

## Na putu prema istraživanjima koja se temelje na dokazima

Kako bi se izbjegla znanstvena istraživanja kojima nedostaju metodološki kvalitet ili doprinos društvu, nove studije treba spriječiti bez sustavnog uvida u postojeće dokaze, **tvrdi Hans Lund i njegovi kolege**

Hans Lund <sup>1,2</sup>, Klara Brunnhuber <sup>3</sup>, Carsten Juhl <sup>1,4</sup>, Karen Robinson <sup>5</sup>, Marlies Leenaars <sup>6</sup>, Bertil F Dorch <sup>7</sup>, Gro Jamtvedt <sup>2,8</sup>, Monica W Nortvedt <sup>2</sup>, Robin Christensen <sup>9</sup>, Iain Chalmers <sup>10</sup>

<sup>1</sup> SEARCH Research Group, Department of Sports Sciences and Clinical Biomechanics, University of Southern Denmark, 55 DK- 5230 Odense, Denmark

<sup>2</sup> Centre for Evidence-Based Practice, Bergen University College, Bergen, Norway

<sup>3</sup> Evidence Centre, BMJ, London, UK

<sup>4</sup> Department of Rehabilitation, Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte, Denmark

<sup>5</sup> Associate Professor of Medicine, Epidemiology, and Health Policy and Management, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

<sup>6</sup> SYRCLE, Central Animal Laboratory, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

<sup>7</sup> University Library of Southern Denmark, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>8</sup> Department for Evidence Synthesis, Norwegian Knowledge Center for the Health Services, Oslo, Norway

<sup>9</sup> Musculoskeletal Statistics Unit, The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark

<sup>10</sup> James Lind Initiative, Oxford OX2 7LG, UK

### Istraživanja temeljena na dokazima

Bez obzira da li današnji istraživači u medicini, poput izjave Isaac Newtona, smatraju da „stoje na plećima divova,” od njih bi se ipak moglo očekivati da sustavno nadograđuju prethodna istraživanja kada planiraju nove studije. Iako je ovo pitanje istaknuto još 2005,<sup>1,2</sup> brojne studije pokazuju da istraživači ne primjenjuju sustavnu metodologiju koja podrazumijeva navođenje i pozivanje na prethodna istraživanja kada daju opravdavanje, planiraju ili raspravljaju o nekom novom

istraživanju.<sup>3-11</sup> Ovo je istina čak i kada su u pitanju veoma kvalitetna klinička ispitivanja objavljena u najprestižnijim medicinskim časopisima.<sup>4,5,8,12</sup> Umjesto toga, istraživači u oblasti medicine vrše odabir studija koje citiraju, prije svega, na osnovu referenci i strateških razmišljanja.<sup>13-18</sup> Izraz „istraživanje temeljeno na dokazima“ (*prim.*, EBR – Evidence Based Research) uveden je 2009. godine, sa ciljem da pokaže kakav pristup je potreban da se smanji ova praksa, koja je jedan važan izvor beskorisnog istraživanja<sup>19</sup> i rizika koji nepotrebno nanose štetu pacijentima i sudionicima u istraživanju.

S obzirom na jednostavan pristup, kako elektronskim istraživačkim bazama, tako i veoma kvalitetnim sustavnim pregledima/analizama – na čelu sa grupama kao što je Cochrane (\*globalna, nezavisna mreža istraživača, profesionalaca, pacijenata, njegovatelja) (<https://www.cochrane.org/>), te brojni centri za sintezu dokaza širom svijeta - gotovo da nema izgovora za istraživače koji se ne pozivaju na postojeće sustavne preglede prethodnih istraživanja. Međutim, čini se da autori to izbjegavaju jer su veoma selektivni,<sup>13-14</sup> citirajući prvenstveno studije čiji rezultati podržavaju intervenciju koja njima odgovara.<sup>15-18</sup> Neki istraživači su već preduzeli akciju. Na primjer, Nacionalni institut za zdravstveno istraživanje (The National Institute for Health Research) u Engleskoj sada zahtijeva da podnosioci zahtjeva za finansiranje primarnih istraživanja opravdaju svako predloženo istraživanje pozivajući se na trenutni sustavni pregled postojećih istraživanja i time pokažu da su uzeli u obzir lekcije naučene iz prethodnih studija.<sup>20</sup> Ipak, još mnogo toga treba učiniti.

