



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ  
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΡΙΣΤΕΑ ΜΙΣΣΙΟΥ**

**Γενικός/ Οικογενειακός Ιατρός**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ  
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΡΙΣΤΕΑ ΜΙΣΣΙΟΥ**

**Γενικός/ Οικογενειακός Ιατρός**

**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. Μίσσιου Αριστέας: 26-02-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 776α/03-04-2015

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα:

Τατσιώνη Αθηνά, Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής

Μέλη:

Ευαγγέλου Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία  
Λιονής Χρήστος, Καθηγητής Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Κρήτης

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19-05-2015

«Δυνατότητα εφαρμογής ευρημάτων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1033<sup>α</sup>/15-11-2022**

1. Τατσιώνη Αθηνά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Λιονής Χρήστος, αφυπηρετήσας Καθηγητής Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης
3. Ευαγγέλου Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Χριστάκη Ειρήνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 08-12-2022

Ιωάννινα 10-01-2023

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Σπυρίδων Κονιτσιώτης**

**Καθηγητής Νευρολογίας**



Η Γραμματέας του Τμήματος

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**





## Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματεύεται τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, και πιο συγκεκριμένα στο υποσύνολο της πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Στο γενικό μέρος, παρουσιάζονται ο ορισμός και τα βασικά χαρακτηριστικά της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και της επιμέρους πρωτοβάθμιας φροντίδας, του πεδίου της Γενικής/ Οικογενειακής ιατρικής και της συναφούς ειδικότητας, αλλά και η δυνατότητα χρήσης και εφαρμογής των ερευνητικών τεκμηρίων στην κλινική πράξη. Στη συνέχεια, περιγράφονται κάποιες εισαγωγικές πληροφορίες για το μεθοδολογικό υπόβαθρο της ανασκόπησης πεδίου με τη μέθοδο της χαρτογράφησης των τεκμηρίων και της εμπειρικής αποτίμησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών που εφαρμόστηκαν κατά τη διεξαγωγή της διδακτορικής διατριβής. Στο ειδικό μέρος, ακολουθεί η παρουσίαση των δύο ερευνητικών εργασιών που διενεργήθηκαν στα πλαίσια της διατριβής. Η πρώτη περιλαμβάνει την χαρτογράφηση των τεκμηρίων στο ευρύ πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας και τη δημιουργία ενός 20ετή χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών. Η δεύτερη αφορά την εμπειρική αποτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών σε ένα τυχαίο δείγμα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών πρωτοβάθμιας φροντίδας. Εν κατακλείδι, γίνεται συζήτηση των ευρημάτων της παρούσας διατριβής με γνώμονα τις πιθανές εφαρμογές αυτών στο κλινικό πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, αλλά και τις προοπτικές της μελλοντικής έρευνας και της πολιτικής υγείας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη μέντορά μου και επιβλέπουσα της παρούσας διδακτορικής διατριβής κα Τατσιώνη, για την υποστήριξη, τη συνεχή καθοδήγηση και παρότρυνση, αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την πολυετή μας συνεργασία. Η συνεισφορά της υπήρξε καθοριστική στην επιστημονική και ακαδημαϊκή μου πορεία, ήδη από το 4<sup>ο</sup> έτος των προπτυχιακών μου σπουδών, το 2013 που ξεκίνησε η συνεργασία μας. Έκτοτε συνεργαστήκαμε σε πολλαπλά ερευνητικά πονήματα. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Λιονή και τον κ. Ευαγγέλου, για την κριτική αξιολόγηση και τις εύστοχες υποδείξεις καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τον κ. Λιάμη, τον κ. Μηλιώνη, την κα Τσιάρα και την κα Χριστάκη για τα εύστοχα και εποικοδομητικά τους σχόλια. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγο μου Κοσμά και τις κόρες μου Αλεξάνδρα Ισμήνη και Κωνσταντίνα Αριάδνη για την υπομονή και την αμέριστη στήριξη τους κατά την διάρκεια των σπουδών μου.

Αριστέα Μίσσιου

Ιωάννινα, Δεκέμβριος 2022

## Περιεχόμενα

Πρόλογος .....	i
Περιεχόμενα .....	iii
Ευρετήριο γραφημάτων και εικόνων .....	vii
Ευρετήριο πινάκων .....	xi
Συντομογραφίες .....	xiii
Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας .....	15
Πρωτοβάθμια Φροντίδα .....	23
Γενική/ Οικογενειακή Ιατρική.....	27
Ειδικότητα Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής.....	28
Δυνατότητα χρήσης και εφαρμογής ευρημάτων των μελετών.....	37
Αξιολόγηση καταλληλότητας πλαισίου (context suitability).....	40
Χρήση ερευνητικών τεκμηρίων στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα.....	44
Εισαγωγικές πληροφορίες για τις μεθοδολογικές τεχνικές .....	53
Ανασκόπηση πεδίου με τη μεθοδο της χαρτογραφησης των τεκμηρίων.....	53
Χαρτογράφηση των τεκμηρίων.....	55
Ορισμός .....	55
Θέση του χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών στο οικοσύστημα σύνθεσης τεκμηρίων.....	57
Πεδίο εφαρμογής (scope) και κριτήρια εισόδου μελετών.....	59
Στρατηγική αναζήτησης, κωδικοποίηση και εξαγωγή δεδομένων.....	60
Παρουσίαση και αναφορά.....	62
Χρήσεις και ρυθμός ανανέωσης.....	62

Γενικές αρχές της μεθοδολογίας χαρτογράφησης και σύγκριση με την αντίστοιχη των συστηματικών ανασκοπήσεων.....	63
Χάρτης συστάσεων.....	66
Εμπειρική αποτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων ΤΚΔ στην ΠΦΥ.....	69
Βαθμός συμφωνίας μεταξύ διαφορετικών αξιολογητών.....	75
Πολλαπλές συγκρίσεις και διόρθωση Bonferroni .....	77
Σκοπός της διδακτορικής διατριβής.....	79
Εκβάσεις υγείας στην πρωτοβάθμια φροντίδα: ένας 20ετής χάρτης ευρημάτων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.....	81
Εισαγωγή .....	81
Μεθοδολογία .....	84
Στρατηγική αναζήτησης.....	86
Κριτήρια επιλεξιμότητας.....	88
Εξαγωγή δεδομένων.....	90
Στατιστική ανάλυση .....	92
Αποτελέσματα .....	93
Επιλέξιμες μελέτες.....	93
Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών.....	94
Είδη υγειονομικής φροντίδας και τύποι παρεμβάσεων που αξιολογήθηκαν στις ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα.....	98
Διαστάσεις της ποιότητας της φροντίδας υγείας που αξιολογήθηκαν στις ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα.....	100
Χρησιμοποιώντας θερμικούς χάρτες για την αναγνώριση των ερευνητικών κενών.....	103

Συζήτηση.....	107
Σύγκριση με τη βιβλιογραφία.....	107
Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης.....	112
Προτάσεις για την έρευνα και την πολιτική υγείας .....	113
Συμπεράσματα .....	114
Δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πρωτοβάθμιας φροντίδας: μια συστηματική εμπειρική αξιολόγηση.....	115
Εισαγωγή .....	115
Μεθοδολογία .....	117
Δείγμα μελέτης.....	120
Εξαγωγή δεδομένων .....	120
Αναφερόμενα δεδομένα για την καθοδήγηση της αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών.....	121
Στατιστική ανάλυση .....	127
Αποτελέσματα .....	128
Χαρακτηριστικά των ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας.....	128
Αναφορά δεδομένων σχετικά με τα απαιτούμενα στοιχεία για την απάντηση των ερωτήσεων για τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών.....	131
Συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών.....	140
Απάντηση ερωτήσεων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας.....	140
Συζήτηση.....	143
Σύγκριση με τη βιβλιογραφία.....	144
Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης.....	146

Προτάσεις για την έρευνα και την πολιτική υγείας.....	148
Συμπεράσματα .....	149
Γενική συζήτηση .....	151
Συμπεράσματα .....	159
Περίληψη στην Ελληνική γλώσσα.....	161
Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα .....	165
Βιβλιογραφικές Αναφορές .....	167

## Ευρετήριο γραφημάτων και εικόνων

Εικόνα 1. Οι συνιστώσες της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.....	18
Εικόνα 2. Σύνδεση μεταξύ ΠΦΥ, Καθολικής Κάλυψης Υγείας και Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης.....	20
Εικόνα 3. Πλαίσιο ποιότητας για την φροντίδα υγείας (Health Care Quality Framework) .....	23
Εικόνα 4. Δέντρο της WONCA (WONCA tree).....	36
Εικόνα 5. Οι έννοιες της δυνατότητας γενίκευσης (generalizability) και της δυνατότητας εφαρμογής (applicability).....	39
Εικόνα 6. Κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής κατά πλαίσιο, συχνότητα και σύμφωνα με τον τύπο των τεκμηρίων και τον τομέα εφαρμογής.....	43
Εικόνα 7. Εύρεση και αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων για την ενημέρωση της χάραξης πολιτικής υγείας.....	45
Εικόνα 8. Η σχέση μεταξύ πεδίου εφαρμογής και περιεχομένου ανά μεθοδολογία σύνθεσης τεκμηρίων.....	58
Εικόνα 9. Συνήθη χρησιμοποιούμενα κριτήρια εισόδου/ αποκλεισμού.....	60
Εικόνα 10. Προσέγγιση PICOTS (Population-Intervention-Comparison-Outcome-Setting).....	61
Εικόνα 11. Το προτεινόμενο πλαίσιο για τη δημιουργία ενός χάρτη συστάσεων.....	67
Εικόνα 12. Διάγραμμα ροής επιλέξιμων μελετών που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2000–2020 (PRISMA) .....	93

- Εικόνα 13. Συνολικός αριθμός δημοσιευμένων ΤΚΔ ανά κατηγορία κύριας έκβασης με την πάροδο του χρόνου (2000–2020).....94
- Εικόνα 14. Γεωγραφική κατανομή των ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας ανά χώρα. Η ταξινόμηση χρώματος από ανοιχτό μπλε έως βαθύ μωβ εμφανίζει σε αύξουσα σειρά τον συνολικό αριθμό ΤΚΔ που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε χώρα. Ορισμένες ΤΚΔ διεξήχθησαν σε επίπεδο πολλών χωρών (n=19).....95
- Εικόνα 15. Θερμικοί χάρτες των ΤΚΔ ανά κατηγορία κύριας έκβασης ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης. (α) Ποσοστό ΤΚΔ με εκβάσεις υγείας ασθενών ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P < 0.001$ ). (β) Ποσοστό ΤΚΔ με εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P=0.49$ ). Η ταξινόμηση χρώματος από κόκκινο (χαμηλότερη τιμή) σε πράσινο (υψηλότερη τιμή) είναι ανάλογη με το ποσοστό του αριθμού των ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στην υποομάδα.....104
- Εικόνα 16. Θερμικοί χάρτες των ΤΚΔ που συμπεριέλαβαν εκβάσεις υγείας ασθενών ως κύριες εκβάσεις ανά διάσταση ποιότητας φροντίδας υγείας και ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπο παρέμβασης. (α) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P < 0.001$ ). (β) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν την ασφάλεια ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P=0.09$ ). (γ) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν την προσωποκεντρικότητα ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P=0.79$ ). (δ) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν πολλαπλές διαστάσεις ποιότητας της φροντίδας υγείας ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P=0.31$ ). Η ταξινόμηση χρώματος από κόκκινο (χαμηλότερη τιμή) σε πράσινο (υψηλότερη



τιμή) είναι ανάλογη με το ποσοστό του αριθμού των ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στην υποομάδα.....106

Εικόνα 17. Ποσοστό ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν απαραίτητα δεδομένα για την απάντηση καθεμιάς από τις πέντε ερωτήσεις σχετικά με την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών (N, απόλυτος αριθμός μελετών). Ερ.1 «Διεξήχθη η ΤΚΔ σε παρόμοιο περιβάλλον ή χρονική περίοδο;», Ερ.2 «Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις επιτόπιες πραγματικότητες και τους περιορισμούς που ενδέχεται να αλλάξουν ουσιαστικά τη σκοπιμότητα και την αποδοχή μιας επιλογής που περιγράφεται στην ΤΚΔ;», Ερ.3 «Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ρυθμίσεις του συστήματος υγείας που μπορεί να υποδεικνύουν ότι μια επιλογή στην ΤΚΔ δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει με τον ίδιο τρόπο;», Ερ.4 «Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης που θα μπορούσαν να αποφέρουν διαφορετικά απόλυτα αποτελέσματα ακόμα κι αν η σχετική αποτελεσματικότητα ήταν η ίδια;», Ερ.5 «Ποιες πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις επιλογές, την υλοποίηση και την παρακολούθηση και αξιολόγηση;».....142



## Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1. Πώς η ΠΦΥ υποστηρίζει την επίτευξη του στόχου «Καθολική Κάλυψη Υγείας» .....	21
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του πεδίου της Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής....	27
Πίνακας 3. Εργαλεία και προσεγγίσεις αξιολόγησης επιμέρους πτυχών της καταλληλότητας πλαισίου.....	41
Πίνακας 4. Προτεινόμενα εργαλεία αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών (applicability checklists) .....	46
Πίνακας 5. Μέθοδοι συλλογής και αντιπαράβολής ερευνητικών τεκμηρίων.....	55
Πίνακας 6. Στοιχεία των προτεινόμενων ορισμών ενός χάρτη τεκμηρίων.....	56
Πίνακας 7. Σύγκριση μεθοδολογίας συστηματικών ανασκοπήσεων και χαρτών τεκμηρίων και ερευνητικών κενών.....	64
Πίνακας 8. Ερωτήσεις που καθοδηγούν την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων και συναφή δεδομένα για την απάντησή τους.....	70
Πίνακας 9. Ισχύς συμφωνίας με βάση την τιμή του συντελεστή κ.....	75
Πίνακας 10. Κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)...	84
Πίνακας 11. Αλγόριθμοι αναζήτησης ανά βάση δεδομένων.....	87
Πίνακας 12 Χαρακτηριστικά των 518 επιλέξιμων μελετών ανά κατηγορία κύριας έκβασης που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2000 - 2020.....	96
Πίνακας 13. Είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπος παρέμβασης ανά κατηγορία κύριας έκβασης σε 518 ΤΚΔ που πραγματοποιήθηκαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα κατά την περίοδο 2000 - 2020.....	98
Πίνακας 14. Είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπος παρέμβασης ανά διάσταση ποιότητας της φροντίδας υγείας (για 357 ΤΚΔ που αξιολογούν εκβάσεις υγείας των ασθενών ως κύρια έκβαση, οι οποίες δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2000–2020).....	101
Πίνακας 15. Πίνακας 15. Κατευθυντήριες οδηγίες STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) για τις συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies).....	117

Πίνακας 16. Τροποποιημένες ερωτήσεις σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων κάθε ΤΚΔ και τα δεδομένα που απαιτούνται για την απάντηση αυτών των ερωτημάτων. Βασισμένο στις ερωτήσεις που δομήθηκαν από τους Burford et al.....	124
Πίνακας 17. Χαρακτηριστικά των 104 ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας.....	129
Πίνακας 18. Αριθμός ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Ορισμένα στοιχεία ενδέχεται να αξιολογούνται σε περισσότερες από μία ερωτήσεις.....	133
Πίνακας 19. Πρόσβαση στο σύνολο των εξαγόμενων πληροφοριών (complete dataset).....	135
Πίνακας 20. Οι ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ανά είδος υγειονομικής φροντίδας.....	135
Πίνακας 21. Οι ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ανά τύπο παρέμβασης.....	137
Πίνακας 22. Οι ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ανά κατηγορία κύριας έκβασης.....	139

## Συντομογραφίες

### Συντομογραφίες στην ελληνική γλώσσα

ΓΟΙ	Γενικός/ Οικογενειακός Ιατρός
ΟΟΣΑ	Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΦ	Πρωτοβάθμια φροντίδα
ΠΦΥ	Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας
ΤΚΔ	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή

### Συντομογραφίες στην αγγλική γλώσσα

ACE	Agency for Care Effectiveness
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AHTAPol	The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials Statement
COVID-19	COrona Vlrus Disease 2019
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
EGM	Evidence and Gap Map
EGPRN	European General Practice Research Network
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HIQA	Health Information and Quality Authority
IoM	Institute of Medicine of the National Academies
IQR	Interquartile Range
JAMA	Journal of the American Medical Association
JBI	Joanna Briggs Institute
LBI	Ludwig Boltzmann Institut
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PC	Primary Care
PHC	Primary Health Care
PICOS	Population-Intervention-Comparator-Outcome-Setting
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
RCT	Randomised Controlled Trial
SBU	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
SDG3	2030 Agenda for Sustainable Development
SDGs	Sustainable Development Goals
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TIDieR	Template for Intervention Description and Replication
UHC	Universal Health Coverage
WHO	World Health Organization
WONCA	World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians

## Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Η έννοια της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) (Primary Health Care, PHC) ήρθε στο προσκήνιο και εισήχθη στη διεθνή βιβλιογραφία το 1978 με τη Διακήρυξη της Alma-Ata (Alma-Ata Declaration),<sup>1</sup> ένα σημαντικό ορόσημο του 20ου αιώνα στον τομέα της δημόσιας υγείας, η οποία προσδιόρισε την ΠΦΥ ως το κλειδί για την επίτευξη του στόχου «Υγεία για Όλους έως το 2000» που έθεσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO).<sup>2,3</sup>

Σύμφωνα με τη διακήρυξη της Alma-Ata η ΠΦΥ ορίζεται ως η βασική υγειονομική περίθαλψη που βασίζεται σε πρακτικές, επιστημονικά ορθές και κοινωνικά αποδεκτές μεθόδους και τεχνολογία, που είναι καθολικά προσβάσιμες σε άτομα και οικογένειες στην κοινότητα μέσω της πλήρους συμμετοχής τους και με κόστος που η κοινότητα και η χώρα μπορούν να αντέξουν οικονομικά να διατηρήσουν, σε κάθε στάδιο της ανάπτυξής τους, στο πνεύμα της αυτοδυναμίας και της αυτοδιάθεσης. Αποτελεί αναπόσπαστο μέρος τόσο του συστήματος υγείας της χώρας, του οποίου είναι η κεντρική λειτουργία και κύριος στόχος, όσο και της συνολικής κοινωνικής και οικονομικής ανάπτυξης της κοινότητας. Είναι το πρώτο επίπεδο επαφής των ατόμων, της οικογένειας και της κοινότητας με το εθνικό σύστημα υγείας που φέρνει την υγειονομική περίθαλψη όσο το δυνατόν πιο κοντά στον τόπο διαμονής και εργασίας των ανθρώπων και αποτελεί το πρώτο στοιχείο μιας συνεχούς διαδικασίας υγειονομικής περίθαλψης.<sup>1</sup>

Η Διακήρυξη της Alma-Ata επιβεβαιώνει σθεναρά ότι η υγεία, η οποία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας, και

όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας, είναι θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα και ότι η επίτευξη του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας είναι ένας σημαντικός παγκόσμιος κοινωνικός στόχος του οποίου η υλοποίηση απαιτεί τη δράση πολλών άλλων κοινωνικών και οικονομικών τομέων εκτός από τον τομέα της υγείας. Θέτει επίσης το ζήτημα της ισότητας στην υγεία (health equity), αναγνωρίζοντας πως η υφιστάμενη βαριά ανισότητα στην κατάσταση της υγείας των ανθρώπων, ιδιαίτερα μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών καθώς και εντός των χωρών, είναι πολιτικά, κοινωνικά και οικονομικά απαράδεκτη και, ως εκ τούτου, αποτελεί κοινό σημείο ενδιαφέροντος για όλες τις χώρες. Υποστηρίζει ακόμη ότι ο λαός έχει δικαίωμα και καθήκον να συμμετέχει ατομικά και συλλογικά στο σχεδιασμό και την υλοποίηση της υγειονομικής του φροντίδας.<sup>1,3,4</sup>

Ωστόσο, στο πέρασμα των χρόνων η έννοια της ΠΦΥ έχει επανειλημμένα ερμηνευτεί και επαναπροσδιοριστεί, οδηγώντας συχνά σε σύγχυση σχετικά με τον όρο και την πρακτική του. Σε ορισμένα πλαίσια, η ΠΦΥ μεταφράζεται ως παροχή περιπατητικής φροντίδας (ambulatory care) ή πρώτης επαφής υπηρεσιών προσωπικής φροντίδας υγείας (first-contact personal health care services). Σε άλλα πλαίσια, γίνεται κατανοητή ως το σύνολο των παρεμβάσεων προτεραιότητας στην υγεία για πληθυσμούς χαμηλού εισοδήματος (ονομάζεται επίσης επιλεκτική ΠΦΥ-selective PHC). Κάποιοι την αντιλαμβάνονται ως βασικό συστατικό της ανθρώπινης ανάπτυξης, με επίκεντρο τις οικονομικές, κοινωνικές και πολιτικές πτυχές, παρά απλώς παροχή υπηρεσιών υγείας. Σε κάθε περίπτωση, καθεμιά από αυτές τις ερμηνείες δεν είναι παρά μια απλοποίηση του ευρύτερου ορισμού όπως διατυπώθηκε στη Διακήρυξη της Alma-Ata και η εφαρμογή τους ενέχει τον



κίνδυνο να χαθούν τα οφέλη μιας ολοκληρωμένης προσέγγισης ΠΦΥ.<sup>5</sup> Για το λόγο αυτό, το 2018, 40 χρόνια μετά τη Διακήρυξη της Alma-Ata, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας φέρνει ξανά στο προσκήνιο την ανάγκη για μια ολοκληρωμένη ΠΦΥ με τη Διακήρυξη της Astana (Astana Declaration), προτείνοντας έναν σαφή και απλό ορισμό για να διευκολύνει τον συντονισμό των μελλοντικών προσπαθειών στην ΠΦΥ σε παγκόσμιο, εθνικό και τοπικό επίπεδο και να καθοδηγήσει την εφαρμογή τους.<sup>6</sup>

«Η ΠΦΥ είναι μια προσέγγιση για την υγεία ολόκληρης της κοινωνίας που στοχεύει στη διασφάλιση του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας και ευημερίας και της δίκαιης κατανομής τους εστιάζοντας στις ανάγκες και τις προτιμήσεις των ανθρώπων (ως άτομα, οικογένειες, και κοινότητες) όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά μήκος του συνεχούς από την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη ασθενειών έως τη θεραπεία, αποκατάσταση και ανακουφιστική φροντίδα και όσο το δυνατόν πιο κοντά στο καθημερινό περιβάλλον των ανθρώπων.»<sup>6</sup>

Σύμφωνα με τον νέο ορισμό, η ΠΦΥ περιλαμβάνει τρεις συνιστώσες, οι οποίες είναι αλληλένδετες και λειτουργούν συνεργιστικά, όπως αποτυπώνεται στην Εικόνα 1.<sup>5</sup>



Εικόνα 1. Οι συνιστώσες της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.<sup>5</sup>

1. Ικανοποίηση των αναγκών υγείας των ανθρώπων μέσω ολοκληρωμένων προαγωγικών, προστατευτικών, προληπτικών, θεραπευτικών παρεμβάσεων, παρεμβάσεων αποκατάστασης και ανακουφιστικής φροντίδας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, δίνοντας στρατηγική προτεραιότητα σε υπηρεσίες βασικής υγειονομικής περίθαλψης που απευθύνονται σε άτομα και οικογένειες μέσω της πρωτοβάθμιας φροντίδας (ΠΦ-primary care, PC) και στον πληθυσμό μέσω υπηρεσιών δημόσιας υγείας (public health functions) ως κεντρικά στοιχεία των ολοκληρωμένων υπηρεσιών υγείας (integrated health services).

2. Συστηματική προσέγγιση των ευρύτερων προσδιοριστών της υγείας (health determinants), συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικών, οικονομικών

και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και μεμονωμένων χαρακτηριστικών και της συμπεριφοράς, μέσω τεκμηριωμένων πολιτικών υγείας και δράσεων σε όλους τους τομείς (multisectoral policy and action).

3. Ενδυνάμωση ατόμων, οικογενειών και κοινοτήτων για βελτιστοποίηση της υγείας τους, ως υποστηρικτές των πολιτικών που προάγουν και προστατεύουν την υγεία και την ευημερία, ως συμμετοχοί στην ανάπτυξη υπηρεσιών υγείας και κοινωνικών υπηρεσιών, και ως αυτο-φροντιστές (self-cares) και φροντιστές (caregivers).

Καθίσταται λοιπόν εμφανές πως η ΠΦΥ έχει τις ρίζες της στη δέσμευση για κοινωνική δικαιοσύνη, ισότητα, αλληλεγγύη και συμμετοχή. Βασίζεται στην αναγνώριση ότι η απόλαυση του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας είναι ένα από τα θεμελιώδη δικαιώματα κάθε ανθρώπου χωρίς διάκριση.<sup>1,4-6</sup> Στο πλαίσιο αυτό, επανέρχεται στο προσκήνιο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, σε μια προσπάθεια επίτευξης του στόχου του «Υγεία για Όλους» που επαναδιατυπώνεται ως «Καθολική Κάλυψη Υγείας» (Universal Health Coverage, UHC), αλλά και της νέας ατζέντας Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης (Sustainable Development Goals, SDGs) έως το 2030, γνωστή ως «2030 Agenda for Sustainable Development» ή εν συντομία «SDG3».<sup>7</sup> Στην Εικόνα 2 αποτυπώνεται η σύνδεση μεταξύ των ανωτέρω στόχων και η δυνατότητα συμβολής της ΠΦΥ στην επίτευξη τους, καθώς οι πολυτομεακές πολιτικές και δράσεις, βασικό στοιχείο της ΠΦΥ, συνάδουν με το ολοκληρωμένο όραμα των Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης, γεγονός που υποδεικνύει τη δυνατότητα οι προσπάθειες που σχετίζονται με την ΠΦΥ να επιφέρουν αποτελέσματα και να

ενισχύσουν επίσης μια σειρά άλλων κλάδων.<sup>5,7</sup> Ως εκ τούτου, η ΠΦΥ δύναται να συμβάλει στην επίτευξη σειράς στόχων εκτός του SDG3, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη φτώχεια, την πείνα, την εκπαίδευση, την ισότητα των φύλων, το καθαρό νερό και την αποχέτευση, την εργασία και την οικονομική ανάπτυξη, τη μείωση της ανισότητας και τη δράση για το κλίμα.



Εικόνα 2. Σύνδεση μεταξύ ΠΦΥ, Καθολικής Κάλυψης Υγείας και Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης.<sup>5</sup>

Επί του παρόντος, ένας από τους κύριους τομείς εστίασης της παγκόσμιας κοινότητας είναι η επίτευξη του στόχου «Καθολική Κάλυψη Υγείας» και η ΠΦΥ είναι απαραίτητη βάση για αυτές τις προσπάθειες. Ο στόχος «Καθολική Κάλυψη Υγείας» έχει πολλές διαστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της

βελτίωσης της οικονομικής προστασίας (με τη μείωση των δαπανών των νοικοκυριών για την υγεία) και αύξηση της πρόσβασης σε ποιοτικές υπηρεσίες, φάρμακα και εμβόλια. Η προσέγγιση όλων των ανθρώπων, συμπεριλαμβανομένων των πιο μειονεκτούντων, είναι βασικό στοιχείο του στόχου «Καθολική Κάλυψη Υγείας» και η συμβολή της ΠΦΥ κρίνεται κρίσιμη για την ορθή και ολοκληρωμένη προσέγγιση κάθε πτυχής του στόχου, όπως αποτυπώνεται στον Πίνακα 1.<sup>5</sup>

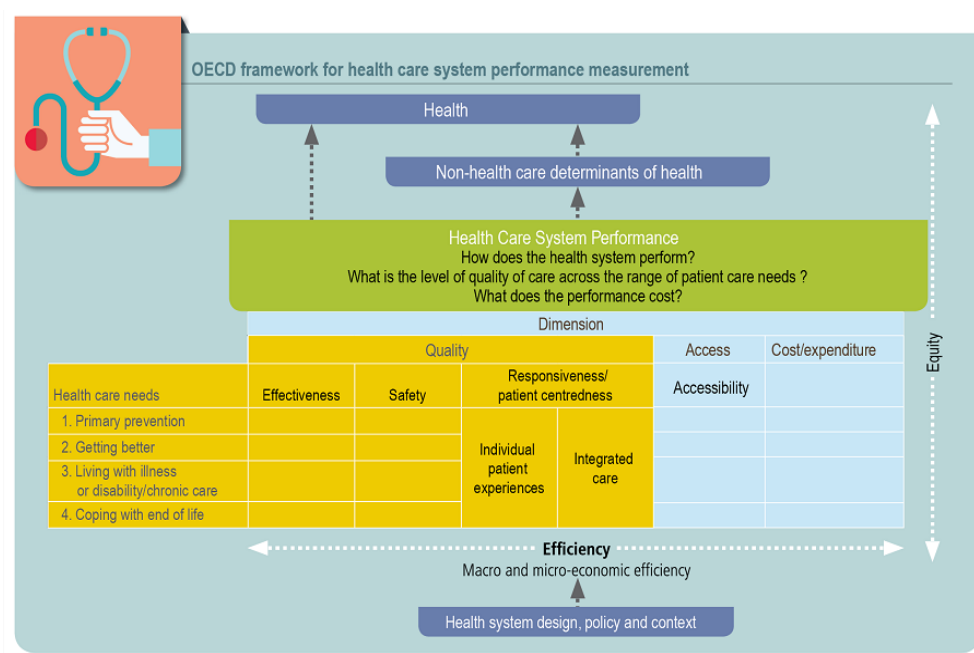
Πίνακας 1. Πώς η ΠΦΥ υποστηρίζει την επίτευξη του στόχου «Καθολική Κάλυψη Υγείας»

Πώς οι συνιστώσες της ΠΦΥ ενεργοποιούν την «Καθολική Κάλυψη Υγείας»				
Συνιστώσες της ΠΦΥ		Οικονομική προστασία/ μείωση των δαπανών του νοικοκυριού για την υγεία	Ποιοτικές υπηρεσίες, φάρμακα και εμβόλια	Δίκαιη πρόσβαση
	<b>Πρωτοβάθμια φροντίδα και Βασικές λειτουργίες δημόσιας υγείας</b>	Οι υπηρεσίες σε επίπεδο πληθυσμού προλαμβάνουν την ασθένεια και προάγουν την ευημερία ► μειωμένη ατομική φροντίδα ► μειωμένες δαπάνες  Οι δαπάνες στην πρωτοβάθμια φροντίδα έχουν αποδειχθεί οικονομικά αποδοτικότερες σε σύγκριση με την παροχή των ίδιων υπηρεσιών μέσω της φροντίδας παραπομπής (referral care)	Συστήματα υγείας που βασίζονται σε υψηλής απόδοσης πρωτοβάθμια περύθαψη που είναι πρώτης επαφής, συνεχής, ολοκληρωμένη, συντονισμένη και ανθρωποκεντρική, έχουν βελτιωμένες εκβάσεις υγείας	Η έμφαση της ΠΦΥ στις υπηρεσίες που βασίζονται στην κοινότητα είναι ένας σημαντικός τρόπος για να διασφαλιστεί η πρόσβαση, ακόμη και σε αγροτικούς, απομακρυσμένους και μειονεκτούντες πληθυσμούς.
	<b>Πολυτομεακή πολιτική και δράση</b>	Η αντιμετώπιση των υποκείμενων καθοριστικών παραγόντων αποτρέπει την κακή υγεία και προάγει την ευημερία ► μειωμένη ατομική φροντίδα ► μειωμένες δαπάνες	Μειώνει το φορτίο νοσηρότητας στον πληθυσμό, απελευθερώνοντας έτσι πόρους για τη βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας της παροχής φροντίδας υγείας	Η αντιμετώπιση των υποκείμενων καθοριστικών παραγόντων μπορεί να αυξήσει την κατάλληλη πρόσβαση στις υπηρεσίες με τη μείωση των εμποδίων πρόσβασης (π.χ., περιβαλλοντικά, εκπαιδευτικά).
	<b>Ενδυναμωμένοι άνθρωποι και κοινότητες</b>	Συνηγορία για την επέκταση της οικονομικής προστασίας:	Συνηγορία για επέκταση της πρόσβασης:	Συνηγορία για να μην αφήνουμε κανέναν πίσω:

		η συμμετοχή στο σχεδιασμό των συστημάτων χρηματοδότησης βελτιώνει την αποδοχή και αυξάνει τη χρήση, που είναι κρίσιμο για την κλιμάκωση των παρεμβάσεων	συμμετοχή ως συν-δημιουργοί των υπηρεσιών ► αυξημένη πολιτισμική ευαισθησία και ικανοποίηση των ασθενών ► καταλληλότερη χρήση και βελτιωμένη εγγραματοσύνη στην υγεία  καλύτερα αποτελέσματα  βελτιωμένη ικανότητα αυτοφροντίδας	ρόλος άτυπου φροντιστή
--	--	---	---	------------------------

Η ΠΦΥ αντιμετωπίζει τους ευρύτερους καθοριστικούς παράγοντες της υγείας και εστιάζει στις περιεκτικές και αλληλένδετες πτυχές της σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής υγείας και ευεξίας. Παρέχει φροντίδα ολόκληρου του ατόμου για τις ανάγκες υγείας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, όχι μόνο για ένα σύνολο συγκεκριμένων ασθενειών. Η ΠΦΥ διασφαλίζει ότι οι άνθρωποι λαμβάνουν ποιοτική ολοκληρωμένη φροντίδα - που κυμαίνεται από την προαγωγή υγείας και την πρόληψη έως τη θεραπεία, την αποκατάσταση και την ανακουφιστική φροντίδα - όσο το δυνατόν πιο κοντά στο καθημερινό περιβάλλον των ανθρώπων. Περιλαμβάνει λοιπόν όλα τα είδη υγειονομικής φροντίδας, όπως περιγράφονται στο πλαίσιο ποιότητας για την φροντίδα υγείας (Health Care Quality Framework) του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ- Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)- προληπτική φροντίδα (staying healthy), οξεία/επείγουσα φροντίδα (getting better), χρόνια φροντίδα (living with illness or disability), ανακουφιστική φροντίδα (coping with end of life). Επιπρόσθετα, οφείλει να στοχεύει στην επίτευξη και των τριών διαστάσεων ποιότητας των

παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας (quality of care dimensions), ήτοι αποτελεσματικότητα (effectiveness), ασφάλεια (safety) και προσωποκεντρικότητα (patient-centeredness).<sup>8</sup> (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Πλαίσιο ποιότητας για την φροντίδα υγείας (Health Care Quality Framework).<sup>8</sup>

## Πρωτοβάθμια φροντίδα

Η πρωτοβάθμια φροντίδα (primary care, PC), θεμελιώδης για την ιατρική πρακτική, αποτελεί υποσύνολο της ΠΦΥ και περιλαμβάνει την παροχή υπηρεσιών υγείας σε ατομικό επίπεδο (individual patient care). Ενώ, η ευρύτερη ΠΦΥ περιλαμβάνει πέραν της πρωτοβάθμιας φροντίδας και υπηρεσίες δημόσιας υγείας σε επίπεδο πληθυσμού (population-level public health-type services).<sup>9-11</sup>

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η πρωτοβάθμια φροντίδα αποτελεί πολλά περισσότερα από απλά ένα επίπεδο φροντίδας υγείας ή τη διατήρηση πύλης (gate-keeping) του συστήματος υγείας. Κατέχει κομβικό ρόλο στις διεργασίες και την ολοκληρωμένη λειτουργία του εκάστοτε συστήματος υγείας. Είναι φροντίδα πρώτης επαφής (first-contact), προσβάσιμη, συνεχής, ολοκληρωμένη και συντονισμένη.<sup>12,13</sup> Η φροντίδα πρώτης επαφής είναι προσβάσιμη τη στιγμή της ανάγκης. Η συνεχής φροντίδα επικεντρώνεται στη μακροπρόθεσμη υγεία ενός ατόμου και όχι στη σύντομη διάρκεια της νόσου. Η ολοκληρωμένη φροντίδα υγείας είναι μια σειρά υπηρεσιών κατάλληλων για τα συχνότερα νοσήματα στον αντίστοιχο πληθυσμό και ο συντονισμός είναι ο ρόλος με τον οποίο ενεργεί η πρωτοβάθμια φροντίδα για να συντονίσει άλλους ειδικούς που μπορεί να χρειαστεί ο ασθενής.<sup>13</sup> Παρέχει συνεχή, προσωποκεντρική φροντίδα, βασισμένη στην αναπτυχθείσα σχέση ιατρού – ασθενή, που λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες και τις προτιμήσεις των ατόμων, των οικογενειών και των κοινοτήτων. Χωρίς πρόσβαση σε υψηλής ποιότητας πρωτοβάθμια φροντίδα, ήσσονα προβλήματα υγείας μπορεί να εξελιχθούν σε χρόνιες ασθένειες, η διαχείριση χρόνιων ασθενειών γίνεται δύσκολη και ασυντόνιστη, οι επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών αυξάνονται, οι παρεμβάσεις προληπτικής φροντίδας υπολείπονται και οι δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη εκτινάσσονται σε μη βιώσιμα επίπεδα.<sup>14,15</sup> Εν ολίγοις, η πρωτοβάθμια φροντίδα είναι το θεμέλιο του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης και ενσωματώνει τα ιδανικά και τα χαρακτηριστικά της εύκολης πρόσβασης, της ισότητας στο θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα της υγείας, και της συνεχούς, ολοκληρωμένης παροχής φροντίδας στο συνεχές μεταξύ πρόληψης, διάγνωσης νόσου, θεραπείας, φροντίδας χρόνιων νοσημάτων,



ανακουφιστικής φροντίδας και φροντίδας τελικού σταδίου, σε μια διαρκή συνεργασία με τους ασθενείς, όπως αποτυπώνεται στη Διακήρυξη της Alma-Ata και της Astana.<sup>1,6</sup>



## Γενική/ Οικογενειακή Ιατρική

Η Γενική/ Οικογενειακή Ιατρική (General practice/family medicine) είναι ένας ακαδημαϊκός και επιστημονικός κλάδος, με δικό του εκπαιδευτικό περιεχόμενο, ερευνητική ατζέντα, βάση τεκμηρίων (evidence base) και κλινική δραστηριότητα, καθώς επίσης και κλινική ιατρική ειδικότητα (Γενικός/ Οικογενειακός Ιατρός, ΓΟΙ) προσανατολισμένη στην πρωτοβάθμια φροντίδα.<sup>16</sup>

Στον Πίνακα 2 περιγράφονται τα 12 βασικά χαρακτηριστικά του πεδίου της Γενικής/Οικογενειακής Ιατρικής, όπως αποτυπώνονται στον Ευρωπαϊκό ορισμό της WONCA Europe.<sup>16</sup>

*Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του πεδίου της Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής*

<b>Βασικά χαρακτηριστικά ΓΟΙ</b>	
<b>α)</b>	Είναι συνήθως το σημείο πρώτης ιατρικής επαφής εντός του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, παρέχοντας ανοιχτή και απεριόριστη πρόσβαση στους χρήστες του, που ασχολείται με όλα τα προβλήματα υγείας ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο ή οποιοδήποτε άλλο χαρακτηριστικό του ατόμου.
<b>β)</b>	Κάνει αποτελεσματική χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης μέσω του συντονισμού της φροντίδας, τη συνεργασία με άλλους επαγγελματίες στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας φροντίδας και με το συντονισμό της φροντίδας, αναλαμβάνοντας συνηγορητικό ρόλο (advocacy role) για τον ασθενή όταν χρειαστεί.
<b>γ)</b>	Αναπτύσσει μια προσωποκεντρική προσέγγιση (person-centered), προσανατολισμένη στο άτομο, την οικογένεια του και την κοινότητα..
<b>δ)</b>	Πρωωθεί την ενδυνάμωση των ασθενών.
<b>ε)</b>	Έχει μια μοναδική διαδικασία διαβούλευσης, η οποία εγκαθιστά μια διαπροσωπική σχέση ιατρού-ασθενούς στο πέρασμα του χρόνου, μέσω της αποτελεσματικής επικοινωνίας μεταξύ ιατρού και ασθενή.

<b>στ)</b>	Είναι υπεύθυνη για την παροχή διαχρονικής συνέχειας στην περίθαλψη όπως αυτή καθορίζεται από τις ανάγκες του ασθενούς.
<b>ζ)</b>	Έχει μια συγκεκριμένη διαδικασία λήψης αποφάσεων που καθορίζεται από τον επιπολασμό και την επίπτωση της ασθένειας στην κοινότητα.
<b>η)</b>	Αντιμετωπίζει ταυτόχρονα οξεία και χρόνια προβλήματα υγείας.
<b>θ)</b>	Διαχειρίζεται την ασθένεια που εμφανίζεται με αδιαφοροποίητο τρόπο σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης της, η οποία μπορεί να απαιτήσει επείγουσα παρέμβαση.
<b>ι)</b>	Προάγει την υγεία και την ευημερία με κατάλληλες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις.
<b>ια)</b>	Έχει συγκεκριμένη ευθύνη για την υγεία της κοινότητας.
<b>ιβ)</b>	Ασχολείται με προβλήματα υγείας σε κάθε διάσταση, σωματική, ψυχολογική, κοινωνική, πολιτισμική, υπαρξιακή.

## Η Ειδικότητα Γενικής Ιατρικής / Οικογενειακής Ιατρικής

Οι Γενικοί/ Οικογενειακοί Ιατροί (ΓΟΙ) είναι ειδικευμένοι ιατροί που έχουν εκπαιδευτεί στις αρχές της Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής. Είναι προσωπικοί ιατροί, πρωτίστως υπεύθυνοι για την παροχή ολοκληρωμένης και συνεχούς φροντίδας σε κάθε άτομο που αναζητά ιατρική περίθαλψη ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και ασθένειας. Φροντίζουν τα άτομα στο πλαίσιο της οικογένειάς τους, της κοινότητάς τους και του πολιτισμικού τους πλαισίου, σεβόμενοι πάντα την αυτονομία των ασθενών τους. Αναγνωρίζουν επίσης πως έχουν επαγγελματική ευθύνη απέναντι στην κοινότητά τους. Λαμβάνουν υπόψη και ενσωματώνουν στον καθορισμό του θεραπευτικού πλάνου για τον κάθε ασθενή, τους συνυπάρχοντες σωματικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, πολιτισμικούς και υπαρξιακούς παράγοντες, αξιοποιώντας τη γνώση και την εμπιστοσύνη που δημιουργείται από τις επαναλαμβανόμενες επαφές στην πορεία του χρόνου και

την εγκατεστημένη θεραπευτική σχέση ιατρού-ασθενή. Οι ΓΟΙ ασκούν το ιατρικό επάγγελμα προσανατολισμένοι στην προαγωγή της υγείας, την πρόληψη ασθενειών και την παροχή θεραπείας, χρόνιας ή ανακουφιστικής φροντίδας, καθώς επίσης στην προώθηση της ενδυνάμωσης των ασθενών και της αυτοδιαχείρισης. Αυτό γίνεται είτε απευθείας με τις υπηρεσίες που παρέχουν οι ίδιοι, είτε με τη συνδρομή των υπηρεσιών άλλων επαγγελματιών υγείας ανάλογα με τις ανάγκες υγείας και τους διαθέσιμους πόρους εντός της κοινότητας που υπηρετούν, βοηθώντας τους ασθενείς όπου χρειάζεται στην πρόσβαση σε αυτές τις υπηρεσίες (patient navigation) και συντονίζοντας το σύνολο της φροντίδας υγείας για κάθε ασθενή. Ακόμη, επιφορτίζονται με την ευθύνη για την ανάπτυξη και διατήρηση των δεξιοτήτων, της προσωπικής ισορροπίας και των αξιών τους ως βάση για την αποτελεσματική και ασφαλή φροντίδα των ασθενών. Όπως και άλλοι επαγγελματίες υγείας, οφείλουν συνεχή παρακολούθηση, διατήρηση και εάν χρειάζεται, βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών και της οργάνωσης της δομής που εργάζονται, καθώς επίσης διασφάλιση της ασφάλειας (patient safety) και της ικανοποίησης των ασθενών (patient satisfaction) από την παρεχόμενη φροντίδα.<sup>16</sup>

Τα δώδεκα βασικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν την Γενική/Οικογενειακή Ιατρική αποτελούν και τις βασικές δεξιότητες που πρέπει να κατέχει κάθε ΓΟΙ. Λόγω της υφιστάμενης αλληλεπίδρασης μεταξύ τους, μπορούν να ομαδοποιηθούν σε έξι πυρήνες βασικών δεξιοτήτων\*:

1. Διαχείριση πρωτοβάθμιας φροντίδας (α, β)
2. Προσωποκεντρική φροντίδα (γ,δ,ε,στ)
3. Ειδικές δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων (ζ,η)

4. Ολοκληρωμένη προσέγγιση (θ,ι)
5. Κοινωνικός προσανατολισμός (ια)
6. Ολιστική προσέγγιση (ιβ)

Ιδιαίτερα σε σχέση με τις δεξιότητες 1. και 3., η βελτίωση της ποιότητας πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ως θεμελιώδης δεξιότητα.

