0.001
Ευελιξία (υλοποίηση)	0.55 (0.45, 0.66)	<0.001
Ευελιξία (συμμόρφωση)	0.53 (0.39, 0.67)	<0.001
Παρακολούθηση	0.49 (0.37, 0.62)	<0.001
Κύρια έκβαση	0.48 (0.35, 0.61)	<0.001
Κύρια ανάλυση	0.58 (0.40, 0.75)	<0.001

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

PRECIS-2 toolkit

We would be very grateful if users would give us feedback on using PRECIS-2: just click on “Contactus”. These PRECIS-2 criteria are constantly being reviewed and we welcome your input.

How to use PRECIS-2 - Designing trials that are fit for purpose

We think there are four steps to using PRECIS-2, which may be iterative depending on what you discover after going through the steps.

Step 1: Why are you doing your trial?

Your first step is to be clear about why you are doing your trial. Are you:

1. Aiming to take an explanatory approach to answer the question ‘Can this intervention work under ideal conditions?’
2. Aiming to take a pragmatic approach and answer the question ‘Does this intervention work under usual conditions?’

Both approaches to trial design have their place but trialists should be clear which path they are on. As Schwartz and Lellouch pointed out, trialists have often taken the first approach by default rather than as a considered judgement.

Step 2: Consider your trial design choices for each of the nine PRECIS-2 domains

This step is explained in more detail for each domain later on.

Step 3: Score 1 to 5 for these choices made in Step 2 and/or mark on the PRECIS-2 wheel

Having considered your design choices in Step 2, the PRECIS-2 wheel is used to record how pragmatic or explanatory these choices are for each domain. Each domain is a 5-point Likert scale:

1. Very explanatory
2. Rather explanatory
3. Equally pragmatic/explanatory
4. Rather pragmatic
5. Very pragmatic

A table can be used in conjunction with the PRECIS “wheel” or instead of the wheel to give rationale for scores. You can use this to assist discussion with trial collaborators.

Step 4: Review your PRECIS-2 wheel

Review your design choices (Step 2) on the PRECIS-2 wheel to see whether they will produce a trial that will support the aim identified in Step 1. Go back to Step 2 and modify your design choices if required.