U skladu sa tim, grupa istraživača odlučila je pokrenuti međunarodnu EBR mrežu (*prim.*, EBRNetwork, <http://ebrnetwork.org>) da podigne svijest o ovom problemu i suprotstavi mu se kada su u pitanju zdravstvena istraživanja. Mreža ima za cilj da smanji gubitke u istraživanju promovišući stav da nema novih istraživanja bez sustavnog pregleda postojećih dokaza i efikasne pripreme, ažuriranja i diseminacije sustavnih pregleda. Šta su prevashodno sustavni pregledi literature u znanosti? Sustavni pregledi su vrsta pregleda literature koja koristi sustavne metode za prikupljanje sekundarnih podataka, kritički procenjuje istraživačke studije i sintetizira nalaze kvalitativno ili kvantitativno.

### **Nema novih istraživanja bez sustavnog pregleda postojećih dokaza**

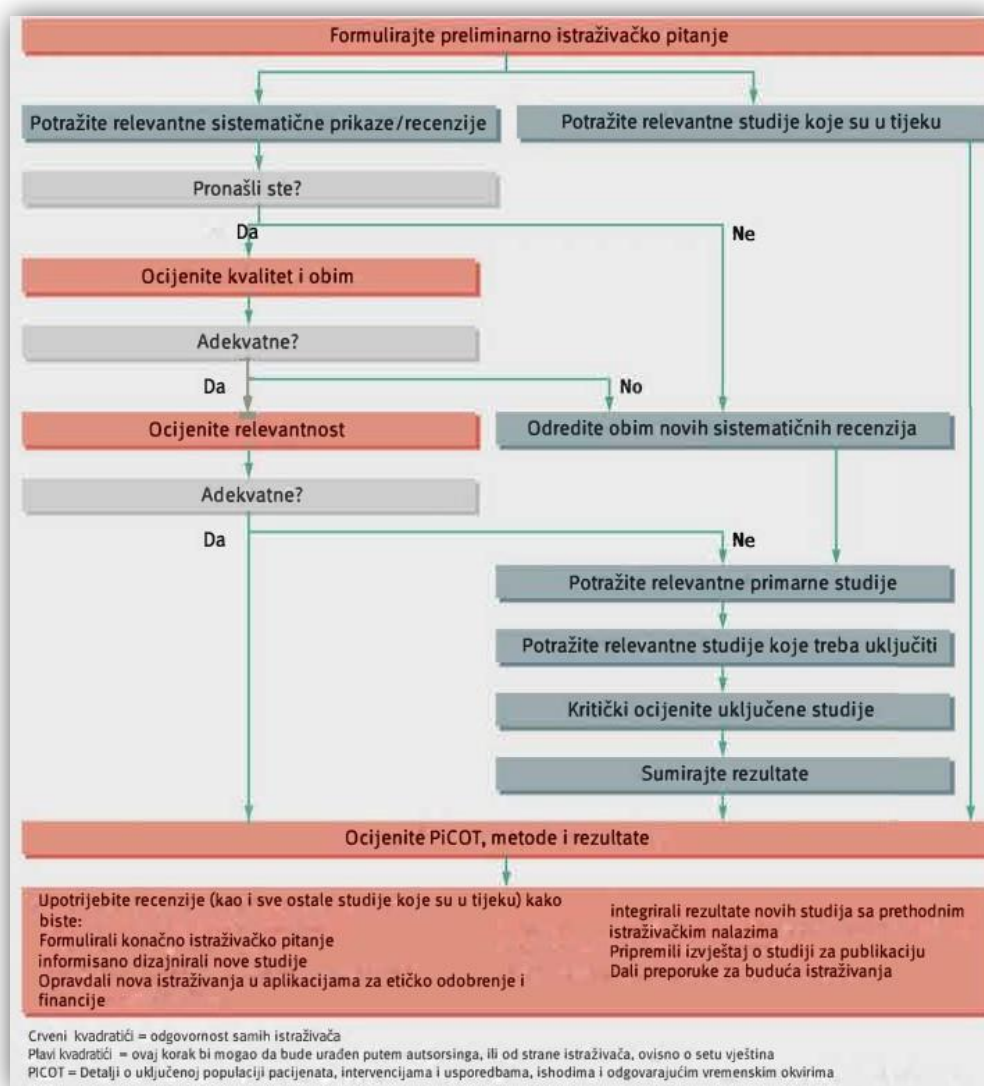
Metodologija za sustavne preglede zahtijeva unaprijed definirana istraživačka pitanja, kriterije uključivanja, metode pretraživanja, postupke odabira, procjenu kvaliteta, vađenje i analizu podataka, bez neobjašnjelog isključivanja relevantnih studija i rezultata svake studije koja