*Ή στην παρένθεση δίπλα σε κάθε πυρήνα, αναγράφονται με ελληνική (αλφαβητική) αρίθμηση τα βασικά χαρακτηριστικά της Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής που καλύπτονται. (βλ. επίσης Πίνακα 2)*

Κάθε πυρήνας περιλαμβάνει ένα σύνολο απαραίτητων δεξιοτήτων στις οποίες εκπαιδεύεται κάθε ΓΟΙ και τις οποίες οφείλει να κατακτήσει και να τελειοποιήσει.<sup>16</sup>

Πιο συγκεκριμένα:

#### 1. Διαχείριση πρωτοβάθμιας φροντίδας (α, β)

Περιλαμβάνονται οι κάτωθι δεξιότητες:

- διαχείριση της πρώτης επαφής με ασθενείς, για την αντιμετώπιση μη επιλεγμένων προβλημάτων,
- κάλυψη όλου του φάσματος των προβλημάτων υγείας,
- συντονισμός της φροντίδας υγείας με άλλους επαγγελματίες της πρωτοβάθμιας φροντίδας και με άλλους ειδικούς (δευτεροβάθμια/ τριτοβάθμια περίθαλψη),
- παροχή αποτελεσματικής και κατάλληλης φροντίδας υγείας, με ορθή και συνετή χρήση των υπηρεσιών υγείας,

- παρακολούθηση, συνεχής αξιολόγηση και βελτίωση της ποιότητας και της ασφάλειας της παρεχόμενης περίθαλψης,
- διάθεση στον ασθενή των πλέον κατάλληλων και ενδεδειγμένων υπηρεσιών υγείας εντός του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης,
- να ενεργεί ως συνήγορος (advocate) για τον ασθενή.

## 2. Προσωποκεντρική φροντίδα (γ,δ,ε,στ)

Περιλαμβάνονται οι κάτωθι δεξιότητες:

- υιοθέτηση προσωποκεντρικής προσέγγισης στην αντιμετώπιση ασθενών και προβλημάτων υγείας λαμβάνοντας υπόψη το πλαίσιο των ιδιοσυγκρασιακών, κοινωνικών, πολιτισμικών και λοιπών ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του κάθε ασθενή,
- ανάπτυξη και εφαρμογή του πλαισίου διαβούλευσης της γενικής ιατρικής με στόχο την επιτυχή δημιουργία αποτελεσματικής θεραπευτικής σχέσης ιατρού-ασθενούς, με σεβασμό στην αυτονομία του ασθενούς,
- να επικοινωνεί, να θέτει προτεραιότητες και να ενεργεί σε συνεργασία,
- προώθηση της ενδυνάμωσης των ασθενών,
- παροχή διαχρονικής συνέχειας της περίθαλψης όπως καθορίζεται από τις ανάγκες του ασθενούς σχετικά με τη συνεχή και συντονισμένη διαχείριση της φροντίδας.

## 3. Ειδικές δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων (ζ,η)

Περιλαμβάνονται οι κάτωθι δεξιότητες:

- να λαμβάνει υπόψη και να συσχετίζει τον επιπολασμό και την επίπτωση κάθε ασθένειας στην κοινότητα που εξυπηρετεί στη διαδικασία λήψης των κλινικών του αποφάσεων,
- προσεκτική και λεπτομερής λήψη ιατρικού ιστορικού, φυσική εξέταση και κλινικοεργαστηριακός έλεγχος με στόχο την κατάρτιση και εφαρμογή του κατάλληλου πλάνου διαχείρισης, πάντοτε σε συνεργασία με τον ασθενή,
- υιοθέτηση κατάλληλων αρχών εργασίας, π.χ. σταδιακή διερεύνηση, χρησιμοποιώντας το χρόνο ως εργαλείο και να ανέχεται την αβεβαιότητα,
- να επεμβαίνει επειγόντως όταν είναι απαραίτητο,
- διαχείριση προβλημάτων υγείας που μπορεί να εμφανιστούν νωρίς και με αδιαφοροποίητο τρόπο,
- αποτελεσματική και αποδοτική χρήση των διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.

#### 4. Ολοκληρωμένη προσέγγιση (θ,ι)

Περιλαμβάνονται οι κάτωθι δεξιότητες:

- ταυτόχρονη διαχείριση πολλαπλών ενοχλημάτων και παθολογιών, οξέων αλλά και χρόνιων προβλημάτων υγείας,
- προαγωγή της υγείας και της ευημερίας εφαρμόζοντας κατάλληλες και αποδοτικές προληπτικές παρεμβάσεις,
- διαχείριση και συντονισμός εν παραλλήλω πρόληψης, θεραπείας, χρόνιας φροντίδας, ανακουφιστικής φροντίδας και φροντίδας αποκατάστασης.

#### 5. Κοινωνικός προσανατολισμός (ια)

Περιλαμβάνει τη δεξιότητα:



-να συμβιβάσει τις ανάγκες υγείας των μεμονωμένων ασθενών και τις ανάγκες υγείας της κοινότητας στην οποία διαβιούν, σε ισορροπία με τους διαθέσιμους πόρους.

#### 6. Ολιστική προσέγγιση (ΙΒ)

Περιλαμβάνει τη δεξιότητα:

- να χρησιμοποιεί ένα βιο-ψυχο-κοινωνικό μοντέλο λαμβάνοντας υπόψη τις υφιστάμενες πολιτισμικές και υπαρξιακές διαστάσεις.

Κατά την εφαρμογή των ως ανωτέρω περιγραφέντων στη διδασκαλία, τη μάθηση και την κλινική πρακτική της Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη τρία βασικά πρόσθετα χαρακτηριστικά εφαρμογής.<sup>16</sup>

#### Βασικές πτυχές του πλαισίου (Contextual aspects)

Απαιτείται κατανόηση του πλαισίου των ίδιων των ιατρών και του περιβάλλοντος στο οποίο εργάζονται, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών εργασίας, της κοινότητας, του πολιτισμικού υποβάθρου, των οικονομικών και κανονιστικών πλαισίων (regulatory frameworks) που ισχύουν. Πιο συγκεκριμένα:

- Κατανόηση του αντίκτυπου της τοπικής κοινότητας, συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων, της γεωγραφίας και του πολιτισμού, στον χώρο εργασίας και στη φροντίδα των ασθενών.

- Επίγνωση του αντίκτυπου του συνολικού φόρτου εργασίας στη φροντίδα που παρέχεται στον ασθενή και τις διαθέσιμες εγκαταστάσεις (π.χ. προσωπικό, εξοπλισμός) για την παροχή αυτής της φροντίδας.

- Κατανόηση των οικονομικών και νομικών πλαισίων που καθορίζουν την παρεχόμενη υγειονομική περίθαλψη.

- Κατανόηση του αντίκτυπου της προσωπικής στέγασης και του περιβάλλοντος εργασίας του ιατρού στη φροντίδα υγείας που παρέχει.

#### Θέματα στάσης και συμπεριφοράς (Attitudinal aspects)

Απαιτείται να ληφθεί υπόψη η στάση και συμπεριφορά του ΓΟΙ, με γνώμονα τις επαγγελματικές ικανότητες, τις αξίες, τα συναισθήματα και τις ηθικές αρχές του. Πιο συγκεκριμένα:

- Έχοντας επίγνωση των προσωπικών δυνατοτήτων και αξιών του ιατρού, προσδιορίζονται και αναγνωρίζονται οι ηθικές πτυχές στην κλινική πρακτική του (πρόληψη/ διαγνωστικές διαδικασίες/ θεραπευτικές παρεμβάσεις/ παράγοντες που επηρεάζουν τον τρόπο ζωής).

- Επίγνωση του εαυτού: η κατανόηση των στάσεων και των συναισθημάτων του ατόμου είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες για το πώς εξασκεί κανείς την ιατρική.

- Δικαιολόγηση και αποσαφήνιση της προσωπικής δεοντολογίας.

- Έχοντας επίγνωση της αμοιβαίας αλληλεπίδρασης μεταξύ εργασίας και ιδιωτικής ζωής και επιδίωξη για μια αρμονική ισορροπία μεταξύ τους.

### Επιστημονικές πτυχές (Scientific aspects)

Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη το επιστημονικό πλαίσιο και η κριτική δεινότητα του ΓΟΙ, με την υιοθέτηση μιας κριτικής προσέγγισης, η οποία βασίζεται σε ερευνητικά τεκμήρια, κατά την άσκηση της κλινικής πρακτικής και διατήρηση αυτής μέσω της συνεχούς μάθησης και της βελτίωσης της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών. Πιο συγκεκριμένα:

- Εξοικείωση με τις γενικές αρχές, τις μεθόδους, τις έννοιες της επιστημονικής έρευνας, και τα θεμελιώδη στοιχεία της στατιστικής (επίπτωση, επιπολασμός, προγνωστική αξία κ.λπ.).

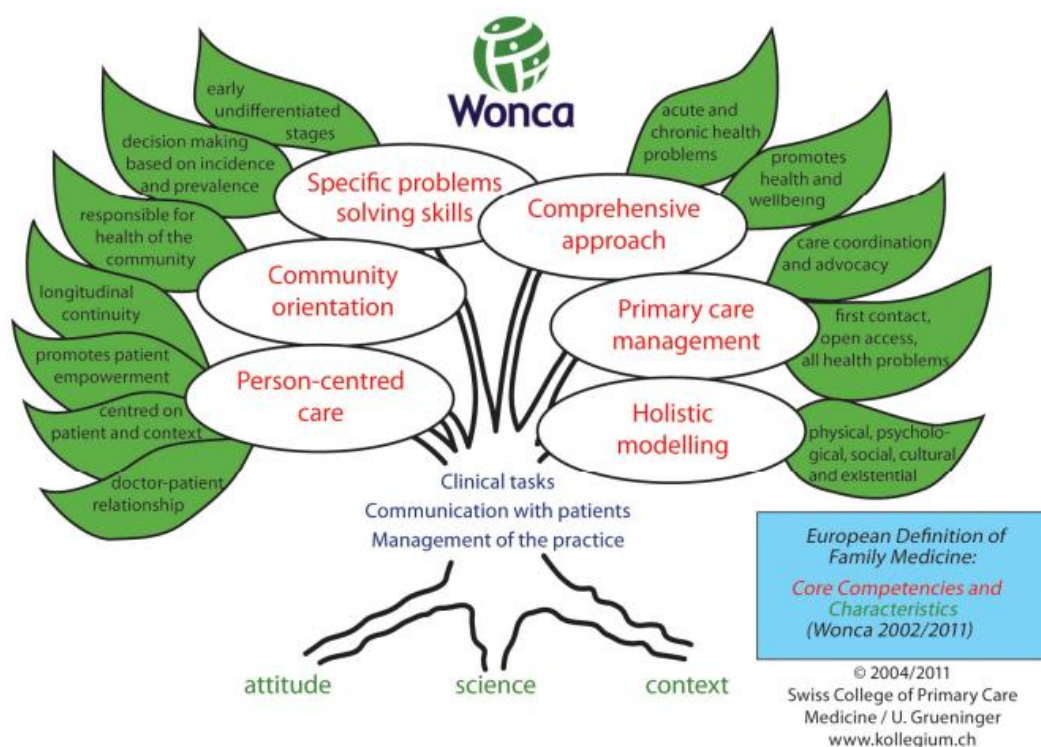
- Ενδελεχής γνώση του επιστημονικού υποβάθρου της παθολογίας, των συμπτωμάτων και της διάγνωσης, της θεραπείας και της πρόγνωσης, της επιδημιολογίας, της θεωρίας αποφάσεων, των θεωριών σχηματισμού υποθέσεων και επίλυσης προβλημάτων, καθώς και της προληπτικής ιατρικής.

- Να είναι σε θέση να έχει πρόσβαση, να διαβάζει και να αξιολογεί κριτικά την ιατρική βιβλιογραφία.

- Ανάπτυξη και διατήρηση δια βίου μάθησης και βελτίωσης της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των βασικών δεξιοτήτων που οφείλουν να κατακτήσουν οι ΓΟΙ (έξι βασικοί πυρήνες δεξιοτήτων) και των τριών βασικών χαρακτηριστικών εφαρμογής όπως περιγράφονται ανωτέρω, αναπαρίσταται στο Δέντρο της WONCA (WONCA tree).<sup>16</sup> (Εικόνα 4) Δημιουργήθηκε από το Ελβετικό Κολλέγιο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας (αναθεωρήθηκε το 2011) και καταδεικνύει αυτή τη σχέση, απεικονίζοντας το πλαίσιο, τη συμπεριφορά και την επιστημονική προσέγγιση ως ρίζες του δέντρου, την κλινική πρακτική, την

επικοινωνία με τους ασθενείς και τη διαχείριση του ιατρού ως κορμό, τους εξιπυρήνες δεξιοτήτων ως κλαδιά και τις επιμέρους δεξιότητες ως ανθισμένα φύλλα σε κάθε κλαδί. Καταδεικνύεται και υπογραμμίζεται λοιπόν γλαφυρά η πολυπλοκότητα της ειδικότητας της Γενικής/ Οικογενειακής Ιατρικής. Αξίζει να σημειωθεί εδώ, πως είναι αυτή η πολύπλοκη αλληλεπίδραση που θα πρέπει να καθοδηγεί και να αντικατοπτρίζεται στην ανάπτυξη σχετικής ατζέντας για τη διδασκαλία, την έρευνα και τη βελτίωση της ποιότητας (quality improvement) (EGPRN Research Agenda for Primary Health Care/General Practice in Europe).<sup>16,17</sup>



Εικόνα 4. Δέντρο της WONCA (WONCA tree).<sup>16</sup>

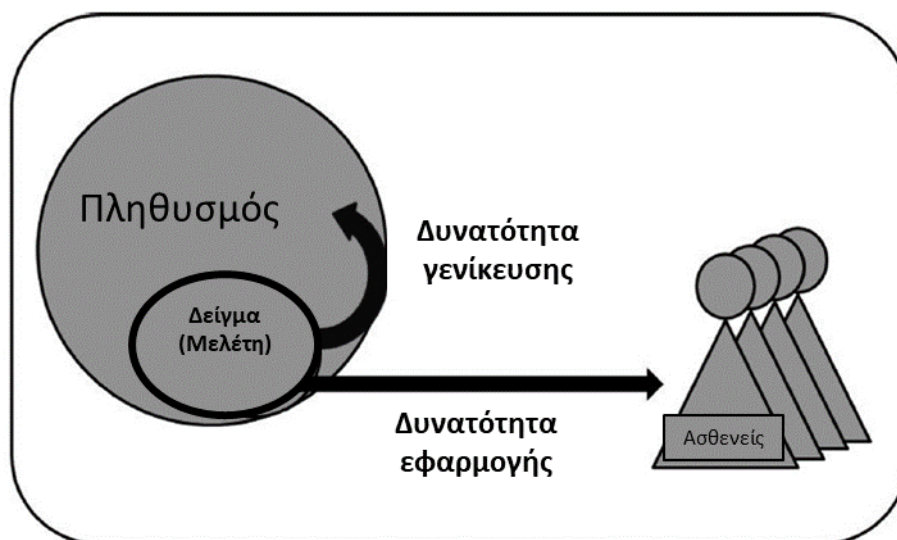
## **Δυνατότητα χρήσης και εφαρμογής ευρημάτων των μελετών**

Προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη τα ευρήματα των μελετών, είτε προέρχονται από πρωτογενείς μελέτες (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ΤΚΔ) ή από συνθέσεις μελετών (συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις), χρειάζεται να πληρούν μια σειρά προϋποθέσεων. Απαιτείται να είναι ακριβή και αξιόπιστα και να μπορούν να γενικευθούν, να μεταφερθούν και να εφαρμοστούν στον ασθενή ή τον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει, καθώς επίσης στο δεδομένο περιβάλλον/ πλαίσιο υγειονομικής περίθαλψης που μας ενδιαφέρει.

Ο όρος «εσωτερική εγκυρότητα» περιγράφει τον βαθμό στον οποίο μια μελέτη καθιερώνει μια αξιόπιστη σχέση αίτιου-αποτελέσματος μεταξύ μιας παρέμβασης και ενός αποτελέσματος, η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί από άλλους παράγοντες.<sup>18</sup> Αποτυπώνει εν ολίγοις την ακρίβεια και την αξιοπιστία των συμπερασμάτων της μελέτης. Η εσωτερική εγκυρότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις διαδικασίες μιας μελέτης και από το πόσο αυστηρά αυτή εκτελείται. Εξετάζει εάν ο τρόπος με τον οποίο σχεδιάστηκε, διεξήχθη και αναλύθηκε, επιτρέπει αξιόπιστες απαντήσεις στα ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης. Για παράδειγμα, η ακατάλληλη τυχαιοποίηση, η ακούσια αποτυφλοποίηση (unblinding) ασθενών ή αξιολογητών, η υπερβολική χρήση φαρμάκων διάσωσης και η έλλειψη δεδομένων μπορούν να υπονομεύσουν την πιστότητα (fidelity) των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων μιας ΤΚΔ και να θέσουν σε κίνδυνο την εσωτερική εγκυρότητα της.<sup>18,19</sup>

Ωστόσο, για να είναι κλινικά χρήσιμο, το αποτέλεσμα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής (ΤΚΔ) ή μιας συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να μπορεί να αναπαραχθεί, όταν εφαρμόζεται σε άλλα περιβάλλοντα ή πληθυσμούς.<sup>20</sup> Υπάρχει μια ποικιλία όρων στη βιβλιογραφία που περιγράφουν τη δυνατότητα εφαρμογής ευρημάτων και παρόμοιες έννοιες, όπως π.χ., η «δυνατότητα γενίκευσης» (generalizability), η «δυνατότητα εφαρμογής» (applicability), η «δυνατότητα μεταφοράς» (transferability) και η «εξωτερική εγκυρότητα» (external validity).<sup>21,22</sup> Καθώς δεν υπάρχει ομόφωνα γενικός ορισμός για αυτούς τους όρους, συχνά παρατηρείται να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ο ένας του άλλου.<sup>21</sup> Πρόσφατα, προτάθηκε ένας ευρύτερος όρος (umbrella term), η καταλληλότητα πλαισίου (context suitability), ο οποίος εμπεριέχει όλους τους παραπάνω όρους, οι οποίοι αποτελούν διαφορετικές πτυχές του.<sup>21</sup> Πιο συγκεκριμένα, από την οπτική γωνία του τελικού χρήστη των ερευνητικών ευρημάτων κάθε πτυχή έχει διαφορετική σημασία και χρησιμότητα. Για παράδειγμα, η «δυνατότητα γενίκευσης/εξωτερική εγκυρότητα» εξετάζει τον βαθμό στον οποίο τα ευρήματα παρέχουν τη σωστή βάση για γενικεύσεις σε άλλες περιστάσεις, όπου οι ασθενείς δεν ανήκουν στον αρχικό πληθυσμό της μελέτης, αλλά αντιμετωπίζονται σε κλινικό περιβάλλον εφάμιλλο, από κάθε άποψη, του κλινικού περιβάλλοντος της αρχικής μελέτης.<sup>22</sup> Η «δυνατότητα εφαρμογής» εστιάζει στο αν η διαδικασία της παρέμβασης είναι εφικτό να εφαρμοστεί σε ένα συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον, λαμβάνοντας υπόψη τις δυνατότητες, την οργάνωση και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του που ενδεχομένως να επηρεάσουν τη δυνατότητα εφαρμογής της εξεταζόμενης παρέμβασης.<sup>22,23</sup> (Εικόνα 5) Ενώ, η «δυνατότητα μεταφοράς» εστιάζει στο αν η αποτελεσματικότητα θα είναι παρόμοια όταν η παρέμβαση μεταφέρεται και

εφαρμόζεται σε διαφορετικό πληθυσμό ή περιβάλλον.<sup>24</sup> Αξίζει να σημειωθεί, πως η καταλληλότητα πλαισίου δεν είναι μια δυαδική έννοια, δηλαδή κατάλληλο ή μη κατάλληλο πλαίσιο, αλλά ένα συνεχές, δηλαδή περισσότερο ή λιγότερο κατάλληλο πλαίσιο.<sup>25</sup> Επιπλέον, σε αντίθεση με την εσωτερική εγκυρότητα, δεν είναι στατική, δηλαδή δεν είναι πάντα το ίδιο για ένα σύνολο ερευνητικών τεκμηρίων, αλλά εξαρτάται από το συγκεκριμένο σημείο αναφοράς, δηλαδή το περιβάλλον/ πλαίσιο όπου πρέπει να εφαρμοστούν τα αποτελέσματα.<sup>26</sup> Επομένως, το ίδιο σύνολο ερευνητικών τεκμηρίων (body of evidence) μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο κατάλληλο ανάλογα με το πλαίσιο απόφασης (decision context). Ακόμη, η καταλληλότητα του πλαισίου των ερευνητικών ευρημάτων μπορεί να επηρεαστεί από χρονικές αλλαγές (π.χ., αλλαγές τεχνολογίας), γεωγραφικούς παράγοντες (π.χ., διαφορές υποδομής υγειονομικής περίθαλψης) ή πτυχές του σχεδιασμού της μελέτης (π.χ., αυστηρά κριτήρια επιλεξιμότητας).<sup>21</sup>



Εικόνα 5. Οι έννοιες της δυνατότητας γενίκευσης (generalizability) και της δυνατότητας εφαρμογής (applicability).<sup>23</sup>

Όσον αφορά το σχεδιασμό της πρωτογενούς μελέτης, διαφορετικοί τύποι μελέτης μπορούν να διακριθούν, δηλαδή «δοκιμές με ρεαλιστική προσέγγιση» (pragmatic trials) και «δοκιμές με επεξηγηματική προσέγγιση» (explanatory trials). Οι «δοκιμές με ρεαλιστική προσέγγιση» επικεντρώνονται σε συνθήκες κλινικής πρακτικής, ενώ οι «δοκιμές με επεξηγηματική προσέγγιση» επικεντρώνονται στην απόδειξη της ιδέας/ υπόθεσης (proof of concept) σε εξιδανικευμένες, μη ρεαλιστικές στην καθημέρα κλινική πράξη, συνθήκες. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι οι «δοκιμές με επεξηγηματική προσέγγιση» τείνουν να έχουν μικρότερη δυνατότητα γενίκευσης λόγω ομοιογενών πληθυσμών ή μικρού μεγέθους δείγματος ενώ οι «δοκιμές με ρεαλιστική προσέγγιση» τείνουν να επηρεάζονται περισσότερο από την τοπική κλινική πρακτική και τους συναφείς παράγοντες πλαισίου (contextual factors).<sup>18,27</sup>

### **Αξιολόγηση καταλληλότητας πλαισίου (context suitability)**

Έχουν αναπτυχθεί και προταθεί αρκετά εργαλεία και συστάσεις για την αξιολόγηση των επιμέρους πτυχών της καταλληλότητας του πλαισίου στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, όπως αποτυπώνεται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 6.<sup>21,28</sup>



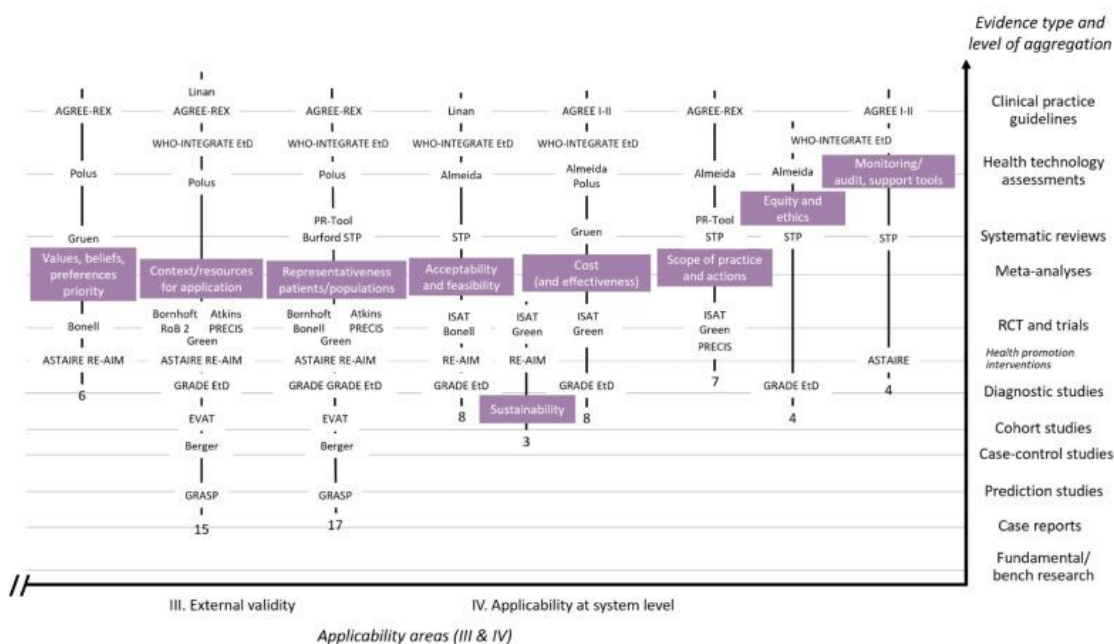
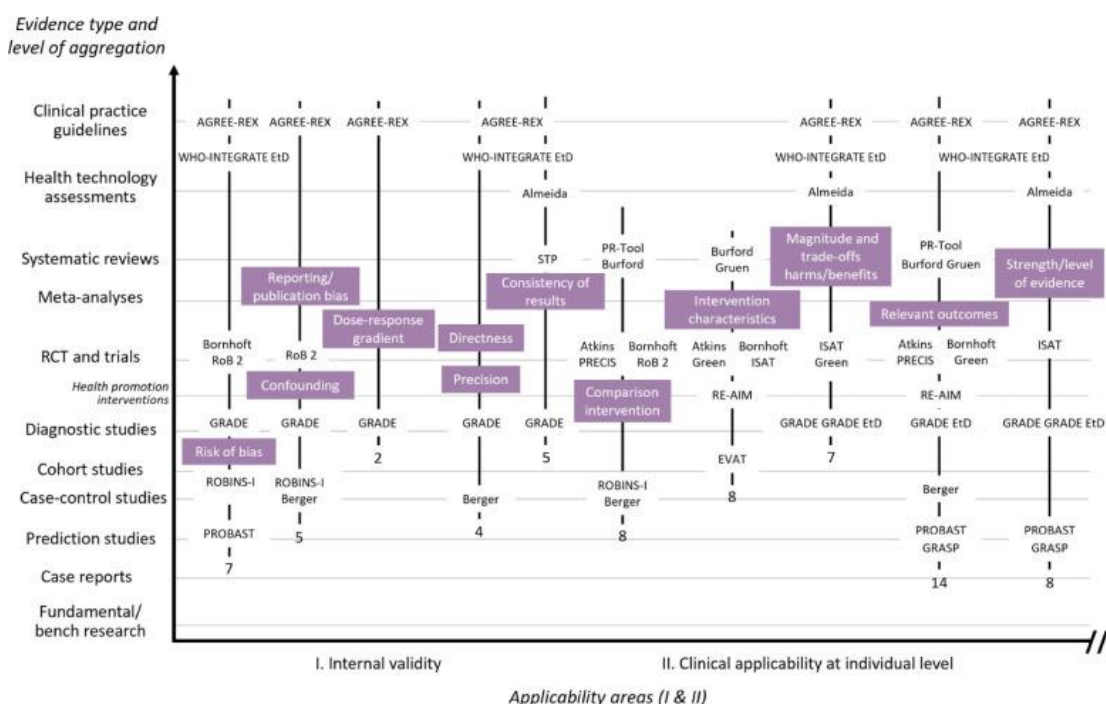
Πίνακας 3. Εργαλεία και προσεγγίσεις αξιολόγησης επιμέρους πτυχών της καταλληλότητας πλαισίου.

Ορολογία <sup>a</sup>	Οργανισμοί	Ενσωμάτωση της αξιολόγησης στη διαδικασία προετοιμασίας		Επίπεδο αξιολόγησης		Τυποποίηση αξιολόγησης			Ενσωμάτωση της αξιολόγησης στην αξιολόγηση της ποιότητας των αποδεικτικών στοιχείων		Εκτιμητής	
		Στην επιλογή μελέτης	Στην αξιολόγηση της μελέτης	Μεμονωμένη μελέτη	Σώμα αποδεικτικών στοιχείων	Μη τυποποιημένο	Αναπτύχθηκε και τυποποιήθηκε	Προηγούμενος αναπτυγμένο & τυποποιημένο	Αυτόνομη	Ενσωματωμένο	Παραγωγός σύνθεσης αποδεικτικών στοιχείων	Χρήστης σύνθεσης αποδεικτικών στοιχείων
Δυνατότητα γενίκευσης/ Εξωτερική Εγκυρότητα	AHTAPoI		X	X		X				X		X
	GÖG/LBI	X	X	X			X		X			X
	HIQA		X	X		X			X			X
Δυνατότητα εφαρμογής	NICE		X	X		X			X			X
	SBU		X		X		X			X		X
	CRD (PHI)		X	X				X		X		X
Δυνατότητα μεταφοράς	AHRQ	X	X	X	X		X		X			X
	CRD (generic)	X	X	X	X	X				X		X
	EUnetHTA		X	X	X			X	X			X

	<b>IoM</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Ασαφές</b>	<b>ACE</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>Cochrane</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
	<b>LBI</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

AHTAPol, The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (Poland); GÖG, Gesundheit Österreich GmbH (Austria); LBI, Ludwig Boltzmann Institut (Austria); HIQA, Health Information and Quality Authority (Ireland); NICE, National Institute for Health and Care Excellence (England and Wales); SBU, Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (Sweden); CRD, Centre for Reviews and Dissemination (United Kingdom); AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality (USA); EUnetHTA, European Network for Health Technology Assessment (Europe); IoM, Institute of Medicine of the National Academies (USA); ACE Agency for care effectiveness (Singapore)

<sup>a</sup> Εναρμονισμένη ορολογία σύμφωνα με τη Burford et al.<sup>22</sup>



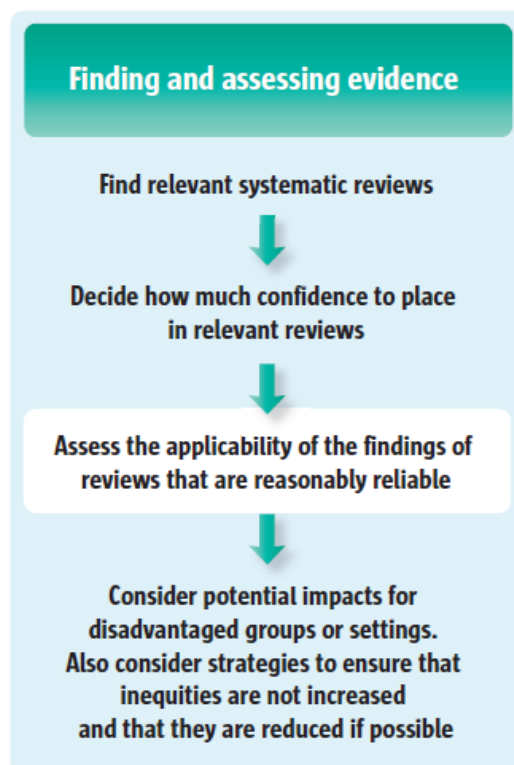
Εικόνα 6. Κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής κατά πλαίσιο, συχνότητα και σύμφωνα με τον τύπο των τεκμηρίων και τον τομέα εφαρμογής.<sup>28</sup>

## Χρήση ερευνητικών τεκμηρίων στην Πρωτοβάθμια φροντίδα

Για τη συνετή διάδοση και εφαρμογή των ερευνητικών τεκμηρίων στο κλινικό περιβάλλον της πρωτοβάθμιας φροντίδας, αξιολογείται ενδελεχώς η πτυχή του πλαισίου καταλληλότητας που αφορά τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων (applicability). Η επιλογή τίθεται στη βάση της αναγνώρισης της πολύπλοκης και πολυσύνθετης δομής της πρωτοβάθμιας φροντίδας, η οποία διαφοροποιείται σημαντικά από χώρα σε χώρα ανάλογα με την οργάνωση και τις υποδομές των διαφόρων συστημάτων υγείας, αλλά και εντός του ίδιου συστήματος υγείας ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή της δομής, τους διαθέσιμους πόρους και τους συνοδούς κοινωνικο-οικονομικούς και πολιτισμικούς παράγοντες.<sup>29</sup> Ως εκ τούτου, οι διαφορές μεταξύ των συστημάτων υγείας μπορεί συχνά να έχουν ως αποτέλεσμα μια επιλογή πολιτικής ή προγράμματος που χρησιμοποιείται σε ένα κλινικό περιβάλλον πρωτοβάθμιας φροντίδας, να μην είναι εφικτή ή αποδεκτή σε ένα άλλο.<sup>30</sup> Ή αυτές οι διαφορές μπορεί να οδηγήσουν σε αστοχία της παρέμβασης ή ακόμη στην επίτευξη διαφορετικών αποτελεσμάτων.<sup>30,31</sup>

Μια βασική πρόκληση που πρέπει να αντιμετωπίσουν οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής και όσοι τους υποστηρίζουν είναι η ανάγκη να κατανοήσουν εάν τα ερευνητικά τεκμήρια σχετικά με μια επιλογή μπορούν να εφαρμοστούν στο περιβάλλον τους. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις διευκολύνουν αυτό το έργο συνοψίζοντας τα τεκμήρια από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μια ποικιλία διαφορετικών περιβαλλόντων/ πλαισίων (settings).<sup>22,32</sup> Πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις, ωστόσο, δεν παρέχουν επαρκή περιγραφή των χαρακτηριστικών του κλινικού περιβάλλοντος και πλαισίου όπου διεξήχθησαν οι πρωτογενείς μελέτες ή δε συζητούν τη δυνατότητα εφαρμογής σε

καθορισμένα πλαίσια.<sup>30,33</sup> Για το λόγο αυτό, έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία πολλαπλά εργαλεία αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των πρωτογενών μελετών (ΤΚΔ), καθώς και ισχυρή σύσταση προς τους συγγραφείς των συστηματικών ανασκοπήσεων στην αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής και της συζήτησης των αποτελεσμάτων τους σε τουλάχιστον ένα καθορισμένο πλαίσιο/ κλινικό περιβάλλον.<sup>30,34</sup> (Εικόνα 7) Αντίστοιχα, υπάρχει ισχυρή σύσταση προς τους συγγραφείς των ΤΚΔ, για αναφορά της μελέτης τους σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, Ενοποιημένα Πρότυπα Αναφοράς Δοκιμών), με ενδελεχή περιγραφή όλων των παραμέτρων που ορίζουν το κλινικό περιβάλλον, τον πληθυσμό, την παρέμβαση, την υλοποίηση της και τις καταγραφείσες εκβάσεις.<sup>35</sup>



Εικόνα 7. Εύρεση και αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων για την ενημέρωση της χάραξης πολιτικής υγείας.<sup>30</sup>

Στον Πίνακα 4 απαριθμούνται κατά σειρά δημοσίευσης τα πιο γνωστά και αποδεκτά στη βιβλιογραφία προτεινόμενα εργαλεία αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών (applicability appraisal). Πρόκειται επί της ουσίας για λίστες ελέγχου (checklists), που θέτουν μια σειρά από ερωτήματα, σχετικά με τον πληθυσμό, την παρέμβαση, την παρακολούθηση, το κλινικό περιβάλλον, τις δυνατότητες του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, τις δεξιότητες και τους διαθέσιμους πόρους που απαιτούνται για την εφαρμογή της παρέμβασης, την αποδοχή της παρέμβασης και λοιπούς κοινωνικο-οικονομικούς, πολιτικούς, πολιτισμικούς, ηθικούς και άλλους παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την εφαρμογή μιας παρέμβασης στο κλινικό περιβάλλον που μας ενδιαφέρει.

*Πίνακας 4. Προτεινόμενα εργαλεία αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών (applicability checklists)*

Συγγραφείς	Ερωτήματα σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής
<b>Dans et al., User's Guides to the Medical Literature<sup>36</sup> (1998)</b>	(1) Υπάρχουν παθοφυσιολογικές διαφορές στην υπό μελέτη ασθένεια που μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία; (2) Υπάρχουν διαφορές των ασθενών που μπορεί να μειώσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία; (3) Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συμμόρφωση του ασθενούς που μπορεί να μειώσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία; (4) Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συμμόρφωση του παρόχου της παρέμβασης που μπορεί να μειώσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία; (5) Έχουν οι ασθενείς μου συννοσηρότητες που μεταβάλλουν σημαντικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας?