PRECIS-2 wheel

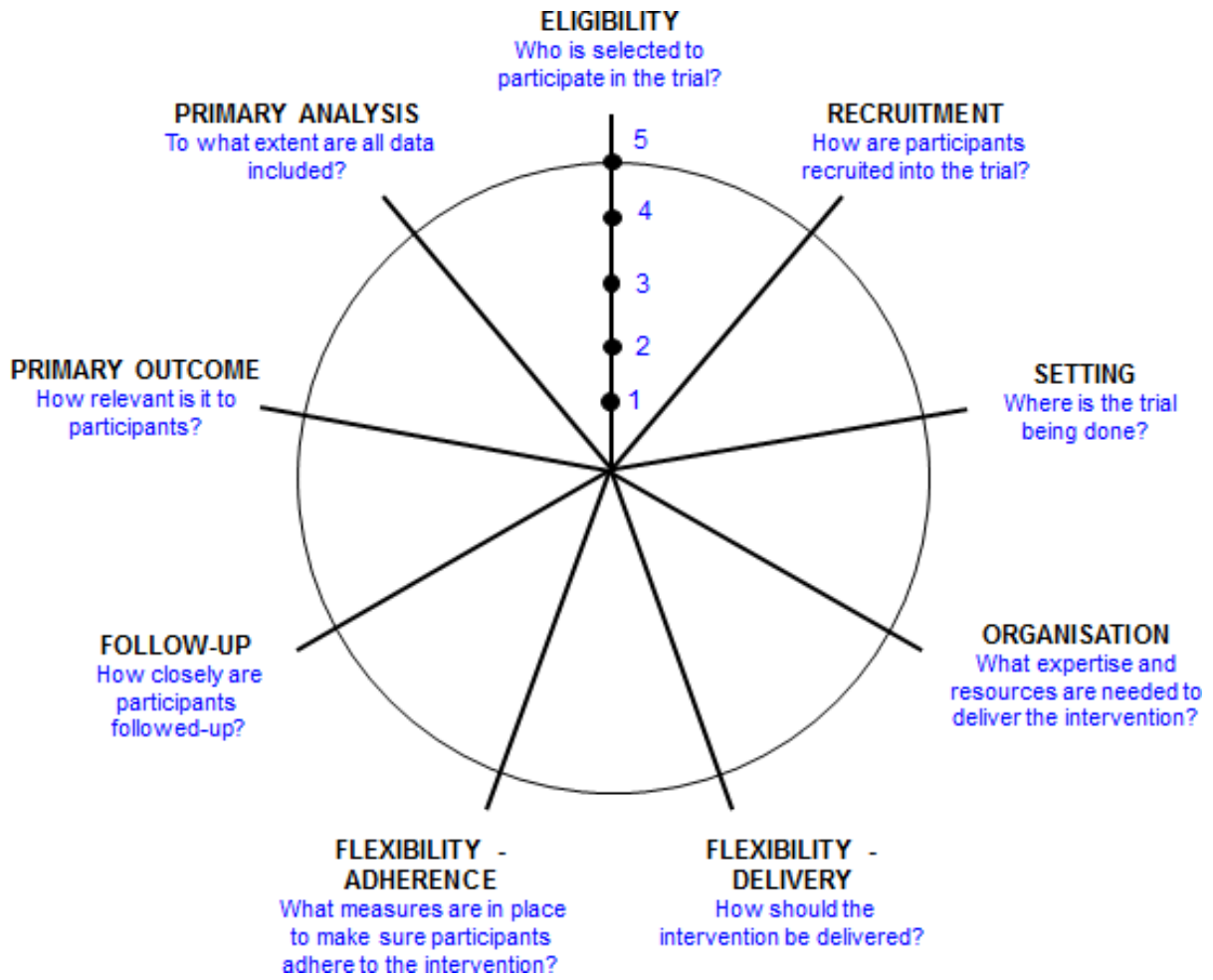


Table 2: PRECIS-2 scores for trial domains

	Domain	Score	Rationale
1	Eligibility Criteria		
2	Recruitment Path		
3	Setting		
4	Organisation intervention		
5	Flex of experimental intervention – Delivery		
6	Flex of experimental intervention – Adherence		
7	Follow up		
8	Outcome		
9	Analysis		

The PRECIS-2 Domains

The NINE *PRECIS-2* domains are:

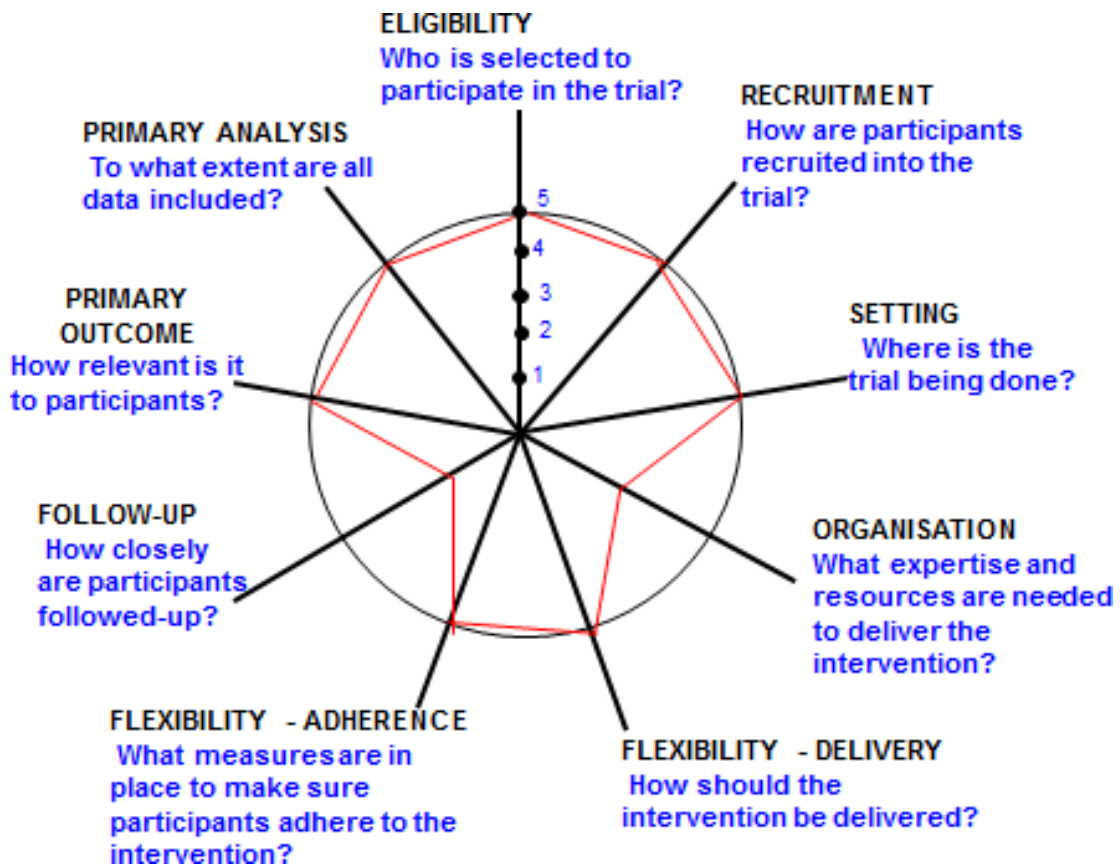
- **Eligibility** – to what extent are the participants in the trial similar to those who would receive this intervention if it was part of usual care? For example, score 5 for very pragmatic criteria essentially identical to those in usual care; score 1 for a very explanatory approach with lots of exclusions (e.g. those who don't comply, respond to treatment, or are not at high risk for primary outcome, are children or elderly), or uses many selection tests not used in usual care.
- **Recruitment** - how much extra effort is made to recruit participants over and above what that would be used in the usual care setting to engage with patients? For example, score 5 for very pragmatic recruitment through usual appointments or clinic; score 1 for a very explanatory approach with targeted invitation letters, advertising in newspapers, radio plus incentives and other routes that would not be used in usual care.
- **Setting** – how different is the setting of the trial and the usual care setting? For example, score 5 for a very pragmatic choice using identical settings to usual care; score 1, for a very explanatory approach with only a single centre, or only specialised trial or academic centres.
- **Organisation** – how different are the resources, provider expertise and the organisation of care delivery in the intervention arm of the trial and those available in usual care? For example, score 5 for a very pragmatic choice that uses identical organisation to usual care; score 1 for a very explanatory approach if the trial increases staff levels, gives additional training, require more than usual experience or certification and increase resources.
- **Flexibility (delivery)** – how different is the flexibility in how the intervention is delivered and the flexibility likely in usual care? For example, score 5 for a very pragmatic choice with identical flexibility to usual care; score 1 for a very explanatory approach if there is a strict protocol, monitoring and measures to improve compliance, with specific advice on allowed co- interventions and complications.
- **Flexibility (adherence)** - how different is the flexibility in how participants must adhere to the intervention and the flexibility likely in usual care? For example, score 5 for a very pragmatic choice involving no more than usual encouragement to adhere to the intervention; score 1 for a very explanatory approach that involves exclusion based on adherence, and measures to improve adherence if found wanting. In some trials eg surgical trials where patients are being operated on or Intensive Care Unit trials where patients are being given IV drug therapy, this domain is not applicable as there is no compliance issue after consent has been given, so this score should be left blank.
- **Follow-up** - how different is the intensity of measurement and follow-up of participants in the trial and the likely follow-up in usual care? For example, score 5 for a very pragmatic approach with no more than usual follow up; score 1 for a very explanatory approach with more frequent, longer visits, unscheduled visits triggered by primary outcome event or intervening event, and more extensive data collection.
- **Primary outcome** – to what extent is the trial's primary outcome relevant to participants? For example, score 5 for a very pragmatic choice where the outcome is of obvious importance to participants; score 1 for a very explanatory approach using a surrogate, physiological outcome, central adjudication or use assessment expertise that is not available in usual care, or the outcome is measured at an earlier time than in usual care.
- **Primary analysis** – to what extent are all data included in the analysis of the primary outcome? For example, score 5 for a very pragmatic approach using intention to treat with all available data; score 1 for a very explanatory analysis that excludes ineligible post-randomisation participants, includes only completers or those following the treatment protocol.

Notes

"Participants" include patients or other individual recipients of an intervention, and/or providers of the intervention. This may include individual participants and/or one or more levels of clusters. For example, in a trial of a continuing education intervention, participants may be health professionals and trained instructors and the trial may be randomised into clusters at the level of the instructor.

During the design process, if there is uncertainty over how explanatory or pragmatic a domain is, then we suggest the score for this domain should be left blank. This will then highlight uncertainty and encourage discussion. If PRECIS-2 is used to look at how pragmatic included trials are in systematic reviews then a score of 3 may be chosen if there is inadequate information. This is different to the "3 = equally pragmatic/explanatory".

Example: PRECIS-2 wheel.



Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, Mullee M, Stuart B: Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013, 347: f6041.