doprinosi zaključcima pregleda.<sup>21-22</sup> Osnovno usavršavanje istraživača za znanstveno istraživački rad mora uključivati razumijevanje potrebe sustavnog pregleda<sup>21,23</sup> i vještine kritičke procjene, tumačenja i upotrebe tih pregleda. Zbog znanstvenih, etičkih i ekonomskih razloga, trenutne vrlo kvalitetne preglede treba smatrati jednom suštinskom komponentom odluke o tome da li su daljnja istraživanja opravdana, odluke o dizajnu studija, kao i o tumačenju rezultata nove studije/istraživanja.<sup>1,2,17,24</sup>

Istraživački proces temeljen na dokazima (Slika 1), zagovara korištenje jednog optimalanog plana istraživanja od inicijalnog istraživačkog pitanja do konačne odluke. Predloženi proces ima za cilj da podrži istraživače, ne da ih ograniči, ili da se pretvara da ima odgovore na sva pitanja: pravilna sustavna analiza je samo jedan od mnogih koraka u formiranju istraživačkog pitanja. Istraživači mogu koristiti kliničko iskustvo, inovacije i sposobnost slučajnog srećnog otkrivanja – slično postupku uređivanja časopisa pre izdavanja.<sup>25</sup>

Broj objavljenih sustavnih pregleda naglo je porastao u poslednjih nekoliko godina,<sup>26</sup> tako (u principu) znanstvenici u mnogim naučnim poljima treba da budu u mogućnosti da odaberu najmanje jedan relevantan pregled/recenziju tražene teme. Međutim, čak i ako su sustavne recenzije dostupne, znanstvenici su i dalje suočeni sa nekoliko izazova. Na primjer, odabrani sustavni pregledi mogu biti zastarjeli, ili nezadovoljavajućeg kvaliteta, što zahtijeva dodatni rad (određene vještine, vrijeme, resurse) prije primarnog istraživanja. S druge strane, nedostatak zajedničkih mjerila i definicija u uvrštenim istraživanjima mogu spriječiti statističku analizu rezultata, što otežava integraciju novih rezultata.

Uzimanje u obzir relevantnih istraživanja u toku za pripremu sustavnih pregleda i planiranje novih istraživanja predstavlja dodatni izazov za istraživanje temeljeno na dokazima. Iako je registracija novih kliničkih ispitivanja sada postala standard,<sup>27</sup> znatno manji napretak u registraciji drugih vrsta studija je evidentan.



Slika 1. Dijagram istraživanja zasnovanog na dokazima

### Efikasna priprema, ažuriranje i diseminacija

Provođenje sustavnih pregleda zahtijeva vrijeme i resurse, a mnogi klinički znanstvenici nisu obučeni da to rade. Integracija sustavnih pregleda u kontekst istraživanja ne podstiče znanstvenike samo da stiču potrebne vještine, nego i da vode računa da nijedan pokušaj ubrzavanja osnovnih procesa ne narušava kvalitet. To zahtijeva promjene nastavnog plana i programa Sveučilišta; tijesnu saradnju između znanstvenika i bibliotekara, informatičara i IT stručnjaka; te usmjereno ulaganje u optimizaciju i automatizaciju procesa.