	(6) Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων των ασθενών που δεν λαμβάνουν θεραπεία που ενδέχεται να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας;
<b>Glasziou et al.<sup>37</sup> (1998)</b>	Είναι ο ασθενής μου τόσο διαφορετικός που τα αποτελέσματα δεν ισχύουν; Είναι εφικτή η θεραπεία στο δικό μου κλινικό περιβάλλον; Ποια είναι τα πιθανά οφέλη και οι βλάβες; Πώς θα επηρεάσουν οι αξίες των ασθενών μου την απόφαση;
<b>NHMRC<sup>38</sup> (2000)</b>	Η δυνατότητα εφαρμογής (applicability) ορίζεται ως η εφαρμογή αποτελεσμάτων από τις μελέτες στο άτομο. Ποιες είναι οι προβλεπόμενες απόλυτες μειώσεις κινδύνου; Μήπως τα οφέλη υπερτερούν των βλαβών, ποια τα απόλυτα και καθαρά οφέλη και κόστη, η δύναμη των προτιμήσεων; Η δυνατότητα μεταφοράς (transferability) ορίζεται ως η εφαρμογή των αποτελεσμάτων σε ευρύτερο πληθυσμό. Οφέλη και βλάβες Παραλλαγές στην επίδραση της θεραπείας (π.χ. αναλύσεις υποομάδας) Πώς μεταβάλλεται το αποτέλεσμα της θεραπείας με τον αρχικό κίνδυνο;
<b>Briss et al., Community Guide<sup>39</sup> (2000)</b>	Καθορίστε τους πληθυσμούς-στόχους και το κλινικό περιβάλλον. Αξιολογήστε εάν ο πληθυσμός-στόχος περιλαμβάνεται στις μελέτες. Αξιολογήστε εάν ο πληθυσμός στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είναι αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού-στόχου. Απαιτείται κρίση για το εάν η παρέμβαση λειτουργεί καλύτερα ή χειρότερα.
<b>Lavis et al.<sup>31</sup> (2004)</b>	Θα μπορούσε να λειτουργήσει; δομικά στοιχεία Θα λειτουργήσει (ή τι θα χρειαζόταν για να λειτουργήσει); Π.χ. δυναμική ισχύος, άλλες προτεραιότητες/ πραγματικότητες

	Αξίζει; Αξίζει το ισοζύγιο οφέλους-ζημίας το πρόσθετο κόστος;
<b>Rothwell et al.<sup>20</sup> (2005)</b>	Κλινικό περιβάλλον δοκιμής (trial setting) Επιλογή ασθενών Χαρακτηριστικά ασθενών Διαφορές μεταξύ δοκιμών και κλινικής φροντίδας ρουτίνας Μέτρα έκβασης και παρακολούθηση Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας
<b>Wang et al.<sup>24</sup> (2006)</b>	Εάν εφαρμοστεί, θα είναι η ίδια η αποτελεσματικότητα; Εξετάστε τον βασικό επιπολασμό, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, και την ικανότητα υλοποίησης. Εάν η παρέμβαση θα μπορούσε να υλοποιηθεί. Λάβετε υπόψη το πολιτικό περιβάλλον, την κοινωνική αποδοχή, την πολιτισμική προσαρμοστικότητα, την επίπτωση των πόρων, το μορφωτικό επίπεδο και την οργανωτική δομή.
<b>Green and Glasgow<sup>40</sup> (2006)</b>	Απήχηση και αντιπροσωπευτικότητα Εφαρμογή και προσαρμογή προγράμματος ή πολιτικής Αποτελέσματα για τη λήψη αποφάσεων (π.χ. επιδράσεις συντονισμού, κόστος) Διατήρηση και θεσμοθέτηση (institutionalization)
<b>Slutsky et al., AHRQ Methods Guide<sup>41</sup> (2007)</b>	Πληθυσμός, Ένταση και ποιότητα παρέμβασης, Συγκριτικός παράγοντας (και δοσολογία), Αποτελέσματα, Χρόνος παρακολούθησης
<b>Dans et al.<sup>42</sup> (2007)</b>	Οι συστάσεις για τη δημόσια υγεία στις κατευθυντήριες οδηγίες λαμβάνουν υπόψη ένα πρόβλημα προτεραιότητας για τους μειονεκτούντες πληθυσμούς; Υπάρχει λόγος να προβλεφθούν διαφορετικές επιπτώσεις της παρέμβασης σε μειονεκτούντες και προνομιούχους πληθυσμούς; Οι επιπτώσεις της παρέμβασης εκτιμώνται διαφορετικά από τους μειονεκτούντες πληθυσμούς σε σύγκριση με τους προνομιούχους πληθυσμούς; Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ελαχιστοποίηση των φραγμών στην εφαρμογή σε μειονεκτούντες πληθυσμούς; Περιλαμβάνουν τα σχέδια για την αξιολόγηση του αντικτύπου των συστάσεων, μειονεκτούντες πληθυσμούς;



<p><b>Eurothine- judging transferability to the Netherlands setting<sup>43</sup> (2007)</b></p>	<p>Μέθοδος, εσωτερική εγκυρότητα</p> <p>Παρατηρούμενες επιδράσεις σε ομάδες χαμηλότερης κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης</p> <p>Δυνατότητα επίδρασης στις ανισότητες στην υγεία</p> <p>Σχέση με άλλα προγράμματα</p> <p>Απαιτούμενα τεκμήρια για την αξιολόγηση</p> <p>Εμπειρίες από την υλοποίηση,</p> <p>Δυνατότητες προσαρμογής της παρέμβασης στην κατάσταση των Κάτω Χωρών</p> <p>Μηχανισμοί που εξηγούν το παρατηρούμενο αποτέλεσμα</p> <p>Διαφορές μεταξύ της Ολλανδίας και του πληθυσμού της μελέτης σε σχετικούς προσδιοριστικούς παράγοντες</p> <p>Παρατηρούμενες διακυμάνσεις στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τον πληθυσμό, τον τόπο, την περίοδο</p> <p>Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας στην Ολλανδία</p>
<p><b>Dans et al., JAMA Users' Guides<sup>44</sup> (2008)</b></p>	<p>A Μπορώ να εφαρμόσω τα αποτελέσματα στους ασθενείς μου;</p> <p>1. Έχουν αποκλειστεί βιολογικοί παράγοντες που ενδέχεται να τροποποιήσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία; (φύλο, συννοσηρότητες, φυλή, ηλικία και παθολογία)</p> <p>2. Μπορούν οι ασθενείς να συμμορφωθούν με τις απαιτήσεις θεραπείας;</p> <p>3. Μπορούν οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης να συμμορφωθούν με τις απαιτήσεις θεραπείας;</p> <p>B Αξίζουν τα οφέλη τους επαγόμενους κινδύνους και το κόστος;</p>
<p><b>Lavis et al., SUPporting Policy Relevant Trials (SUPPORT Collaboration)<sup>30</sup> (2009)</b></p>	<p>1. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε μια συστηματική ανασκόπηση, διεξήχθησαν στο ίδιο κλινικό περιβάλλον ή ήταν τα ευρήματα συνεπή σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα (across settings) ή χρονικές περιόδους;</p> <p>2. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την επιτόπια πραγματικότητα και τους περιορισμούς που θα μπορούσαν να αλλάξουν ουσιαστικά τη σκοπιμότητα και την αποδοχή μιας επιλογής;</p>

	<p>3. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ρυθμίσεις του συστήματος υγείας που μπορεί να σημαίνει ότι μια επιλογή δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει με τον ίδιο τρόπο;</p> <p>4. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης που θα μπορούσαν να αποφέρουν διαφορετικά απόλυτα αποτελέσματα ακόμα κι αν η σχετική αποτελεσματικότητα ήταν η ίδια;</p> <p>5. Ποιες γνώσεις μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις επιλογές, την εφαρμογή και την παρακολούθηση και αξιολόγηση;</p>
<p><b>Atkins et al.<sup>45</sup> (2011)</b></p>	<p>Πληθυσμός, Παρέμβαση, Συγκριτικός παράγοντας (και δοσολογία), Αποτελέσματα, Κλινικό περιβάλλον (PICOS)</p>
<p><b>Burford et al.<sup>22</sup> (2013)</b></p>	<p>1. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε μια συστηματική ανασκόπηση, διεξήχθησαν στο ίδιο κλινικό περιβάλλον ή ήταν τα ευρήματα συνεπή σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα (across settings) ή χρονικές περιόδους;</p> <p>2. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την επιτόπια πραγματικότητα και τους περιορισμούς που θα μπορούσαν να αλλάξουν ουσιαστικά τη σκοπιμότητα και την αποδοχή μιας επιλογής;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπάρχουν πολιτικοί, κοινωνικοί ή πολιτισμικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την υλοποίηση αυτής της παρέμβασης;</li> <li>• Ο γενικός πληθυσμός ή/και ο πληθυσμός-στόχος αποδέχεται αυτή την παρέμβαση;</li> <li>• Είναι ηθικά αποδεκτή η παρέμβαση;</li> <li>• Έχει ο πληθυσμός-στόχος στο τοπικό κλινικό περιβάλλον επαρκή μέσα (π.χ. εκπαιδευτικά, οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά) για να λάβει/υλοποιήσει την παρέμβαση;</li> <li>• Μπορεί η παρέμβαση να προσαρμοστεί ώστε να ταιριάζει στο πλαίσιο εφαρμογής;</li> </ul> <p>3. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ρυθμίσεις του συστήματος υγείας που μπορεί να σημαίνει ότι μια επιλογή δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει με τον ίδιο τρόπο;</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ποιος οργανισμός θα είναι υπεύθυνος για την παροχή της παρέμβασης στο τοπικό κλινικό περιβάλλον; Υπάρχουν εμπόδια για την υλοποίηση αυτής της παρέμβασης λόγω της δομής αυτού του οργανισμού;</li> <li>• Είναι η ικανότητα υλοποίησης της παρέμβασης συγκρίσιμη μεταξύ του περιβάλλοντος της μελέτης και του τοπικού κλινικού περιβάλλοντος σε θέματα όπως το πολιτικό περιβάλλον, η κοινωνική αποδοχή, οι πόροι, η οργανωτική δομή και οι δεξιότητες των τοπικών παρόχων;</li> </ul> <p>4. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης που θα μπορούσαν να αποφέρουν διαφορετικά απόλυτα αποτελέσματα ακόμα κι αν η σχετική αποτελεσματικότητα ήταν η ίδια;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ποιος είναι ο βασικός επιπολασμός του ζητήματος υγείας που μας ενδιαφέρει στο τοπικό κλινικό περιβάλλον; Ποια είναι η διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ του περιβάλλοντος(ων) της μελέτης και του τοπικού περιβάλλοντος;</li> <li>• Είναι τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου συγκρίσιμα μεταξύ του περιβάλλοντος(ων) της μελέτης και του τοπικού περιβάλλοντος;</li> </ul> <p>5. Ποιες γνώσεις μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις επιλογές, την εφαρμογή και την παρακολούθηση και αξιολόγηση;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπάρχουν επαρκείς πόροι (π.χ. εκπαιδευτικοί, οικονομικοί) για την υλοποίηση της παρέμβασης;</li> <li>• Έχουν οι πάροχοι ή οι υλοποιητές της παρέμβασης τις απαιτούμενες δεξιότητες για την υλοποίηση αυτής της παρέμβασης; Εάν όχι, θα υπάρχει διαθέσιμη εκπαίδευση;</li> </ul>
<p><b>Wolf et al., PROBAST<sup>46</sup> (2019)</b></p>	<p><i>Υπόβαθρο (Background)</i></p> <p>Οι συμμετέχοντες, τα κριτήρια επιλεξιμότητας καθώς και το περιβάλλον που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του</p>

	<p>πρωτογενούς μοντέλου πρόβλεψης θα πρέπει να είναι σχετικά με το κλινικό ερώτημα της ανασκόπησης.</p> <p><i>Ανησυχία ότι οι συμμετέχοντες ή το περιβάλλον δεν ταιριάζουν με το κλινικό ερώτημα της ανασκόπησης.</i></p> <p>Χαμηλή ανησυχία για τη δυνατότητα εφαρμογής: Οι συμμετέχοντες που περιλαμβάνονται και το κλινικό περιβάλλον ταιριάζουν με την ερώτηση ανασκόπησης.</p> <p>Υψηλή ανησυχία σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής: Οι συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν και το κλινικό περιβάλλον ήταν διαφορετικά από την ερώτηση ανασκόπησης.</p> <p>Ασαφής ανησυχία σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής: Εάν δεν αναφέρονται σχετικές πληροφορίες σχετικά με τους συμμετέχοντες και το κλινικό περιβάλλον.</p>
<p><b>Nguyen et al., Framework Appraising the Clinical applicability of Studies (FrACAS)<sup>28</sup> (2021)</b></p>	<p>Εγκυρότητα, ένδειξη - πληροφόρηση (informativeness), κλινική συνάφεια, πρωτοτυπία, πληρότητα εκτίμησης κινδύνου-οφέλους και δυνατότητα μεταφοράς (VICORT checklist)</p>
<p><b>Higgins et al., Cochrane Handbook<sup>4</sup> (2022)</b></p>	<p>Βιολογική παραλλαγή/ διακύμανση</p> <p>Διακύμανση στο πλαίσιο (context) και τον πολιτισμό (culture)</p> <p>Διακύμανση στην τήρηση (adherence)</p> <p>Διακύμανση σε αξίες και προτιμήσεις</p>

NHMRC, National Health and Medical Research Council; AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; JAMA, Journal of the American Medical Association; PICOS, Population-Intervention-Comparator-Outcome-Setting.

## **Εισαγωγικές πληροφορίες για τις μεθοδολογικές ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

### **Ανασκόπηση πεδίου με τη μέθοδο της χαρτογράφησης των τεκμηρίων**

Η τεκμηριωμένη ιατρική (evidence based medicine) ορίζεται ως η ευσυνείδητη, σαφής και συνετή χρήση των τρεχόντων καλύτερων τεκμηρίων στη λήψη αποφάσεων για κάθε ασθενή.<sup>47</sup> Ωστόσο, η αναζήτηση των καλύτερων τεκμηρίων αποτελεί συχνά απαιτητικό και δύσκολο εγχείρημα, ιδιαίτερα, χρονοβόρο και εργοβόρο, λόγω του πλήθους των ερευνητικών πονημάτων που δημοσιεύονται σε καθημερινή βάση.<sup>48</sup> Καθίσταται λοιπόν σαφής η ανάγκη ανασκόπησης, αντιπαραβολής, σύνοψης και σύνθεσης των υπαρχόντων τεκμηρίων ανά κλινικό ερώτημα ή πεδίο, προκειμένου να είναι εύληπτα, εύχρηστα και εύκολα προσβάσιμα.

Η μεθοδολογία ανασκόπησης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ποικίλει ανάλογα με το σκοπό που εξυπηρετεί η προς εξέταση συλλογή και αντιπαραβολή των τεκμηρίων. Για παράδειγμα, μια συστηματική ανασκόπηση (systematic review) εξετάζει ενδελεχώς τα διαθέσιμα τεκμήρια (πρωτογενείς μελέτες) εστιάζοντας σε ένα στενά οριζόμενο κλινικό ερώτημα, όπως λόγου χάρη, η αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης ή η διαγνωστική ακρίβεια μιας διαγνωστικής δοκιμασίας.<sup>49</sup> Αντίθετα, όταν το ερώτημα είναι ευρύτερο και αφορά π.χ., τη σχετική αποτελεσματικότητα των διαφόρων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για μια συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα ή πραγματεύεται την συνολική εικόνα των υπαρχόντων τεκμηρίων σε ένα ευρύ

κλινικό πεδίο όπως η ΠΦΥ, επιστρατεύονται άλλες μεθοδολογικές τεχνικές, όπως η «διερευνητική μελέτη» (scoring study) και η «χαρτογράφηση των τεκμηρίων» (evidence mapping), οι οποίες αποτελούν διερευνητικές μελέτες οριοθέτησης πεδίου.<sup>49,50</sup> Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα κύρια χαρακτηριστικά και τις μεταξύ τους διαφορές.<sup>49-51</sup> Η κύρια διαφορά της συστηματικής ανασκόπησης έγκειται στην ποιοτική αξιολόγηση των επιμέρους μελετών, η οποία δεν αποτελεί μεθοδολογικό βήμα μιας διερευνητικής μελέτης ή της χαρτογράφησης των τεκμηρίων. Ακόμη, περιλαμβάνει πρωτογενείς μελέτες, κατά βάση τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ). Αντίθετα, η διερευνητική μελέτη και η χαρτογράφηση των τεκμηρίων δύνανται να περιλαμβάνουν διαφορετικά είδη μελετών, ανάλογα με τον εκάστοτε σχεδιασμό και το κλινικό ερώτημα που καλούνται να διερευνήσουν. Ως προς την πληροφορία που παρέχουν, η συστηματική ανασκόπηση οδηγεί σε σύνθεση των ευρημάτων των επιμέρους μελετών με σαφείς και καθορισμένες συστηματικές μεθόδους, η διερευνητική μελέτη παρέχει μια περίληψη των χαρακτηριστικών των επιμέρους μελετών και των ευρημάτων τους, χωρίς σύνθεση αυτών, ενώ η χαρτογράφηση των τεκμηρίων παρέχει περιγραφικά και με οπτικά μέσα έναν χάρτη των υπαρχόντων τεκμηρίων για το κλινικό ερώτημα που εξετάζεται, δίνοντας μια εικόνα της έκτασης της έρευνας στο υπό διερεύνηση κλινικό πεδίο, των τύπων των παρεμβάσεων που αξιολογούνται, του σχεδιασμού και των χαρακτηριστικών των υπαρχόντων μελετών, αναδεικνύοντας παράλληλα τα υπάρχοντα ερευνητικά κενά.<sup>49,50</sup> Υπό αυτό το πρίσμα, η χαρτογράφηση των τεκμηρίων ενισχύει και καθοδηγεί το μελλοντικό προγραμματισμό και προτεραιοποίηση της έρευνας, ούτως ώστε να περιοριστεί η άσκοπη

επανάληψη και σπατάλη πόρων και να εστιάσει η μελλοντική ερευνητική ατζέντα στα αναδεικνυόμενα κενά.<sup>52-54</sup>

*Πίνακας 5. Μέθοδοι συλλογής και αντιπαραβολής ερευνητικών τεκμηρίων*

Μέθοδος	Στόχος	Εύρος	Διεξοδικότητα της διαδικασίας
<b>Συστηματική ανασκόπηση</b>	Σύνοψη της συνολικής ποιότητας και των ευρημάτων της έρευνας για ένα σαφώς και στενά οριζόμενο κλινικό ερώτημα προκειμένου να ενημερώσει την κλινική πρακτική	Εξετάζει ένα εστιασμένο κλινικό ερώτημα	Σε βάθος αναζήτηση, αξιολόγηση της ποιότητας και σύνθεση μελετών σχετικών με το ορισμένο κλινικό ερώτημα.
<b>Διερευνητική μελέτη</b>	Εξετάζει την έκταση, το εύρος και τη φύση της ερευνητικής δραστηριότητας. Εντοπίζει που υπάρχουν κενά στην έρευνα (research gaps).	Καλύπτει μια ευρεία θεματική περιοχή.	Προσδιορισμός των ορίων και του πλαισίου του υπό μελέτη πεδίου, ακολουθούμενος από αναζήτηση, συγκρότηση και περίληψη των χαρακτηριστικών και των ευρημάτων των υπαρχόντων μελετών χωρίς αξιολόγηση της ποιότητας τους ή σύνθεση αυτών.
<b>Χαρτογράφηση τεκμηρίων</b>	Περιγράφει το εύρος, το βάθος και τη μεθοδολογία των σχετικών τεκμηρίων, καθιστώντας τα εύκολα προσβάσιμα. Εντοπίζει που υπάρχουν κενά στην έρευνα (research gaps).	Καλύπτει μια ευρεία θεματική περιοχή.	Προσδιορισμός των ορίων και του πλαισίου του υπό μελέτη πεδίου, παρέχοντας περιγραφή του εύρους των υπαρχόντων τεκμηρίων, των τύπων των παρεμβάσεων που αξιολογούνται, του σχεδιασμού και των χαρακτηριστικών των υπαρχόντων μελετών.

## Χαρτογράφηση των τεκμηρίων

### Ορισμός

Ο όρος «χάρτης τεκμηρίων» (evidence map) εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία για πρώτη φορά πριν από περίπου 20 χρόνια το 2003.<sup>51</sup> Έκτοτε

εμφανίζεται όλο και συχνότερα λόγω της δεδομένης πλέον ανάγκης χαρτογράφησης των τεκμηρίων, τα οποία αυξάνονται καθημερινά με γεωμετρική πρόοδο.<sup>48,53-55</sup> Δεν υπήρχε για αρκετά χρόνια σαφής ενιαίος ορισμός, ωστόσο μια ανασκόπηση του συνόλου των προτεινόμενων ορισμών υποδεικνύει την ύπαρξη οκτώ κοινών στοιχείων, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 6.<sup>53</sup>

*Πίνακας 6. Στοιχεία των προτεινόμενων ορισμών ενός χάρτη τεκμηρίων*

<b>Βασικά στοιχεία σύνθεσης χάρτη τεκμηρίων</b>	
1.	Συστηματική προσέγγιση
2.	Τύπος των τεκμηρίων
3.	Το περιεχόμενο του χάρτη
4.	Η δομή του χάρτη
5.	Διαφάνεια
6.	Οπτική ή γραφική απεικόνιση
7.	Συνοδευτική περιγραφή του χάρτη
8.	Χρήστες στους οποίους απευθύνεται

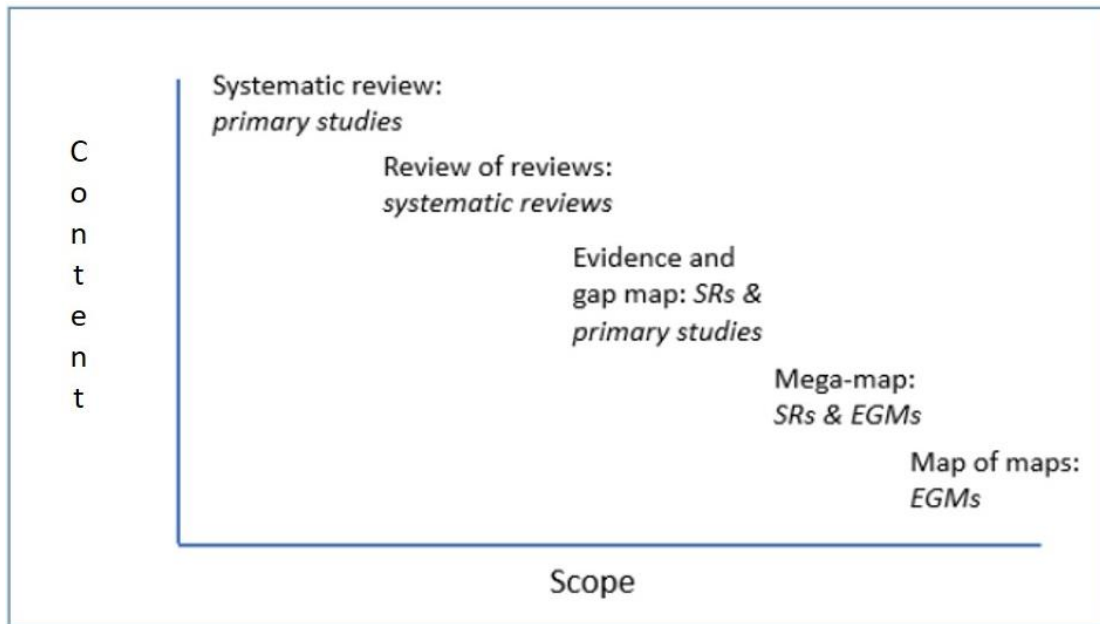
Ο ενιαίος ορισμός που προτάθηκε μόλις το 2018 στηριζόμενος σε μια ενδελεχή αναζήτηση στην βιβλιογραφία δημοσιευμένων χαρτών τεκμηρίων, ανανεώνει τον όρο «χάρτης τεκμηρίων» (evidence map) σε «χάρτης τεκμηρίων και ερευνητικών κενών» (evidence and gap map), υποσημαίνοντας την ανάδειξη των υπαρχόντων κενών στην έρευνα παράλληλα με τη συλλογή και ανάδειξη των υπαρχόντων τεκμηρίων. Ο προτεινόμενος ορισμός είναι ο κάτωθι (τα στοιχεία που περιέχονται στις αγκύλες [...] μπορούν να θεωρηθούν προαιρετικά):<sup>53</sup>



«Ένας χάρτης τεκμηρίων και ερευνητικών κενών είναι μια συστηματική [οπτική] παρουσίαση της διαθεσιμότητας των σχετικών τεκμηρίων [ και των επιδράσεων] για έναν συγκεκριμένο τομέα πολιτικής υγείας. Τα τεκμήρια εντοπίζονται με μια αναζήτηση που ακολουθεί ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο αναζήτησης. [Ο χάρτης μπορεί να συνοδεύεται από μια περιγραφική αναφορά για τη σύνοψη των τεκμηρίων για τα ενδιαφερόμενα μέρη όπως ερευνητές, επιτρόπους έρευνας, υπεύθυνους χάραξης πολιτικής και επαγγελματίες υγείας] [Οι χάρτες τεκμηρίων συνοψίζουν ποια τεκμήρια υπάρχουν, όχι τι δείχνουν τα τεκμήρια]».

#### *Θέση του χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών στο οικοσύστημα σύνθεσης τεκμηρίων*

Ο συνεχώς αυξανόμενος όγκος των δημοσιευόμενων ανασκοπήσεων, έχει οδηγήσει στην ανάγκη περαιτέρω συγκερασμού, σύνοψης και σύνθεσης των μελετών αυτών. Η Εικόνα 8 περιγράφει σχηματικά το πεδίο εφαρμογής και το περιεχόμενο των διαφορετικών μεθοδολογιών σύνθεσης τεκμηρίων, αναδεικνύοντας την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ εύρους και περιεχομένου.<sup>53</sup>



Εικόνα 8. Η σχέση μεταξύ πεδίου εφαρμογής και περιεχομένου ανά μεθοδολογία σύνθεσης τεκμηρίων.<sup>53</sup>

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν μικρότερο εύρος αλλά εξετάζουν σε βάθος τα τεκμήρια και είναι πιο λεπτομερείς ως προς το περιεχόμενο, την κωδικοποίηση, την ανάλυση και την αναφορά μεγέθους των αποτελεσμάτων (effect size), τα χαρακτηριστικά της παρέμβασης και τους συναφείς παράγοντες (contextual factors). Η ανασκόπηση συστηματικών ανασκοπήσεων μπορεί να έχει μεγαλύτερο εύρος, αλλά είναι πιο περιορισμένη στο βάθος της ανάλυσης. Οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών (evidence and gap maps, EGMs) έχουν ακόμη ευρύτερο πεδίο εφαρμογής, αλλά αναφέρουν πολύ πιο περιορισμένο εύρος πληροφοριών σχετικά με τις ανασκοπήσεις και τις πρωτογενείς μελέτες που περιλαμβάνουν. Ένας μέγα-χάρτης (mega-map) είναι ένας χάρτης με πολύ ευρύ πεδίο εφαρμογής. Δείχνει άλλους χάρτες και

ανασκοπήσεις, αλλά όχι πρωτογενείς μελέτες. Και ένας χάρτης χαρτών αναφέρει μόνο άλλους χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών.<sup>53</sup>

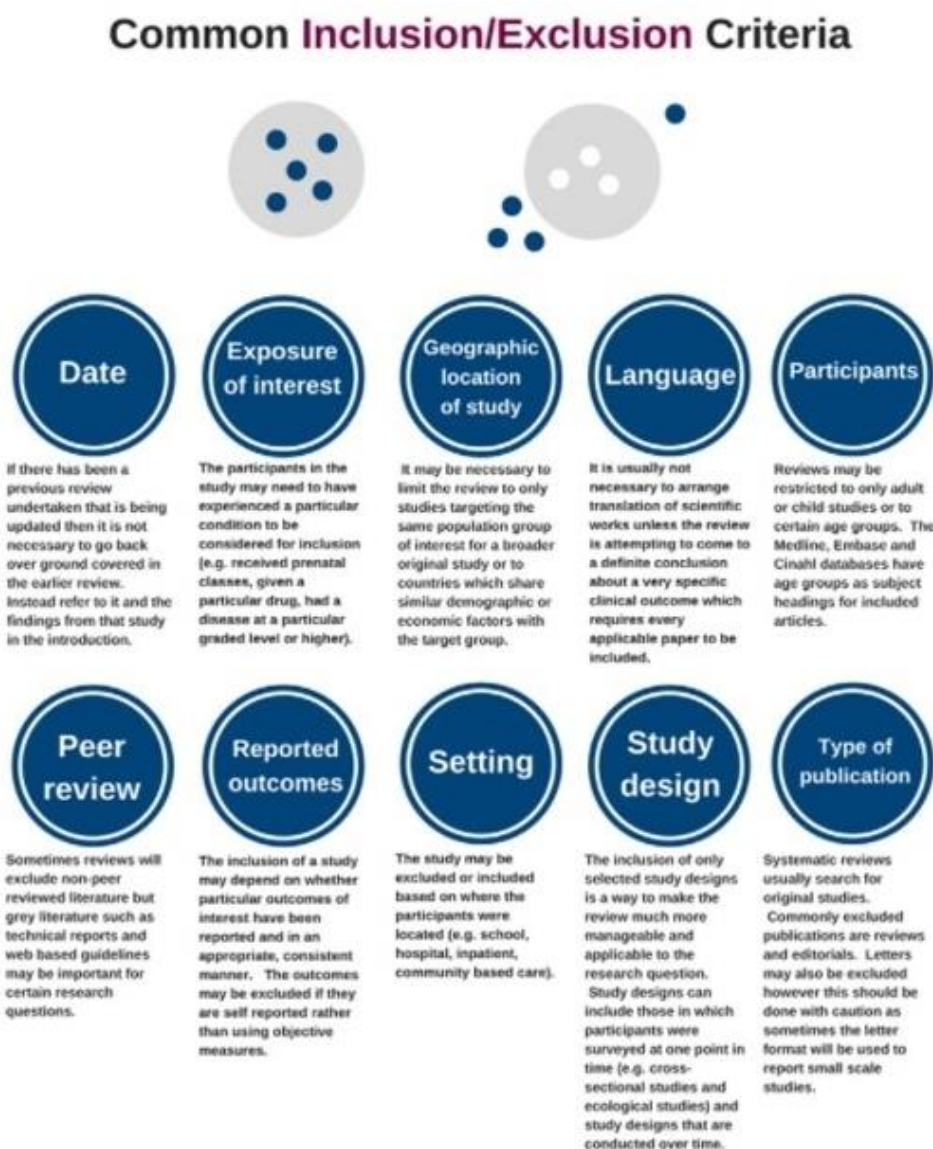
Αξίζει να σημειωθεί ότι οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών αποτελούν μια διάσπαση στο φάσμα περιεχομένου, καθώς οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι ανασκοπήσεις συστηματικών ανασκοπήσεων αναφέρουν τι δείχνουν τα τεκμήρια, ενώ πολλοί χάρτες αναφέρουν τι τεκμήρια υπάρχουν αλλά όχι τι μας δείχνουν.<sup>53,54</sup>

### *Πεδίο εφαρμογής (scope) και κριτήρια εισόδου μελετών*

Οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών έχουν γενικά ένα ευρύ θεματικό πεδίο που καλύπτει μια σειρά από παρεμβάσεις και αποτελέσματα. Δύνανται να εμπεριέχουν φαρμακευτικές παρεμβάσεις, παρεμβάσεις χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ή χρήσης ιατρικών συσκευών, συμπεριφορικές παρεμβάσεις, παρεμβάσεις που στοχεύουν στη δομή ή τις διαδικασίες της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, παρεμβάσεις αποκατάστασης, χειρουργικές παρεμβάσεις κτλ. Αντίστοιχα ευρύ είναι και το φάσμα των μελετούμενων εκβάσεων. Δύνανται να εμπεριέχουν αποτελέσματα επιβίωσης, ίασης, βελτίωσης, αποτελέσματα ασφάλειας, ανεπιθύμητες ενέργειες, αποτελέσματα βαθμονομούμενης κλίμακας, αποτελέσματα ικανοποίησης, δείκτες ποιότητας των υπηρεσιών υγείας, δείκτες χρήσης και πρόσβασης των υπηρεσιών υγείας κτλ.<sup>51-54</sup>

Τα κριτήρια εισόδου/ αποκλεισμού μιας μελέτης προκαθορίζονται ανάλογα με το κλινικό ερώτημα και το πεδίο εφαρμογής του χάρτη. Σε γενικές γραμμές ακολουθείται η ίδια προσέγγιση με τις συστηματικές ανασκοπήσεις. Η Εικόνα 9 δείχνει τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια εισόδου/

αποκλεισμού, ενώ για την επιλογή τους χρησιμοποιείται συνηθέστερα η προσέγγιση PICOS (Population-Intervention-Comparator-Outcome-Setting), η οποία ενισχύει την ολόπλευρη κάλυψη του κλινικού ερωτήματος.<sup>56</sup>

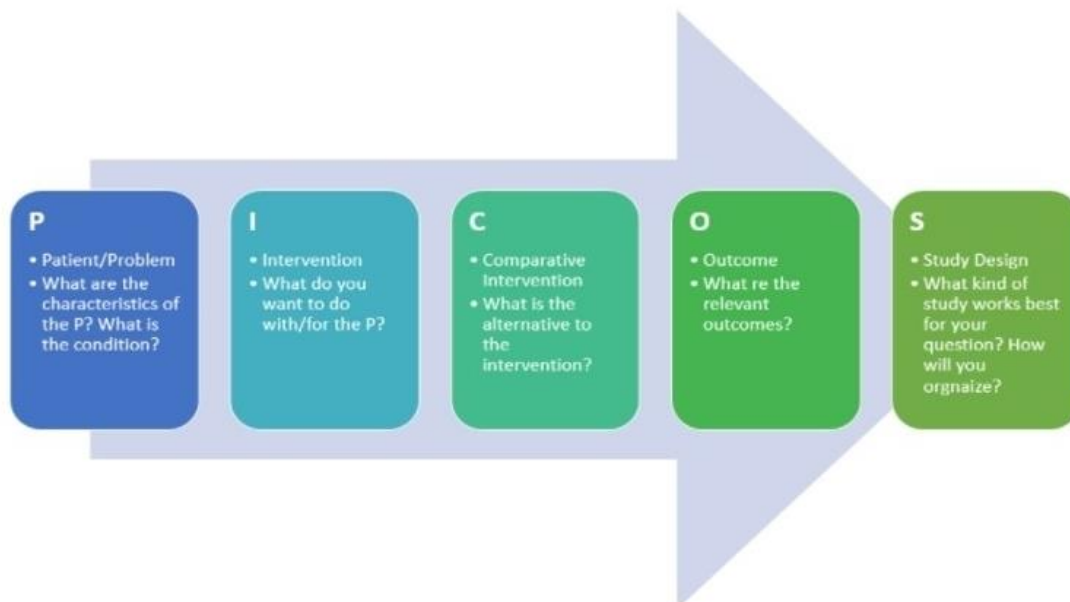


Εικόνα 9. Συνήθη χρησιμοποιούμενα κριτήρια εισόδου/ αποκλεισμού.<sup>56</sup>

*Στρατηγική αναζήτησης, κωδικοποίηση και εξαγωγή δεδομένων*

Η αναζήτηση στην βιβλιογραφία είναι συστηματική, ενδεδειγμένη και περιεκτική, παρόμοια με τη στρατηγική αναζήτησης μιας συστηματικής ανασκόπησης, αλλά με ευρύτερο θεματικό ενδιαφέρον.

Η κωδικοποίηση καταγράφει βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που περιλαμβάνονται, επιτρέποντας την ανάλυση του χάρτη. Όσο περισσότερα δεδομένα καταγράφονται, τόσο περισσότερες διαστάσεις μπορεί να έχει ο χάρτης ή να εφαρμόζονται φίλτρα για να περιοριστεί ο χάρτης σε ένα υποσύνολο των στοιχείων με κριτήρια που καθορίζονται από τον χρήστη.<sup>53,54</sup> Συνήθως, η κατηγοριοποίηση γίνεται με βάση τις κατηγορίες των μελετούμενων παρεμβάσεων, τους τύπους των αποτελεσμάτων και το σχεδιασμό της μελέτης. Μια πρόσφατη ανασκόπηση 34 χαρτών τεκμηρίων και ερευνητικών κενών σημείωσε πως η κατηγοριοποίηση στηρίζεται κατά βάση στην προσέγγιση PICOTS, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 10, προσθέτοντας τη διάσταση του χρόνου (T=Timing), δηλαδή τη χρονική περίοδο δημοσιευμένων τεκμηρίων που καλύπτει ο χάρτης.<sup>54,57</sup>



Εικόνα 10. Προσέγγιση PICOTS (Population-Intervention-Comparison-Outcome-Setting)<sup>57</sup>

### *Παρουσίαση και αναφορά*

Η οπτικοποίηση των συλλεγόμενων τεκμηρίων υπό τη μορφή χάρτη ποικίλει. Μπορεί να απεικονισθεί με τη χρήση απλών δυσδιάστατων γραφημάτων (2-D plots), γραφημάτων με περισσότερες διαστάσεις, όπως τα γραφήματα φυσαλίδων (bubble charts), όπου το μέγεθος της κάθε φυσαλίδας δίνει μια επιπλέον διάσταση στην περιγραφόμενη μεταβλητή, συγκεντρωτικών πινάκων (pivot charts), σύνθετων ψηφιακών διαδραστικών χαρτών (drill down maps) ή θερμικών χαρτών (heatmaps), όπου η διακύμανση του χρώματος υποδεικνύει την πυκνότητα και ποσότητα των τεκμηρίων.<sup>52-54</sup>

### *Χρήσεις και ρυθμός ανανέωσης*

Ο χάρτης τεκμηρίων και ερευνητικών κενών μπορεί να έχει πολλαπλές χρήσεις, καθώς συγκεντρώνει το σύνολο της υπάρχουσας πληροφορίας για ένα ευρύ θεματικό πεδίο και παράλληλα αναδεικνύει τις περιοχές που υπάρχουν ερευνητικά κενά. Υπό αυτό το πρίσμα δύναται να χρησιμοποιηθεί στην έρευνα διερευνητικά πριν το σχεδιασμό μιας συστηματικής ανασκόπησης ή να συμβάλλει στην ορθή χάραξη ερευνητικής πολιτικής, μέσω της ανάδειξης των ερευνητικών κενών και την επιλογή των κατάλληλων ερευνητικών ερωτημάτων προς χρηματοδότηση με στόχο την πλήρωση των υπαρχόντων κενών, εφόσον αυτά μεταφράζονται σε υπαρκτές ανάγκες.<sup>52</sup> Επιπροσθέτως, η χαρτογράφηση των τεκμηρίων και των ερευνητικών κενών αποτυπώνει τη φύση, τα χαρακτηριστικά και τον όγκο της υπάρχουσας πληροφορίας που θα χρησιμοποιηθεί διττά, τόσο στην μετέπειτα σύνθεση των τεκμηρίων προς δημιουργία ή ενημέρωση ήδη υφιστάμενων κατευθυντήριων συστάσεων

(clinical guidelines), όσο και στο σχεδιασμό, κατεύθυνση και διάνθιση της μελλοντικής ερευνητικής ατζέντας (research agenda) στο μελετώμενο πεδίο.<sup>52,53</sup>

Λόγω της ταχείας συσσώρευσης νέων τεκμηρίων, σύντομα ο χάρτης τεκμηρίων χρήζει ανανέωσης. Ο ρυθμός ανανέωσης ποικίλει ανάλογα με το κλινικό πεδίο. Προτείνεται ωστόσο σε γενικές γραμμές ανανέωση τουλάχιστον ανά τριετία, αν όχι πιο σύντομα, π.χ., ετησίως σε πεδία που αλλάζουν με ταχύ ρυθμό.<sup>53</sup>

#### *Γενικές αρχές της μεθοδολογίας χαρτογράφησης και σύγκριση με την αντίστοιχη των συστηματικών ανασκοπήσεων*

Οι προτεινόμενες γενικές αρχές για την παραγωγή ενός χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών συνοψίζονται ως εξής:<sup>52,53</sup>

- Προσδιορισμός με σαφήνεια του επιδιωκόμενου στόχου του σχεδιαζόμενου χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών, συμπεριλαμβανομένου του είδους των τεκμηρίων που θα συμπεριληφθούν (π.χ. αποτελεσματικότητα) και της σχεδιαζόμενης δομής του χάρτη.
- Καθορισμός του πεδίου εφαρμογής του χάρτη, που θα πρέπει να αναφέρεται ως σαφής τίτλος.
- Εκ των προτέρων καθορισμός της στρατηγικής αναζήτησης και της φόρμας κωδικοποίησης.
- Να έχει οπτική αναπαράσταση σε τουλάχιστον δύο διαστάσεις, με πιθανές πρόσθετες διαστάσεις ή φίλτρα.
- Να συνοδεύεται από μια λεπτομερή περιγραφική αναφορά.

- Να ενημερώνεται εντός τριών ετών από την τελευταία ολοκλήρωση, κατά προτίμηση ετησίως εάν το πεδίο εφαρμογής είναι ευρύ ή το πεδίο αλλάζει γρήγορα.

Στον Πίνακα 7 συνοψίζονται οι κύριες διαφορές της μεθοδολογίας που ακολουθείται για την παραγωγή ενός χάρτη τεκμηρίων εν συγκρίσει με την ευρύτερα γνωστή σε κάθε ερευνητή μεθοδολογία που χρησιμοποιείται σε μια συστηματική ανασκόπηση.<sup>53</sup>

*Πίνακας 7. Σύγκριση μεθοδολογίας συστηματικών ανασκοπήσεων και χαρτών τεκμηρίων και ερευνητικών κενών*

	<b>Συστηματική ανασκόπηση</b>	<b>Χάρτης τεκμηρίων και ερευνητικών κενών (EGM)</b>	<b>Σύγκριση μεθοδολογίας</b>
<b>Κλινικό ερώτημα</b>	Συχνά περιορίζεται σε μία μόνο παρέμβαση και σε περιορισμένο εύρος αποτελεσμάτων. Η προσέγγιση PICOS ακολουθείται για τον καθορισμό των κριτηρίων εισόδου.	Εκτεταμένο εύρος παρεμβάσεων σε έναν τομέα ή υποτομέα, με πλήρες εύρος αποτελεσμάτων σε όλη την αιτιακή αλυσίδα. Η προσέγγιση PICOS ακολουθείται για τον καθορισμό των κριτηρίων εισόδου.	Οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών έχουν μεγαλύτερο εύρος πεδίου από τις συστηματικές ανασκοπήσεις.
<b>Στρατηγική αναζήτησης</b>	Μια ολοκληρωμένη και συστηματική αναζήτηση για πρωτογενείς μελέτες που πληρούν τα	Μια ολοκληρωμένη και συστηματική αναζήτηση για συστηματικές ανασκοπήσεις και πρωτογενείς μελέτες που πληρούν τα κριτήρια εισόδου (και όχι	Καμία διαφορά στην προσέγγιση. Τα EGM αναζητούν πρωτογενείς μελέτες καθώς επίσης και συστηματικές ανασκοπήσεις.



	κριτήρια εισόδου (και όχι τα κριτήρια αποκλεισμού).	τα κριτήρια αποκλεισμού).	
<b>Διαλογή (screening)</b>	Οι μελέτες που προκύπτουν από την αναζήτηση ελέγχονται με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού.	Οι μελέτες που προκύπτουν από την αναζήτηση ελέγχονται με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού.	Καμία διαφορά στην προσέγγιση.
<b>Κωδικοποίηση και εξαγωγή δεδομένων</b>	Κωδικοποίηση των χαρακτηριστικών της μελέτης και της εξεταζόμενης παρέμβασης, των ρυθμιστικών μεταβλητών (moderators) και εξαγωγή δεδομένων μεγεθών επίδρασης και σχετικών στατιστικών στοιχείων.	Κωδικοποίηση περιορισμένου αριθμού χαρακτηριστικών της μελέτης και της εξεταζόμενης παρέμβασης.	Οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών απαιτούν κωδικοποίηση λιγότερων δεδομένων από τις συστηματικές ανασκοπήσεις.
<b>Κριτική αξιολόγηση</b>	Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που περιλαμβάνονται με χρήση εργαλείου κριτικής αξιολόγησης.	Η κριτική αξιολόγηση μπορεί να μην γίνει, αλλά συνιστάται.	Η κριτική αξιολόγηση είναι προαιρετική για τους χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών.
<b>Σύνθεση τεκμηρίων</b>	Στατιστική ή περιγραφική (narrative) σύνθεση των τεκμηρίων.	Δεν γίνεται σύνθεση τεκμηρίων.	Οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών δεν συνθέτουν τα τεκμήρια.

<b>Αναφορά και παρουσίαση</b>	Συστηματική αναφορά και παρουσίαση των τεκμηρίων.	Γραφική αναπαράσταση με τη μορφή χάρτη των διαθέσιμων τεκμηρίων. Περιγραφική επισκόπηση του χάρτη.	Οι συστηματικές ανασκοπήσεις συνοψίζουν τι λένε τα τεκμήρια. Οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών συνοψίζουν μόνο τι διαθέσιμα τεκμήρια υπάρχουν.
<b>Χρήση</b>	Ενημέρωση πολιτικής υγείας και κλινικής πρακτικής.	Ενημέρωση ερευνητικών προτεραιοτήτων και χρηματοδότησης της έρευνας.	Οι συστηματικές ανασκοπήσεις είναι για την ενημέρωση της πολιτικής υγείας, και οι χάρτες τεκμηρίων και ερευνητικών κενών κυρίως για την ενημέρωση των ερευνητικών προτεραιοτήτων.

### *Χάρτης συστάσεων*

Καθώς η μεθοδολογία της χαρτογράφησης των τεκμηρίων κερδίζει συνεχώς έδαφος, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει επίσης τη χρήση της στη σύνθεση και παρουσίαση των κατευθυντήριων συστάσεων υπό τη μορφή χάρτη. Ένας χάρτης συστάσεων (recommendation map) ορίζεται ως ένα εργαλείο οργάνωσης των συστάσεων για ένα συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα ή πεδίο σε ψηφιακή, σχηματική, οπτική μορφή, αναφέροντας τα χαρακτηριστικά των τεκμηρίων και τις εκτιμήσεις που ενημερώνουν την κάθε σύσταση, ενώ παράλληλα υποδεικνύει και οριοθετεί οπτικά και σχηματικά τις συστάδες (clusters) των υπαρχόντων συστάσεων και τα υπάρχοντα κενά. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο πως όπως και με τους χάρτες τεκμηρίων η οπτικοποίηση

των συστάδων των συστάσεων δεν υποδηλώνει πάντα τομείς επάρκειας τεκμηρίων και συστάσεων. Κατ' αντιστοιχία, η οπτικοποίηση των κενών των συστάσεων δεν συνεπάγεται κατ' ανάγκη πως τα κενά αυτά αντιστοιχούν σε τομείς ανάγκης συστάσεων. Στην Εικόνα 11 παρουσιάζεται σχηματικά το προτεινόμενο από τον ΠΟΥ πλαίσιο για τη δημιουργία ενός χάρτη συστάσεων, ένα πλαίσιο που ακολουθήθηκε από τον ΠΟΥ στη δημιουργία του πρώτου ψηφιακού χάρτη συστάσεων, ο οποίος αφορά τη φυματίωση.<sup>58</sup>

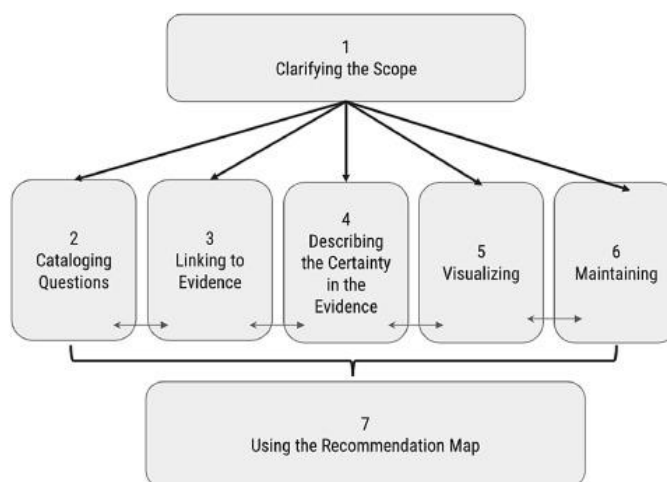
## RecMap Framework

A RecMap is a tool to organize recommendations from a series of guidelines on one health condition, report features around the evidence and judgements that inform the recommendation, and highlight clusters and gaps in the availability of recommendations in a digital, visual schematic, organized according to the components of the PICO backbone of the guideline question.

- Recommendation mapping is the concept of applying the mapping approach to health recommendations
- A recommendation map is the result of applying the approach to one health topic
- Recommendation maps are the finalized products for different health topics (eTB, eCOVID, etc)

### Why a RecMap?

- 1 Enhanced accessibility of recommendations through a cross-tabulation by PICO components
  - 2 Searchable, interactive, user-friendly platform of up-to-date guidelines in one place
- 
- 3 Assists in the consolidation of recommendations
  - 4 Eases prioritization through eased visualization of gaps and clusters
  - 5 Promotes guideline and policy literacy and uptake



Εικόνα 11. Το προτεινόμενο πλαίσιο για τη δημιουργία ενός χάρτη συστάσεων<sup>58</sup>



## Εμπειρική αποτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων ΤΚΔ στην ΠΦΥ

Παρά το γεγονός πως υπάρχουν διαθέσιμα πολλαπλά εργαλεία για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων μελετών, δεν υπάρχει ομοφωνία και καθοδήγηση σχετικά με το ποια προσέγγιση πρέπει να ακολουθηθεί.<sup>22,26,45</sup>

Η λίστα ελέγχου που προτείνεται από τους Burford et al.<sup>22</sup> αποτελεί μια από τις πληρέστερες προτεινόμενες λίστες ελέγχου της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Στηρίζεται ουσιαστικά στα πέντε ερωτήματα του πλαισίου που προτείνεται από τη Συνεργασία Supporting Policy Relevant Trials (SUPPORT),<sup>30</sup> διανθισμένα με λεπτομερή υποερωτήματα που λαμβάνουν υπόψη πλείστα τα χαρακτηριστικά και τις πτυχές της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων που έχουν διατυπωθεί στις πρωθύστερα δημοσιευμένες προτεινόμενες λίστες ελέγχου. Αυτές οι ερωτήσεις αναπτύχθηκαν με στόχο να καθοδηγήσουν τους συγγραφείς των συστηματικών ανασκοπήσεων να συλλέγουν και να αναφέρουν με διαφάνεια σχετικά δεδομένα από κάθε επιλέξιμη μελέτη (ΤΚΔ) σε μια συστηματική ανασκόπηση ώστε να διευκολύνουν τους τελικούς χρήστες να εκτιμήσουν τη δυνατότητα εφαρμογής στο δικό τους κλινικό περιβάλλον/ πλαίσιο.<sup>22</sup>

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα ερωτήματα κατά Burford et al.<sup>22</sup> που καθοδηγούν την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων μιας συστηματικής ανασκόπησης σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον και το εύρος των

δεδομένων ανασκόπησης που μπορούν να παρασχεθούν για την απάντηση αυτών των ερωτημάτων.

*Πίνακας 8. Ερωτήσεις που καθοδηγούν την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων και συναφή δεδομένα για την απάντησή τους.*

<b>Ερώτηση τελικού χρήστη (end user question)</b>	<b>Δεδομένα που μπορούν να παρέχονται στην ανασκόπηση για την απάντηση αυτών των ερωτημάτων</b>
<p>1. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε μια συστηματική ανασκόπηση, διεξήχθησαν στο ίδιο κλινικό περιβάλλον ή ήταν τα ευρήματα συνεπή σε διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα (across settings) ή χρονικές περιόδους;</p>	<p>Περιγραφή του κλινικού περιβάλλοντος των επιλέξιμων μελετών (γεωγραφικός προσδιορισμός, σύστημα υγείας, κ.λπ.) και των χρονικών περιόδων.</p>
<p>2. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την επιτόπια πραγματικότητα και τους περιορισμούς που θα μπορούσαν να αλλάξουν ουσιαστικά τη σκοπιμότητα και την αποδοχή μιας επιλογής;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπάρχουν πολιτικοί, κοινωνικοί ή πολιτισμικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την υλοποίηση αυτής της παρέμβασης;</li> <li>• Ο γενικός πληθυσμός ή/και ο πληθυσμός-στόχος αποδέχεται αυτή την παρέμβαση;</li> <li>• Είναι ηθικά αποδεκτή η παρέμβαση;</li> <li>• Έχει ο πληθυσμός-στόχος στο τοπικό κλινικό περιβάλλον επαρκή μέσα (π.χ. εκπαιδευτικά,</li> </ul>	<p>Περιγραφή του κλινικού περιβάλλοντος και του πληθυσμού των επιλέξιμων μελετών</p> <p>Τυποποιημένη περιγραφή των στοιχείων παρέμβασης,</p> <p>συμπεριλαμβανομένης της πληροφορίας εάν αυτά ήταν προσαρμοσμένα για συγκεκριμένα κλινικά περιβάλλοντα/πλαίσια</p> <p>Παράγοντες που επηρεάζουν την υλοποίηση (implementation) οι οποίοι εντοπίστηκαν στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες</p>

<p>οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά) για να λάβει/υλοποιήσει την παρέμβαση;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μπορεί η παρέμβαση να προσαρμοστεί ώστε να ταιριάζει στο πλαίσιο εφαρμογής;</li> </ul>	
<p>3. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ρυθμίσεις του συστήματος υγείας που μπορεί να σημαίνει ότι μια επιλογή δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει με τον ίδιο τρόπο;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ποιος οργανισμός θα είναι υπεύθυνος για την παροχή της παρέμβασης στο τοπικό κλινικό περιβάλλον; Υπάρχουν εμπόδια για την υλοποίηση αυτής της παρέμβασης λόγω της δομής αυτού του οργανισμού;</li> <li>• Είναι η ικανότητα υλοποίησης της παρέμβασης συγκρίσιμη μεταξύ του περιβάλλοντος της μελέτης και του τοπικού κλινικού περιβάλλοντος σε θέματα όπως το πολιτικό περιβάλλον, η κοινωνική αποδοχή, οι πόροι, η οργανωτική δομή και οι δεξιότητες των τοπικών παρόχων;</li> </ul>	<p>Οργανωτικό πλαίσιο των παρεμβάσεων Παράγοντες που επηρεάζουν την υλοποίηση (implementation) οι οποίοι εντοπίστηκαν στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες</p>
<p>4. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης που θα μπορούσαν να αποφέρουν διαφορετικά απόλυτα αποτελέσματα ακόμα κι αν η σχετική αποτελεσματικότητα ήταν η ίδια;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ποιος είναι ο βασικός επιπολασμός του ζητήματος υγείας που μας ενδιαφέρει στο</li> </ul>	<p>Βασικός επιπολασμός στον πληθυσμό/ κλινικό περιβάλλον της κάθε μελέτης Περιγραφή του πληθυσμού των επιλέξιμων μελετών Οποιαδήποτε ένδειξη διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών (sociodemographic) ή άλλων ομάδων</p>

---

<p>τοπικό κλινικό περιβάλλον; Ποια είναι η διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ του περιβάλλοντος(ων) της μελέτης και του τοπικού περιβάλλοντος;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Είναι τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου συγκρίσιμα μεταξύ του περιβάλλοντος(ων) της μελέτης και του τοπικού περιβάλλοντος;</li> </ul>	
<p>5. Ποιες γνώσεις μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις επιλογές, την εφαρμογή και την παρακολούθηση και αξιολόγηση;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπάρχουν επαρκείς πόροι (π.χ. εκπαιδευτικοί, οικονομικοί) για την υλοποίηση της παρέμβασης;</li> <li>• Έχουν οι πάροχοι ή οι υλοποιητές της παρέμβασης τις απαιτούμενες δεξιότητες για την υλοποίηση αυτής της παρέμβασης; Εάν όχι, θα υπάρχει διαθέσιμη εκπαίδευση;</li> </ul>	<p>Τυποποιημένη περιγραφή υλοποίησης της παρέμβασης</p> <p>Παράγοντες που επηρεάζουν την υλοποίηση (implementation) οι οποίοι εντοπίστηκαν στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες</p> <p>Στοιχεία από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες σχετικά με τους πόρους που απαιτούνται για την υλοποίηση της παρέμβασης</p>

---

Καθώς τα δεδομένα που απαιτούνται για την απάντηση κάθε ερωτήματος αφορούν πληροφορία προκύπτουσα από κάθε επιμέρους επιλέξιμη μελέτη (ΤΚΔ) στην ανασκόπηση, η λίστα ελέγχου κατά Burford et al.<sup>22</sup> μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάλλιστα σε επίπεδο ΤΚΔ. Σε αυτή την περίπτωση, ο τελικός χρήστης, π.χ., κλινικός ιατρός, υπεύθυνος χάραξης πολιτικής υγείας σε τοπικό επίπεδο κτλ., θα αξιολογήσει τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων της ΤΚΔ στο κλινικό περιβάλλον και τον πληθυσμό που τον ενδιαφέρει.



Ένα σύνηθες εμπόδιο στην αντικειμενική αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής ευρημάτων είναι το γεγονός πως δεν υπάρχει καθοδήγηση για τη στάθμιση της σημασίας κάθε αξιολογούμενου στοιχείου που περιλαμβάνεται στις λίστες ελέγχου.<sup>22,26,45</sup> Επομένως, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής δεν μπορούν να είναι συγκρίσιμα μεταξύ δύο ή περισσότερων ΤΚΔ. Ακόμη, δημιουργείται ασάφεια και αβεβαιότητα σχετικά με την επίδραση του ελλείποντος ή των ελλειπόντων στοιχείων στη συνολική αξιολόγηση. Υπό αυτό το πρίσμα η αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών λαμβάνει περισσότερο ποιοτικό χαρακτήρα.

Για να είναι όσο γίνεται πιο αντικειμενική και πλήρης η αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής, θα πρέπει να αποτιμάται για κάθε αξιολογούμενο στοιχείο η πληρότητα αναφοράς του. Προτεινόμενα εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials Statement)<sup>35</sup> και οι επεκτάσεις της ανάλογα με τον σχεδιασμό της μελέτης,<sup>59-63</sup> τον τύπο παρέμβασης<sup>64,65</sup> και την κατηγορία έκβασης, π.χ. εκβάσεις που αναφέρονται από τον ίδιο τον ασθενή (patient-reported outcome measures, PROMs)<sup>66</sup> κατά περίπτωση· συμπληρώνοντας με τη λίστα ελέγχου TIDieR (Template for Intervention Description and Replication), για την αξιολόγηση της πληρότητας των πληροφοριών σχετικά με την παρέμβαση.<sup>67</sup> Επιπλέον, προτείνεται η επέκταση CONSORT για την ισότητα στην υγεία<sup>68</sup> για να καθοδηγήσει σχετικά με την επαρκή αναφορά κοινωνικών προσδιοριστών και παραγόντων που μπορεί να συμβάλλουν στην άνιση κατάσταση της υγείας.<sup>69</sup>



**Βαθμός συμφωνίας μεταξύ διαφορετικών αξιολογητών  
(Cohen's kappa coefficient)**

Ο συντελεστής  $\kappa$  του Cohen είναι μια στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αξιοπιστίας μεταξύ των αξιολογητών (inter-rater reliability) για ποιοτικές (κατηγορικές) μεταβλητές. Θεωρείται ισχυρότερο και πιο αξιόπιστο μέτρο συγκριτικά με τον απλό υπολογισμό του ποσοστού συμφωνίας μεταξύ των αξιολογητών, καθώς λαμβάνει υπόψη την πιθανότητα η συμφωνία να συμβεί τυχαία. Επομένως, εκφράζει τη συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών πέρα από την τύχη. Λαμβάνει τιμές μεταξύ 0 και 1. Η ισχύς της συμφωνίας με βάση την τιμή  $\kappa$  παρουσιάζεται στον Πίνακα 9. Όσο μεγαλύτερη η τιμή  $\kappa$ , τόσο καλύτερος ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των αξιολογητών. Μια τιμή μεταξύ 0.61 και 0.80 υποδεικνύει καλή συμφωνία και μια τιμή μεγαλύτερη από 0.80 υποδεικνύει πολύ καλή συμφωνία, που όσο πλησιάζει τη μονάδα υποδηλώνει εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών.<sup>70,71</sup>

*Πίνακας 9. Ισχύς συμφωνίας με βάση την τιμή του συντελεστή  $\kappa$ .*

Τιμή $\kappa$	Ισχύς βαθμού συμφωνίας
<b>0.00-0.20</b>	Πολύ κακή
<b>0.21 - 0.40</b>	Κακή
<b>0.41 - 0.60</b>	Μέτρια
<b>0.61 - 0.80</b>	Καλή
<b>0.81 - 1.00</b>	Πολύ καλή



## Πολλαπλές συγκρίσεις και διόρθωση Bonferroni

Όταν ελέγχονται πολλές υποθέσεις, δηλαδή πραγματοποιείται μεγάλος αριθμός στατιστικών ελέγχων ταυτόχρονα, υπάρχει περίπτωση να εμφανιστούν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κάτω από την επίδραση τυχαίων και αστάθμητων παραγόντων. Όσο περισσότερο αναζητούμε την ύπαρξη συσχετίσεων, διαφορών και επιδράσεων τόσο πιθανότερο είναι να βρούμε κάτι που στην πραγματικότητα δεν υπάρχει. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται Εξάπλωση του Συνολικού Σφάλματος Τύπου I ή Αθροιστικό Σφάλμα Τύπου I. Το Αθροιστικό Σφάλμα Τύπου I εκφράζει την πιθανότητα, σε μία σειρά στατιστικών ελέγχων, να παρατηρηθεί τουλάχιστον ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που δεν υπάρχει στην πραγματικότητα.<sup>72</sup> Έτσι, για να πείσουμε τον αναγνώστη για τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων όταν διενεργούνται πολλαπλοί στατιστικοί έλεγχοι, χρειάζεται να διορθώσουμε τη στάθμη στατιστικής σημαντικότητας (κατώφλι της τιμής  $p$  που θεωρούμε στατιστικά σημαντικό) χρησιμοποιώντας τη διόρθωση Bonferroni. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, η αρχική στάθμη στατιστικής σημαντικότητας  $\alpha$  διαιρείται δια του αριθμού των στατιστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν.<sup>73</sup> Για παράδειγμα, αν η στάθμη στατιστικής σημαντικότητας που έχουμε επιλέξει είναι  $\alpha=0.05$  και διενεργήσαμε 5 στατιστικούς ελέγχους, η διορθωμένη κατά Bonferroni στάθμη στατιστικής σημαντικότητας θα είναι  $0.05/5=0.01$ , οπότε τιμές  $p$  μικρότερες του 0.01 ( $p<0.01$ ) λογίζονται πλέον στατιστικά σημαντικές.



## Σκοπός της διδακτορικής διατριβής

Ο γενικός στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στο πεδίο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ).

Συγκεκριμένα, η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως στόχους:

1. Τη συστηματική αναζήτηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) που διεξήχθησαν την εικοσαετία 2000-2020 στην Πρωτοβάθμια φροντίδα, η οποία αποτελεί υποσύνολο της ΠΦΥ, και την χαρτογράφηση τους σύμφωνα με την κατηγορία της κύριας έκβασης (primary outcome category), αλλά και την ανάδειξη πιθανών ερευνητικών κενών σε συγκεκριμένα είδη υγειονομικής φροντίδας (προληπτική φροντίδα, οξεία/ επείγουσα φροντίδα, χρόνια φροντίδα και ανακουφιστική φροντίδα) και τύπους παρέμβασης (φαρμακευτική αγωγή, συμπεριφορική παρέμβαση, παρέμβαση στη δομή και παρέμβαση στη διαδικασία της φροντίδας).
2. Τη συστηματική εμπειρική αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων σε δείγμα ΤΚΔ από τον 20ετή χάρτη τεκμηρίων που θα δημιουργηθεί, με την καταγραφή της επαρκούς αναφοράς από τους συγγραφείς των απαραίτητων δεδομένων για να αξιολογήσει ο τελικός χρήστης τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε διαφορετικό περιβάλλον. Επιπλέον, θα διερευνηθεί η συσχέτιση της επαρκούς αναφοράς με την κατηγορία της κύριας έκβασης, το είδος της υγειονομικής φροντίδας και τον τύπο της παρέμβασης.





## **Εκβάσεις υγείας στην πρωτοβάθμια φροντίδα: ένας 20ετής χάρτης ευρημάτων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών**

*Η αντίστοιχη εργασία δημοσιεύτηκε με τίτλο « Health outcomes in primary care: a 20-year evidence map of randomized controlled trials» στο περιοδικό Family Practice.<sup>74</sup>*

### **Εισαγωγή**

Σύμφωνα με το πλαίσιο του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ), η ποιότητα στην υγειονομική περίθαλψη σημαίνει ότι η παρεχόμενη φροντίδα είναι αποτελεσματική, ασφαλής και προσωποκεντρική.<sup>8,75</sup> Ένα ισχυρό σύστημα πρωτοβάθμιας φροντίδας θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος στα συστήματα υγείας για την παροχή φροντίδας υψηλής ποιότητας.<sup>14</sup> Η Πρωτοβάθμια φροντίδα (Primary Care), θεμελιώδης για την ιατρική πρακτική, περιλαμβάνει την παροχή ατομικής φροντίδας στον ασθενή, ενώ ο ευρύτερος όρος, Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (Primary Health Care), περιλαμβάνει επίσης υπηρεσίες δημόσιας υγείας σε επίπεδο πληθυσμού.<sup>10,11</sup> Η ανταπόκριση στην πανδημία της νόσου Coronavirus 2019 (COVID-19) έχει αποδείξει τον βασικό ρόλο της πρωτοβάθμιας φροντίδας στον σχεδιασμό, την επιτήρηση και την πρόληψη (π.χ., εφαρμογή μέσων ατομικής προστασίας (μάσκα), εμβολιασμός), παράλληλα με την ανάγκη διασφάλισης της ασφάλειας των ασθενών και διατήρησης της παροχής βασικών υπηρεσιών υγείας.<sup>76</sup>

Τα ερευνητικά τεκμήρια καταδεικνύουν συνεχώς την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ πρωτοβάθμιας φροντίδας και χαμηλότερου κόστους, βελτιωμένων μοτίβων χρήσης των υπηρεσιών υγείας και μειωμένης θνησιμότητας.<sup>76</sup>

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαφορές στην υποστήριξη της πρωτοβάθμιας φροντίδας θα μπορούσαν να εξηγήσουν εν μέρει τις παρατηρούμενες διαφορές στις εκβάσεις υγείας μεταξύ των αναπτυγμένων χωρών.<sup>77</sup> Επομένως, τα μοντέλα πρωτοβάθμιας φροντίδας θα πρέπει να αξιολογούνται και να εφαρμόζονται όχι μόνο για την επίτευξη βραχυπρόθεσμης εξοικονόμησης κόστους, αλλά και για την ικανότητά τους να παρέχουν φροντίδα υψηλής ποιότητας.<sup>14</sup> Ο εντοπισμός αποτελεσματικών και ασφαλών παρεμβάσεων που ανταποκρίνονται στις ανάγκες των ασθενών και η αναγνώριση πιθανών κενών στην υπάρχουσα γνώση, παρέχει την απαραίτητη πληροφορία και ενισχύει τη λήψη αποφάσεων που στηρίζεται σε τεκμήρια (evidence-based decision-making) σχετικά με τις μελλοντικές ερευνητικές προτεραιότητες, αλλά και στη χάραξη ερευνητικής πολιτικής.<sup>52</sup>

Προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες έχουν σχολιάσει τη φτωχή έως κακή ποιότητα της έρευνας στην πρωτοβάθμια φροντίδα και την αναγκαιότητα για την ύπαρξη συγκεκριμένης ερευνητικής ατζέντας.<sup>78-80</sup> Παρά τις προηγούμενες εκτεταμένες προσπάθειες, εξακολουθεί να υπάρχει δυσκολία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων μελετών πρωτοβάθμιας φροντίδας είτε πρόκειται για πρωτότυπη έρευνα είτε για συστηματικές ανασκοπήσεις.<sup>81</sup> Ένας συμβάλλων παράγοντας είναι η έλλειψη αποδεδειγμένης αιτιακής σχέσης μεταξύ των χαρακτηριστικών της πρωτοβάθμιας φροντίδας, όπως η συνέχεια στη φροντίδα, η ολοκληρωμένη προσέγγιση και ο συντονισμός της φροντίδας υγείας, και των μέτρων αποτελέσματος (outcome measures) της μελέτης.<sup>81</sup> Ένας άλλος λόγος μπορεί να είναι ο μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) με ισχυρά τεκμήρια στην πρωτοβάθμια φροντίδα.<sup>82</sup> Επιπλέον, οι συγγραφείς συστηματικών ανασκοπήσεων συχνά δεν σχολιάζουν τη

δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, παρόλο που έχουν συμπεριλάβει μελέτες διεξαχθείσες στην πρωτοβάθμια φροντίδα.<sup>33</sup> Η αβεβαιότητα στο δείκτη βλάβης-οφέλους για παρεμβάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας λόγω ανεπαρκών ισχυρών τεκμηρίων μπορεί να διαφέρει μεταξύ των εκβάσεων υγείας των ασθενών (patient health outcomes) και των εκβάσεων υπηρεσιών υγείας (health services outcomes). Οι εκβάσεις υγείας των ασθενών περιλαμβάνουν μέτρα έκβασης που υποδεικνύουν τον αντίκτυπο της παρέμβασης στην κατάσταση της υγείας του ασθενούς (π.χ. καρδιαγγειακό επεισόδιο, ποιότητα ζωής). Οι εκβάσεις υπηρεσιών υγείας περιλαμβάνουν μέτρα έκβασης σε επίπεδο πληθυσμού (π.χ. μέσο προσδόκιμο επιβίωσης), μέτρα έκβασης σε επίπεδο συστήματος (π.χ. ποσοστό επανεισαγωγών (readmission rate), έγκαιρη φροντίδα, το κόστος και άλλα).<sup>83</sup> Δεν έχει γίνει ακόμη μια συστηματική προσπάθεια εντοπισμού των ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα που έχουν αξιολογήσει αυτές τις δύο κατηγορίες εκβάσεων, καθώς και ανάδειξης των πιθανών κενών που εξακολουθούν να υπάρχουν.

Για να αντιμετωπίσουμε αυτό το ζήτημα, χαρτογραφήσαμε τα τεκμήρια στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας.<sup>50,84</sup> Η χαρτογράφηση τεκμηρίων μπορεί να παρέχει μια περιεκτική περίληψη της έκτασης και της κατανομής των τεκμηρίων σε ένα ευρύ κλινικό πεδίο, επιτρέποντας την καταγραφή ενός στιγμιοτύπου του, αποτυπώνοντας που υπάρχουν τεκμήρια και που λείπουν.<sup>85</sup> Η μελέτη μας στόχευε στον συστηματικό εντοπισμό δημοσιευμένων ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα, στη χαρτογράφηση τους σύμφωνα με την κατηγορία της κύριας έκβασης (primary outcome) και στην αποκάλυψη πιθανών κενών για μελλοντική έρευνα σε συγκεκριμένα είδη υγειονομικής φροντίδας (προληπτική,

οξεία/ επείγουσα, χρόνια και ανακουφιστική φροντίδα) και συγκεκριμένους τύπους παρέμβασης (φαρμακευτική αγωγή, συμπεριφορική παρέμβαση, παρέμβαση στη δομή και παρέμβαση στη διαδικασία της φροντίδας).

## Μεθοδολογία

Η παρουσίαση της μεθοδολογίας και των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης έγινε ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews ) (Πίνακας 10).<sup>86</sup>

*Πίνακας 10. Κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews )*

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1 (as evidence mapping)
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	3
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	5-6
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	6
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	Not applicable

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	7-9
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	7 and Table S2
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	7 and Table S2
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	7
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	9-10
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	9-10
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	Not applicable
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	10-11
<b>RESULTS</b>			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	11
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	11-12
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	Not applicable
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	12-14
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	14-15
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	15-18

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	18-19
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	20
<b>FUNDING</b>			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	21

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

\* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

# Reported numbering of page(s) corresponds to the page number of the published article.

### Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Σεπτέμβριο του 2020 για δημοσιευμένες ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Για την PubMed, χρησιμοποιήσαμε μια στρατηγική αναζήτησης που περιλαμβάνει λέξεις-κλειδιά που σχετίζονται με την Οικογενειακή Ιατρική/ Γενική Ιατρική και την πρωτοβάθμια φροντίδα, σε συνδυασμό με τον αλγόριθμο αναζήτησης της Cochrane Collaboration για ΤΚΔ. Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική αναζήτηση στη Scopus χρησιμοποιώντας τις ίδιες λέξεις-κλειδιά, μετά τον αποκλεισμό άρθρων που ήταν καταχωρημένα στο MEDLINE. Αποκλείσαμε χειροκίνητα άρθρα στη Scopus που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά καταχωρημένα στην PubMed, καθώς είχαν ήδη ελεγχθεί στην αναζήτηση στην

PubMed. Τελικά, πραγματοποιήσαμε αντίστοιχη αναζήτηση στη CENTRAL. Αφού εξαιρέθηκαν άρθρα που είχαν καταχωρηθεί είτε στην PubMed είτε στη Scopus, ελέγξαμε τα υπόλοιπα. Οι αλγόριθμοι αναζήτησης περιγράφονται λεπτομερώς στον Πίνακα 11.

*Πίνακας 11. Αλγόριθμοι αναζήτησης ανά βάση δεδομένων*

<b>Pubmed search algorithm</b> (last search on 01/10/2020)
("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])
<b>Scopus search algorithm</b> (last search on 01/10/2020)
(( 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 NOT DBCOLL ( medl )
<b>CENTRAL search algorithm</b> (last search on 01/10/2020)
("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":ti,ab,kw) NOT ("animals"[MeSH]) NOT ("PubMed" in Trials) NOT ("Scopus" or "MEDLINE" or "EMBASE":so in Trials) NOT ("conference":so)

Δύο ερευνητές πραγματοποίησαν ανεξάρτητα έναν πιλοτικό έλεγχο με βάση τον τίτλο ή/και την περίληψη για τα πρώτα 500 στοιχεία στην PubMed για να εντοπίσουν πιθανές διαφωνίες στη διαδικασία διαλογής. Η διαδικασία διαλογής οριστικοποιήθηκε μετά την επίλυση αυτών των διαφωνιών. Ένας ερευνητής ολοκλήρωσε την εξέταση όλων των τίτλων ή/και περιλήψεων στις PubMed, Scopus και CENTRAL. Για τα άρθρα που θεωρήθηκαν δυνητικά

κατάλληλα ή ασαφή, ανακτήθηκε το πλήρες κείμενο. Ένας δεύτερος ερευνητής ήλεγξε τα άρθρα που ο πρώτος ερευνητής δεν μπορούσε να αποφασίσει. Οι διαφορές επιλύθηκαν με συναίνεση. Για ΤΚΔ όπου δεν ήταν δυνατή η ανάκτηση του πλήρους κειμένου ή η παροχή πληροφοριών ήταν ανεπαρκής για την απόφαση επιλεξιμότητας, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με τους ερευνητές όταν ήταν διαθέσιμη μια διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου. Δύο διαδοχικές υπενθυμίσεις στάλθηκαν σε όσους δεν απάντησαν.

### *Κριτήρια επιλεξιμότητας*

Εξετάστηκαν μόνο οι ΤΚΔ που δημοσιεύτηκαν από το 2000 στην αγγλική γλώσσα και περιλαμβάνουν ανθρώπους ως συμμετέχοντες. Συμπεριλάβαμε όλες τις επιλέξιμες ΤΚΔ ανεξάρτητα από την ποιότητά τους. Συμπεριλάβαμε ΤΚΔ μόνο εάν οι συγγραφείς δήλωσαν ξεκάθαρα ότι η ΤΚΔ τους πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας φροντίδας. Η πρωτοβάθμια φροντίδα αφορά τη στενότερη έννοια των υπηρεσιών οικογενειακού ιατρού που παρέχονται σε άτομα χωρίς να συνεπάγεται λειτουργίες δημόσιας υγείας, όπως κοινοτικές υπηρεσίες υγείας και προγράμματα προαγωγής της υγείας.<sup>10,11</sup> Πιο συγκεκριμένα, μια ΤΚΔ θεωρήθηκε σχετική με την πρωτοβάθμια φροντίδα, εάν οι ερευνητές διευκρίνιζαν ότι είχαν στρατολογήσει συμμετέχοντες από την πρωτοβάθμια φροντίδα, Γενική Ιατρική ή Οικογενειακή Ιατρική και ότι ένας επαγγελματίας πρωτοβάθμιας φροντίδας ή η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας, είχε εμπλακεί στην παρέμβαση. Θεωρήσαμε επιλέξιμες παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν μεμονωμένα στους συμμετέχοντες. Αναμέναμε σημαντική ποικιλομορφία για τους επαγγελματίες που περιλαμβάνονται σε μια ομάδα πρωτοβάθμιας



φροντίδας μεταξύ διαφορετικών χωρών και ετερογένεια όσον αφορά τις δεξιότητες, την κατάρτιση και τον τομέα εξειδίκευσής τους. Για παράδειγμα, επαγγελματίες υγείας όπως διαιτολόγοι, φαρμακοποιοί, επισκέπτες υγείας κ.λπ. αποτελούν μέρος της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας σε ορισμένες χώρες, ενώ σε άλλες χώρες δεν είναι. Σε κάθε περίπτωση, για να είναι επιλέξιμη, η μελέτη πρέπει να περιλαμβάνει μια βασική ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας που θα περιλαμβάνει τους ακόλουθους συμμετέχοντες επαγγελματίες υγείας: ιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας, γενικούς ιατρούς/οικογενειακούς ιατρούς, νοσηλευτές (χωρίς εξειδικευμένη εκπαίδευση) και βοηθούς ιατρού.

Οι ακόλουθοι τύποι μελετών αποκλείστηκαν: α) Μελέτες με μικτό πληθυσμό, δηλαδή ασθενείς από την πρωτοβάθμια φροντίδα και ασθενείς από εξειδικευμένα εξωτερικά ιατρεία, μια μικτή παρέμβαση, δηλαδή μια παρέμβαση που περιλαμβάνει έναν επαγγελματία υγείας εκτός της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας όπως ορίζεται από τα κριτήρια επιλεξιμότητας, όπως π.χ., φυσιοθεραπεία ή ψυχοθεραπεία στην πρωτοβάθμια φροντίδα, ή μικτά περιβάλλοντα, π.χ., ιατρείο πρωτοβάθμιας φροντίδας και νοσοκομειακό εξωτερικό ιατρείο που παρέχει εξειδικευμένη φροντίδα· β) Μελέτες που αξιολόγησαν μεγάλης κλίμακας παρεμβάσεις προαγωγής της δημόσιας υγείας, αποζημιώσεις ή/και χρηματικά κίνητρα· και μελέτες για τη εναλλακτική ιατρική (complementary medicine)· γ) ΤΚΔ που αξιολόγησαν εκβάσεις σε επαγγελματίες υγείας, δηλαδή αλλαγή στη γνώση, τη στάση και τη συμπεριφορά, αλλά δεν αξιολόγησαν εκβάσεις σε ασθενείς ή εκβάσεις υπηρεσιών υγείας. δ) Πιλοτικές μελέτες ή μελέτες σκοπιμότητας/βιωσιμότητας (feasibility studies), δημοσιευμένα πρωτόκολλα, οικονομικές αναλύσεις,

περιλήψεις ή πρακτικά συνεδρίων και διατριβές ή μεταπτυχιακές εργασίες. ε) Μελέτες που περιλαμβάνουν μόνο αναλύσεις παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της μελέτης· μελέτες που αναφέρουν μόνο αναλύσεις υποομάδας ή post hoc αναλύσεις· και μελέτες που αναφέρουν μια ενδιάμεση ανάλυση, ή προκαταρκτικές αναλύσεις αποτελεσμάτων ή βασικά (baseline) αποτελέσματα χωρίς τα τελικά αποτελέσματα.

### *Εξαγωγή δεδομένων*

Για κάθε επιλέξιμη ΤΚΔ, καθορίστηκαν τα ακόλουθα: εάν η κύρια έκβαση (primary outcome) ήταν α) έκβαση υγείας ασθενούς ή β) έκβαση υπηρεσίας υγείας σύμφωνα με την ταξινόμηση για τα Μέτρα Ποιότητας της Υγείας όπως περιγράφεται από τον Οργανισμό Έρευνας και Ποιότητας Υγείας (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ).<sup>83</sup> Θεωρήσαμε έκβαση υγείας των ασθενών κάθε μέτρο έκβασης που αντικατοπτρίζει τον αντίκτυπο της παρέμβασης στην κατάσταση της υγείας των ασθενών.<sup>83</sup> Οι εκβάσεις για την υγεία των ασθενών μπορεί να καταγράφονται είτε από τον κλινικό ιατρό, είτε από τον παρατηρητή, είτε από τον ίδιο τον ασθενή (patient-reported outcome measures, PROMs), είτε με βάση την απόδοση.<sup>87</sup> Συγκεκριμένα παραδείγματα εκβάσεων υγείας των ασθενών είναι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), η βαθμολογία σε μια κλίμακα αυτό-αξιολόγησης της βαρύτητας της κατάθλιψης και άλλα. Οι εκβάσεις των υπηρεσιών υγείας είναι κάθε μέτρο που αντικατοπτρίζει την επίδραση μιας παρέμβασης στη δομή (π.χ., wraparound service) ή στη διαδικασία παροχής υγειονομικής περίθαλψης ή φροντίδας (π.χ., πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου σε επίπεδο πληθυσμού).<sup>83</sup> Συγκεκριμένα παραδείγματα εκβάσεων

υπηρεσιών υγείας περιλαμβάνουν το ποσοστό των ατόμων που μετρούν την ΑΠ σε μια επίσκεψη στην πρωτοβάθμια φροντίδα, το ποσοστό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη και ελέγχονται, το ποσοστό ανίχνευσης κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο και άλλα.

Κατηγοριοποιήσαμε περαιτέρω τις εκβάσεις υγείας των ασθενών σύμφωνα με τη διάσταση ποιότητας της φροντίδας υγείας που περιγράφεται από το Πλαίσιο Ποιότητας Υγείας του ΟΟΣΑ, δηλ. εκβάσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την προσωποκεντρικότητα (patient-centeredness).<sup>8</sup> Για μελέτες που αξιολογούν περισσότερες από μια κύριες εκβάσεις, τις καταγράψαμε όλες και τις κατηγοριοποιήσαμε ανάλογα. Συγχωνεύσαμε τις μελέτες που αξιολόγησαν τόσο εκβάσεις υγείας των ασθενών όσο και εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις, με τις μελέτες που αξιολόγησαν μόνο εκβάσεις υγείας των ασθενών. Έτσι, συγκρίναμε τις ΤΚΔ που αξιολογούν τουλάχιστον μια έκβαση υγείας ασθενούς ως κύρια έκβαση με τις ΤΚΔ που αξιολογούν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις.

Καταγράψαμε επίσης χαρακτηριστικά όπως το έτος δημοσίευσης, τη γεωγραφική περιοχή σύμφωνα με τη Στατιστική Διεύθυνση των Ηνωμένων Εθνών (United Nations Statistics Division), την κατηγορία πηγής χρηματοδότησης [κυβερνητικός ή δημόσιος οργανισμός, μη κυβερνητικός οργανισμός ή ινστιτούτο, μικτή (μη περιλαμβανομένης της βιομηχανίας), μικτή συμπεριλαμβανομένης της βιομηχανίας, βιομηχανία και χωρίς χρηματοδότηση] και αν ήταν ΤΚΔ συστάδας (cluster RCT) ή όχι. Εξάγαμε περαιτέρω τη μονάδα τυχαιοποίησης (δομή υγείας, επαγγελματίας υγείας και ασθενής), το είδος της

υγειονομικής φροντίδας σύμφωνα με το πλαίσιο του ΟΟΣΑ, δηλαδή, προληπτική φροντίδα (staying healthy), οξεία/ επείγουσα φροντίδα (getting better), χρόνια φροντίδα (living with illness or disability), ανακουφιστική φροντίδα (coping with end of life),<sup>8</sup> το είδος της παρέμβασης, π.χ., φάρμακο, συμπλήρωμα διατροφής ή συσκευή, συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς), παρέμβαση στη δομή [π.χ. πρόγραμμα εκπαίδευσης για επαγγελματίες υγείας σε συνεντεύξεις κινητοποίησης (motivational interviewing)], παρέμβαση σε διαδικασίες φροντίδας [π.χ., χρήση ενός εργαλείου ενίσχυσης απόφασης (decision aid)]· και εάν η παρέμβαση εφαρμόστηκε σε επαγγελματίες υγείας, π.χ., πρόγραμμα κατάρτισης δεξιοτήτων για επαγγελματίες και διευκολυντές επικοινωνίας πολλαπλών ειδικοτήτων (multi-discipline communication facilitators)· ή εάν χορηγήθηκε σε ασθενείς.

### *Στατιστική ανάλυση*

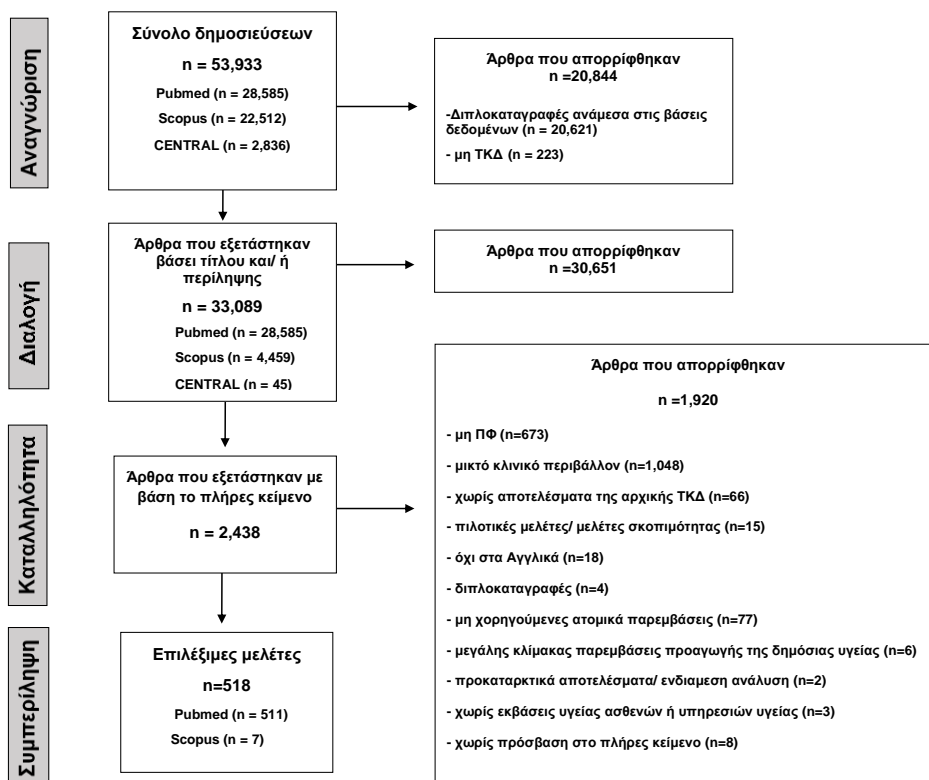
Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες για δυαδικές και κατηγορικές μεταβλητές και ως διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) για συνεχείς μεταβλητές. Παρουσιάσαμε χωριστά χαρακτηριστικά για ΤΚΔ που αξιολογούν τουλάχιστον μια έκβαση υγείας ασθενή και για μελέτες που αξιολογούν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύρια έκβαση. Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Pearson Chi-Square ή τη δοκιμή Fisher's Exact για διακριτές μεταβλητές και τη δοκιμή Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis για συνεχείς μεταβλητές, ανάλογα με την περίπτωση. Για να απεικονίσουμε τα κενά στην έρευνα, δημιουργήσαμε θερμικούς χάρτες (heatmaps), ομαδοποιώντας μελέτες ανά κατηγορία εκβάσεων, είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπο παρέμβασης. Για όλες τις συγκρίσεις, θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι P-value

μικρότερο από 0.003 μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Μη προσαρμοσμένες τιμές P αναφέρονται σε όλο το κείμενο και τους Πίνακες. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το IBM SPSS Statistics for Windows, έκδοση 26.0. (IBM Corp, Armonk, NY, USA) και Microsoft Excel, MS Office 2019 (Microsoft Corp, Redmond, Washington, USA).

## Αποτελέσματα

### Επιλέξιμες μελέτες

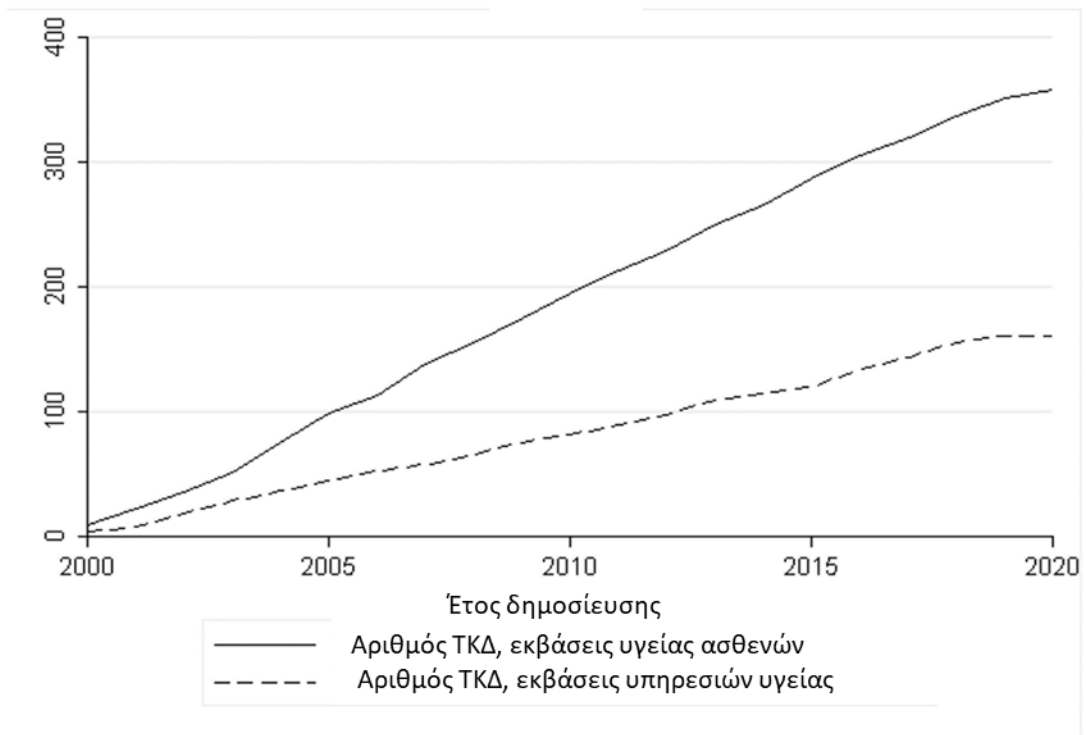
Η αναζήτησή μας απέδωσε συνολικά 53.933 μελέτες μεταξύ Ιανουαρίου 2000 και Σεπτεμβρίου 2020. Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων επιλεξιμότητας, 518 άρθρα θεωρήθηκαν επιλέξιμα. 511 βρέθηκαν στην PubMed και 7 στη Scopus. (Εικόνα 12)



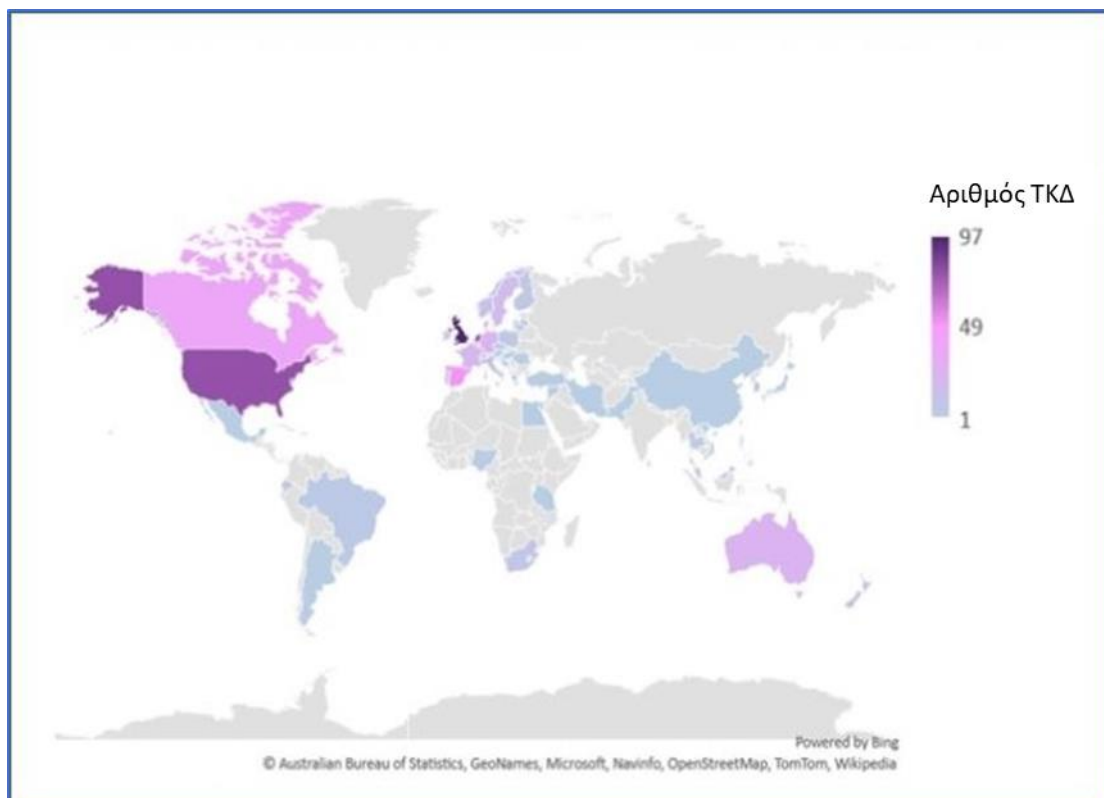
*Εικόνα 12. Διάγραμμα ροής επιλέξιμων μελετών που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2000–2020 (PRISMA)*

#### *Χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών*

Ο συνολικός αριθμός δημοσιευμένων ΤΚΔ ανά κατηγορία έκβασης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. (Εικόνα 13) Από τις 518 επιλέξιμες ΤΚΔ, 357 (68.9%) αξιολόγησαν μια έκβαση υγείας ασθενών ως κύρια έκβαση και 161 (31.1%) αξιολόγησαν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο διάμεσο έτος δημοσίευσης ( $P$ -value=0.56) και στην κατανομή της γεωγραφικής περιοχής ( $P$ -value=0.52) μεταξύ των κατηγοριών κύριων εκβάσεων. Η Εικόνα 14 δείχνει τη γεωγραφική κατανομή των ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα σε επίπεδο χώρας.