Posljednjih godina, razne inicijative su počele da rješavaju ovaj problem. Najistaknutija serija članaka koja raspravlja o tome kako izbjeći nekvalitetna istraživanja,<sup>28-34</sup> dovela je do inicijative „NAGRADA“ s ciljem smanjenja zloupotrebe i nagrađivanja marljivosti (*prim.*, REWARD - Reduce Waste and Reward Diligence) (<http://researchwaste.net/>). Druge važne inicijative su pripremile, ažurirale i objavile sustavne preglede na efikasniji način, kao što je mreža znanstvenika Cochrane Collaboration.<sup>35</sup> Shvatanje da bi mnogi zadaci vezani za pripremu jedne sustavne recenzije/pregleda mogli biti automatizovani dovelo je do stvaranja Međunarodne saradnje za automatizaciju sustavnih pregleda koja je osnovana 2015. godine. Razvijene su nove metode pripreme i ažuriranja sustavnih pregleda, kao što je „suvremeni sustavni pregledi“ (*prim.*, „living systematic reviews“)<sup>36-37</sup>. Kumulativne meta-analize i druge metode koriste se da se utvrdi da li je novo istraživanje potrebno.<sup>38-41</sup> Od posebnog interesa za znanstvenika koji planiraju provesti neki sustavni pregled su nova softverska rješenja koja su jednostavna za upotrebu (<http://systematicreviewtools.com/>). Da bi se izbjeglo dupliranje napora i obezbijedilo da sve recenzije budu objavljene, sada je moguće registrovati sustavne recenzije studija na ljudima u Međunarodni prospektivni registar sustavnih recenzija „PROSPERO“ (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>),<sup>42</sup> a tu je još jedan registar koji je posvećen sustavnim pregledima istraživanja na životinjama (<http://www.syricle.nl/>).

### **Odgovornosti vezane za istraživanje temeljeno na dokazima**

Naša izjava o istraživanju temeljenom na dokazima (u prilogu) navodi odgovornosti svih aktera koji su uključeni u istraživanje. Kao što je prikazano na diagramu Slike 1., odgovornost znanstvenika je da planira i provede novo istraživanje koje uključuje sva prethodna istraživanja, kao i ona koja su u toku, a relevantna su za predloženo novo istraživanje. Nepotrebno je pripremati jedan novi sustavni pregled čak i ako su adekvatni pregledi već dostupni. Svi znanstvenici treba da budu sposobni da istražuju, kritički procjenjuju i tumače sustavne preglede u kontekstu rezultata novog istraživanja. Provođenje ili ažuriranje jednog sustavnog pregleda može da bude urađeno i od strane nekog drugog (spoljnog saradnika), iako se sugerije da svi istraživači u zdravstvu treba da budu sposobni za samostalan rad i da počnu obuku pripremom najmanje jednog sustavnog pregleda kako bi se postiglo zadovoljavajuće razumijevanje.<sup>23</sup>

Od presudnog je značaja da istraživači, ali i svi drugi ključni akteri u znanstvenom procesu - kao što su pacijenti, finansijeri istraživača i regulatori, etički komiteti i izdavači - priznaju svoju odgovornost za istraživanje temeljeno na dokazima. Traćenje istraživanja i nepotrebna šteta za

pacijente može se spriječiti davanjem suglasnosti samo za one istraživačke prijedloge bazirane na trenutno aktuelnim sustavnim pregledima. Zahtijevanje referenci za sustavne preglede koji sintetizuju sve relevantne prethodne studije treba postati vodeći princip za sve one koji vode brigu o procesu istraživanja od početka pa sve do objavljivanja.

Profesori, viši istraživači i edukatori treba da osiguraju da novi znanstvenici nauče kako se provodi istraživanje koje je temeljeno na dokazima.<sup>23</sup> Informatičari i bibliotekari imaju presudnu ulogu u podučavanju studenata da izvedu sustavnu pretragu u svrhu sustavnih pregleda, te u pripremanju i objavljivanju istraživanja o naprednijim načinima za pretraživanja literature.

I na kraju, ali ne manje važno, istraživanje i adekvatno ulaganje u automatizaciju sustavnog recenziranja je od ključnog značaja za postizanje održivosti istraživanja baziranih na dokazima, pošto sve obimnija literatura u oblasti zdravstva i sve veća složenost proučenih intervencija<sup>26</sup> onemogućavaju da se drži korak sa radnim opterećenjem ako se koriste tradicionalne, ručne metode pregleda.