Εικόνα 13. Συνολικός αριθμός δημοσιευμένων ΤΚΔ ανά κατηγορία κύριας έκβασης με την πάροδο του χρόνου (2000–2020)



*Εικόνα 14. Γεωγραφική κατανομή των ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας ανά χώρα. Η ταξινόμηση χρώματος από ανοιχτό μπλε έως βαθύ μωβ εμφανίζει σε αύξουσα σειρά τον συνολικό αριθμό ΤΚΔ που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε χώρα.*

*Ορισμένες ΤΚΔ διεξήχθησαν σε επίπεδο πολλών χωρών (n=19).*

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών ανά κατηγορία κύριας έκβασης. Οι περισσότερες ΤΚΔ διεξήχθησαν στην Ευρώπη και στις δύο κατηγορίες εκβάσεων. Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν εκβάσεις υγείας ασθενών, περιελάμβαναν γενικά τον ασθενή ως μονάδα τυχαιοποίησης (256 δοκιμές, 71.7%), αξιολόγησαν παρεμβάσεις που εφαρμόζονταν συνήθως σε ασθενείς (268 δοκιμές, 75.1%) και χρηματοδοτήθηκαν κυρίως από χορηγούς που δεν περιλάμβαναν τη βιομηχανία (196 δοκιμές, 54.9%), ενώ η βιομηχανία ήταν ο χρηματοδότης στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων (τιμή  $P < 0.001$  μεταξύ των κατηγοριών εκβάσεων). Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν εκβάσεις υπηρεσιών υγείας είχαν συχνά σχεδιασμό συστάδας (cluster design) (122 δοκιμές, 75.8%), γενικά περιλάμβαναν τη δομή υγείας (setting) ως μονάδα τυχαιοποίησης (105 δοκιμές, 65.2%), αξιολογούσαν παρεμβάσεις που συνήθως εφαρμόζονταν σε επαγγελματίες υγείας (104 δοκιμές, 64,6% ) και σπάνια χρηματοδοτήθηκαν από τη βιομηχανία (τιμή  $P < 0.001$  μεταξύ των κατηγοριών εκβάσεων).

*Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά των 518 επιλέξιμων μελετών ανά κατηγορία κύριας έκβασης που δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2000 - 2020*



Χαρακτηριστικό	TKΔ που αξιολογούν εκβάσεις υγείας ασθενών N=357	TKΔ που αξιολογούν εκβάσεις υπηρεσιών υγείας N=161	Μη προσαρμοσμένη τιμή p-value*
<i>Γεωγραφική περιοχή</i>			
Ευρώπη, n (%)	221 (61.9)	103 (64.0)	0.52
Αμερική, n (%)	80 (22.4)	40 (24.8)	
Ωκεανία, n (%)	21 (5.9)	9 (5.6)	
Ασία, n (%)	22 (6.2)	5 (3.1)	
Αφρική, n (%)	8 (2.2)	4 (2.5)	
Πολλαπλές περιοχές, n (%) <sup>†</sup>	5 (1.4)	0	
<i>Σχεδιασμός μελέτης</i>			
TKΔ συστάδας (Cluster RCT), n (%)	105 (29.4)	122 (75.8)	<0.001
<i>Μονάδα τυχαιοποίησης</i>			
Δομή υγείας, n (%)	53 (14.8)	105 (65.2)	<0.001
Επαγγελματίας υγείας, n (%)	48 (13.4)	32 (19.9)	
Ασθενής, n (%)	256 (71.7)	24 (14.9)	
<i>Μονάδα εφαρμογής παρέμβασης</i>			
Επαγγελματίες υγείας, n (%)	26 (7.3)	104 (64.6)	<0.001
Ασθενείς, n (%)	268 (75.1)	28 (17.4)	
Επαγγελματίες υγείας και ασθενείς, n (%)	63 (17.6)	29 (18.0)	

<i>Τύπος πηγής χρηματοδότησης</i>			
Κυβερνητικός ή δημόσιος οργανισμός, n (%)	127 (35.6)	77 (47.8)	<0.001
Μη κυβερνητικός οργανισμός ή ινστιτούτο, n (%)	43 (12.0)	16 (9.9)	
Μικτή (μη περιλαμβανομένης της βιομηχανίας), n (%)	26 (7.3)	21 (13.0)	
Μικτή συμπεριλαμβανομένης της βιομηχανίας, n (%)	29 (8.1)	12 (7.5)	
Βιομηχανία, n (%)	95 (26.6)	14 (8.7)	
Δεν αναφέρεται, n (%)	27 (7.6)	16 (9.9)	
Χωρίς χρηματοδότηση, n (%)	10 (2.8)	5 (3.1)	

\*Θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι  $P < 0,003$ , μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις

†Πολλαπλές περιοχές: Ευρώπη και Αμερική (n=2); Ευρώπη και Ωκεανία (n=1); Ασία και Αφρική (n=1); Ευρώπη, Αμερική και Αφρική (n=1)

### *Είδη υγειονομικής φροντίδας και τύποι παρεμβάσεων που αξιολογήθηκαν στις ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα*

Ο Πίνακας 13 δείχνει τα είδη υγειονομικής φροντίδας και τους τύπους παρεμβάσεων που αξιολογήθηκαν στις ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Οι ΤΚΔ επικεντρώθηκαν συχνότερα σε χρόνιες και οξείες ανάγκες φροντίδας, λιγότερο συχνά στην προληπτική φροντίδα και σπάνια στις ανάγκες ανακουφιστικής φροντίδας. Οι δύο δοκιμές (0.6%) για την ανακουφιστική φροντίδα αξιολόγησαν εκβάσεις υγείας ασθενών ως κύριες εκβάσεις. Δώδεκα δοκιμές (7.5%) που αφορούσαν πολλαπλά είδη υγειονομικής φροντίδας

αξιολόγησαν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις. [Τιμή P <0.001 μεταξύ των κατηγοριών έκβασης] Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν εκβάσεις υγείας ασθενών ως κύριες εκβάσεις, αξιολόγησαν συνηθέστερα ένα φάρμακο, ένα συμπλήρωμα διατροφής ή μια συσκευή (142 δοκιμές, 39.8%) και παρεμβάσεις σε διαδικασίες φροντίδας (129 δοκιμές, 36.1%). Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις, αξιολόγησαν τις παρεμβάσεις στη δομή (51 δοκιμές, 31.7%) και στις διαδικασίες φροντίδας (110 δοκιμές, 68.3%). [Τιμή P <0.001 μεταξύ των κατηγοριών εκβάσεων]

*Πίνακας 13. Είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπος παρέμβασης ανά κατηγορία κύριας έκβασης σε 518 ΤΚΔ που πραγματοποιήθηκαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα κατά την περίοδο 2000 - 2020*

<b>Είδος υγειονομικής φροντίδας/ Τύπος παρέμβασης</b>	<b>ΤΚΔ που αξιολογούν εκβάσεις υγείας ασθενών N=357</b>	<b>ΤΚΔ που αξιολογούν εκβάσεις υπηρεσιών υγείας N=161</b>	<b>Μη προσαρμοσ μένη τιμή p- value*</b>
<i>Είδος υγειονομικής φροντίδας</i>			
Προληπτική φροντίδα, n (%)	77 (21.6)	38 (23.6)	0.001
Οξεία/ επείγουσα φροντίδα, n (%)	113 (31.7)	49 (30.4)	
Χρόνια φροντίδα, n (%)	162 (45.4)	62 (38.5)	
Ανακουφιστική φροντίδα, n (%)	2 (0.6)	0	
Πολλαπλά είδη φροντίδας, n (%) <sup>†</sup>	3 (0.8)	12 (7.5)	
<i>Τύπος παρέμβασης</i>			

Φάρμακο/ Συμπλήρωμα διατροφής/ Συσκευή, n (%)	142 (39.8)	0	<0.001
Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς), n (%)	47 (13.2)	0	
Παρέμβαση στη δομή, n (%)	36 (10.1)	51 (31.7)	
Παρέμβαση στις διαδικασίες της φροντίδας, n (%)	129 (36.1)	110 (68.3)	
Πολλαπλοί τύποι παρέμβασης, n (%) <sup>‡</sup>	3 (0.8)	0	

\*Θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι  $P < 0.003$ , μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

†Πολλαπλά είδη υγειονομικής φροντίδας: ΤΚΔ με εκβάσεις υγείας ασθενών: Χρόνια και οξεία/επείγουσα φροντίδα (n=1). Χρόνια και προληπτική φροντίδα (n=2), ΤΚΔ με εκβάσεις υπηρεσιών υγείας: Χρόνια και οξεία/επείγουσα φροντίδα (n=7); Χρόνια και προληπτική φροντίδα (n=3); Χρόνια, οξεία/επείγουσα και προληπτική φροντίδα (n=2).

‡Πολλαπλοί τύποι παρέμβασης: Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς) και παρέμβαση στη δομή (n=1). Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς) και φάρμακο (n=2).

#### *Διαστάσεις της ποιότητας της φροντίδας υγείας που αξιολογήθηκαν στις ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα*

Μεταξύ των 357 ΤΚΔ που αξιολόγησαν εκβάσεις υγείας ασθενών ως κύριες εκβάσεις, η πλειοψηφία (254 δοκιμές, 71.1%) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα (effectiveness) των παρεμβάσεων ως κύρια έκβαση, 14 δοκιμές (3.9%) αξιολόγησαν την ασφάλεια (safety) ως κύρια έκβαση και 67 δοκιμές (18.8%) αξιολόγησαν την προσωποκεντρικότητα (patient-centeredness) ως κύρια έκβαση. Επιπλέον, 22 (6.2%) μελέτες αξιολόγησαν

τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την προσωποκεντρικότητα ως κύριες εκβάσεις.

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τις συσχετίσεις του είδους της υγειονομικής φροντίδας και του τύπου της αξιολογούμενης παρέμβασης με τη διάσταση της ποιότητας της φροντίδας υγείας της αξιολογούμενης έκβασης υγείας των ασθενών. Γενικά, οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα ως κύρια έκβαση εστίαζαν σε οξείες (90 δοκιμές, 35.4%) και χρόνιες ανάγκες φροντίδας (110 δοκιμές, 43.3%). Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν την ασφάλεια ως κύρια έκβαση εστίαζαν σε προληπτικές (4 δοκιμές, 28.6%) και χρόνιες ανάγκες φροντίδας (9 δοκιμές, 64.3%). Οι δοκιμές που αξιολογούσαν την προσωποκεντρικότητα ως κύρια έκβαση εστίαζαν σε προληπτικές (17 δοκιμές, 25.4%), οξείες (16 δοκιμές, 23.9%) και χρόνιες ανάγκες φροντίδας (29 δοκιμές, 43.3%). Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν πολλαπλές διαστάσεις ποιότητας εστίαζαν σε χρόνιες ανάγκες φροντίδας (14 δοκιμές, 63.6%) [Τιμή P = 0.004 μεταξύ των κατηγοριών διαστάσεων ποιότητας της φροντίδας υγείας]. Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα ως κύρια έκβαση αξιολόγησαν συνηθέστερα ένα φάρμακο, ένα συμπλήρωμα διατροφής ή μια ιατρική συσκευή (131 δοκιμές, 51.6%) και παρεμβάσεις σε διαδικασίες φροντίδας (70 δοκιμές, 27.6%). Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν την ασφάλεια ως κύρια έκβαση, αξιολόγησαν συνηθέστερα ένα φάρμακο, ένα συμπλήρωμα διατροφής ή μια ιατρική συσκευή (4 δοκιμές, 28,6%), παρεμβάσεις στη δομή (4 δοκιμές, 28,6%) και παρεμβάσεις στις διαδικασίες φροντίδας (5 δοκιμές, 35.7 %); Οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν την προσωποκεντρικότητα ως κύρια έκβαση αξιολόγησαν συνηθέστερα τις παρεμβάσεις στις διαδικασίες φροντίδας (44 δοκιμές, 65.7%) και οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν πολλαπλές διαστάσεις ποιότητας, αξιολόγησαν

κυρίως τις παρεμβάσεις σε διαδικασίες φροντίδας (10 δοκιμές, 45.5%). [Τιμή P <0.001 μεταξύ των κατηγοριών διαστάσεων ποιότητας φροντίδας υγείας] (Πίνακας 14)

*Πίνακας 14. Είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπος παρέμβασης ανά διάσταση ποιότητας της φροντίδας υγείας (για 357 ΤΚΔ που αξιολογούν εκβάσεις υγείας των ασθενών ως κύρια έκβαση, οι οποίες δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2000–2020).*

Είδος υγειονομικής φροντίδας/ Τύπος παρέμβασης	Διαστάσεις της ποιότητας της φροντίδας υγείας				Μη προσαρμοσμένη τιμή p-value*
	Αποτελεσματικότητα N=254	Ασφάλεια N=14	Προσωποκεντρικότητα N=67	Πολλαπλές διαστάσεις ποιότητας <sup>§</sup> N=22	
<i>Είδος υγειονομικής φροντίδας</i>					
Προληπτική φροντίδα, n (%)	54 (21.3)	4 (28.6)	17 (25.4)	2 (9.1)	0.004
Οξεία/ επείγουσα φροντίδα, n (%)	90 (35.4)	1 (7.1)	16 (23.9)	6 (27.3)	
Χρόνια φροντίδα, n (%)	110 (43.3)	9 (64.3)	29 (43.3)	14 (63.6)	
Ανακουφιστική φροντίδα, n (%)	0	0	2 (3.0)	0	
Πολλαπλά είδη φροντίδας, n (%)†	0	0	3 (4.5)	0	

Τύπος παρέμβασης					
Φάρμακο/ Συμπλήρωμα διατροφής/ Συσκευή, n (%)	131 (51.6)	4 (28.6)	4 (6.0)	3 (13.6)	<0.001
Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς), n (%)	34 (13.4)	1 (7.1)	8 (11.9)	4 (18.2)	
Παρέμβαση στη δομή, n (%)	16 (6.3)	4 (28.6)	11 (16.4)	5 (22.7)	
Παρέμβαση στις διαδικασίες της φροντίδας, n (%)	70 (27.6)	5 (35.7)	44 (65.7)	10 (45.5)	
Πολλαπλοί τύποι παρέμβασης, n (%) <sup>‡</sup>	3 (1.2)	0	0	0	

\*Θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι  $P < 0.003$ , μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

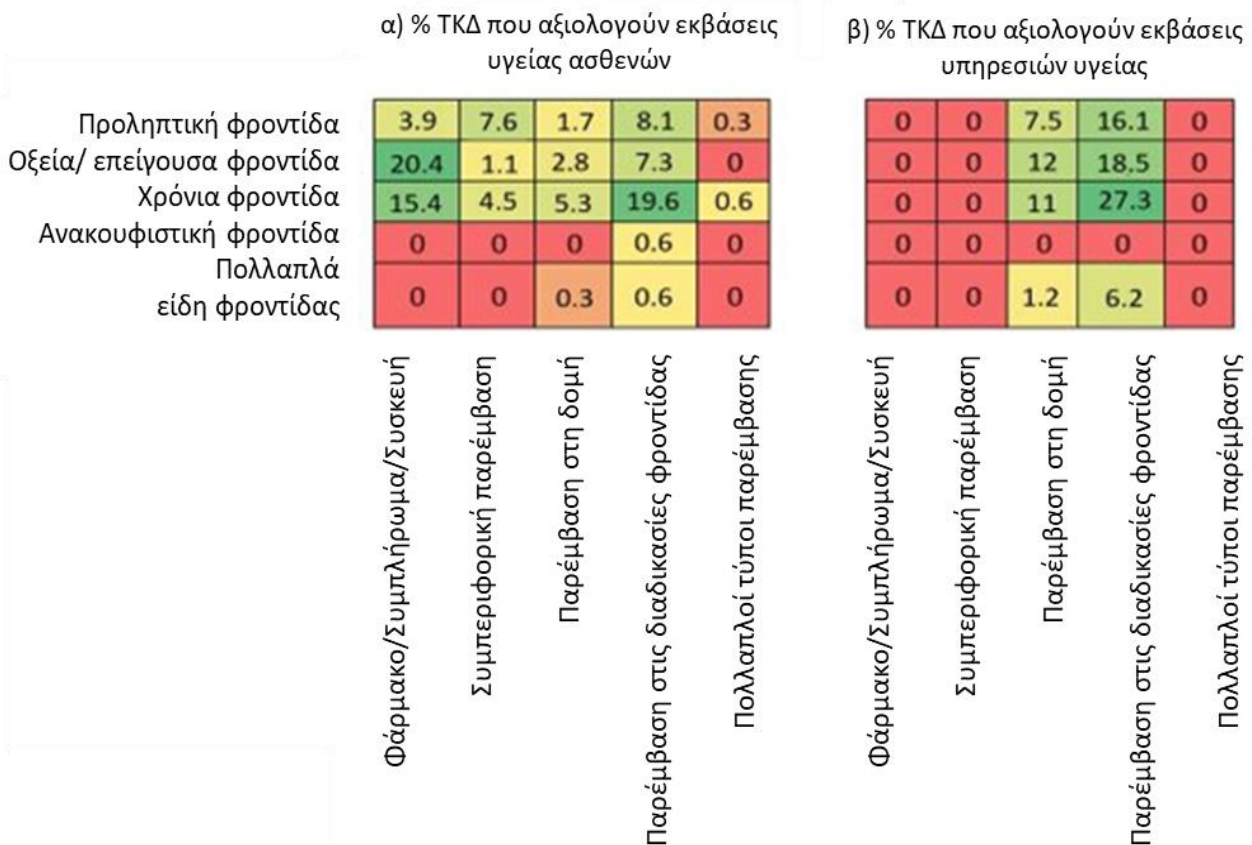
<sup>†</sup>Πολλαπλά είδη υγειονομικής φροντίδας: Χρόνια και οξεία/επείγουσα φροντίδα (n=1). Χρόνια και προληπτική φροντίδα (n=2).

<sup>‡</sup>Πολλαπλοί τύποι παρέμβασης: Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς) και παρέμβαση στη δομή (n=1). Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς) και φάρμακο (n=2).

<sup>§</sup>Πολλαπλές διαστάσεις ποιότητας φροντίδας: Αποτελεσματικότητα και προσωποκεντρικότητα (n=22).

*Χρησιμοποιώντας θερμικούς χάρτες για την αναγνώριση των ερευνητικών κενών*

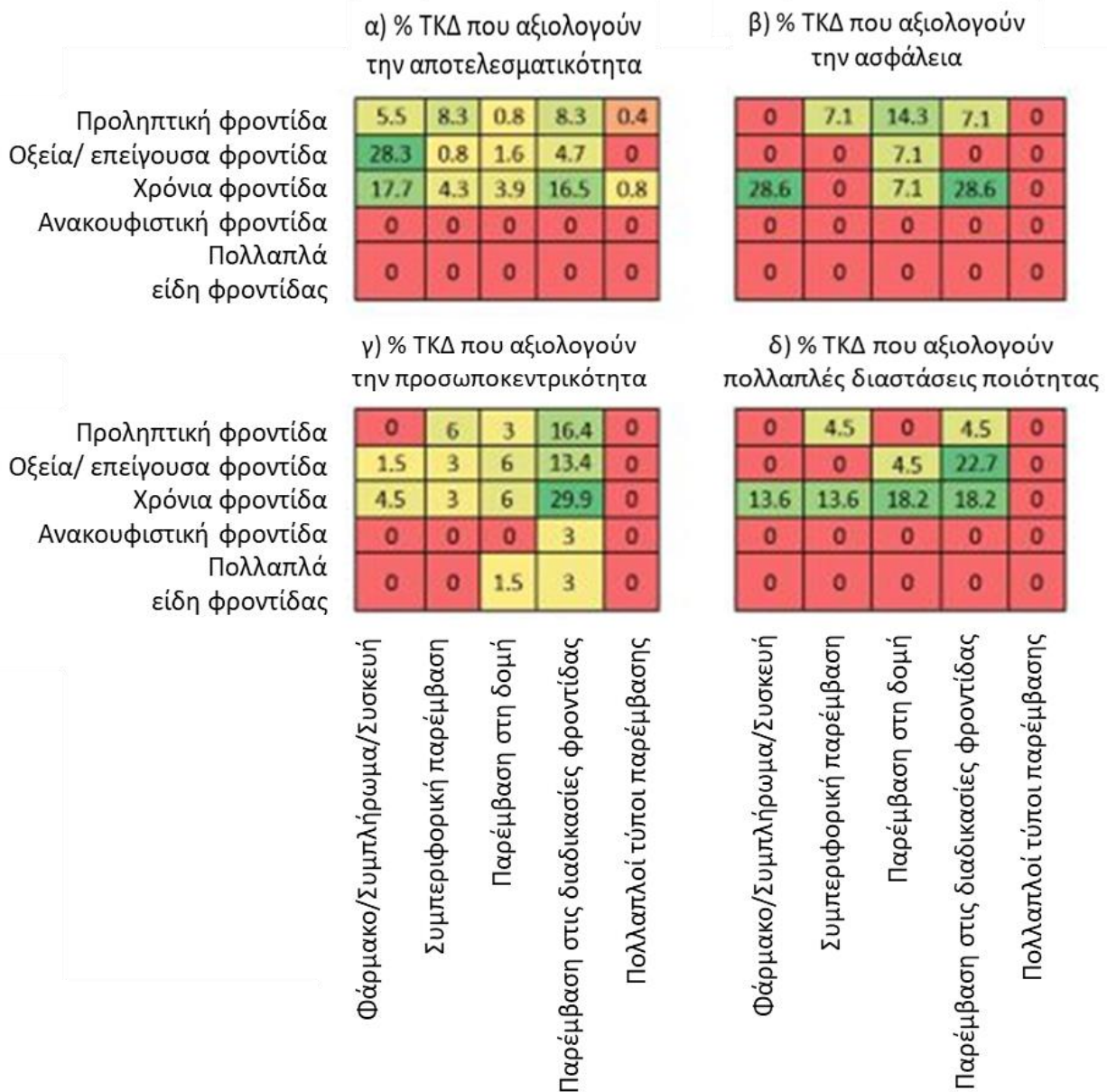
Η Εικόνα 15 δείχνει τους θερμικούς χάρτες (heatmaps) των ΤΚΔ ανά κατηγορία έκβασης ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης. Η προληπτική φροντίδα είχε γενικά λίγες ΤΚΔ σε όλους τους τύπους παρεμβάσεων εκτός από τις συμπεριφορικές παρεμβάσεις και τις παρεμβάσεις στις διαδικασίες φροντίδας μεταξύ των ΤΚΔ που αξιολογούσαν εκβάσεις υγείας των ασθενών (P-value <0.001). (Εικ 15α) Ο αριθμός των ΤΚΔ στην ανακουφιστική φροντίδα ήταν περιορισμένος εκτός από τις λίγες ΤΚΔ με παρεμβάσεις που στοχεύουν στην τροποποίηση των διαδικασιών φροντίδας (P-value <0.001). (Εικ 15α) Μεταξύ των ΤΚΔ που αξιολογούσαν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις, δεν υπήρχαν μελέτες που αξιολογούσαν φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής, συσκευές ή παρεμβάσεις συμπεριφοράς (P-value=0.49). (Εικ. 15β) Δεν εντοπίστηκαν επιλέξιμες ΤΚΔ στην ανακουφιστική φροντίδα (P-value=0.49).(Εικ. 15β)





*Εικόνα 15. Θερμικοί χάρτες των ΤΚΔ ανά κατηγορία κύριας έκβασης ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης. (α) Ποσοστό ΤΚΔ με εκβάσεις υγείας ασθενών ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P < 0.001$ ). (β) Ποσοστό ΤΚΔ με εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P = 0.49$ ). Η ταξινόμηση χρώματος από κόκκινο (χαμηλότερη τιμή) σε πράσινο (υψηλότερη τιμή) είναι ανάλογη με το ποσοστό του αριθμού των ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στην υποομάδα.*

Η Εικόνα 16 δείχνει τους θερμικούς χάρτες (heatmaps) των ΤΚΔ που αξιολόγησαν εκβάσεις υγείας των ασθενών ανά διάσταση ποιότητας φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης και είδος υγειονομικής φροντίδας. Οι ΤΚΔ που αναφέρουν την αποτελεσματικότητα ως κύρια έκβαση ήταν σπάνιες για παρεμβάσεις στη δομή και δεν εντοπίστηκε καμία που να εξέταζε κάποιο τύπο παρεμβάσεων στην ανακουφιστική φροντίδα ( $P\text{-value} < 0.001$ ). (Εικ 16α) Υπήρχε έλλειψη ΤΚΔ που αναφέρουν την ασφάλεια ως κύρια έκβαση μεταξύ όλων των υποομάδων ( $P\text{-value} = 0.09$ ). (Εικ. 16β) Οι ΤΚΔ που αναφέρουν την προσωποκεντρικότητα ως κύρια έκβαση ήταν επίσης σπάνιες για όλους τους τύπους παρεμβάσεων και για όλα τα είδη υγειονομικής φροντίδας, εκτός από τις παρεμβάσεις στις διαδικασίες φροντίδας ( $P\text{-value} = 0.79$ ). (Εικ. 16γ) Οι ΤΚΔ που αξιολογούν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την προσωποκεντρικότητα ως κύριες εκβάσεις ήταν σπάνιες για προληπτική φροντίδα και δεν εντοπίστηκαν μελέτες που να αξιολογούσαν φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής ή συσκευές στην προληπτική φροντίδα. Δεν εντοπίστηκαν μελέτες που να αξιολόγησαν συμπεριφορικές παρεμβάσεις στην οξεία/ επείγουσα φροντίδα ( $P\text{-value} = 0.31$ ). (Εικ 16δ)



Εικόνα 16. Θερμικοί χάρτες των ΤΚΔ που συμπεριέλαβαν εκβάσεις υγείας ασθενών ως κύριες εκβάσεις ανά διάσταση ποιότητας φροντίδας υγείας και ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και τύπο παρέμβασης. (α) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P < 0.001$ ). (β) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν την ασφάλεια ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P = 0.09$ ). (γ) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν την προσωποκεντρικότητα ανά είδος υγειονομικής φροντίδας

και ανά τύπο παρέμβασης ( $P=0.79$ ). (δ) Ποσοστό ΤΚΔ που αξιολογούν πολλαπλές διαστάσεις ποιότητας της φροντίδας υγείας ανά είδος υγειονομικής φροντίδας και ανά τύπο παρέμβασης ( $P=0.31$ ). Η ταξινόμηση χρώματος από κόκκινο (χαμηλότερη τιμή) σε πράσινο (υψηλότερη τιμή) είναι ανάλογη με το ποσοστό του αριθμού των ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στην υποομάδα.

## Συζήτηση

Η μελέτη μας έδειξε έναν αυξανόμενο αριθμό ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα, οι περισσότερες από τις οποίες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και αξιολόγησαν εκβάσεις υγείας των ασθενών ως κύριες εκβάσεις. Οι ΤΚΔ συστάδας και οι παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν σε επαγγελματίες υγείας ήταν κυρίαρχες μεταξύ των δοκιμών που αξιολογούσαν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις. Οι περισσότερες δοκιμές αξιολόγησαν παρεμβάσεις στη χρόνια φροντίδα. Οι παρεμβάσεις στην προληπτική φροντίδα αξιολογήθηκαν σχεδόν στο ένα τέταρτο των δοκιμών, ενώ οι παρεμβάσεις ανακουφιστικής φροντίδας ήταν ελλιπείς. Οι περισσότερες δοκιμές με κύριες εκβάσεις για την υγεία των ασθενών αξιολόγησαν φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής ή συσκευές, ενώ οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις ήταν σπάνιες. Όλες οι ΤΚΔ που αξιολογούν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύριες εκβάσεις αξιολόγησαν παρεμβάσεις στη δομή και στις διαδικασίες φροντίδας. Υπήρχαν σημαντικά ερευνητικά κενά σε δοκιμές που αξιολογούσαν την ασφάλεια και την προσωποκεντρικότητα ως κύριες εκβάσεις.

*Σύγκριση με τη βιβλιογραφία*

Η επιστημονική ανάπτυξη στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας εξακολουθεί να υστερεί σε σχέση με τον αριθμό των ΤΚΔ σε άλλους ιατρικούς κλάδους.<sup>88</sup> Πρόσφατα άρθρα σχετικά με την πανδημία COVID-19 υποστήριξαν επίσης μια σπανιότητα διεξαγωγής ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα.<sup>89</sup> Οι κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες στην πρωτοβάθμια φροντίδα υποστηρίζονται συχνά από τεκμήρια τα οποία εξάγονται και προεκτείνονται από άλλα κλινικά πεδία, συχνά αβέβαιης συνάφειας με ασθενείς πρωτοβάθμιας φροντίδας.<sup>90</sup> Σε αντίθεση με άλλους κλινικούς τομείς, η πρωτοβάθμια φροντίδα βασίζεται σε μια μακροχρόνια σχέση με τους ασθενείς και οι επαγγελματίες πρωτοβάθμιας φροντίδας πρέπει να συνυπολογίσουν την οικογένεια και άλλους συναφείς παράγοντες, όπως η αυξανόμενη κοινωνική απομόνωση, η μετανάστευση, η ανεργία και οι αλλαγές στο περιβάλλον, στην ασθένεια και την υγεία.<sup>91</sup> Απαιτούνται πληροφορίες από αυστηρά διεξαχθείσες ΤΚΔ για την καθοδήγηση της καλύτερης φροντίδας για τον ασθενή. Ωστόσο, αναγνωρίζουμε ότι για ορισμένους τύπους παρεμβάσεων, οι ΤΚΔ μπορεί να μην είναι άμεσα εφικτές, λόγω κόστους, του απαιτούμενου μεγάλου χρονικού ορίζοντα, της δυσκολίας στρατολόγησης συμμετεχόντων κ.α. Αυτό μπορεί να ισχύει ιδιαίτερα για οργανωτικές παρεμβάσεις μεγάλης κλίμακας που εισάγονται ως εθνική πολιτική. Ωστόσο, αυτό το πρόβλημα δεν είναι μοναδικό για τις παρεμβάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας και ισχύει εξίσου για τη δημόσια υγεία, την κοινωνική περίθαλψη και τις παρεμβάσεις δευτεροβάθμιας περίθαλψης.

Οι περισσότερες ΤΚΔ διεξήχθησαν στην Ευρώπη. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενη μελέτη σχετικά με τα δημοσιευμένα πρωτόκολλα ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα.<sup>92</sup> Η οικοδόμηση ερευνητικής ικανότητας στην πρωτοβάθμια φροντίδα για τη διεξαγωγή ΤΚΔ σε διαφορετικές περιοχές θα

μπορούσε να παρέχει γενικά εφαρμόσιμες οδηγίες. Οι ΤΚΔ συστάδας στην πρωτοβάθμια φροντίδα μπορεί να είναι πιο ρεαλιστικός σχεδιασμός για την αξιολόγηση πολύπλοκων παρεμβάσεων,<sup>93</sup> συμπεριλαμβανομένων παρεμβάσεων σε επαγγελματίες υγείας που τροποποιούν δομές και διαδικασίες φροντίδας. Τέτοιες παρεμβάσεις μπορεί να ενσωματώνουν κύρια χαρακτηριστικά της πρωτοβάθμιας φροντίδας, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης επαφής του ασθενούς με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, της συνέχειας στη φροντίδα, της ολοκληρωμένης προσέγγισης και του συντονισμού των υπηρεσιών υγείας.<sup>1,12</sup> Συγκεκριμένες εκβάσεις που χρησιμεύουν ως δείκτες υγειονομικής φροντίδας (health care indicators)<sup>86,94</sup> μπορεί να καθοδηγούν συστάσεις σχετικά με την παροχή φροντίδας για τη βελτίωση της απόδοσης του συστήματος υγείας. Οι σύνθετες παρεμβάσεις μπορεί να δρουν σε πολλαπλά επίπεδα, ενσωματώνοντας χαρακτηριστικά που στοχεύουν τόσο άμεσα στους ασθενείς όσο και έμμεσα, μέσω επαγγελματιών και υπηρεσιών και αντίστροφα. Για παράδειγμα, μπορεί να στοχεύουν στη βελτιωμένη εκπαίδευση των κλινικών ιατρών, έτσι ώστε να μπορούν να παρέχουν περισσότερες προσωποκεντρικές διαβουλεύσεις για τους ασθενείς τους, ενώ άλλες παρεμβάσεις που απευθύνονται σε ασθενείς θα απαιτούν κάποια αλλαγή στη συμπεριφορά ή τις αποφάσεις των κλινικών ιατρών και αυτές οι αλλαγές στην επαγγελματική συμπεριφορά με τη σειρά τους θα απαιτούν επίσης κάποια μορφή παρέμβασης, για παράδειγμα, νέα καθοδήγηση, πρωτόκολλα ή εκπαίδευση.

Υπήρχαν πολύ λίγες ΤΚΔ στην προληπτική φροντίδα. Ωστόσο, ο εντοπισμός αποτελεσματικών και ασφαλών παρεμβάσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας στην προληπτική φροντίδα μπορεί να μειώσει την πρόωρη

θνησιμότητα.<sup>95-100</sup> Η έλλειψη ΤΚΔ ανακουφιστικής φροντίδας μπορεί εν μέρει να αντανakλά τη δυσκολία διεξαγωγής τέτοιων μελετών. Ωστόσο, οι παρεμβάσεις ανακουφιστικής φροντίδας μπορούν να υποστηρίξουν τον εντοπισμό ασθενών που χρειάζονται φροντίδα στο τέλος της ζωής τους, να βελτιώσουν την ποιότητα της εναπομείνουσας ζωής και να μετριάσουν την ταλαιπωρία των ασθενών με μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια.<sup>101-104</sup> Οι παρεμβάσεις στις δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας και τις διαδικασίες φροντίδας μπορεί επίσης να αντιμετωπίσουν τις ανισότητες στην παροχή προληπτικής και ανακουφιστικής φροντίδας.<sup>105-108</sup> Εκτός από τα φάρμακα, οι μελλοντικές ΤΚΔ θα πρέπει να προσδιορίσουν κατάλληλες συμπεριφορικές παρεμβάσεις για τη μείωση σημαντικών παραγόντων κινδύνου, π.χ., καθιστική ζωή, δίαιτα, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, σεξουαλική συμπεριφορά και βία.<sup>109-111</sup> Οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις μπορεί να αλλάξουν την ανθρώπινη συμπεριφορά, να υποστηρίξουν προγράμματα αυτο-φροντίδας, να ενισχύσουν τη μακροπρόθεσμη συμμόρφωση και να βελτιώσουν τους δείκτες υγειονομικής φροντίδας. Επιπλέον, οι παρεμβάσεις σε δομές και διαδικασίες φροντίδας μπορεί να βελτιώσουν την πρόσβαση σε αποτελεσματικές συμπεριφορικές παρεμβάσεις που περιορίζονται από πολλαπλά εμπόδια, όπως η ανεπαρκής παροχή φροντίδας, οι ελλείψεις εργατικού δυναμικού, η έλλειψη μέτρησης των εκβάσεων και οι μέθοδοι πληρωμής που δεν ενθαρρύνουν την παροχή φροντίδας υψηλής ποιότητας.<sup>112,113</sup>

Μια εξήγηση για την ανεπαρκή αναφορά της ασφάλειας και της επικέντρωσης στον ασθενή ως κύριες εκβάσεις μπορεί να είναι ότι οι περισσότερες ΤΚΔ αξιολόγησαν φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, δοκιμές που δεν διαθέτουν επαρκή ισχύ για την αξιολόγηση της ασφάλειας μπορεί να

δημιουργήσουν σημαντικές δυσκολίες στην αξιολόγηση του καθαρού οφέλους.<sup>114,115</sup> Ανεπαρκής αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφηκε επίσης για άλλα κλινικά πεδία.<sup>116</sup> Ωστόσο, για να διευκολυνθούν οι ερευνητές, οι χρηματοδότες και οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής, οι μελλοντικές ΤΚΔ πρέπει να αξιολογούν αυστηρά τις εκβάσεις ασφάλειας στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Για την ανάπτυξη κατευθυντήριων συστάσεων και τεκμηριωμένης πολιτικής υγείας, όλοι οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να γνωρίζουν το καθαρό όφελος των παρεμβάσεων. Ως εκ τούτου, η αναφορά θεμάτων ασφάλειας είναι υψίστης σημασίας. Επιπλέον, η αναφορά στην ιατρική βιβλιογραφία επαρκώς επικυρωμένων εκβάσεων που αναφέρονται από τον ίδιο τον ασθενή (patient-reported outcome measures, PROMs) για τη μέτρηση της επικέντρωσης στον ασθενή (patient-centeredness) ήταν ελλιπής.<sup>117</sup> Για τις ΤΚΔ που αξιολογούν περίπλοκες παρεμβάσεις, η έκβαση που ορίζεται ως «κύρια» μπορεί να είναι αρκετά πλασματική και συχνά να καθοδηγείται από την ανάγκη να ικανοποιηθεί ένας φορέας χρηματοδότησης, ο οποίος τείνει να προτιμά σκληρές εκβάσεις υγείας από τις «ηπιότερες» εκβάσεις, όπως η προσωποκεντρικότητα. Έτσι, μια άλλη εξήγηση για την καταγραφή ενός μικρού αριθμού συγκεκριμένων τύπων εκβάσεων μπορεί να είναι επειδή αποτελέσματα όπως η προσωποκεντρικότητα, η ικανοποίηση του ασθενούς, το κόστος, οι αλλαγές στις διαδικασίες και η χρήση των υπηρεσιών υγείας κ.λπ. έχουν συλλεχθεί ως δευτερεύουσες εκβάσεις και επομένως δεν έχουν εντοπιστεί σε αυτήν την ανασκόπηση. Η σπανιότητα των ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα που εστιάζουν στην ασφάλεια και στην προσωποκεντρικότητα ως κύριες εκβάσεις μπορεί να υπονομεύσει την παροχή φροντίδας υψηλής ποιότητας.<sup>118</sup>

### *Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης*

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη συστηματική προσπάθεια χαρτογράφησης των ΤΚΔ που δημοσιεύτηκαν τις τελευταίες δύο δεκαετίες στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, για να αποκαλυφθούν πιθανά ερευνητικά κενά. Ωστόσο, η μελέτη μας είχε αρκετούς περιορισμούς. Συμπεριλάβαμε μόνο ΤΚΔ που δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά. Οι ερευνητές που εργάζονται σε μια μη αγγλόφωνη χώρα, όπως σε περιοχές της Νότιας Αμερικής και της Ασίας, μπορεί να έχουν δημοσιεύσει μέρος της εργασίας τους σε τοπικά περιοδικά. Επομένως, μπορεί να αποτύχαμε να καταγράψουμε ΤΚΔ μη γραμμένες στα Αγγλικά. Αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει ένα υψηλό ποσοστό μελετών από την Ευρώπη που δημοσιεύονται σε αγγλόφωνα περιοδικά. Εστίασαμε μόνο σε ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Επομένως, τα αποτελέσματά μας ενδέχεται να μην είναι γενικεύσιμα για άλλους σχεδιασμούς μελετών και για δοκιμές προσανατολισμένες στην κοινότητα και τη δημόσια υγεία. Εξαιρώντας μια ευρύτερη ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας, καθώς και παρεμβάσεις στη μεταβατική φροντίδα (transition care) και στη μικτή φροντίδα (mixed care), τα αποτελέσματά μας ενδέχεται να μην είναι γενικεύσιμα για πολυεπιστημονικές παρεμβάσεις, όπως η συνεργατική φροντίδα, η ολοκληρωμένη φροντίδα και η φροντίδα αποκατάστασης, που περιλαμβάνονται στον ορισμό της πρωτοβάθμιας φροντίδας σύμφωνα με τη WONCA Europe.<sup>16</sup> Αυτό μπορεί επίσης να έχει αποφέρει περιορισμένο αριθμό δοκιμών από περιοχές που παρέχουν πρωτοβάθμια φροντίδα μέσω ευρύτερης ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας ή πολυεπιστημονικών μοντέλων υγειονομικής περίθαλψης. Για να διευκολυνθεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας, κατηγοριοποιήσαμε τις παρεμβάσεις ξεχωριστά ως προς τη δομή και τις διαδικασίες φροντίδας.



Ωστόσο, θα πρέπει να θεωρήσουμε ότι η δομή και η διαδικασία συνδέονται άρρηκτα με συνεχή αλληλεπίδραση.<sup>119</sup> Αποτυπώσαμε μόνο ότι ανέφεραν οι συγγραφείς ως κύρια έκβαση για να καταλήξουμε σε αυτό για το οποίο τροφοδοτήθηκε η μελέτη. Η χαρτογράφηση τεκμηρίων δεν αξιολογεί τον αντίκτυπο (impact) και τον κίνδυνο μεροληψίας (risk-of-bias) των μελετών που περιλαμβάνονται. Επομένως, δεν μπορέσαμε να εντοπίσουμε ερευνητικά κενά στα οποία υπάρχει μεγάλος αριθμός ΤΚΔ χαμηλού αντίκτυπου και κακής ποιότητας.

#### *Προτάσεις για την έρευνα και την πολιτική υγείας*

Ο μικρός αριθμός ΤΚΔ σε όλα τα είδη υγειονομικής φροντίδας και όλους τους τύπους παρέμβασης αποκάλυψε τα περιορισμένα ισχυρά τεκμήρια για την υποστήριξη αποφάσεων στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να λάβουν υπόψη αυτά τα ερευνητικά κενά. Επιπλέον, η πανδημία COVID-19 έχει εγείρει νέα ζητήματα, συμπεριλαμβανομένης της τηλεδιαβούλευσης, της χαμένης φροντίδας, της εικονικής παρακολούθησης και της εκπαίδευσης αυτό-φροντίδας, για εξέταση στο μελλοντικό ερευνητικό σχεδιασμό.<sup>76,120</sup> Τα εντοπισμένα τεκμήρια και τα ερευνητικά κενά μέσω μιας αυστηρής μεθοδολογικής προσέγγισης μπορεί να καθοδηγούν την πολιτική υγείας που βασίζεται σε τεκμήρια, και έτσι, να ενισχύσουν το ρόλο της πρωτοβάθμιας φροντίδας ως βασικού εταίρου στη διαχείριση μελλοντικών κρίσεων δημόσιας υγείας, όπως η πανδημία COVID-19.<sup>76</sup> Οι μελλοντικές ΤΚΔ πρέπει πέρα από την αποτελεσματικότητα, να εστιάζουν κατάλληλα στην ασφάλεια και την προσωποκεντρικότητα ως κύριες εκβάσεις. Θα πρέπει να υπενθυμιστεί στους ερευνητές στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, ότι η

σωματική, η συμπεριφορική και η κοινωνική υγεία είναι αλληλένδετες, και επομένως, η επίτευξη επιθυμητών αποτελεσμάτων μπορεί να απαιτεί πολύπλοκες παρεμβάσεις που στοχεύουν όχι μόνο απευθείας στους ασθενείς αλλά και σε δομές και διαδικασίες της φροντίδας. Αυτό μπορεί να απαιτήσει την υιοθέτηση συγκεκριμένων τύπων σχεδιασμού ΤΚΔ, π.χ., δοκιμές με ρεαλιστική προσέγγιση (pragmatic), σε συστάδες (cluster) ή κλιμακωτές (stepped-wedged) δοκιμές. Η ερευνητική στρατηγική του Ευρωπαϊκού Δικτύου Γενικής Ιατρικής/ Παγκόσμιας Οργάνωσης Εθνικών Κολλεγίων, Ακαδημιών και Ακαδημαϊκών Ενώσεων Γενικών Ιατρών/ Οικογενειακών Ιατρών (EGPRN/WONCA) στην Ευρώπη θα μπορούσε να βοηθήσει στην κίνηση προς αυτή την κατεύθυνση.<sup>17</sup>

## **Συμπεράσματα**

Παρά τους δεδομένους περιορισμούς, συλλέξαμε συστηματικά έναν κατάλογο δημοσιευμένων ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα και τις κατηγοριοποιήσαμε ανάλογα με την κατηγορία της κύριας έκβαση τους. Αποκαλύψαμε πιθανά ερευνητικά κενά σε όλα τα είδη υγειονομικής φροντίδας και σε όλους τους τύπους παρεμβάσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα εντοπισμένα κενά στη μελέτη μας μπορεί να μην μεταφράζονται απαραίτητα σε ερευνητικές ανάγκες. Ωστόσο, η εργασία μας μπορεί να συμβάλει στον προσδιορισμό των αναγκών έρευνας αφού λάβουμε υπόψη τη σημασία, τη σκοπιμότητα, τη βιωσιμότητα και τον πιθανό αντίκτυπο των εντοπισμένων ερευνητικών κενών, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα συμμετοχής των ενδιαφερόμενων μερών (stakeholders) σε αυτή τη διαδικασία.

## **Δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές πρωτοβάθμιας φροντίδας: μια συστηματική εμπειρική αξιολόγηση**

*Η αντίστοιχη εργασία είναι υπό εξέταση (under review) για δημοσίευση με τίτλο « Applicability in primary care randomized controlled trials: a systematic empirical appraisal » στο περιοδικό Journal of Clinical Epidemiology*

### **Εισαγωγή**

Η αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών αποτελεί προϋπόθεση για την αποτελεσματική διάδοση και εφαρμογή των ερευνητικών τεκμηρίων που προέρχονται από πρωτογενείς μελέτες ή συστηματικές ανασκοπήσεις, σε άλλα περιβάλλοντα ή πληθυσμούς<sup>21,22</sup> Η «δυνατότητα εφαρμογής» (applicability) αντιστοιχεί στο αν η διαδικασία παρέμβασης είναι εφικτό να εφαρμοστεί σε άλλο πλαίσιο.<sup>22,24</sup> Έχει προταθεί μια ποικιλία όρων στη βιβλιογραφία για την περιγραφή της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών και άλλων παρόμοιων εννοιών, όπως, η δυνατότητα γενίκευσης, η δυνατότητα εφαρμογής, η δυνατότητα μεταφοράς και η εξωτερική εγκυρότητα. Ωστόσο, αυτές οι έννοιες στερούνται γενικών ορισμών, γεγονός που οδηγεί μερικές φορές να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ο ένας του άλλου.<sup>21</sup> Από την οπτική γωνία του τελικού χρήστη, καθένας από αυτούς τους όρους έχει διαφορετική σημασία, π.χ., η «δυνατότητα γενίκευσης/ εξωτερική εγκυρότητα» (generalizability/ external validity) εξετάζει τον βαθμό στον οποίο τα αποτελέσματα παρέχουν τη σωστή βάση για γενικεύσεις σε άλλες περιστάσεις<sup>22</sup> και η «δυνατότητα μεταφοράς» (transferability) εστιάζει στο

αν η αποτελεσματικότητα θα είναι παρόμοια όταν η παρέμβαση εφαρμόζεται σε διαφορετικό πληθυσμό ή περιβάλλον.<sup>22,24</sup>

Οι δοκιμές στην πρωτοβάθμια φροντίδα (primary care) που παρέχουν στοιχεία σχετικά με το πόσο σχετικές μπορεί να είναι οι παρεμβάσεις σε άλλα περιβάλλοντα και πληθυσμούς μπορεί να βοηθήσουν τους τελικούς χρήστες να εξετάσουν εάν τα αποτελέσματά τους μπορούν να μεταφραστούν σε αποφάσεις πολιτικής υγείας και κλινικής πρακτικής.<sup>121</sup> Ωστόσο, για έναν τελικό χρήστη στον τομέα της πρωτοβάθμιας φροντίδας, η αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις συχνά δεν συζητούν τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, παρά το γεγονός ότι συμπεριέλαβαν μελέτες που διεξήχθησαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα.<sup>33</sup> Αν και έχουν υπάρξει πολλές λίστες ελέγχου για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής και άλλων σχετικών εννοιών,<sup>21,22,26,28,30,45,122</sup> δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με την προσέγγιση που πρέπει να ακολουθηθεί. Επιπλέον, απουσιάζει η καθοδήγηση σχετικά με τη στάθμιση της σημασίας κάθε στοιχείου που περιλαμβάνεται στις λίστες ελέγχου.<sup>22,26,45</sup> Ένα άλλο ζήτημα μπορεί να είναι η έλλειψη επαρκών πληροφοριών σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε άλλα περιβάλλοντα/ πλαίσια. Αν και τα κριτήρια CONSORT για την αναφορά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών<sup>35</sup> και οι κατευθυντήριες συστάσεις της Συνεργασίας Cochrane (Cochrane collaboration)<sup>34</sup> περιλαμβάνουν αξιολόγηση της δυνατότητας γενίκευσης, προηγούμενες δημοσιεύσεις ανέφεραν ότι αρκετοί παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να περιορίσουν τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων, συνήθως αμελούνται στις πρωτογενείς μελέτες.<sup>20,123,124</sup>

Για να αντιμετωπίσουμε αυτό το ζήτημα στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, διερευνήσαμε, σε ένα τυχαία επιλεγμένο δείγμα δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) πρωτοβάθμιας φροντίδας, εάν οι συγγραφείς ανέφεραν επαρκώς συγκεκριμένους συναφείς παράγοντες πλαισίου (contextual factors) που είναι απαραίτητοι για να αξιολογήσει ο τελικός χρήστης τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε διαφορετικό περιβάλλον. Επιπλέον, διερευνήσαμε εάν η αναφορά επαρκών πληροφοριών μπορεί να συσχετίζεται με το είδος της υγειονομικής φροντίδας (προληπτική, οξεία/ επείγουσα, χρόνια και ανακουφιστική), τον τύπο της παρέμβασης (φάρμακο, συμπεριφορική παρέμβαση, παρέμβαση στη δομή και τη διαδικασία της φροντίδας) και την κατηγορία κύριας έκβασης (έκβαση υγείας ασθενών και έκβαση υπηρεσιών υγείας) της κλινικής δοκιμής.

## Μεθοδολογία

Η παρουσίαση της μεθοδολογίας και των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης έγινε ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) για τις συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 15.

*Πίνακας 15. Κατευθυντήριες οδηγίες STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) για τις συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies)*

	Item No	Recommendation	Page No
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1 and 3

		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	3-4
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	5
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	6
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	6-8 and Supplemental Table S2
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	6-8 and Supplemental Table S2
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	6 (ref. 14) and 8
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	6
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	8
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	8
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	8
		(c) Explain how missing data were addressed	8
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	NA
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	9
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	NA
		(c) Consider use of a flow diagram	NA

Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	9-11
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	11-13
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	11-15
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	11-13 and Supplemental Table S3
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	14-15 and Supplemental Tables S4-S6
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	15
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	17-18
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	16-17
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	18
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	20

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and

Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

### *Δείγμα μελέτης*

Επιλέξαμε τυχαία το 20% των δημοσιεύσεων από 518 συστηματικά συγκεντρωμένες ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας, οι οποίες δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2000 και 2020 στην PubMed, τη Scopus και τη CENTRAL, στρωματοποιημένες ανά έτος δημοσίευσης. Μια λεπτομερής περιγραφή της συστηματικής διαδικασίας που χρησιμοποιήσαμε για τη συγκέντρωση αυτών των 518 ΤΚΔ έχει αναφερθεί σε προηγούμενη δημοσίευση.<sup>74</sup>

### *Εξαγωγή δεδομένων*

Για κάθε ΤΚΔ, καταγράψαμε χαρακτηριστικά, όπως το έτος δημοσίευσης, το χρονικό πλαίσιο της φάσης εκτέλεσης της μελέτης (time frame of study run-phase), εάν το ποσοστό αποχώρησης (drop-out rate) από τη μελέτη ήταν πάνω από 20%, τη γεωγραφική περιοχή σύμφωνα με τη Στατιστική Διεύθυνση των Ηνωμένων Εθνών (United Nations Statistics Division)· εάν η ΤΚΔ είχε σχεδιασμό συστάδας (cluster RCT), τη μονάδα τυχαιοποίησης, ήτοι το περιβάλλον/πλαίσιο (setting), ο επαγγελματίας υγείας και ο ασθενής· εάν η παρέμβαση εφαρμόστηκε σε επαγγελματίες υγείας, σε ασθενείς ή και στους δύο και το είδος της πηγής χρηματοδότησης. Καταγράψαμε περαιτέρω το είδος της υγειονομικής φροντίδας σύμφωνα με το πλαίσιο του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ), δηλαδή προληπτική φροντίδα (staying healthy), οξεία/ επείγουσα φροντίδα (getting better), χρόνια φροντίδα (living with illness or disability), ανακουφιστική φροντίδα (coping with



end of life).<sup>8</sup> Εξάγαμε την παρέμβαση και την κατηγοριοποιήσαμε ως φάρμακο, συμπλήρωμα διατροφής ή συσκευή, συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς), παρέμβαση στη δομή και παρέμβαση σε μια διαδικασία φροντίδας. Τέλος, καταγράψαμε την κατηγορία κύριας έκβασης, δηλαδή την έκβαση υγείας των ασθενών και την έκβαση υπηρεσιών υγείας. Θεωρήσαμε ως έκβαση υγείας των ασθενών κάθε μέτρο έκβασης που απεικονίζει τον αντίκτυπο της παρέμβασης που εφαρμόστηκε στην κατάσταση της υγείας των ασθενών,<sup>83</sup> που θα μπορούσε να καταγράφεται είτε από κλινικό ιατρό, είτε από παρατηρητή είτε από τον ίδιο τον ασθενή (patient-reported outcome measure, PROMs), είτε με βάση την απόδοση.<sup>87</sup> Θεωρήσαμε ως έκβαση υπηρεσιών υγείας οποιαδήποτε διαδικασία ή διαρθρωτικό μέτρο που επηρεάζει τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγειονομικής φροντίδας.<sup>83</sup>

*Αναφερόμενα δεδομένα για την καθοδήγηση της αξιολόγησης της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών*

Για να διερευνήσουμε εάν αναφέρθηκαν δεδομένα για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής στις δημοσιευμένες δοκιμές, εξετάσαμε τις πέντε ερωτήσεις που δομήθηκαν από τους Burford et al.<sup>22</sup> Αυτές οι ερωτήσεις αναπτύχθηκαν για να καθοδηγήσουν τους συγγραφείς συστηματικών ανασκοπήσεων να συλλέγουν και να αναφέρουν με διαφάνεια σχετικά δεδομένα από κάθε επιλέξιμη μελέτη σε μια συστηματική ανασκόπηση για να διευκολύνουν τους τελικούς χρήστες να εκτιμήσουν τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων. Βασίστηκαν στο πλαίσιο που προτείνεται από τη Συνεργασία SUPporting Policy Relevant Trials (SUPPORT).<sup>30</sup> Για την απάντηση καθενός από αυτά τα ερωτήματα, μια μελέτη θα πρέπει να αναφέρει με διαφάνεια

δεδομένα που σχετίζονται με τον πληθυσμό, την παρέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της διαδικασίας εφαρμογής), τη σύγκριση, τα αποτελέσματα και το περιβάλλον/ πλαίσιο.<sup>22</sup> Αξιολογήσαμε την πληρότητα της αναφοράς με βάση τη δήλωση Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)<sup>35</sup> και τις επεκτάσεις της ανάλογα με τον σχεδιασμό της μελέτης,<sup>59-63</sup> τον τύπο της παρέμβασης<sup>64,65</sup> και την κατηγορία έκβασης, π.χ., εκβάσεις που αναφέρει ο ίδιος ο ασθενής,<sup>66</sup> κατά περίπτωση· συμπληρωμένο από τη λίστα ελέγχου Template for Intervention Description and Replication (TIDieR), για την αξιολόγηση της πληρότητας των πληροφοριών σχετικά με την παρέμβαση.<sup>67</sup> Επιπλέον, εξετάσαμε την επέκταση CONSORT για την ισότητα στην υγεία<sup>68</sup> για να μας καθοδηγήσει σχετικά με την επαρκή αναφορά κοινωνικών προσδιοριστών και παραγόντων που μπορεί να συμβάλλουν στην άνιση κατάσταση της υγείας.<sup>69</sup> Για την περιγραφή της δομής του συστήματος υγείας, θεωρήσαμε επιλέξιμη οποιαδήποτε περιγραφή του τοπικού οργανογράμματος ή του συστήματος χρηματοδότησης.

Συγκεκριμένα, καταγράψαμε εάν κάθε ΤΚΔ ανέφερε πληροφορίες για κάθε στοιχείο που προτείνεται από τους Burford et al<sup>22</sup> για την απάντηση των πέντε ερωτήσεων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής. Για την πρώτη ερώτηση, τα στοιχεία περιελάμβαναν το περιβάλλον δηλαδή τον τύπο του περιβάλλοντος και την τοποθεσία (π.χ., αγροτικό, αστικό, μικτό που περιλαμβάνει τόσο αστικές όσο και αγροτικές περιοχές), τη δομή του συστήματος υγείας (π.χ., διαίρεση σε υγειονομικές περιφέρειες, γεωγραφική περιοχή ευθύνης, διασύνδεση με άλλες μονάδες υγείας, επ'αμοιβή ανά υπηρεσία, ιδιωτικό ή δημόσιο ιατρείο) και τη χρονική περίοδο. Για τη δεύτερη ερώτηση, καταγράψαμε το περιβάλλον όπως περιγράφηκε παραπάνω, τα

χαρακτηριστικά του πληθυσμού, τα στοιχεία της παρέμβασης και εάν ήταν προσαρμοσμένη για ένα συγκεκριμένο περιβάλλον/ πλαίσιο, καθώς και παράγοντες που επηρεάζουν την διαδικασία εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης (implementation). Οι πιθανοί παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης περιελάμβαναν πολιτικούς παράγοντες (π.χ., εθνική πολιτική/ καθοδήγηση, συγκρούσεις με τον κλάδο ασφάλισης υγείας κ.λπ.), κοινωνικούς και πολιτισμικούς παράγοντες (π.χ., τρόπος ζωής, εκπαίδευση, πεπαιθώσεις, δημογραφικά στοιχεία κ.λπ.), κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης (π.χ., προτιμήσεις των ασθενών, αποδοχή κ.λπ.), απαιτούμενα μέσα όπως οικονομικά, κοινωνικά και γεωγραφικά και απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους / εφαρμοστές της παρέμβασης (π.χ., εμπειρία, ειδίκευση, γνωστικό υπόβαθρο, παροχή οποιασδήποτε ειδικής εκπαίδευσης). Για το τρίτο ερώτημα, τα στοιχεία περιελάμβαναν το οργανωτικό πλαίσιο, δηλαδή τον υπεύθυνο οργανισμό για την παροχή της παρέμβασης και την οργανωτική δομή του οργανισμού. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν παράγοντες που σχετίζονται με την ικανότητα υλοποίησης και δύνανται να επηρεάσουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, όπως το πολιτικό περιβάλλον, η κοινωνική αποδοχή, οι πόροι, η δομή του υπεύθυνου οργανισμού και οι απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές της παρέμβασης. Για να απαντήσουμε στην τέταρτη ερώτηση, καταγράψαμε στοιχεία που περιλαμβάνουν τις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης, δηλαδή τον βασικό επιπολασμό του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας, τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και τυχόν αναφερόμενες ενδείξεις διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων. Τέλος, για την πέμπτη ερώτηση,

καταγράψαμε πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης μιας τυποποιημένης περιγραφής της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης, της παρακολούθησης και της αξιολόγησης, καθώς επίσης και παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών απαιτούμενων μέσων και πόρων, δηλαδή, οικονομικών, κοινωνικών, γεωγραφικών, για την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης· και πιθανές απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης. Παρουσιάσαμε τις πέντε ερωτήσεις με τα απαραίτητα στοιχεία για να απαντήσουμε σε καθεμία από αυτές στον Πίνακα 16.

*Πίνακας 16. Τροποποιημένες ερωτήσεις σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων κάθε ΤΚΔ και τα δεδομένα που απαιτούνται για την απάντηση αυτών των ερωτημάτων. Βασισμένο στις ερωτήσεις που δομήθηκαν από τους Burford et al.<sup>22</sup>*

Ερώτηση σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής	Δεδομένα που απαιτούνται για την απάντηση κάθε ερώτησης
Ερ.1 Διεξήχθη η ΤΚΔ σε παρόμοιο περιβάλλον ή χρονική περίοδο;	<p><i>Περιβάλλον/ πλαίσιο (Setting)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τύπος περιβάλλοντος και τοποθεσία</li> <li>• Δομή συστήματος υγείας</li> </ul> <p><i>Χρονικό διάστημα</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρονικό πλαίσιο</li> </ul>
Ερ.2 Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις επιτόπιες πραγματικότητες και τους	<p><i>Περιβάλλον/ πλαίσιο (όπως περιγράφεται στην Ερ.1)</i></p> <p><i>Πληθυσμός</i></p>

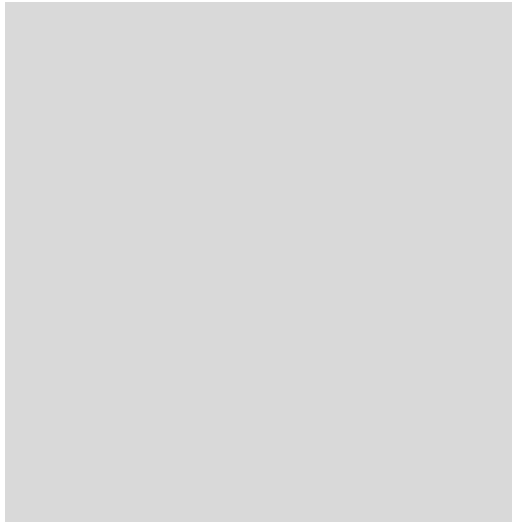
περιορισμούς που ενδέχεται να αλλάξουν ουσιαστικά τη σκοπιμότητα και την αποδοχή μιας επιλογής που περιγράφεται στην ΤΚΔ;

- Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης  
*Παρέμβαση*
- Τυποποιημένη περιγραφή των στοιχείων παρέμβασης
- Εάν τα στοιχεία της παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα για το συγκεκριμένο περιβάλλον  
*Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση*
- Πολιτικοί, κοινωνικοί, πολιτισμικοί παράγοντες
- Κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης
- Απαιτούμενα μέσα/ πόροι π.χ. οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά
- Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης

Ερ.3 Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ρυθμίσεις του συστήματος υγείας που μπορεί να υποδεικνύουν ότι μια επιλογή στην ΤΚΔ δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει με τον ίδιο τρόπο;

- Οργανωτικό πλαίσιο
- Υπεύθυνος οργανισμός για την παροχή της παρέμβασης
  - Οργανωτική δομή οργανισμού  
*Παράγοντες που σχετίζονται με την ικανότητα, οι οποίοι επηρεάζουν την υλοποίηση*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολιτικό περιβάλλον</li> <li>• Κοινωνική αποδοχή</li> <li>• Πόροι</li> <li>• Οργανωτική δομή οργανισμού</li> <li>• Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης</li> </ul>
<p>Ερ.4 Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης που θα μπορούσαν να αποφέρουν διαφορετικά απόλυτα αποτελέσματα ακόμα κι αν η σχετική αποτελεσματικότητα ήταν η ίδια;</p>	<p><i>Συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Βασικός επιπολασμός του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας</li> <li>• Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης</li> <li>• Στοιχεία ύπαρξης διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων</li> </ul>
<p>Ερ.5 Ποιες πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις επιλογές, την υλοποίηση και την παρακολούθηση και αξιολόγηση;</p>	<p><i>Εφαρμογή/ Υλοποίηση (Implementation)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τυποποιημένη περιγραφή της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης</li> </ul> <p><i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση</i></p>



- Απαιτούμενα μέσα/ πόροι π.χ. οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά, για την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης
- Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης

Κατηγοριοποιήσαμε τις πληροφορίες για κάθε στοιχείο ως επαρκώς αναφερόμενες, μερικώς αναφερόμενες και μη αναφερόμενες. Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε πιλοτικά από δύο αξιολογητές σε μια προκαθορισμένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων για το πρώτο 4% του δείγματος της μελέτης, οι οποίοι στη συνέχεια εξήγαγαν όλα τα δεδομένα ανεξάρτητα. Ένας τρίτος ερευνητής ήλεγξε τα στοιχεία που οι δύο ερευνητές δεν μπορούσαν να αποφασίσουν. Οι διαφορές επιλύθηκαν με συναίνεση. Η αξιοπιστία μεταξύ των αξιολογητών (σταθμισμένος συντελεστής Cohen's kappa 95% CI) για κάθε στοιχείο υπολογίστηκε για να συνοψίσει την έκταση και τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ των δύο αξιολογητών. Μια τιμή μεταξύ 0.61 και 0.80 υποδεικνύει καλή συμφωνία και μια τιμή μεγαλύτερη από 0.80 υποδεικνύει εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών.<sup>71</sup>

### Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες για δυαδικές και κατηγορικές μεταβλητές και ως διάμεσος με ενδοτεταρτημοριακό

εύρος (IQR) για συνεχείς μεταβλητές. Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Pearson Chi-Square ή τη δοκιμή Fisher's Exact για διακριτές μεταβλητές και τη δοκιμή Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis για συνεχείς μεταβλητές, ανάλογα με την περίπτωση. Για όλες τις συγκρίσεις, θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι P-value (2-tailed) μικρότερο από 0.0009 μετά τη διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Μη προσαρμοσμένες τιμές P αναφέρονται σε όλο το κείμενο και τους Πίνακες. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το IBM SPSS Statistics for Windows, έκδοση 26.0. (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

## **Αποτελέσματα**

### *Χαρακτηριστικά των ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας*

Το τυχαίο δείγμα μας περιελάμβανε 104 από τις 518 ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2000 και 2020[18]. Στον Πίνακα 17, παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των δοκιμών που περιλαμβάνονται. Το διάμεσο έτος δημοσίευσης ήταν το 2009 (IQR 2006, 2015) και η διάμεση διάρκεια της φάσης εκτέλεσης της μελέτης ήταν 17 (IQR 9, 25) μήνες. Οι περισσότερες δοκιμές είχαν ποσοστό αποχώρησης από τη μελέτη 20% ή λιγότερο (78 RCT, 75%). Οι περισσότερες ΤΚΔ διεξήχθησαν στην Ευρώπη (63, 60.6%), είχαν τον ασθενή ως μονάδα τυχαιοποίησης (60, 57.7%), αξιολόγησαν παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν σε ασθενείς (61, 58.7%) και δεν συμπεριέλαβαν τη βιομηχανία ως πηγή χρηματοδότησης (61, 58.7%). Οι περισσότερες δοκιμές αφορούσαν χρόνια (45, 43.3%) και οξεία/ επείγουσα φροντίδα (33, 31.7%), αξιολόγησαν παρεμβάσεις σε φάρμακα/συμπληρώματα



διατροφής/ συσκευές (31, 29.8%) και σε διαδικασίες φροντίδας (47, 45.2%) και αξιολόγησαν εκβάσεις υγείας ασθενών (68, 65.4%) ως κύρια έκβαση.

Πίνακας 17. Χαρακτηριστικά των 104 ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας

Χαρακτηριστικά	ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας N=104
Έτος δημοσίευσης, διάμεσος (IQR)	2009 (2006, 2015)
Χρονικό πλαίσιο, σε μήνες, διάμεσος (IQR)	17 (9, 25)
Ρυθμός αποχώρησης (drop-out rate)	
≤ 20%, n (%)	78 (75)
> 20%, n (%)	26 (25)
Γεωγραφική περιοχή	
Ευρώπη, n (%)	63 (60.6)
Αμερική, n (%)	25 (24)
Ωκεανία, n (%)	8 (7.7)
Ασία, n (%)	5 (4.8)
Αφρική, n (%)	1 (1)
Πολλαπλές περιοχές, n (%) <sup>†</sup>	2 (1.9)
Σχεδιασμός μελέτης	
ΤΚΔ συστάδας (Cluster RCT), n (%)	40 (38.5)
Μονάδα τυχαιοποίησης	
Δομή υγείας, n (%)	28 (26.9)
Επαγγελματίας υγείας, n (%)	16 (15.4)
Ασθενής, n (%)	60 (57.7)
Μονάδα εφαρμογής παρέμβασης	

Επαγγελματίες υγείας, n (%)	31 (29.8)
Ασθενείς, n (%)	61 (58.7)
Επαγγελματίες υγείας και ασθενείς, n (%)	12 (11.5)
<i>Τύπος πηγής χρηματοδότησης</i>	
Κυβερνητικός ή δημόσιος οργανισμός, n (%)	40 (38.5)
Μη κυβερνητικός οργανισμός ή ινστιτούτο, n (%)	12 (11.5)
Μικτή (μη περιλαμβανομένης της βιομηχανίας), n (%)	9 (8.7)
Μικτή συμπεριλαμβανομένης της βιομηχανίας, n (%)	8 (7.7)
Βιομηχανία, n (%)	16 (15.4)
Δεν αναφέρεται, n (%)	11 (10.6)
Χωρίς χρηματοδότηση, n (%)	8 (7.7)
<i>Είδος υγειονομικής φροντίδας</i>	
Προληπτική φροντίδα, n (%)	21 (20.2)
Οξεία/ επείγουσα φροντίδα, n (%)	33 (31.7)
Χρόνια φροντίδα, n (%)	45 (43.3)
Πολλαπλά είδη φροντίδας, n (%) <sup>‡</sup>	5 (4.8)
<i>Τύπος παρέμβασης</i>	
Φάρμακο/ Συμπλήρωμα διατροφής/ Συσκευή, n (%)	31 (29.8)
Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς), n (%)	10 (9.6)
Παρέμβαση στη δομή, n (%)	47 (45.2)
Παρέμβαση στις διαδικασίες της φροντίδας, n (%)	16 (15.4)
<i>Κατηγορία κύριας έκβασης</i>	
Έκβαση υγείας ασθενών, n (%)	68 (65.4)
Έκβαση υπηρεσιών υγείας, n (%)	36 (34.6)

IQR, interquartile range (ενδοτεταρτημοριακό εύρος); ΤΚΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

<sup>†</sup>Πολλαπλές περιοχές: Ευρώπη και Ωκεανία (n=1); Ευρώπη, Αμερική και Αφρική (n=1).

<sup>‡</sup>Πολλαπλά είδη φροντίδας: Χρόνια και οξεία/ επείγουσα φροντίδα (n=3), Χρόνια και προληπτική φροντίδα (n=2).

*Αναφορά δεδομένων σχετικά με τα απαιτούμενα στοιχεία για την απάντηση των ερωτήσεων για τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών*

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζεται ο αριθμός των ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που ανέφεραν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Οι μισές από τις ΤΚΔ (53, 51%) παρείχαν επαρκή περιγραφή του περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένων του τύπου υγειονομικής περίθαλψης και της τοποθεσίας. Οι υπόλοιπες 51 ΤΚΔ (49%) το περιέγραψαν μόνο εν μέρει, συνήθως παραλείποντας πληροφορίες σχετικά με τις τοποθεσίες και εάν ήταν περιβάλλον αστικού, αγροτικού ή μικτού τύπου. Σχεδόν το ένα τρίτο (32, 30.8%) των ΤΚΔ περιέγραψαν τη δομή του συστήματος υγείας. Γενικά, οι δοκιμές (82, 78.8%) ανέφεραν επαρκώς το χρονικό πλαίσιο της φάσης εκτέλεσης της μελέτης. Μία ΤΚΔ παρείχε πληροφορίες μόνο για τη διάρκεια σε μήνες, χωρίς ακριβή περιγραφή της χρονολογίας. Οι περισσότερες ΤΚΔ (94, 90.4%) περιέγραψαν επαρκώς τον πληθυσμό της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των ρητών κριτηρίων επιλεξιμότητας και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης. Οι υπόλοιπες 10 ΤΚΔ (9.6%) τον περιέγραψαν μόνο εν μέρει, συνήθως παραλείποντας πληροφορίες σχετικά με τα κριτήρια επιλεξιμότητας για όλες τις συστάδες (clusters) που περιλαμβάνονται. Περισσότερες από τις μισές ΤΚΔ (58, 55.8%) περιέγραψαν επαρκώς τον βασικό επιπολασμό του θέματος υγείας που ενδιαφέρει, ενώ μία ΤΚΔ το περιέγραψε εν μέρει, χρησιμοποιώντας μια ποιοτική και όχι μια ποσοτική περιγραφή του επιπολασμού. Τέσσερις ΤΚΔ ανέφεραν διαφορικές επιδράσεις μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων. Ωστόσο, οι

μισές από αυτές (2, 1.9%) δεν υποστήριξαν τα σχόλιά τους με μια ισχυρή στατιστική ανάλυση μεταξύ των ομάδων. Ένα μεγάλο ποσοστό ΤΚΔ (89, 85.6%) περιέγραψε επαρκώς τα στοιχεία παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένων όλων των στοιχείων στη λίστα ελέγχου TIDieR. Οι υπόλοιπες 15 (14.4%) δοκιμές το περιέγραψαν εν μέρει, συνήθως παραλείποντας πληροφορίες για τον υπεύθυνο πάροχο ή για τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν και για το που αυτά είναι προσβάσιμα. Μερικές δοκιμές (8, 7.7%) ανέφεραν ότι η παρέμβαση ήταν προσαρμοσμένη για συγκεκριμένα περιβάλλοντα/ πλαίσια. Οι παράγοντες που δυνητικά επηρέασαν την εφαρμογή/ υλοποίηση δεν περιγράφηκαν συχνά. Το πολιτικό περιβάλλον αναφέρθηκε σε 14 (13.5%) δοκιμές, πολιτικοί, κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες σε 21 (20.2%) δοκιμές, η κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης σε 4 (3.8%) ΤΚΔ, τα απαιτούμενα μέσα, π.χ., οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά σε 27 (26%) ΤΚΔ και οι απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές της παρέμβασης σε 9 (8.7%) μελέτες. Οι ΤΚΔ γενικά περιέγραψαν το οργανωτικό πλαίσιο. Συγκεκριμένα, 97 (93.3%) ΤΚΔ ανέφεραν τον υπεύθυνο οργανισμό για την παροχή της παρέμβασης και σχεδόν οι μισές από τις ΤΚΔ (50, 48,1%) ανέφεραν επαρκώς την οργανωτική δομή του. Σαράντα επτά (45.2%) μελέτες το ανέφεραν εν μέρει, συνήθως παραλείποντας πληροφορίες σχετικά με τη δομή και τους συγκεκριμένους ρόλους των μελών της ομάδας όταν ο υπεύθυνος πάροχος ήταν ο ιατρός. Η πλειοψηφία των ΤΚΔ (92, 88.5%) παρείχε μια επαρκή τυποποιημένη περιγραφή της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης. Δώδεκα (12.5%) από τις 104 ΤΚΔ την περιέγραψαν εν μέρει, συνήθως παραλείποντας πληροφορίες για τον πάροχο/ εφαρμοστή της

παρέμβασης και το πρόγραμμα εφαρμογής/ υλοποίησης, αξιολόγησης και παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της δοσολογίας, της διάρκειας και της έντασης.

*Πίνακας 18. Αριθμός ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Ορισμένα στοιχεία ενδέχεται να αξιολογούνται σε περισσότερες από μία ερωτήσεις σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων.*

<b>Στοιχεία για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων</b>	<b>Επαρκής αναφορά, n (%)</b>	<b>Μερική αναφορά, n (%)</b>	<b>Μη αναφορά, n (%)</b>
<i>Περιβάλλον/ πλαίσιο (Setting)</i>			
Τύπος περιβάλλοντος και τοποθεσίας	53 (51.0)	51 (49.0)	0
Δομή συστήματος υγείας	32 (30.8)	0	72 (69.2)
<i>Χρονικό διάστημα</i>			
Χρονικό πλαίσιο	82 (78.8)	1 (1.0)	21 (20.2)
<i>Πληθυσμός</i>			
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης	94 (90.4)	10 (9.6)	0
Βασικός επιπολασμός του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας	58 (55.8)	1 (1.0)	45 (43.2)
Στοιχεία ύπαρξης διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων	2 (1.9)	2 (1.9)	100 (96.2)
<i>Παρέμβαση</i>			

Τυποποιημένη περιγραφή των στοιχείων παρέμβασης	89 (85.6)	15 (14.4)	0
Εάν τα στοιχεία της παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα για το συγκεκριμένο περιβάλλον	7 (6.7)	0	97 (93.3)
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση</i>			
Πολιτικό περιβάλλον	14 (13.5)	0	90 (86.5)
Πολιτικοί, κοινωνικοί, πολιτισμικοί παράγοντες	21 (20.2)	0	83 (79.8)
Κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης	4 (3.8)	0	100 (96.2)
Απαιτούμενα μέσα/ πόροι π.χ. οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά	27 (26.0)	0	77 (74.0)
Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης	9 (8.7)	0	95 (91.3)
<i>Οργανωτικό πλαίσιο</i>			
Υπεύθυνος οργανισμός για την παροχή της παρέμβασης	97 (93.3)	0	7 (6.7)
Οργανωτική δομή οργανισμού	50 (48.1)	47 (45.2)	7 (6.7)
<i>Εφαρμογή/ Υλοποίηση</i>			
Τυποποιημένη περιγραφή της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης	92 (88.5)	12 (11.5)	0

ΤΚΔ, τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή

Το σύνολο των εξαγόμενων πληροφοριών είναι προσβάσιμο μέσω του σημειούμενου διαδικτυακού συνδέσμου (link), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 19.

*Πίνακας 19. Πρόσβαση στο σύνολο των εξαγόμενων πληροφοριών (complete dataset)*

Πρόσβαση στο σύνολο των εξαγόμενων πληροφοριών μέσω του κάτωθι link:
<a href="https://www.dropbox.com/scl/fi/3zgli3xbbc8vzkuu4wb04/Supplementary-excel_applicability-elements.xlsx?dl=0&amp;rlkey=nz1ti03dq8bnog8tjwou2xus">https://www.dropbox.com/scl/fi/3zgli3xbbc8vzkuu4wb04/Supplementary-excel_applicability-elements.xlsx?dl=0&amp;rlkey=nz1ti03dq8bnog8tjwou2xus</a>

Η αναφορά δεδομένων σχετικά με τα απαιτούμενα στοιχεία για την απάντηση των ερωτήσεων για τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών δεν διέφερε στατιστικά για δοκιμές που αξιολογούσαν διαφορετικά είδη υγειονομικής φροντίδας (Πίνακας 20), για δοκιμές που αξιολογούσαν διαφορετικούς τύπους παρεμβάσεων (Πίνακας 21) και για δοκιμές που αξιολογούσαν εκβάσεις υγείας ασθενών σε σύγκριση με δοκιμές που αξιολογούσαν εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύρια έκβαση (Πίνακας 22).

*Πίνακας 20. Οι ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ανά είδος υγειονομικής φροντίδας.*

Στοιχεία για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων	Αριθμός ΤΚΔ ανά είδος υγειονομικής φροντίδας				Μη προσαρμοσμένη τιμή p-value*
	Προληπτική φροντίδα N=21	Οξεία/επείγουσα φροντίδα N=33	Χρόνια φροντίδα N=45	Πολλαπλά είδη φροντίδας, n (%) <sup>†</sup> N=5	
	Επαρκής/ Μερική ή μη αναφορά	Επαρκής/ Μερική ή μη αναφορά	Επαρκής/ Μερική ή μη αναφορά	Επαρκής/ Μερική ή	

				μη αναφορά	
<i>Περιβάλλον/ πλαίσιο</i>					
Τύπος περιβάλλοντος και τοποθεσίας	8 (38.1)/ 13 (61.9)	18 (54.5)/ 15 (45.5)	25 (55.6)/ 20 (44.4)	2 (40)/ 3 (60)	0.546
Δομή συστήματος υγείας	4 (19)/ 17 (81)	12 (36.4)/ 21 (63.6)	15 (33.3)/ 30 (66.7)	1 (20)/ 4 (80)	0.583
<i>Χρονικό διάστημα</i>					
Χρονικό πλαίσιο	19 (90.5)/ 2 (9.5)	23 (69.7)/ 10 (30.3)	38 (84.4)/ 7 (15.6)	2 (40)/ 3 (60)	0.037
<i>Πληθυσμός</i>					
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης	19 (90.5)/ 2 (9.5)	32 (97)/ 1 (3)	38 (84.4)/ 7 (15.6)	5 (100)/ 0	0.329
Βασικός επιπολασμός του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας	14 (66.7)/ 7 (33.3)	16 (48.5)/ 17 (51.5)	27 (60)/ 18 (40)	1 (20)/ 4 (80)	0.216
Στοιχεία ύπαρξης διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων	0/ 21 (100)	0/ 33 (100)	2 (4.4)/ 43 (95.6)	0/ 5 (100)	0.723
<i>Παρέμβαση</i>					
Τυποποιημένη περιγραφή των στοιχείων παρέμβασης	19 (90.5)/ 2 (9.5)	30 (90.9) /3 (9.1)	35 (77.8)/ 10 (22.2)	5 (100)/ 0	0.332
Εάν τα στοιχεία της παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα για το συγκεκριμένο περιβάλλον	2 (9.5)/ 19 (90.5)	3 (9.1)/ 30 (90.9)	2 (4.4)/ 43 (95.6)	0/ 5 (100)	0.772
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση</i>					
Πολιτικό περιβάλλον	2 (9.5)/ 19 (90.5)	5 (15.2)/ 28 (84.8)	7 (15.6)/ 38 (84.4)	0/ 5 (100)	0.937
Πολιτικοί, κοινωνικοί, πολιτισμικοί παράγοντες	3 (14.3)/ 18 (85.7)	7 (21.2)/ 26 (78.8)	11 (24.4)/ 34 (75.6)	0/ 5 (100)	0.691
Κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης	0/ 21 (100)	2 (6.1)/ 31 (93.9)	2 (4.4)/ 43 (95.6)	0/ 5 (100)	0.851
Απαιτούμενα μέσα/ πόροι π.χ. οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά	6 (28.6)/ 15 (71.4)	10 (30.3)/ 23 (69.7)	10 (22.2)/ 35 (77.8)	1 (20)/ 4 (80)	0.868
Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης	3 (14.3)/ 18 (85.7)	2 (6.1)/ 31 (93.9)	3 (6.7)/ 42 (93.3)	1 (20)/ 4 (80)	0.397



<i>Οργανωτικό πλαίσιο</i>					
Υπεύθυνος οργανισμός για την παροχή της παρέμβασης	20 (95.2)/ 1 (4.8)	32 (97)/ 1 (3)	40 (88.9)/ 5 (11.1)	5 (100)/ 0	0.630
Οργανωτική δομή οργανισμού	9 (42.9)/ 12 (57.1)	19 (57.6)/ 14 (42.4)	21 (46.7)/ 24 (53.3)	1 (20)/ 4 (80)	0.406
<i>Εφαρμογή/ Υλοποίηση</i>					
Τυποποιημένη περιγραφή της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης	20 (95.2)/ 1 (4.8)	30 (90.9) / 3 (9.1)	37 (82.2)/ 8 (17.8)	5 (100)/ 0	0.422

ΤΚΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

†Πολλαπλά είδη φροντίδας: Χρόνια και οξεία/ επείγουσα φροντίδα (n=3), Χρόνια και προληπτική φροντίδα (n=2).

\*Θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι  $P < 0.0009$ , μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

*Πίνακας 21. Οι ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ανά τύπο παρέμβασης.*

Στοιχεία για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων	Αριθμός ΤΚΔ ανά τύπο παρέμβασης				Μη προσαρμοσμένη τιμή p-value*
	Φάρμακο/ Συμπλήρωμα διατροφής/ Συσκευή N=31	Συμπεριφορική παρέμβαση (σε ασθενείς) N=10	Παρέμβαση στη δομή N=16	Παρέμβαση στις διαδικασίες της φροντίδας N=47	
<i>Περιβάλλον/ πλαίσιο</i>					
Τύπος περιβάλλοντος και τοποθεσίας	17 (54.8)/ 14 (45.2)	6 (60)/ 4 (40)	8 (50)/ 8 (50)	22 (46.8)/ 25 (53.2)	0.834
Δομή συστήματος υγείας	11 (35.5)/ 20 (64.5)	3 (30)/ 7 (70)	4 (25)/ 12 (75)	14 (29.8)/ 33 (70.2)	0.933
<i>Χρονικό διάστημα</i>					
Χρονικό πλαίσιο	23 (74.2)/ 8 (25.8)	7 (70)/ 3 (30)	12 (75)/ 4 (25)	40 (85.1)/ 7 (14.9)	0.492

<i>Πληθυσμός</i>					
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης	27 (87.1)/ 4 (12.9)	9 (90)/ 1 (10)	14 (87.5)/ 2 (12.5)	44 (93.6)/ 3 (6.4)	0.706
Βασικός επιπολασμός του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας	17 (54.8)/ 14 (45.2)	6 (60)/ 4 (40)	8 (50)/ 8 (50)	27 (57.4)/ 20 (42.6)	0.953
Στοιχεία ύπαρξης διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων	1 (3.2)/30 (96.8)	0/ 10 (100)	1 (6.3)/ 15 (93.7)	0/ 47 (100)	0.386
<i>Παρέμβαση</i>					
Τυποποιημένη περιγραφή των στοιχείων παρέμβασης	26 (83.9)/ 5 (16.1)	10 (100)/ 0	13 (81.3)/ 3 (18.7)	40 (85.1)/ 7 (14.9)	0.615
Εάν τα στοιχεία της παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα για το συγκεκριμένο περιβάλλον	1 (3.2)/ 30 (96.8)	0/ 10 (100)	2 (12.5)/ 14 (87.5)	4 (8.5)/ 43 (91.5)	0.525
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση</i>					
Πολιτικό περιβάλλον	4 (12.9)/ 27 (87.1)	2 (20)/ 8 (80)	3 (18.8)/ 13 (81.2)	5 (10.6)/ 42 (89.4)	0.674
Πολιτικοί, κοινωνικοί, πολιτισμικοί παράγοντες	8 (25.8)/ 23 (74.2)	2 (20)/ 8 (80)	4 (25)/ 12 (75)	7 (14.9)/ 40 (85.1)	0.591
Κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης	3 (9.7)/ 28 (90.3)	0/ 10 (100)	1 (6.3)/ 15 (93.7)	0/ 47 (100)	0.121
Απαιτούμενα μέσα/ πόροι π.χ. οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά	6 (19.4)/ 25 (80.6)	4 (40)/ 6 (60)	5 (31.3)/ 11 (68.7)	12 (25.5)/ 35 (74.5)	0.531
Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης	1 (3.2)/ 30 (96.8)	3 (30)/ 7 (70)	0/ 16 (100)	5 (10.6)/ 42 (89.4)	0.045
<i>Οργανωτικό πλαίσιο</i>					
Υπεύθυνος οργανισμός για την παροχή της παρέμβασης	30 (96.8)/ 1 (3.2)	10 (100)/ 0	14 (87.5)/ 2 (12.5)	43 (91.5)/ 4 (8.5)	0.525
Οργανωτική δομή οργανισμού	15 (48.4)/ 16 (51.6)	5 (50)/ 5 (50)	8 (50)/ 8 (50)	22 (46.8)/ 25 (53.2)	0.999
<i>Εφαρμογή/ Υλοποίηση</i>					
Τυποποιημένη περιγραφή της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης	28 (90.3)/ 3 (9.7)	10 (100)/ 0	14 (87.5)/ 2 (12.5)	40 (85.1)/ 7 (14.9)	0.703

ΤΚΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

\*Θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι  $P < 0.0009$ , μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

Πίνακας 22. Οι ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν δεδομένα που σχετίζονται με κάθε στοιχείο για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ανά κατηγορία κύριας έκβασης.