### Poziv na akciju

Prepoznavanje i rješavanje izazova zadatak je sa kojim se sve zainteresovane strane mogu efikasno suočiti samo kroz međunarodnu saradnju. EBR mreža je pripremila mapu puta za publikacije (uključujući i sustavni pregled trenutnog stanja i efekte samog istraživanja temeljenog na dokazima), kako bi se podigla svijest o izazovima koji stoje pred raznim grupama učesnika (implikacija radova) i dali prijedlozi za rješavanje zadataka koji su identifikovani, ili se podrazumijevaju, u **Izjavi o istraživanju temeljenom na dokazima** (radovi sa uputstvima). Više detalja pogledajte na [ebrnetwork.org](http://ebrnetwork.org).

### Ključne poruke

- Upuštanje u istraživanje bez sustavnog pregleda onoga što je već poznato, posebno kada istraživanje uključuje ljude ili životinje, smatra se neetičnim, nenaučnim i bez bilo kog kvaliteta.
- Sustavni pregled relevantnih dokaza može utvrditi da li je predloženo istraživanje zaista potrebno.
- Neki finansijeri istraživanja sada zahtijevaju da se podnosioci zahtjeva pozivaju na sustavni pregled postojećih istraživanja.

- Istraživanja bez ikakvog kvaliteta mogu biti smanjena efikasnom pripremom, ažuriranjem i diseminacijom sustavnih pregleda.

Zahvaljujemo se sudionicima sastanka u Bergenu i članovima mreže EBR za pomoć u pisanju ove izjave. Zahvalni smo i za finansijsku podršku Research Council of Norway, Bergen University College, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, the Musculoskeletal Statistics Unit, the Parker Institute (uz podršku Oak Foundation), i istraživačke grupe SEARCH (Sinteza dokaza i istraživanje) sa Univerziteta Južne Danske što je omogućio da ova izjava i EBR Mreža postanu stvarnost. Zahvaljujemo se i gos. Ratku Periću na prevodu.

Saradnici i izvori: Ova izjava nastala je na uvodnom sastanku članova mreže EBR održanog u Bergenu u decembru 2014. godine, dogovorenog od strane MWN, GJ, i HL. Svi autori su prisustvovali sastanku i učestvovali u razvoju Izjave EBR Mreže.

Sukob interesa: EBR Mreža ne prihvata podršku kompanija koje se bave zdravstvenom tehnologijom.

Izvor i stručna recenzija: Nije naručena; izvršena eksterna recenzija.

## **Izjava o istraživanju temeljenom na dokazima**

Istraživanje započeto bez uvida u sustavne recenzije koje pokazuju da postoji stvarna neizvjesnost, naročito kada predmetno istraživanje uključuje ljude i životinje, nije etički niti naučno opravdano i nema bilo kakav kvalitet. Znanstvenici, finansijeri istraživanja, regulatori istraživanja i istraživački etički komiteti/edukatori često ne koriste ranija istraživanja sustavno kada se pripremaju da pokrenu, finansiraju ili objave rezultate novih studija.

U daljem tekstu iznosimo odgovornosti učesnika koje zadovoljavaju ciljeve istraživanja zasnovanog na dokazima:

1. Nema novih istraživanja bez adekvatnog sustavnog pregleda postojećih dokaza koji pokazuju da je novo istraživanje opravdano, i
2. Efikasna priprema, ažuriranje i dostupnost sustavnih pregleda

**Cilj 1: Nema novih istraživanja bez adekvatnog sustavnog pregleda postojećih dokaza koji pokazuju da je novo istraživanje opravdano**

*Odgovornosti istraživača*

- Da odrede prioriteta istraživačka pitanja nakon što sustavno razmotre sveukupnost relevantnih ranijih istraživanja i onih koja su u toku.
- Da znaju kako efikasno pretraživati relevantne sustavne preglede i studije koje su u toku. Ako pretraga pokaže da nema relevantnih, ažuriranih sustavnih pregleda, istraživači treba da budu svjesni opcija za pripremu ili ažuriranje potrebne recenzije.
- Da budu sposobni da naprave procjenu rizika pristranosti u sustavnim pregledima.
- Da budu sposobni da nadziru studente koji se školuju za više stepene kada studenti upotrebljavaju i pripremaju sustavne recenzije.