Στοιχεία για την απάντηση ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων	Αριθμός ΤΚΔ ανά κατηγορία κύριας έκβασης		Μη προσαρμοσμένη τιμή p-value*
	Έκβαση υγείας ασθενών N=68	Έκβαση υπηρεσιών υγείας N=36	
<i>Περιβάλλον/ πλαίσιο</i>			
Τύπος περιβάλλοντος και τοποθεσίας	39 (57.4)/ 29 (42.6)	14 (38.9)/ 22 (61.1)	0.073
Δομή συστήματος υγείας	23 (33.8)/ 45 (66.2)	9 (25)/ 27 (75)	0.354
<i>Χρονικό διάστημα</i>			
Χρονικό πλαίσιο	54 (79.4)/ 14 (20.6)	28 (77.8)/ 8 (22.2)	0.846
<i>Πληθυσμός</i>			
Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης	61 (89.7)/ 7 (10.3)	33 (91.7)/ 3 (8.3)	0.999
Βασικός επιπολασμός του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας	37 (54.4)/ 31 (45.6)	21 (58.3)/ 15 (41.7)	0.702
Στοιχεία ύπαρξης διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων	2 (2.9)/ 66 (97.1)	0/ 36 (100)	0.543
<i>Παρέμβαση</i>			
Τυποποιημένη περιγραφή των στοιχείων παρέμβασης	58 (85.3)/ 10 (14.7)	31 (86.1)/ 5 (13.9)	0.910
Εάν τα στοιχεία της παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα για το συγκεκριμένο περιβάλλον	4 (5.9)/ 64 (94.1)	3 (8.3)/ 33 (91.7)	0.691
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση</i>			
Πολιτικό περιβάλλον	9 (13.2)/ 59 (86.8)	5 (13.9)/ 31 (86.1)	0.999
Πολιτικοί, κοινωνικοί, πολιτισμικοί παράγοντες	15 (22.1)/ 53 (77.9)	6 (16.7)/ 30 (83.3)	0.515
Κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης	4 (5.9)/ 64 (94.1)	0/ 36 (100)	0.296
Απαιτούμενα μέσα/ πόροι π.χ. οικονομικά, κοινωνικά, γεωγραφικά	19 (27.9)/ 49 (72.1)	8 (22.2)/ 28 (77.8)	0.527
Απαιτούμενες δεξιότητες για τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης	6 (8.8)/ 62 (91.2)	3 (8.3)/ 33 (91.7)	0.999
<i>Οργανωτικό πλαίσιο</i>			
Υπεύθυνος οργανισμός για την παροχή της παρέμβασης	64 (94.1)/ 4 (5.9)	33 (91.7)/ 3 (8.3)	0.691
Οργανωτική δομή οργανισμού	33 (48.5)/ 35 (51.5)	17 (47.2)/ 19 (52.8)	0.899
<i>Εφαρμογή/ Υλοποίηση</i>			
Τυποποιημένη περιγραφή της διαδικασίας εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης,	60 (88.2)/ 8 (11.8)	32 (88.9)/ 4 (11.1)	0.999

συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης			
--	--	--	--

ΤΚΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

\*Θεωρήσαμε στατιστικά σημαντικό ένα προσαρμοσμένο κατώφλι  $P < 0.0009$ , μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

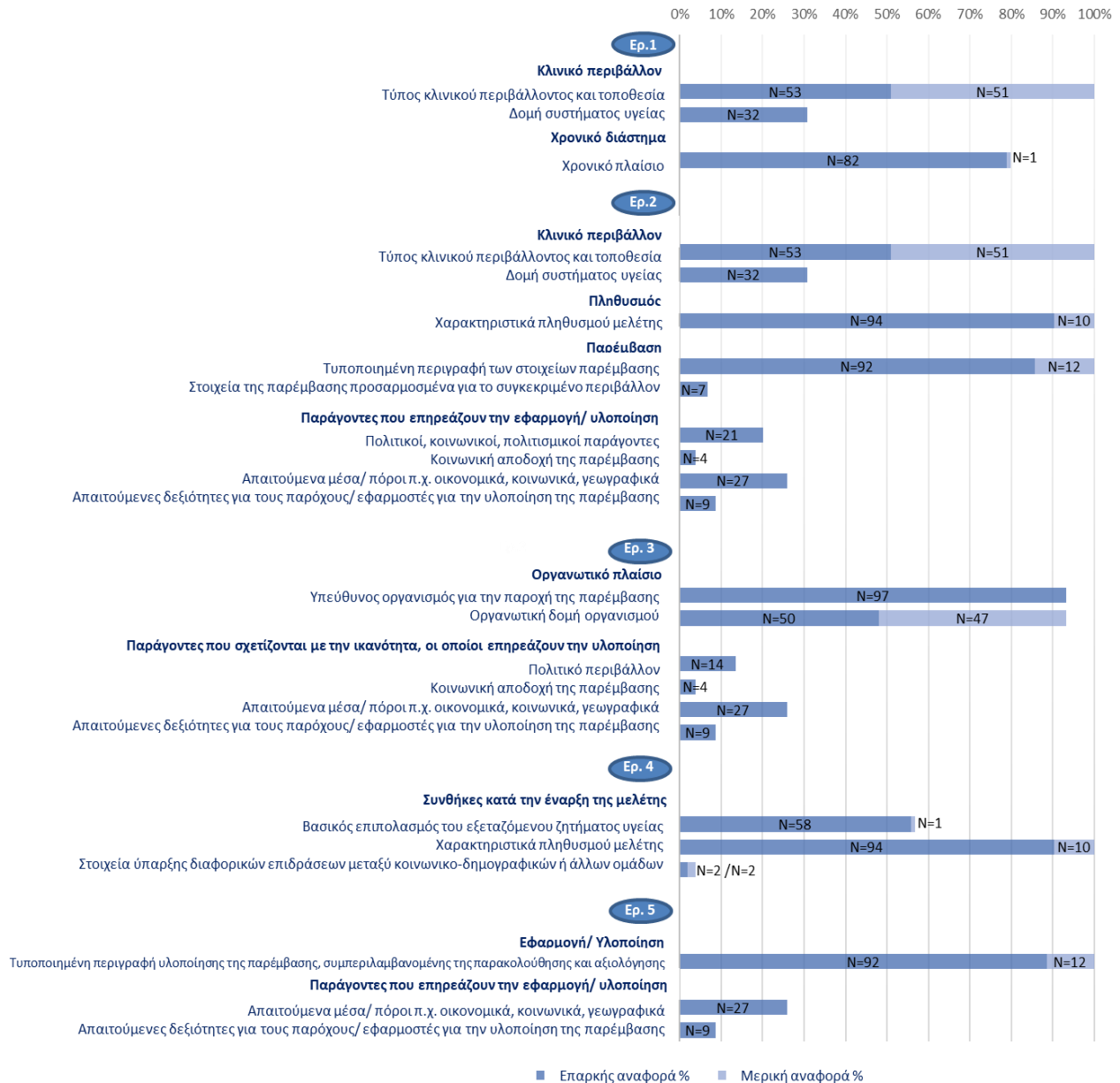
### *Συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών*

Υπήρξε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών για όλα τα στοιχεία. Ο συντελεστής Cohen's kappa κυμαινόταν μεταξύ 0.82 (95% CI 0.67, 0.97) και 1. Ο συντελεστής Cohen's kappa για όλα τα στοιχεία ήταν 0.98 (95% CI 0.95, 1).

### *Απάντηση ερωτήσεων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας*

Στην Εικόνα 17, για κάθε ερώτηση σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων που περιγράφεται στον Πίνακα 16, παρουσιάσαμε το ποσοστό των ΤΚΔ που ανέφεραν κάθε στοιχείο που απαιτείται για την απάντηση της ερώτησης. Για την πρώτη ερώτηση 1 (Ερ.1), 16 (15.4%) δοκιμές ανέφεραν επαρκώς όλα τα απαιτούμενα στοιχεία. Η δομή του συστήματος υγείας συχνά παραλειπόταν. Για τη δεύτερη ερώτηση (Ερ.2), 7 (6.7%) μελέτες παρείχαν επαρκείς πληροφορίες για όλα τα απαιτούμενα στοιχεία. Εκτός από πληροφορίες για τη δομή του συστήματος υγείας, δεδομένα σχετικά με το εάν τα στοιχεία της παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα σε συγκεκριμένα περιβάλλοντα και παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση, όπως πολιτικοί, κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες, η κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης, τα απαιτούμενα μέσα/ πόροι και οι απαιτούμενες δεξιότητες των παρόχων/ εφαρμοστών για την υλοποίηση της παρέμβασης συχνά έλειπαν. Για την τρίτη ερώτηση (Ερ.3), 18 (17.3%) δοκιμές παρείχαν επαρκείς

πληροφορίες για όλα τα απαιτούμενα στοιχεία. Όπως και στη 2<sup>η</sup> ερώτηση, οι παράγοντες που σχετίζονται με την ικανότητα και δύνανται να επηρεάσουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, όπως το πολιτικό περιβάλλον, η κοινωνική αποδοχή της παρέμβασης, τα απαιτούμενα μέσα/ πόροι για την υλοποίησή της ή οι απαιτούμενες δεξιότητες από τους παρόχους/ εφαρμοστές για την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, αναφέρθηκαν ελάχιστα στις περισσότερες μελέτες. Για την τέταρτη ερώτηση (Ερ.4), 1 (1%) δοκιμή παρείχε επαρκείς πληροφορίες για όλα τα απαιτούμενα στοιχεία. Κατάλληλες αναλύσεις για την υποστήριξη πιθανών διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων γενικά δεν αναφέρονται στις ΤΚΔ. Για την πέμπτη ερώτηση (Ερ.5), 21 (20.2%) δοκιμές παρείχαν επαρκείς πληροφορίες για όλα τα απαιτούμενα στοιχεία. Όπως στη 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> ερώτηση, οι πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, όπως τα απαιτούμενα μέσα/ πόροι για την υλοποίηση της παρέμβασης και οι απαιτούμενες δεξιότητες από τους παρόχους/ εφαρμοστές για την υλοποίηση της παρέμβασης, συχνά δεν αναφέρονται.



Εικόνα 17. Ποσοστό ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας που αναφέρουν απαραίτητα δεδομένα για την απάντηση καθεμιάς από τις πέντε ερωτήσεις σχετικά με την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών (N, απόλυτος αριθμός μελετών). Ερ.1 «Διεξήχθη η ΤΚΔ σε παρόμοιο περιβάλλον ή χρονική περίοδο;», Ερ.2 «Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις επιτόπιες πραγματικότητες και τους περιορισμούς που ενδέχεται να αλλάξουν ουσιαστικά τη σκοπιμότητα και την αποδοχή μιας επιλογής που περιγράφεται στην ΤΚΔ;», Ερ.3 «Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ρυθμίσεις του συστήματος υγείας που μπορεί

*να υποδεικνύουν ότι μια επιλογή στην ΤΚΔ δεν θα μπορούσε να λειτουργήσει με τον ίδιο τρόπο;», Ερ.4 «Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης που θα μπορούσαν να αποφέρουν διαφορετικά απόλυτα αποτελέσματα ακόμα κι αν η σχετική αποτελεσματικότητα ήταν η ίδια;», Ερ.5 «Ποιες πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις επιλογές, την υλοποίηση και την παρακολούθηση και αξιολόγηση;».*

## **Συζήτηση**

Η μελέτη μας έδειξε ότι ορισμένα στοιχεία όπως ο τύπος του κλινικού περιβάλλοντος και η τοποθεσία, το χρονικό πλαίσιο, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, τα στοιχεία παρέμβασης, το οργανωτικό πλαίσιο και η εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης, περιγράφονται γενικά στις ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας, τουλάχιστον εν μέρει. Ωστόσο, σημαντικά συνοδά στοιχεία σχετικά με τις υπάρχουσες συνθήκες πεδίου και τους υφιστάμενους περιορισμούς που μπορεί να επηρεάσουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, όπως η σχετική δομή του συστήματος υγείας, η προσαρμογή για συγκεκριμένα περιβάλλοντα, οι πολιτικοί, κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, η κοινωνική αποδοχή, τα απαιτούμενα μέσα/ πόροι, οι απαιτούμενες δεξιότητες των παρόχων/ εφαρμοστών της παρέμβασης, το πολιτικό περιβάλλον, ο βασικός επιπολασμός και τα στοιχεία διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων, συνήθως δεν συζητώνται από τους συγγραφείς των ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Έτσι, οι πέντε ερωτήσεις

σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών ήταν απίθανο να αντιμετωπιστούν επαρκώς για τις περισσότερες δοκιμές.

### *Σύγκριση με τη βιβλιογραφία*

Το υψηλό ποσοστό δοκιμών που αναφέρουν πληροφορίες σχετικά με το περιβάλλον, τον πληθυσμό, τα στοιχεία παρέμβασης και την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης στη μελέτη μας, είναι σύμφωνο με την πρόσφατη βιβλιογραφία.<sup>125</sup> Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι το γεγονός ότι αυτά τα στοιχεία περιλαμβάνονται στη δήλωση CONSORT<sup>35</sup> και τα περισσότερα κορυφαία διεθνή ιατρικά περιοδικά ζητούν από τους συγγραφείς να αναφέρουν τη δοκιμή τους σύμφωνα με τις οδηγίες της CONSORT. Ωστόσο, μια λεπτομερής περιγραφή του περιβάλλοντος/ πλαισίου (setting) που περιλαμβάνει πληροφορίες όχι μόνο για τον τύπο υγειονομικής περίθαλψης, αλλά και για την τοποθεσία και τη δομή του συστήματος υγείας, γενικά δεν αναφέρεται στις ΤΚΔ. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές και περιορισμούς στην κλινική πρακτική μεταξύ αγροτικού και αστικού τύπου περιβάλλοντος πρωτοβάθμιας φροντίδας, κυρίως λόγω συναφών παραγόντων πλαισίου που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση μιας παρέμβασης, όπως περιορισμένοι οικονομικοί πόροι και υποδομές σε αγροτικά περιβάλλοντα, περιορισμένες δεξιότητες και ευκαιρίες κατάρτισης και δια βίου μάθησης για τους παρόχους, καθώς επίσης και κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που οδηγούν σε περιορισμένη κοινωνική αποδοχή μιας παρέμβασης λόγω πολιτισμικών και κοινωνικών διαφορών.<sup>126-128</sup>

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αρκετοί συναφείς παράγοντες πλαισίου (contextual factors) που μπορεί να επηρεάσουν την εφαρμογή



τεκμηρίων σε διαφορετικά περιβάλλοντα/ πλαίσια,<sup>129</sup> συμπεριλαμβανομένων των τοπικών ρυθμίσεων του συστήματος υγείας και του οργανωτικού πλαισίου, λαμβανομένης υπόψη της οργανωτικής δομής του οργανισμού, καθώς και παραγόντων που σχετίζονται με την ικανότητα υλοποίησης της παρέμβασης.<sup>130,131</sup> Η περιγραφή της παρέμβασης από μόνη της, όπως αναφέρεται στις περισσότερες από τις δοκιμές στη μελέτη μας, μπορεί να μην είναι αρκετή για να μεταφράσει αποτελεσματικά την έρευνα στην πράξη σε διαφορετικά περιβάλλοντα/ πλαίσια. Για δοκιμές που αξιολογούν πολύπλοκες παρεμβάσεις, οι οποίες είναι συνήθεις στην πρωτοβάθμια φροντίδα, η λεπτομερής αναφορά του πλαισίου μπορεί να διευκολύνει περαιτέρω τους τελικούς χρήστες να εξετάσουν εάν τα ευρήματα των δοκιμών μπορούν να εφαρμοστούν σε ένα συγκεκριμένο πλαίσιο ή πληθυσμό.<sup>132</sup> Επιπλέον, οι συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης μπορεί να επηρεάσουν τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων. Πέρα από πληροφορίες σχετικά με το βασικό επιπολασμό του εξεταζόμενου θέματος υγείας, η λεπτομερής αναφορά των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών των πληθυσμών της μελέτης μαζί με κατάλληλες αναλύσεις για να διερευνηθεί εάν υπάρχουν ενδείξεις διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ομάδων μπορεί να καθοδηγήσει τους τελικούς χρήστες να επιλέξουν πληθυσμούς που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από συγκεκριμένες παρεμβάσεις στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες συχνά δεν αναφέρονται, διακυβεύοντας όχι μόνο την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων, αλλά και την απάντηση πιθανών ζητημάτων ισότητας στην υγεία.<sup>133</sup>

Η απάντηση των ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων αποδείχθηκε αρκετά απαιτητική και αποσπασματική στη μελέτη μας. Η έλλειψη ενδελεχούς αναφοράς για το πλαίσιο, κυρίως για παράγοντες που σχετίζονται με την ικανότητα υλοποίησης και για άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση μιας παρέμβασης, για κοινωνικούς προσδιοριστές της υγείας και για αξιόπιστες αναλύσεις των πιθανών διαφορικών επιπτώσεων μεταξύ των συμμετεχόντων, καθώς και η ανεπαρκής αναφορά πληροφοριών για τη δομή του συστήματος υγείας, αποτρέπει μια επαρκή απάντηση στις πέντε ερωτήσεις σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων για τις περισσότερες ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Όταν πρόκειται για τη διάδοση μιας νέας βελτιωτικής πρακτικής που αξιολογείται σε μια καλά διεξαχθείσα ΤΚΔ, οι ενδιαφερόμενοι φορείς (stakeholders), θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο να την εφαρμόσουν με μεγαλύτερη σιγουριά, όπου η παρέμβαση, το περιβάλλον, ο πληθυσμός, το επιθυμητό αποτέλεσμα και το χρονικό πλαίσιο είναι πιο κοντά στο αρχικό πλαίσιο της δοκιμής.<sup>134,135</sup> Η μη τήρηση της αρχής της εγγύς ομοιότητας λόγω των ανεπαρκώς αναφερόμενων δεδομένων μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης και να οδηγήσει σε μη βιώσιμες αλλαγές στην κλινική πρακτική της πρωτοβάθμιας φροντίδας.<sup>136</sup> Αυτό έχει επισημανθεί και για άλλους τομείς, όπως η δημόσια υγεία, και οδήγησε στην ανάπτυξη ειδικών πλαισίων που παρέχουν έναν ολοκληρωμένο οδηγό για τη διάδοση και την εφαρμογή/ υλοποίηση αποτελεσματικών παρεμβάσεων στην πράξη.<sup>137</sup>

*Δυνατά σημεία και περιορισμοί της μελέτης*

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη προσπάθεια για την εμπειρική αξιολόγηση της αναφοράς δεδομένων που σχετίζονται με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Εστίασαμε σε ΤΚΔ με εκβάσεις εστιασμένες στον ασθενή ή τις υπηρεσίες υγείας, οι οποίες ήταν πιθανό να αναφέρουν τεκμήρια που μπορούν να αλλάξουν την κλινική πρακτική για τους κλινικούς ιατρούς στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Ωστόσο, θα πρέπει να συζητηθούν αρκετοί περιορισμοί. Επιλέξαμε τη λίστα ελέγχου που προτάθηκε από τους Burford et al<sup>22</sup>, καθώς προοριζόταν κυρίως για ΤΚΔ σε συστηματικές ανασκοπήσεις αξιολόγησης πολύπλοκων παρεμβάσεων. Οι σύνθετες παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των συμπεριφορικών παρεμβάσεων, των παρεμβάσεων στη δομή και στις διαδικασίες της υγειονομικής φροντίδας ήταν συνήθεις στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας.<sup>74</sup> Ωστόσο, τα συγκεκριμένα κριτήρια για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της έρευνας και των τεκμηρίων, αλλά και τους εμπλεκόμενους φορείς, δηλαδή τους ερευνητές, τους κλινικούς ιατρούς, τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής υγείας.<sup>28</sup> Επομένως, μια διαφορετική λίστα ελέγχου δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων μπορεί να μην είχε τα ίδια αποτελέσματα. Επιπλέον, δεν υπήρχε καθοδήγηση σχετικά με τη στάθμιση της σημασίας καθενός από τα στοιχεία που περιλαμβάνει ή για την εκτίμηση της ακρίβειας των αναφερόμενων πληροφοριών στη λίστα ελέγχου της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων. Έτσι, καταγράψαμε μόνο τη συχνότητα που οι συγγραφείς ανέφεραν σχετικά δεδομένα σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας. Για παράδειγμα, καταγράψαμε πόσο συχνά συζητήθηκαν από τους συγγραφείς βασικά στοιχεία για την εφαρμογή/

υλοποίηση μιας παρέμβασης, όπως η ικανότητα, τα χρόνια εμπειρίας, η εκπαίδευση και οι δεξιότητες των παρόχων πρωτοβάθμιας φροντίδας να εφαρμόσουν την παρέμβαση, χωρίς να σταθμίσουμε τη σημασία τους ή να εξετάσουμε την ακρίβειά τους. Για να αντιμετωπιστεί διεξοδικά εάν τα ευρήματα των επιλεγμένων ΤΚΔ ήταν επίσης πιθανό να εφαρμοστούν και να αλλάξει η καθημερινή κλινική πρακτική στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, θα απαιτούσε την εξέταση της υπάρχουσας σωρευτικής βάσης τεκμηρίων, του τρέχοντος προτύπου και συγκεκριμένου κλινικού περιβάλλοντος. Ωστόσο, αυτό ήταν πέρα από το πεδίο της δουλειάς μας. Τέλος, το δείγμα μας περιέλαβε ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα, εξαιρώντας τις μεγάλου εύρους παρεμβάσεις προαγωγής της δημόσιας υγείας, καθώς και τις παρεμβάσεις στη μεταβατική (transition care) και τη μικτή φροντίδα (mixed care). Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά μας ενδέχεται να μην είναι γενικεύσιμα για άλλους σχεδιασμούς μελετών, για δοκιμές προσανατολισμένες στην κοινότητα και δοκιμές δημόσιας υγείας, καθώς και για πολυεπιστημονικές παρεμβάσεις, π.χ., συνεργατική φροντίδα, ολοκληρωμένη φροντίδα και φροντίδα αποκατάστασης.

#### *Προτάσεις για την έρευνα και την πολιτική υγείας*

Τα εντοπισμένα κενά μπορεί να μην έχουν απαραίτητα την ίδια βαρύτητα ή τον ίδιο αντίκτυπο όσον αφορά τη δυνατότητα εφαρμογής. Οι μελλοντικές ΤΚΔ στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας πρέπει να λάβουν υπόψη αυτά τα στοιχεία και να παρέχουν επαρκείς πληροφορίες. Η πρωτοβάθμια φροντίδα μπορεί να ακολουθήσει το παράδειγμα άλλων ιατρικών τομέων<sup>137</sup> και να αναπτύξει ένα τυποποιημένο πλαίσιο που θα περιλαμβάνει τα βασικά στοιχεία που είναι απαραίτητα για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των

ευρημάτων και σχετίζονται με την παρεχόμενη φροντίδα στο πεδίο αυτό. Ακόμη, μπορεί να είναι χρήσιμες, πρόσθετες προσπάθειες, όπως ο ρεαλιστικός σχεδιασμός (pragmatic design) των ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα, όταν είναι απαραίτητο,<sup>138</sup> αλλά και η δέσμευση της κοινότητας<sup>139</sup> στο σχεδιασμό παρεμβάσεων στην πρωτοβάθμια φροντίδα για τον εντοπισμό πιθανών εμποδίων και παραγόντων διευκόλυνσης (facilitators). Εκτός από τη βελτίωση της ατομικής υγείας, η βελτίωση της υγείας του πληθυσμού και η μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης έχουν επίσης προταθεί ως στόχοι που πρέπει να επιδιώκουν τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.<sup>140</sup> Ωστόσο, οι παρεμβάσεις μπορεί να μην είναι ομοιόμορφα αποτελεσματικές σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και διαφορετικά περιβάλλοντα, ή ακόμη και εντός αυτών.<sup>141-143</sup> Αυτή η μεταβλητότητα υποδηλώνει ότι οι συναφείς παράγοντες, όπως οι κοινωνικοί προσδιοριστές της υγείας, οι κοινοτικοί πόροι, τα κίνητρα εξωτερικής πολιτικής ή το περιβάλλον παροχής μπορεί να διαδραματίσουν ουσιαστικό ρόλο στη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων.<sup>144,145</sup> Έτσι, οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων πολιτικής για την υγεία θα πρέπει να γνωρίζουν αυτούς τους παράγοντες για να διασφαλίσουν ότι οι αποφάσεις τους θα προσαρμοστούν στις τοπικές ανάγκες και πλαίσιο.

## **Συμπεράσματα**

Παρά τους δεδομένους περιορισμούς, η μελέτη μας εντόπισε και αποκάλυψε μια σειρά από κενά αναφοράς βασικών πληροφοριών σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας, τα οποία θεωρούνται κρίσιμα σε μια συνεκτική και προσεκτική αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Τα εντοπισμένα κενά μπορεί να μην έχουν απαραίτητα την ίδια

βαρύτητα ή τον ίδιο αντίκτυπο όσον αφορά τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων. Ωστόσο, η εργασία μας μπορεί να επηρεάσει τα ενδιαφερόμενα μέρη (stakeholders) στο να ζητούν και τους συγγραφείς των ΤΚΔ να δίνουν μια πιο εμπειριστατωμένη περιγραφή των συναφών παραγόντων πλαισίου σε μελλοντικές μελέτες, ενισχύοντας τη συνετή αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής και την περαιτέρω διάδοση των ευρημάτων.

## Γενική συζήτηση

Το πρώτο ερευνητικό πεδίο της διδακτορικής διατριβής ήταν η συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία των ΤΚΔ που διεξήχθησαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα την εικοσαετία 2000-2020 και η χαρτογράφησή τους με βάση την κατηγορία της κύριας έκβασης, το είδος της υγειονομικής φροντίδας και τον τύπο της παρέμβασης. Επιπρόσθετα, οι ΤΚΔ που αξιολογούσαν εκβάσεις υγείας ασθενών χαρτογραφήθηκαν και ως προς τη διάσταση ποιότητας της φροντίδας βάσει του προτεινόμενου πλαισίου ποιότητας για την υγειονομική φροντίδα του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ).

Δημιουργήθηκε λοιπόν για πρώτη φορά στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας ένας χάρτης τεκμηρίων και ερευνητικών κενών. Ο χάρτης τεκμηρίων αποτελεί κατ'ουσίαν ένα στιγμιότυπο. Αποτυπώνει τον όγκο, το είδος και τη θέση των τεκμηρίων στο εξεταζόμενο πεδίο, το οποίο είναι συνήθως ευρύ, χωρίς να δίνει πληροφορίες για την ποιότητα και τον αντίκτυπο τους. Με άλλα λόγια μας δείχνει με οπτικοποιημένο τρόπο τι τεκμήρια υπάρχουν και που, καθώς επίσης και ποια είναι τα υπάρχοντα ερευνητικά κενά. Ωστόσο, δε μας δίνει πληροφορίες για το τι ακριβώς λένε τα τεκμήρια, όπως συμβαίνει με τις συστηματικές ανασκοπήσεις.

Για την οπτικοποίηση του χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών επιλέξαμε δύο διαφορετικές προσεγγίσεις οι οποίες δρουν συμπληρωματικά η μία της άλλης. Παρουσιάσαμε τη γεωγραφική κατανομή των ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας ανά χώρα σε έναν παγκόσμιο χάρτη με διακύμανση

χρώματος ανάλογα με τον συνολικό αριθμό ΤΚΔ που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε χώρα. Χρησιμοποιήσαμε θερμικούς χάρτες για την αναγνώριση των ερευνητικών κενών ανά κατηγορία κύριας έκβασης, είδος υγειονομικής φροντίδας, τύπο παρέμβασης και διάσταση ποιότητας φροντίδας υγείας.

Η μελέτη μας έδειξε έναν αυξανόμενο αριθμό ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα, διεξαχθείσες ως επί το πλείστον στην Ευρώπη. Εύρημα που επιβεβαιώνει η υπάρχουσα βιβλιογραφία και ενδεχομένως να οφείλεται στο γεγονός πως οι ερευνητές στις Ευρωπαϊκές χώρες δημοσιεύουν την έρευνα τους συνηθέστερα σε αγγλόφωνα περιοδικά· και η δημοσίευση στην Αγγλική γλώσσα αποτελεί κριτήριο επιλεξιμότητας στην μελέτη μας.

Παρόλα αυτά η επιστημονική ανάπτυξη στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας εξακολουθεί να υπολείπεται άλλων ιατρικών πεδίων. Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες στην πρωτοβάθμια φροντίδα υποστηρίζονται συχνά από τεκμήρια που εξάγονται και προεκτείνονται από άλλα κλινικά πεδία, συχνά αβέβαιης συνάφειας με ασθενείς πρωτοβάθμιας φροντίδας. Όπως αποτυπώνεται γλαφυρά στο δέντρο της WONCA η πρωτοβάθμια φροντίδα και η ιατρική ειδικότητα που την υποστηρίζει, η Γενική/ Οικογενειακή Ιατρική, είναι πολυδιάστατη και πολυσύνθετη. Σε αντίθεση με άλλους κλινικούς τομείς, η πρωτοβάθμια φροντίδα βασίζεται σε μια μακροχρόνια σχέση ιατρού-ασθενή και οι Γενικοί/ Οικογενειακοί ιατροί χρειάζεται να συνυπολογίσουν την οικογένεια, την κοινότητα, άλλα και άλλους συναφείς παράγοντες, όπως η αυξανόμενη κοινωνική απομόνωση, η μετανάστευση, η ανεργία και οι αλλαγές στο περιβάλλον, τόσο στην προαγωγή της υγείας όσο και στην κατάρτιση του πλάνου φροντίδας στην ασθένεια. Προκύπτει λοιπόν η ανάγκη οικοδόμησης ερευνητικής ικανότητας στην



πρωτοβάθμια φροντίδα. Αυστηρά διεξαχθείσες ΤΚΔ με ρεαλιστικό σχεδιασμό που λαμβάνει υπόψη το πλαίσιο και τους συναφείς παράγοντες στην πρωτοβάθμια φροντίδα, καθώς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, όπως η πρώτη επαφή του ασθενούς με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, η συνέχεια στη φροντίδα, η ολοκληρωμένη προσέγγιση και ο συντονισμός των υπηρεσιών υγείας, θα μπορούσαν να παρέχουν γενικά εφαρμόσιμες οδηγίες και να καθοδηγούν στην καλύτερη φροντίδα για τον ασθενή. Επίσης, η αξιολόγηση συγκεκριμένων εκβάσεων που χρησιμεύουν ως δείκτες υγειονομικής φροντίδας (health care indicators), μπορεί να καθοδηγούν συστάσεις σχετικά με την παροχή φροντίδας για τη βελτίωση της απόδοσης του συστήματος υγείας.

Ο 20ετής χάρτης τεκμηρίων και ερευνητικών κενών ανέδειξε κενά στην προληπτική και ανακουφιστική φροντίδα. Ωστόσο, η αναζήτηση και εύρεση αποτελεσματικών και ασφαλών παρεμβάσεων πρωτοβάθμιας φροντίδας στην προληπτική φροντίδα μπορεί να μειώσει την πρόωρη θνησιμότητα και να βελτιώσει τις εκβάσεις υγείας. Ακόμη, οι παρεμβάσεις ανακουφιστικής φροντίδας δύνανται να βελτιώσουν την ποιότητα της εναπομείνουσας ζωής και να μετριάσουν την ταλαιπωρία των ασθενών τελικού σταδίου. Αναδείχθηκαν επίσης κενά στην αναφορά της ασφάλειας και της επικέντρωσης στον ασθενή ως κύριες εκβάσεις. Το εύρημα αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι οι περισσότερες ΤΚΔ αξιολόγησαν φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, ΤΚΔ που δεν διαθέτουν επαρκή ισχύ για την αξιολόγηση της ασφάλειας μπορεί να δημιουργήσουν σημαντικές δυσκολίες στην αξιολόγηση του καθαρού οφέλους μιας παρέμβασης και στη συμπερίληψή της στις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής. Επιπλέον, η ελλιπής αναφορά επαρκώς επικυρωμένων

εκβάσεων που αναφέρονται από τον ίδιο τον ασθενή (PROMs) για τη μέτρηση της επικέντρωσης στον ασθενή (patient-centeredness) είναι συμβατή με τη βιβλιογραφία. Μια πιθανή εξήγηση, μπορεί να είναι το γεγονός ότι χαρτογραφήσαμε μόνο τις κύριες εκβάσεις, όπου επιλέγονται συνηθέστερα σκληρές εκβάσεις προς ικανοποίηση του φορέα χρηματοδότησης, ενώ «ηπιότερες» εκβάσεις όπως η προσωποκεντρικότητα, η ικανοποίηση, το κόστος κτλ. μπορεί να καταγράφονται ως δευτερεύουσες εκβάσεις. Σε κάθε περίπτωση, η έλλειψη ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα που εστιάζουν στην ασφάλεια και στην προσωποκεντρικότητα ως κύριες εκβάσεις μπορεί να υπονομεύσει την παροχή φροντίδας υψηλής ποιότητας.

Τα εντοπισμένα τεκμήρια και τα ερευνητικά κενά μέσω μιας αυστηρής μεθοδολογικής προσέγγισης μπορεί να καθοδηγούν την πολιτική υγείας που βασίζεται σε τεκμήρια, και έτσι, να ενισχύσουν το ρόλο της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα εντοπισμένα κενά στη μελέτη μας μπορεί να μην μεταφράζονται απαραίτητα σε ερευνητικές ανάγκες. Ωστόσο, η εργασία μας μπορεί να συμβάλει στον προσδιορισμό των αναγκών έρευνας αφού λάβουμε υπόψη τη σημασία, τη σκοπιμότητα, τη βιωσιμότητα και τον πιθανό αντίκτυπο των εντοπισμένων ερευνητικών κενών, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα συμμετοχής των ενδιαφερόμενων μερών (stakeholders) σε αυτή τη διαδικασία. Έτσι, οι μελλοντικές ΤΚΔ θα εστιάσουν στην κάλυψη τους, υιοθετώντας τον κατάλληλο σχεδιασμό και ενημερώνοντας την ερευνητική ατζέντα του Ευρωπαϊκού Δικτύου Γενικής Ιατρικής (EGPRN/WONCA Europe).

Το δεύτερο ερευνητικό πεδίο της διδακτορικής διατριβής ήταν η εμπειρική αποτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών

(applicability appraisal) σε τυχαίο δείγμα ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας του 20ετούς χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών.

Για να είναι κλινικά χρήσιμο το εύρημα μιας μελέτης, είτε πρόκειται για ΤΚΔ ή για συστηματική ανασκόπηση, χρειάζεται να μπορεί να διαδοθεί και να εφαρμοστεί σε άλλα περιβάλλοντα ή πληθυσμούς. Η αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών αποτελεί λοιπόν βασική προϋπόθεση για τη συνεπή διάδοση και εφαρμογή των ερευνητικών τεκμηρίων. Έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία πολλαπλές λίστες ελέγχου της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων (applicability checklists). Ωστόσο, δεν υπάρχει συναίνεση στο ποια προσέγγιση πρέπει να ακολουθείται, ούτε καθοδήγηση για τη στάθμιση της σημασίας καθενός από τα στοιχεία που περιλαμβάνει η λίστα ελέγχου ή για την εκτίμηση της ακρίβειας των αναφερόμενων πληροφοριών. Καταγράψαμε λοιπόν πόσο συχνά οι συγγραφείς ανέφεραν επαρκώς τα απαραίτητα δεδομένα για την απάντηση των πέντε ερωτημάτων για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής σύμφωνα με τους Burford et al.

Η μελέτη μας έδειξε ότι σε γενικές γραμμές, ορισμένα στοιχεία όπως ο τύπος του κλινικού περιβάλλοντος και η τοποθεσία, το χρονικό πλαίσιο, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, τα στοιχεία παρέμβασης, το οργανωτικό πλαίσιο και η εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης, περιγράφονται, τουλάχιστον εν μέρει, στις ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας. Την παρατήρηση αυτή ενδεχομένως να εξηγεί το γεγονός ότι πρόκειται για στοιχεία που περιλαμβάνονται στη δήλωση CONSORT και τα περισσότερα διεθνή ιατρικά περιοδικά ζητούν από τους συγγραφείς ΤΚΔ να την ακολουθούν στην αναφορά της μελέτης τους.

Η μελέτη μας αποκάλυψε επίσης σωρεία από κενά αναφοράς βασικών πληροφοριών σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας, τα οποία θεωρούνται κρίσιμα για μια συνεκτική και προσεκτική αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Η αδρή περιγραφή του περιβάλλοντος, παραλείποντας σημαντικές πτυχές, όπως η τοποθεσία και η δομή του συστήματος υγείας, άλλα και η ελλιπής αναφορά των συναφών παραγόντων πλαισίου (contextual factors) που πιθανά επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης, δύναται να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής, σε ακατάλληλη εφαρμογή της παρέμβασης και να εκμηδενίσει τελικά το αναμενόμενο πιθανό όφελος από τη χρήση της παρέμβασης. Για παράδειγμα, όπως υποστηρίζεται από προηγούμενες μελέτες υπάρχουν σημαντικές διαφορές και περιορισμοί στην κλινική πρακτική μεταξύ αγροτικού και αστικού τύπου περιβάλλοντος πρωτοβάθμιας φροντίδας, κυρίως λόγω των συναφών παραγόντων πλαισίου, όπως περιορισμένοι οικονομικοί πόροι και υποδομές σε αγροτικά περιβάλλοντα, περιορισμένες δεξιότητες και ευκαιρίες κατάρτισης και δια βίου μάθησης για τους παρόχους, καθώς επίσης και κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που οδηγούν σε περιορισμένη κοινωνική αποδοχή μιας παρέμβασης λόγω πολιτισμικών και κοινωνικών διαφορών. Ακόμη, οι τοπικές ρυθμίσεις του συστήματος υγείας και το οργανωτικό πλαίσιο, όπως η οργανωτική δομή του οργανισμού παρόχου μπορεί να επηρεάσουν την εφαρμογή των τεκμηρίων σε διαφορετικό περιβάλλον.

Για την εφαρμογή της παρέμβασης, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη, πως η περιγραφή της διαδικασίας υλοποίησης από μόνη της, όπως αναφέρεται στις περισσότερες από τις ΤΚΔ στη μελέτη μας, μπορεί να μην είναι αρκετή για

να μεταφράσει αποτελεσματικά την έρευνα στην πράξη σε διαφορετικά περιβάλλοντα. Χρειάζεται να συνοδεύεται από τους συναφείς παράγοντες που καθορίζουν το πλαίσιο εφαρμογής, καθώς επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι συνθήκες κατά την έναρξη της μελέτης και η ένδειξη ύπαρξης διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ομάδων, ώστε να καθοδηγείται ο τελικός χρήστης στην επιλογή του πληθυσμού που θα έχει το μεγαλύτερο όφελος από τη λήψη της παρέμβασης. Η ελλιπής αναφορά των ανωτέρω παραγόντων δυσχεραίνει επίσης την αναγνώριση και την κατάλληλη αντιμετώπιση ζητημάτων που αφορούν την ισότητα στην υγεία (health equity), ζητήματα που αποτελούν βασική παράμετρο στην προσπάθεια επίτευξης του στόχου «Καθολική Κάλυψη Υγείας» που έθεσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

Συμπεραίνεται λοιπόν πως οι συναφείς παράγοντες πλαισίου διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διαμόρφωση των αποτελεσμάτων. Η ανεπαρκής ή συχνά απύουσα αναφορά τους από τους συγγραφείς των ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα κατέστησε ιδιαίτερα απαιτητική και αποσπασματική την απάντηση των πέντε ερωτημάτων για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών όπως δομήθηκαν από τους Burford et al. Έτσι, αρκετά συχνά οι ενδιαφερόμενοι φορείς (stakeholders) στερούνται σημαντικών πληροφοριών που θα τους έδινε τη δυνατότητα εφαρμογής μιας νέας βελτιωτικής πρακτικής που θα άλλαζε ουσιαστικά την κλινική πρακτική, στον πληθυσμό και στο περιβάλλον που αναμένεται να λάβει το μεγαλύτερο όφελος. Ακόμη, η μη τήρηση της αρχής της εγγύς ομοιότητας μεταξύ πληθυσμών και περιβάλλοντος εφαρμογής και αυτών της αρχικής μελέτης, λόγω των ανεπαρκώς αναφερόμενων δεδομένων, μπορεί να θέσει σε

κίνδυνο την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης και να οδηγήσει σε μη βιώσιμες αλλαγές στην κλινική πρακτική της πρωτοβάθμιας φροντίδας, άσχετα από την καλή ποιότητα της αρχικής μελέτης και την εκτιμηθείσα ικανή αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στο πλαίσιο της ΤΚΔ.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί, πως τα κριτήρια για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της έρευνας και των τεκμηρίων, αλλά και τους εμπλεκόμενους φορείς, δηλαδή τους ερευνητές, τους κλινικούς ιατρούς, τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής υγείας. Επομένως, μια διαφορετική λίστα ελέγχου δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων μπορεί να είχε διαφορετικά αποτελέσματα. Σε κάθε περίπτωση, αναδεικνύεται η ανάγκη δημιουργίας ενός ενιαίου τυποποιημένου πλαισίου για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών στην πρωτοβάθμια φροντίδα, ακολουθώντας το παράδειγμα άλλων ιατρικών πεδίων. Η διαφάνεια και η επάρκεια στην αναφορά των πληροφοριών που σχετίζονται με τη δυνατότητα εφαρμογής σε μελλοντικές ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας κρίνεται επίσης απαραίτητη, διότι βοηθά τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής υγείας να επιλέξουν τις παρεμβάσεις εκείνες που μπορούν να προσαρμοστούν στον πληθυσμό και το πλαίσιο που ενδιαφέρει, με στόχο τη βέλτιστη εξυπηρέτηση των αναγκών υγείας των κοινοτήτων που στοχεύουν να εξυπηρετήσουν.

### **Συμπεράσματα**

Συλλέξαμε συστηματικά, δημοσιευμένες ΤΚΔ στην πρωτοβάθμια φροντίδα και δημιουργήσαμε έναν 20ετή χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών. Αποκαλύψαμε πιθανά ερευνητικά κενά σε όλα τα είδη υγειονομικής φροντίδας και σε όλους τους τύπους παρεμβάσεων. Ωστόσο, σημειώνεται πως

τα εντοπισμένα ερευνητικά κενά μπορεί να μην μεταφράζονται απαραίτητα σε ερευνητικές ανάγκες. Χρειάζεται να ληφθούν υπόψη παράγοντες όπως η σημασία, η σκοπιμότητα, η βιωσιμότητα και ο πιθανός αντίκτυπος τους, με απαραίτητη συμμετοχή των ενδιαφερόμενων μερών (stakeholders) σε αυτή τη διαδικασία. Σε κάθε περίπτωση, η εργασία μας μπορεί να συμβάλει ενεργά στον προσδιορισμό των αναγκών έρευνας αφού συνυπολογιστούν οι ανωτέρω παράγοντες και ως εκ τούτου να επικαιροποιήσει την ερευνητική ατζέντα στο πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Εντοπίστηκαν και αποκαλύφθηκαν μια σειρά από κενά αναφοράς βασικών πληροφοριών σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας, τα οποία θεωρούνται κρίσιμα για μια ολοκληρωμένη και προσεκτική αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών. Ενδεχομένως, καθένα από αυτά να μην έχει την ίδια βαρύτητα ή τον ίδιο αντίκτυπο όσον αφορά τη δυνατότητα εφαρμογής. Ωστόσο, η εργασία μας μπορεί να ωθήσει τα ενδιαφερόμενα μέρη (stakeholders) να ζητούν, και τους συγγραφείς των ΤΚΔ να δίνουν, μια πιο λεπτομερή και περιεκτική περιγραφή των συναφών παραγόντων πλαισίου σε μελλοντικές μελέτες. Επίσης, καταδεικνύεται η ανάγκη ύπαρξης ενός ενιαίου τυποποιημένου πλαισίου για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών στην πρωτοβάθμια φροντίδα.





## Περίληψη στην Ελληνική γλώσσα

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (TKΔ) στο πεδίο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) και πιο συγκεκριμένα στο υποσύνολό της, την Πρωτοβάθμια Φροντίδα.

Ο πρώτος στόχος της διδακτορικής διατριβής ήταν η δημιουργία ενός χάρτη τεκμηρίων και ερευνητικών κενών στο ευρύ πεδίο της πρωτοβάθμιας φροντίδας, ο οποίος αποτυπώνει τα υπάρχοντα τεκμήρια και ερευνητικά κενά. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση των δημοσιευμένων TKΔ την εικοσαετία 2000-2020 που διεξήχθησαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Εντοπίστηκαν 518 TKΔ, οι οποίες χαρτογραφήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία της κύριας έκβασης (primary outcome category) και για κάθε κατηγορία έκβασης, ανά είδος υγειονομικής φροντίδας (προληπτική φροντίδα, οξεία/ επείγουσα φροντίδα, χρόνια φροντίδα και ανακουφιστική φροντίδα) και τύπο παρέμβασης (φαρμακευτική αγωγή, συμπεριφορική παρέμβαση, παρέμβαση στη δομή και παρέμβαση στη διαδικασία της φροντίδας). Για τις TKΔ που αξιολογούσαν εκβάσεις υγείας ασθενών, χαρτογραφήσαμε περαιτέρω χρησιμοποιώντας τις διαστάσεις ποιότητας της υγειονομικής φροντίδας, ήτοι αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και προσωποκεντρικότητα (patient-centeredness). 357 TKΔ (68.9%) αξιολόγησαν εκβάσεις υγείας ασθενών ως κύρια έκβαση και 161 TKΔ (31.1%) αξιολόγησαν μόνο εκβάσεις υπηρεσιών υγείας ως κύρια έκβαση. Ως επί το πλείστον, επικεντρώθηκαν στον πληθυσμό με χρόνιες ασθένειες (224 δοκιμές, 43.2%) και αξιολόγησαν φάρμακα (142 δοκιμές, 27.4%) και παρεμβάσεις σε διαδικασίες

της φροντίδας (239 δοκιμές, 46.1%). Τα ερευνητικά κενά που εντοπίστηκαν περιλαμβάνουν την προληπτική και ανακουφιστική φροντίδα, τις συμπεριφορικές παρεμβάσεις και την αξιολόγηση της ασφάλειας και της επικέντρωσης στον ασθενή ως κύριες εκβάσεις.

Ο δεύτερος στόχος της διδακτορικής διατριβής ήταν η εμπειρική αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε ένα τυχαίο δείγμα ΤΚΔ από τον 20ετή χάρτη τεκμηρίων που δημιουργήθηκε. Στη συνέχεια, καταγράψαμε δεδομένα απαραίτητα για την απάντηση των πέντε προκαθορισμένων ερωτημάτων σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των ευρημάτων, όπως προτάθηκαν από τους Burford et al. Εκτιμήσαμε εάν αυτά τα δεδομένα αναφέρθηκαν επαρκώς, εν μέρει ή έλειπαν πλήρως και αξιολογήσαμε με βάση τη διαθεσιμότητα των δεδομένων, εάν τα πέντε ερωτήματα ήταν εφικτό να αντιμετωπιστούν επαρκώς σε κάθε ΤΚΔ. Αξιολογήσαμε 104 ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας. Συνηθέστερα περιγράφονται επαρκώς στοιχεία, όπως το είδος του περιβάλλοντος και η τοποθεσία (53, 51%), το χρονικό πλαίσιο (82, 78.8%), τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (94, 90.4%), ο βασικός επιπολασμός του εξεταζόμενου ζητήματος υγείας (58, 55.8%), τα στοιχεία της παρέμβασης (89, 85.6%), ο υπεύθυνος οργανισμός για την παροχή της παρέμβασης (97, 93.3%), η οργανωτική δομή του (50, 48.1%) και η διαδικασία εφαρμογής/ υλοποίησης της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της αξιολόγησης (92, 88.5%). Οι συναφείς παράγοντες πλαισίου που συχνά υποαναφέρονται είναι η δομή του συστήματος υγείας (32, 30.8%), στοιχεία διαφορικών επιδράσεων μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών ή άλλων ομάδων (2, 1.9%), αν τα στοιχεία της

παρέμβασης ήταν προσαρμοσμένα για συγκεκριμένα περιβάλλοντα (7, 6.7%), καθώς και παράγοντες που επηρεάζουν την εφαρμογή/ υλοποίηση της παρέμβασης (35 , 33.7%). Το ποσοστό των δοκιμών που αντιμετώπισαν επαρκώς καθεμία από τις πέντε προκαθορισμένες ερωτήσεις σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής κυμάνθηκε μεταξύ 1% και 20.2%. Καταγράψαμε αρκετά κενά στην αναφορά βασικών στοιχείων για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων σε ΤΚΔ πρωτοβάθμιας φροντίδας, τα οποία εντοπίζονται κυρίως σε συναφείς παράγοντες πλαισίου. Πολύ συχνά όμως είναι αυτοί οι παράγοντες που διαμορφώνουν τα αποτελέσματα και εξηγούν τη μεταβλητότητα της αποτελεσματικότητας σε διαφορετικούς πληθυσμούς και περιβάλλοντα. Γι' αυτό, τα ενδιαφερόμενα μέρη (stakeholders) θα πρέπει να ζητούν και οι συγγραφείς των ΤΚΔ θα πρέπει να αναφέρουν επαρκώς και με διαφάνεια τους συναφείς παράγοντες πλαισίου σε μελλοντικές μελέτες. Επιπλέον, θα πρέπει να επιδιωχθεί η ανάπτυξη ενός τυποποιημένου πλαισίου για την αξιολόγηση της δυνατότητας εφαρμογής των ευρημάτων των μελετών στην πρωτοβάθμια φροντίδα.



## Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα

The purpose of this PhD thesis is to assess the applicability of the findings of randomized clinical trials (RCTs) in the field of Primary Health Care (PHC) and more specifically in its subset, Primary Care.

The first aim of the PhD thesis was to create an evidence and research gap map in the broad field of primary care, which captures existing evidence and research gaps. For this purpose, a systematic search for RCTs in primary care, published between years 2000 and 2020, was performed. 518 RCTs were identified, which were mapped according to the primary outcome category and for each outcome category, by type of health care (preventive care, acute care, chronic care and palliative care) and type of intervention (drug, behavioral intervention, intervention in the structure and intervention in the process of care). For RCTs assessing patient health outcomes as primary outcomes, we further mapped using the quality-of-care dimensions, that is, effectiveness, safety, and patient-centeredness. 357 trials (68.9%) evaluated a patient health outcome as the primary outcome, and 161 trials (31.1%) evaluated only health services outcomes as primary outcomes. Many focused on population with chronic illness (224 trials; 43.2%) and evaluated a drug (142 trials, 27.4%) and interventions on processes of care (239 trials; 46.1%). Research gaps identified include preventive and palliative care, behavioral interventions, and safety and patient-centeredness outcomes as primary outcomes.

The second aim of the PhD thesis was to empirically assess the applicability in primary care RCTs. For this purpose, we used a randomly selected sample of RCTs derived from the 20-year evidence map. We then

captured data necessary to address the five pre-defined questions on applicability as suggested by Burford et al. We appraised whether these data were reported adequately, partially, or were totally missing and based on data availability whether the five questions could be adequately addressed in each RCT. We assessed 104 primary care RCTs. More often were adequately described elements, such as the type of setting and location (53, 51%), the time frame (82, 78.8%), study population characteristics (94, 90.4%), the baseline prevalence of the health issue of interest (58, 55.8%), intervention components (89, 85.6%), the responsible organization for intervention provision (97, 93.3%), organization structure (50, 48.1%) and intervention implementation including monitoring and evaluation (92, 88.5%). Contextual factors that were often underreported included health system structure (32, 30.8%), evidence of differential effects across sociodemographic or other groupings (2, 1.9), intervention components tailored for specific settings (7, 6.7%) and factors affecting implementation (35, 33.7%). The proportion of trials that adequately addressed each of the five predefined questions on applicability ranged between 1% and 20.2%. We captured several gaps in reporting essential elements to appraise applicability in PC RCTs, mainly on contextual factors. Quite often are the contextual factors that shape outcomes and explain variability of effectiveness across, or even within, populations and settings. Stakeholders should ask for, while RCT authors should transparently report contextual factors in future studies. Moreover, development of a standardized framework in PC considering these elements should be pursued.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. International Conference on Primary Health Care (1978: Alma-Ata, USSR), World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care [Internet]. Alma-Ata (Kazakhstan): World Health Organization; 1978 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39228>
2. World Health Organization. Global strategy for health for all by the year 2000 [Internet]. Geneva: WHO; 1981 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9241800038>
3. Saltman RB, Rico A, Boerma WGW. Primary care in the driver's seat?: Organizational reform in European primary care [Internet]. Maidenhead, England: Open University Press; 2006 [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0006/98421/E87932.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/98421/E87932.pdf)
4. World Health Organization. Social Determinants of Health. WHO called to return to the Declaration of Alma-Ata [Internet]. USA: WHO; [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/declaration-of-alma-ata>
5. World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF). A vision for primary health care in the 21st century: towards universal health coverage and the Sustainable Development Goals [Internet]. Switzerland: WHO; 2018 [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328065>
6. World Health Organization. Declaration of Astana [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>
7. World Health Organization. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development [Internet]. New York: United Nations; 2015 [cited 2022 Aug 16]. Available from:

- <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>
8. Carinci F, Van Gool K, Mainz J, Veillard J, Pichora EC, Januel JM, et al. OECD Health Care Quality Indicators Expert Group. Towards actionable international comparisons of health system performance: expert revision of the OECD framework and quality indicators. *Int J Qual Health Care* [Internet]. 2015;27(2):137–146. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758443> DOI:10.1093/intqhc/mzv004
  9. Institute of Medicine (US) Committee on the Future of Primary Care, Donaldson M, Yordy K, Vanselow N, eds. *Defining Primary Care: An Interim Report* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1994 [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101391>
  10. Muldoon LK, Hogg WE, Levitt M. Primary care (PC) and primary health care (PHC). What is the difference? *Can J Public Health* [Internet]. 2006;97(5):409–411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120883> DOI:10.1007/BF03405354.
  11. Awofeso N. What is the difference between ‘primary care’ and ‘primary healthcare?’ *Qual Prim Care* [Internet]. 2004;12:93–94. Available from: <https://primarycare.imedpub.com/what-is-the-difference-between-primary-care-and-primary-healthcare.pdf>
  12. Institute of Medicine (US) Committee on the Future of Primary Care, Donaldson MS, Yordy KD, Lohr KN, Vanselow NA, eds. *Primary Care: America's Health in a New Era* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1996 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232643>
  13. World Health Organization. *Primary health care: closing the gap between public health and primary care through integration* [Internet]. Geneva: WHO HQ; 2019 [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/primary-health-care-closing-the-gap-between-public-health-and-primary-care-through-integration>
  14. Phillips RL Jr, McCauley LA, Koller CF. Implementing high-quality primary care: a report from the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *JAMA* [Internet]. 2021;325(24):2437–2438.



Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33944903/>

DOI:10.1001/jama.2021.7430.

15. Shi L. The impact of primary care: a focused review. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2012;2012:432892. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278694> DOI:10.6064/2012/432892
16. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P. The European definition of general practice/family medicine [Internet]. *WONCA Europe*; 2011 [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.woncaeurope.org/file/520e8ed3-30b4-4a74-bc35-87286d3de5c7/Definition%203rd%20ed%202011%20with%20revised%20wonca%20tree.pdf>
17. Collins C, Diaz E, Petek D, Muñoz MA, Fors CV, Tatsioni A, et al. EGPRN research strategy for general practice in Europe 2021 [Internet]. *EGPRN*; 2021 [cited 2021 Oct 3]. Available from: <https://www.egprn.org/page/research-agenda>
18. Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2003;3(28). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-282003;3:28>.
19. Andrade C. Internal, External, and Ecological Validity in Research Design, Conduct, and Evaluation. *Indian J Psychol Med* [Internet]. 2018;40(5):498-499. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6149308> DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM\_334\_18
20. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* [Internet]. 2005;365(9453):82-93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673604176708> DOI:10.1016/S0140-6736(04)17670-8
21. Weise A, Büchter R, Pieper D, Mathes T. Assessing context suitability (generalizability, external validity, applicability or transferability) of findings in evidence syntheses in healthcare-An integrative review of methodological guidance. *Res Synth Methods* [Internet]. 2020;11(6):760-779. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jrsm.1453>

DOI:10.1002/jrsm.1453

22. Burford B, Lewin S, Welch V, Rehfues E, Waters E. Assessing the applicability of findings in systematic reviews of complex interventions can enhance the utility of reviews for decision making. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013;66(11):1251-1261. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(13\)00263-1/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(13)00263-1/fulltext)  
DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.06.017
23. Murad MH, Katabi A, Benkhadra R, Montori VM. External validity, generalisability, applicability and directness: a brief primer. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2018;23(1):17-19. Available from: <https://ebm.bmj.com/content/23/1/17> DOI:10.1136/ebmed-2017-110800
24. Wang S, Moss JR, Hiller JE. Applicability and transferability of interventions in evidence-based public health. *Health Promot Int* [Internet]. 2006;21(1):76-83. Available from: <https://academic.oup.com/heapro/article/21/1/76/646412>  
DOI:10.1093/heapro/dai025
25. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* [internet]. 2015;350:h2147. Available from: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h2147>  
DOI:<https://doi.org/10.1136/bmj.h2147>
26. Burchett HED, Blanchard L, Kneale D, Thomas J. Assessing the applicability of public health intervention evaluations from one setting to another: a methodological study of the usability and usefulness of assessment tools and frameworks. *Health Res Policy Syst* [Internet]. 2018;16(1):88. Available from: <https://health-policy-systems.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12961-018-0364-3> DOI: 10.1186/s12961-018-0364-3
27. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials* [Internet]. 2009;10:37. Available from:

- <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-10-37> DOI:10.1186/1745-6215-10-37
28. Nguyen QD, Moodie EM, Desmarais P, et al. Appraising clinical applicability of studies: mapping and synthesis of current frameworks, and proposal of the FrACAS framework and VICORT checklist. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2021;21(1):248. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01445-0> DOI:10.1186/s12874-021-01445-0
29. World Health Organization. Review of 40 years of primary health care implementation at country level – Report [Internet]. Geneva: WHO Evaluation Office; 2019 [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/review-of-40-years-of-primary-health-careimplementation-at-country-level>
30. Lavis JN, Oxman AD, Souza NM, Lewin S, Gruen RL, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 9: Assessing the applicability of the findings of a systematic review. *Health Res Policy Syst* [Internet]. 2009;7 Suppl 1(Suppl 1):S9. Available from: <https://health-policy-systems.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-4505-7-S1-S9> DOI:10.1186/1478-4505-7-S1-S9
31. Lavis JN, Posada FB, Haines A, Osei E: Use of research to inform public policymaking. *Lancet* [Internet]. 2004;364:1615-21. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)17317-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)17317-0) DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17317-0
32. Gruen RL, Morris PS, McDonald EL, Bailie RS. Making systematic reviews more useful for policy-makers. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2005;83(6):480. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976900>
33. Missiou A, Tatsioni A. Systematic reviews do not comment on applicability for primary care. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2015;68(10):1152–1160. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(15\)00306-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(15)00306-6/fulltext) DOI:10.1016/j.jclinepi.2015.06.003

34. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022) [Internet]. Cochrane; 2022 [cited 2022 Sep 10]. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
35. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2010;340:c332. Available from: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332.long> DOI:10.1136/bmj.c332
36. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* [Internet]. 1998;279(7):545-549. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9480367/> DOI:10.1001/jama.279.7.545
37. Glasziou P, Guyatt GH, Dans AL, Dans LF, Straus S, Sackett DL. Applying the results of trials and systematic reviews to individual patients. *ACP J Club* [Internet]. 1998;129(3):A15-A16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9825009/>
38. National Health and Medical Research Council. How to Use the Evidence: Assessment and Application of Scientific Evidence [Internet]. Canberra: NHMRC; 2000 [cited 2022 Aug 30]. Available from: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/how-use-evidence>
39. Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Fielding J, Wright-De Agüero L, Truman BI, et al. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services--methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med* [Internet]. 2000;18(1 Suppl):35-43. Available from: [https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(99\)00119-1](https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(99)00119-1) DOI:10.1016/s0749-3797(99)00119-1
40. Green LW, Glasgow RE. Evaluating the relevance, generalization, and applicability of research: issues in external validation and translation methodology. *Eval Health Prof* [Internet]. 2006 Mar;29(1):126-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510882/> DOI:10.1177/0163278705284445

41. Slutsky J, Atkins D, Chang S, Collins Sharp BA. Comparing Medical Interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. In: Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47092/>
42. Dans AM, Dans L, Oxman AD, Robinson V, Acuin J, Tugwell P, et al. Assessing equity in clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2007 Jun;60(6):540-6. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(06\)00392-1/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(06)00392-1/fulltext) DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.10.008
43. University Medical Center Rotterdam. Tackling health inequalities in Europe: an integrated approach. EUROTHINE: final report [Internet]. Rotterdam: Department of Public Health; 2007 [cited 2022 Sep 11]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2003/action1/docs/2003\\_1\\_16\\_frep\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_projects/2003/action1/docs/2003_1_16_frep_en.pdf)
44. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. eds. Users' Guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice [Internet]. New York, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ebcp.com.br/simple/upfiles/livros/005EEBM.pdf>
45. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G, et al. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011;64(11):1198-1207. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00030-8/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00030-8/fulltext) DOI:10.1016/j.jclinepi.2010.11.021
46. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019;170(1):51-58. Available from: [https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M18-1376?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M18-1376?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) DOI:10.7326/M18-1376

47. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* [Internet]. 1996;312(7023):71-72. Available from: <https://www.bmj.com/content/312/7023/71>  
DOI:10.1136/bmj.312.7023.71
48. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?. *PLoS Med* [Internet]. 2010;7(9):e1000326. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000326>  
DOI:10.1371/journal.pmed.1000326
49. Bragge P, Clavisi O, Turner T, Tavender E, Collie A, Gruen RL. The Global Evidence Mapping Initiative: scoping research in broad topic areas. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2011;11:92. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-11-92>  
DOI:10.1186/1471-2288-11-92
50. Arksey H, O'Malley L: Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. *International Journal of Social Research Methodology* [internet]. 2005,8(1):19-32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>  
DOI: 10.1080/1364557032000119616
51. Katz DL, Williams AL, Girard C, Goodman J, Comerford B, Behrman A, et al. The evidence base for complementary and alternative medicine: methods of Evidence Mapping with application to CAM. *Altern Ther Health Med* [Internet]. 2003 Jul-Aug;9(4):22-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12868249/>
52. Alahdab F, Murad MH. Evidence maps: a tool to guide research agenda setting. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2019;24(6):209-211. Available from: <https://ebm.bmj.com/content/24/6/209.long>  
DOI:10.1136/bmjebm-2018-111137
53. Saran A., White H. Evidence and gap maps: a comparison of different approaches. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2018;14: 1-38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.4073/cmdp.2018.2>  
DOI:<https://doi.org/10.4073/cmdp.2018.2>

54. Miake-Lye IM, Hempel S, Shanman R, Shekelle PG. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5:28. Available from:  
<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0204-x> DOI:10.1186/s13643-016-0204-x
55. Phillips D, Coffey C, Tsoli S, Stevenson J, Waddington H, Evers J, et al. A Map of Evidence Maps Relating to Sustainable Development in Low- and MiddleIncome Countries. Evidence Gap Map Report [Internet]. London: CEDIL Pre-Inception Paper; 2015 [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://cedilprogramme.org/wp-content/uploads/2018/01/A-Map-of-Evidence-Maps-Relating-to-Sustainable-Development-in-Low-and-Middle-Income-Countries.pdf>
56. University of Melbourne Library Guides. Systematic Reviews. An introduction to systematic reviews, with examples from health sciences and medicine [Internet]. Melbourne: University of Melbourne; 2020 [updated 2022 Jul 29, cited 2022 Aug 19] Available from:  
<https://unimelb.libguides.com/sysrev/inclusion-exclusion-criteria>
57. University of Ohio Library. The PICO Model. What is the PICO model? [Internet]. Melbourne: University of Ohio; 2020 [updated 2022 Sep 26, cited 2022 Sep 27] Available from:  
<https://libguides.library.ohio.edu/evidence/pico>
58. Hajizadeh A, Lotfi T, Falzon D, et al. Recommendation mapping of the World Health Organization's guidelines on tuberculosis: A new approach to digitizing and presenting recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021;134:138-149. Available from:  
[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00046-9/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00046-9/fulltext) DOI:10.1016/j.jclinepi.2021.02.009
59. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2012;345:e5661. Available from:  
<https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5661> DOI:10.1136/bmj.e5661
60. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence

- randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA [Internet]. 2012;308(24):2594-2604. Available from:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1487502>  
DOI:10.1001/jama.2012.87802
61. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. BMJ [Internet]. 2008;337:a2390. Available from:  
<https://www.bmj.com/content/337/bmj.a2390.long>  
DOI:10.1136/bmj.a2390
62. Juszczak E, Altman DG, Hopewell S, Schulz K. Reporting of Multi-Arm Parallel-Group Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement. JAMA [Internet]. 2019;321(16):1610–1620. Available from:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2731183>  
DOI:10.1001/jama.2019.3087
63. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. BMJ [Internet]. 2019;366:l4378. Available from:  
<https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4378> DOI:10.1136/bmj.l4378
64. Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. Ann Intern Med [Internet]. 2017;167(1):40-47. Available from:  
<https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M17-0046>  
DOI:10.7326/M17-0046
65. Montgomery P, Grant S, Mayo-Wilson E, et al. Reporting randomised trials of social and psychological interventions: the CONSORT-SPI 2018 Extension. Trials [Internet]. 2018;19(1):407. Available from:  
<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2733-1> DOI:10.1186/s13063-018-2733-1
66. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. JAMA [Internet]. 2013;309(8):814-822. Available from:



<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1656259>

DOI:10.1001/jama.2013.879

67. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* [Internet]. 2014;348:g1687. Available from: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1687>  
DOI:10.1136/bmj.g1687
68. Welch VA, Norheim OF, Jull J, et al. CONSORT-Equity 2017 extension and elaboration for better reporting of health equity in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2017;359:j5085. Available from: <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j5085> DOI:10.1136/bmj.j5085
69. O'Neill J, Tabish H, Welch V, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2014;67(1):56-64. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(13\)00334-X/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(13)00334-X/fulltext)  
DOI:10.1016/j.jclinepi.2013.08.005
70. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet]. 2012;22(3):276-82. Available from: <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/22/3/10.11613/BM.2012.031>
71. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977;33(1):159–174. Available from: [https://www.jstor.org/stable/2529310#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/2529310#metadata_info_tab_contents)
72. Μενεξές Γ, Οικονόμου Α. Σφάλματα και Παρανοήσεις στους Στατιστικούς Ελέγχους Υποθέσεων. Υπέρβαση μέσω της Ανάλυσης Δεδομένων. Τετράδια Ανάλυσης Δεδομένων-Data Analysis Bulletin [Internet]. 2002;2:52-64. Available from: [https://users.auth.gr/gmenexes/Presentations/Menexes\\_Oikonomou\\_2\\_TAD.pdf](https://users.auth.gr/gmenexes/Presentations/Menexes_Oikonomou_2_TAD.pdf)
73. Huck, S.,. *Reading Statistics and Research*. 6<sup>th</sup> edition [Internet]. University of Tennessee, Knoxville: Addison Wesley Longman, Inc; 2012. Available from:

[http://students.aiu.edu/submissions/profiles/resources/onlineBook/J5E3k4\\_Reading\\_Statistics\\_and\\_Research-\\_6th.pdf](http://students.aiu.edu/submissions/profiles/resources/onlineBook/J5E3k4_Reading_Statistics_and_Research-_6th.pdf)

74. Missiou A, Lionis C, Evangelou E, Tatsioni A. Health outcomes in primary care: a 20-year evidence map of randomized controlled trials. *Fam Pract* [Internet]. 2022 Jul 9;cmac067. Available from: <https://academic.oup.com/fampra/advance-article-abstract/doi/10.1093/fampra/cmac067/6637478?redirectedFrom=fulltext&login=false> DOI: 10.1093/fampra/cmac067. Epub ahead of print.
75. Tello JE, Barbazza E, Waddell K. Review of 128 quality of care mechanisms: a framework and mapping for health system stewards. *Health Policy* [Internet]. 2020;124(1):12–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016885101930274X?via%3Dihub> DOI:10.1016/j.healthpol.2019.11.006.
76. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Role of primary care in the COVID-19 response [Internet]. Manila (the Philippines): WHO Regional Office for the Western Pacific; 2020 [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331921>
77. Kringos DS, Boerma WGW, Hutchinson A, Saltman RB, editors. Building primary care in a changing Europe (Observatory Studies Series, No. 38) [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2015 [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/building-primary-care-in-a-changing-europe-2015>
78. Tatsioni A, Ioannidis JPA. Meta-research: bird's eye views of primary care research. *Fam Pract* [Internet]. 2020;37(3):287–289. Available from: <https://academic.oup.com/fampra/article/37/3/287/5840415?login=false> DOI:10.1093/fampra/cmaa025
79. Phillips WR, Loudon DN, Sturgiss E. Mapping the literature on primary care research reporting: a scoping review. *Fam Pract* [Internet]. 2021;38(4):495–508. Available from:

<https://academic.oup.com/fampra/article/38/4/495/6144245?login=false>

DOI:10.1093/fampra/cmaa143

80. Lionis C, Allen J, Sapouna V, Alegakis A, Svab I. Towards the establishment of a new target strategy for WONCA Europe: a key informants study. *Eur J Gen Pract* [Internet]. 2008;14(2):76–82. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13814780802410148>  
DOI:10.1080/13814780802410148
81. 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* [Internet]. 2010;10:65. Available from:  
<https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-10-65> DOI:10.1186/1472-6963-10-65
82. Lionis C, Tatsioni A. Conducting research in rural primary care medicine: do we need more experimental research or guidance? *Rural Remote Health* [Internet]. 2012;12:2267. Available from:  
<https://www.rrh.org.au/journal/article/2267> DOI:10.22605/RRH2267
83. Agency for Healthcare Research and Quality. Types of health care quality measures [Internet]. Rockville: AHRQ; 2015 [cited 2021 Sep 5]. Available from:  
<https://www.ahrq.gov/talkingquality/measures/types.html>
84. Bates S, Clapton J, Coren E. Systematic maps to support the evidence base in social care. *Evid Policy* [Internet]. 2007;3(4):539–551. Available from:  
<https://bristoluniversitypressdigital.com/view/journals/evp/3/4/article-p539.xml> DOI:10.1332/174426407782516484
85. Hetrick SE, Parker AG, Callahan P, Purcell R. Evidence mapping: illustrating an emerging methodology to improve evidence-based practice in youth mental health. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2010;16(6):1025–1030. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2753.2008.01112.x>  
DOI:10.1111/j.1365-2753.2008.01112.x

86. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018;169(7):467–473. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850>  
DOI:10.7326/M18-0850
87. Physiopedia. Outcome measures [Internet]. UK: Physiopedia; 2020 [cited 2021 Sep 7]. Available from: [https://www.physio-pedia.com/Outcome\\_Measures](https://www.physio-pedia.com/Outcome_Measures)
88. Vinkers CH, Lamberink HJ, Tijdink JK, Heus P, Bouter L, Glasziou P, et al. The methodological quality of 176,620 randomized controlled trials published between 1966 and 2018 reveals a positive trend but also an urgent need for improvement. *PLoS Biol* [Internet]. 2021;19(4):e3001162. Available from: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001162> DOI:10.1371/journal.pbio.3001162
89. Tatsioni A, Siountri I, Tsamoulis D, Vafeidou K. Clinical trials during pandemic in primary care: low number and low validity after one-year experience. *Eur J Gen Pract* [Internet]. 2021;27(1):274–276. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13814788.2021.1986279>  
DOI:10.1080/13814788.2021.1986279
90. Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, Edwards H, Fleetcroft R, Howe A, et al. A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain relevance to primary care patients. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2014;67(11):1251–1257. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(14\)00329-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(14)00329-1)  
DOI:10.1016/j.jclinepi.2014.05.020
91. Griffiths F; North American Primary Care Research Group. Complexity science and its relevance for primary health care research. *Ann Fam Med* [Internet]. 2007;5(4):377–378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934976/>  
DOI:10.1370/afm.727
92. 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* [Internet]. 2020;20(1):5108. Available from: <https://www.rrh.org.au/journal/article/5108>  
DOI:10.22605/RRH5108
93. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: how pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* [Internet]. 2018;16(1):49. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1038-2> DOI:10.1186/s12916-018-1038-2
94. OECD. Improving value in health care: measuring quality [Internet]. Paris (France): OECD Health Policy Studies, OECD Publishing; 2010 [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://doi.org/10.1787/9789264094819-en>
95. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Exercise is medicine: primary care counseling on aerobic fitness and muscle strengthening. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2019;32(1):103–107. Available from: <https://www.jabfm.org/content/32/1/103>  
DOI:10.3122/jabfm.2019.01.180209
96. Lundqvist S, Börjesson M, Larsson ME, Hagberg L, Cider Å. Physical Activity on Prescription (PAP), in patients with metabolic risk factors. A 6-month follow-up study in primary health care. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):e0175190. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175190> DOI:10.1371/journal.pone.0175190
97. Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Banatvala N. Screening for cardiovascular disease risk and subsequent management in low and middle income countries: challenges and opportunities. *Public Health Rev* [Internet]. 2015;36:13. Available from: <https://publichealthreviews.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40985-015-0013-0> DOI:10.1186/s40985-015-0013-0
98. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013;170(3):324–333. Available from:

<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2012.12050599>

DOI:10.1176/appi.ajp.2012.12050599

99. Walter FM, Usher-Smith JA, Yadlapalli S, Watson E. Caring for people living with, and beyond, cancer: an online survey of GPs in England. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2015;65(640):e761–e768. Available from: <https://bjgp.org/content/65/640/e761.long> DOI:10.3399/bjgp15X687409
100. Weise J, Pollack A, Britt H, Trollor JN. Primary health care for people with an intellectual disability: an exploration of consultations, problems identified, and their management in Australia. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2017;61(5):399–410. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jir.12352> DOI:10.1111/jir.12352
101. Mitchell S, Maynard V, Lyons V, Jones N, Gardiner C. The role and response of primary healthcare services in the delivery of palliative care in epidemics and pandemics: a rapid review to inform practice and service delivery during the COVID-19 pandemic. *Palliat Med* [Internet]. 2020;34(9):1182–1192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736494/> DOI:10.1177/0269216320947623
102. ElMokhallalati Y, Bradley SH, Chapman E, Ziegler L, Murtagh FE, Johnson MJ, et al. Identification of patients with potential palliative care needs: a systematic review of screening tools in primary care. *Palliat Med* [Internet]. 2020;34(8):989–1005. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269216320929552> DOI:10.1177/0269216320929552
103. Meiklejohn JA, Mimery A, Martin JH, Bailie R, Garvey G, Walpole ET, Adams J, Williamson D, Valery PC. The role of the GP in follow-up cancer care: a systematic literature review. *J Cancer Surviv* [Internet]. 2016;10(6):990–1011. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27138994> DOI:10.1007/s11764-016-0545-4
104. Murray SA, Firth A, Schneider N, Van den Eynden B, Gomez-Batiste X, Brogaard T, Villanueva T, Abela J, Eychmuller S, Mitchell G, et al. Promoting palliative care in the community: production of the primary

- palliative care toolkit by the European Association of Palliative Care Taskforce in primary palliative care. *Palliat Med* [Internet]. 2015;29(2):101–111. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269216314545006> DOI:10.1177/0269216314545006
105. Salmi LR, Barsanti S, Bourgueil Y, Daponte A, Piznal E, Ménival S; AIR Research Group. Interventions addressing health inequalities in European regions: the AIR project. *Health Promot Int* [Internet]. 2017;32(3):430–441. Available from: <https://academic.oup.com/heapro/article/32/3/430/2950974?login=false> DOI:10.1093/heapro/dav101
106. Batista R, Pottie K, Bouchard L, Ng E, Tanuseputro P, Tugwell P. Primary health care models addressing health equity for immigrants: a systematic scoping review. *J Immigr Minor Health* [Internet]. 2018;20(1):214–230. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10903-016-0531-y> DOI:10.1007/s10903-016-0531-y
107. Jones T, Luth EA, Lin SY, Brody AA. Advance Care Planning, Palliative Care, and End-of-life Care Interventions for Racial and Ethnic Underrepresented Groups: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2021;62(3):e248-e260. Available from: [https://www.jpainjournal.com/article/S0885-3924\(21\)00324-9/fulltext](https://www.jpainjournal.com/article/S0885-3924(21)00324-9/fulltext) DOI:10.1016/j.jpainsymman.2021.04.025
108. Rising ML, Hassouneh DS, Lutz KF, Berry P, Lee CS. Hispanic Hospice Utilization: Integrative Review and Meta-analysis. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2019;30(2):468-494. Available from: <https://muse.jhu.edu/article/724518> DOI:10.1353/hpu.2019.0042
109. Brown CM, Raglin Bignall WJ, Ammerman RT. Preventive Behavioral Health Programs in Primary Care: A Systematic. *Pediatrics* [Internet]. 2018;141(5):e20180611. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632256/> DOI:10.1542/peds.2017-0611
110. Possemato K, Johnson EM, Beehler GP, Shepardson RL, King P, Vair

- CL, et al. Patient health outcomes associated with primary care behavioral health services: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2018;53:1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016383431830063X?via%3Dihub> DOI:10.1016/j.genhosppsy.2018.04.002
111. Mulvaney-Day N, Marshall T, Downey Piscopo K, Korsen N, Lynch S, Karnell LH, et al. Screening for behavioral health care needs fields in primary care settings: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2018;33(3):335–346. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-017-4181-0> DOI:10.1007/s11606-017-4181-0
112. Barrett K, Chang YP. Behavioral interventions targeting chronic pain, depression, and substance use disorder in primary care. *J Nurs Scholarsh* [Internet]. 2016;48(4):345–353. Available from: <https://sigmapubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnu.12213> DOI:10.1111/jnu.12213
113. Melvin CL, Jefferson MS, Rice LJ, Nemeth LS, Wessell AM, Nietert PJ, Hughes-Halbert C. A systematic review of lifestyle counseling for diverse patients in primary care. *Prev Med* [Internet]. 2017;100:67–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091743517301172?via%3Dihub> DOI:10.1016/j.ypmed.2017.03.020
114. Djulbegovic B, Hozo I. At what degree of belief in a research hypothesis is a trial in humans justified? *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2002;8(2):269–276. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2753.2002.00347.x> DOI:10.1046/j.1365-2753.2002.00347.x
115. Hozo I, Djulbegovic B. Using Internet to calculate clinical action thresholds. *Comput Biomed Res* [Internet]. 1999;32(2):168–185. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10337498/> DOI:10.1006/cbmr.1998.1505
116. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med* [Internet]. 2016;13(9):e1002127.



Available from:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002127> DOI:10.1371/ journal.pmed.1002127

117. Pellekooren S, Ostelo R, Pool A, van Tulder M, Jansma E, Chiarotto A. Content validity of patient-reported outcome measures of satisfaction with primary care for musculoskeletal complaints: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* [Internet]. 2021;51(3):94–102. Available from: <https://www.jospt.org/doi/abs/10.2519/jospt.2021.9788?af=R> DOI:10.2519/jospt.2021.9788
118. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10090):156–168. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32585-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32585-5/fulltext) DOI:10.1016/S0140-6736(16)32585-5c
119. De Maeseneer JM, De Sutter A. Why research in family medicine? A superfluous question. *Ann Fam Med* [Internet]. 2004;2(Suppl 2):S17–S22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1466767/> DOI:10.1370/afm.148
120. World Health Organization. Post COVID-19 condition: WHO supports standardization of clinical data collection and reporting [Internet]. : WHO HQ; 2021 [cited 2021 Sep 7]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition?gclid=CjwKCAjw1ICZBhAzEiwAFfvFhFE8gcdBGhs77z00M6SCYOaxO6pqH7NjVe4YvXxajYjgMZT9bc6gjBoCdokQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition?gclid=CjwKCAjw1ICZBhAzEiwAFfvFhFE8gcdBGhs77z00M6SCYOaxO6pqH7NjVe4YvXxajYjgMZT9bc6gjBoCdokQAvD_BwE)
121. Han L, Zeng L, Duan Y, et al. Improving the Applicability and Feasibility of Clinical Practice Guidelines in Primary Care: Recommendations for Guideline Development and Implementation. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2021;14:3473-3482. Available from: <https://www.dovepress.com/improving-the-applicability-and-feasibility-of-clinical-practice-guide-peer-reviewed-fulltext-article-RMHP> DOI:10.2147/RMHP.S311254

122. Munthe-Kaas H, Nøkleby H, Nguyen L. Systematic mapping of checklists for assessing transferability. *Syst Rev* [Internet]. 2019;8(1):22. Available from:  
<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-018-0893-4> DOI:10.1186/s13643-018-0893-4
123. Spring B, Pagoto S, Knatterud G, Kozak A, Hedeker D. Examination of the analytic quality of behavioral health randomized clinical trials. *J Clin Psychol* [Internet]. 2007;63(1):53-71. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jclp.20334>  
DOI:10.1002/jclp.20334
124. Czwikla J, Herzberg A, Kapp S, et al. Generalizability and reach of a randomized controlled trial to improve oral health among home care recipients: comparing participants and nonparticipants at baseline and during follow-up. *Trials* [Internet]. 2022;23(1):560. Available from:  
<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06470-y> DOI:10.1186/s13063-022-06470-y
125. McErlean M, Samways J, Godolphin PJ, Chen Y. The reporting standards of randomised controlled trials in leading medical journals between 2019 and 2020: a systematic review [published online ahead of print, 2022 Mar 3]. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2022;1-8. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-022-02955-6>  
DOI:10.1007/s11845-022-02955-6
126. Hisham R, Liew SM, Ng CJ. A comparison of evidence-based medicine practices between primary care physicians in rural and urban primary care settings in Malaysia: a qualitative study. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8(7):e018933. Available from:  
<https://bmjopen.bmj.com/content/8/7/e018933.long>  
DOI:10.1136/bmjopen-2017-018933
127. Muthukrishnan M, Sutcliffe S, Hunleth JM, Wang JS, Colditz GA, James AS. Conducting a randomized trial in rural and urban safety-net health centers: Added value of community-based participatory research. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2018;10:29-35. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451865417301357?via%3Dihub> DOI:10.1016/j.conctc.2018.02.005
128. Vilpunaho T, Sund R, Koivumaa-Honkanen H, Honkanen R, Kröger H, Rikkonen T. Urban RCT participants were healthier than non-participants or rural women. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021;140:44-55. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(21\)00279-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(21)00279-1) DOI:10.1016/j.jclinepi.2021.08.032
  129. Nilsen P, Bernhardsson S. Context matters in implementation science: a scoping review of determinant frameworks that describe contextual determinants for implementation outcomes. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2019;19(1):189. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-019-4015-3> DOI:10.1186/s12913-019-4015-3
  130. Rogers L, De Brún A, McAuliffe E. Defining and assessing context in healthcare implementation studies: a systematic review. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2020;20(1):591. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-020-05212-7> DOI:10.1186/s12913-020-05212-7
  131. Li SA, Jeffs L, Barwick M, Stevens B. Organizational contextual features that influence the implementation of evidence-based practices across healthcare settings: a systematic integrative review. *Syst Rev* [Internet]. 2018;7(1):72. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-018-0734-5> DOI:10.1186/s13643-018-0734-5
  132. Wells M, Williams B, Treweek S, Coyle J, Taylor J. Intervention description is not enough: evidence from an in-depth multiple case study on the untold role and impact of context in randomised controlled trials of seven complex interventions. *Trials* [Internet]. 2012;13:95. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-13-95> DOI:10.1186/1745-6215-13-95
  133. Orkin AM, Nicoll G, Persaud N, Pinto AD. Reporting of Sociodemographic Variables in Randomized Clinical Trials, 2014-2020. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4(6):e2110700. Available from:

- <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780555>  
DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.10700
134. Campbell DT. Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychol Bull* [Internet]. 1957;54(4):297-312. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1959-03494-001> DOI:10.1037/h0040950
135. Glasgow RE, Klesges LM, Dzewaltowski DA, Bull SS, Estabrooks P. The future of health behavior change research: what is needed to improve translation of research into health promotion practice?. *Ann Behav Med* [Internet]. 2004;27(1):3-12. Available from: [https://link.springer.com/article/10.1207/s15324796abm2701\\_2](https://link.springer.com/article/10.1207/s15324796abm2701_2)  
DOI:10.1207/s15324796abm2701\_2
136. Wende ME, Wilcox S, Rhodes Z, et al. Developing criteria for research translation decision-making in community settings: a systematic review and thematic analysis informed by the Knowledge to Action Framework and community input. *Implement Sci Commun* [Internet]. 2022;3(1):76. Available from: <https://implementationsciencecomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s43058-022-00316-z> DOI:10.1186/s43058-022-00316-z
137. Glasgow RE, Harden SM, Gaglio B, et al. RE-AIM Planning and Evaluation Framework: Adapting to New Science and Practice With a 20-Year Review. *Front Public Health* [Internet]. 2019;7:64. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2019.00064/full> DOI:10.3389/fpubh.2019.00064
138. 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* [Internet]. 2019;20(1):711 Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3812-7> DOI:10.1186/s13063-019-3812-7
139. Schlechter CR, Del Fiol G, Lam CY, et al. Application of community - engaged dissemination and implementation science to improve health equity. *Prev Med Rep* [Internet]. 2021;24:101620. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335521003119> DOI:10.1016/j.pmedr.2021.101620

140. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)* [Internet]. 2008;27(3):759-769. Available from: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.27.3.759>  
DOI:10.1377/hlthaff.27.3.759
141. Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, et al. Preventing 30-day hospital readmissions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014;174(7):1095-1107. Available from:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1868538>  
DOI:10.1001/jamainternmed.2014.1608
142. Albert NM, Barnason S, Deswal A, et al. Transitions of care in heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2015;8(2):384-409. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HHF.0000000000000006>  
DOI:10.1161/HHF.0000000000000006
143. Rennke S, Ranji SR. Transitional care strategies from hospital to home: a review for the neurohospitalist. *Neurohospitalist* [Internet]. 2015;5(1):35-42. Available from:  
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1941874414540683>  
DOI:10.1177/1941874414540683
144. Mitchell SE, Martin J, Holmes S, et al. How Hospitals Reengineer Their Discharge Processes to Reduce Readmissions. *J Healthc Qual* [Internet]. 2016;38(2):116-126. Available from:  
[https://journals.lww.com/jhqonline/Abstract/2016/03000/How\\_Hospitals\\_Reengineer\\_Their\\_Discharge\\_Processes.8.aspx](https://journals.lww.com/jhqonline/Abstract/2016/03000/How_Hospitals_Reengineer_Their_Discharge_Processes.8.aspx)  
DOI:10.1097/JHQ.0000000000000005
145. Virapongse A, Misky GJ. Self-Identified Social Determinants of Health during Transitions of Care in the Medically Underserved: a Narrative Review. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2018;33(11):1959-1967. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-018-4615-3>  
DOI:10.1007/s11606-018-4615-3