#### *Odgovornosti agencija za finansiranje*

- Da procijene da li podnosioci zahtjeva za finansiranje koriste sustavne analize prije istraživanja kako bi utvrdili i pomogli da se napravi lista prioriteta istraživačkih pitanja i rasporeda.
- Da procijene da li su podnosioci zahtjeva pokazali odgovarajuću podršku za istraživanje koje predlažu pozivanjem na sustavne preglede prethodnih istraživanja.
- Da procijene da li je plan predloženih novih studija sačinjen na osnovu informacija sustavnih pregleda prethodnih istraživanja.

#### *Odgovornosti regulatora istraživanja, uključujući i istraživačke etičke komitete/institucionalne odbore za recenziranje*

- Da procijene da li su podnosioci zahtjeva pokazali odgovarajuću podršku za svoja istraživačka pitanja pozivanjem na sustavne preglede prethodnih istraživanja. Ovo očekivanje prelazi okvire nasumičnih upita.
- Da procijene da li su za planove predloženih novih studija korištene informacije sustavnih pregleda prethodnih istraživanja.

#### *Odgovornosti urednika i recenzenta*

- Da procijene da li su obrazloženje i plan studija primjereno opisani u kontekstu sustavnih pregleda prethodnih istraživanja.
- Da procijene da li je opis ranije provedenih istraživanja dovoljan da omogući tumačenje rezultata podnešenih istraživanja u okviru sveukupnosti relevantnih dokaza.
- Da procijene da li prijedlozi za daljnje istraživanje uzimaju u razmatranje rezultate ranije provedenih istraživanja i onih koja su u toku.



- Da procijene da li prijedlozi za naredno istraživanje sadrže precizan opis ciljne populacije, intervencija, poređenja, mjere ishoda i vrste izučavanja.

#### *Odgovornosti edukatora*

- Da podučavaju o značaju nepristranog pristupa sintezi znanja (sustavni pregled).
- Da podučavaju kako pretraživati ili pripremati i koristiti sustavne preglede tokom planiranja i tumačenja dodatnog istraživanja.

#### *Odgovornosti pacijenata i potrošača*

- Prije nego prihvate da učestvuju u istraživanju, pacijenti treba da zahtijevaju da istraživački projekti sadrže informacije iz sustavnih analiza o onome što je već poznato.

### **Cilj 2: Efikasna priprema, ažuriranje i dostupnost sustavnih pregleda**

#### *Odgovornosti stručnjaka za sustavne preglede*

- Da učestvuju u istraživačkim i razvojnim aktivnostima kako bi:
  - a) Unaprijedili i ažurirali sustavne preglede,
  - b) Razvili automatizaciju pripreme sustavnih pregleda,
  - c) Razvili alatke za efikasniju pripremu sustavnih pregleda.

#### *Odgovornosti informatičara i bibliotekara*

- Da pomognu razvoj metoda kako bi povećali kvalitet i optičaj/cirkulaciju pretraživanja literature.
- Da učestvuju u podučavanju istraživača kako da urade veoma kvalitetne pretrage za relevantne studije/istraživanja.
- Da učestvuju u istraživačkim i razvojnim aktivnostima kako bi:
  - a) Unaprijedili i ažurirali sustavne preglede,
  - b) Razvili automatizaciju pripreme sustavnih pregleda,
  - c) Razvili alatke za efikasniju pripremu sustavnih pregleda.

#### *Odgovornosti informatičara, programera i inženjera vještačke inteligencije*

- Da učestvuju u istraživačkim i razvojnim aktivnostima kako bi:

- a) Unaprijedili pripremu i ažuriranje sustavnih pregleda,
- b) Razvili automatizaciju pripreme sustavnih pregleda,
- c) Razvili alatke za efikasniju pripremu sustavnih pregleda.

#### *Odgovornosti agencija za finansiranje*

- Da podrže razvoj i istraživanje sa ciljem da:
  - a) Unaprijede pripremu i ažuriranje sustavnih pregleda,
  - b) Razviju automatizaciju pripreme sustavnih pregleda,
  - c) Razviju alatke za efikasniju pripremu sustavnih pregleda.

#### **Preporuke**

- Uputstva za autore treba da sadrže uslove koji se odnose na dokaze koji opravdavaju istraživanje za koje se traži objavljivanje.
- Sustavne preglede treba priznati kao samostalno istraživanje, uporedivo sa drugim tipovima istraživačkih aktivnosti.
- Jasna definicija kvalitetnog sustavnog pregleda treba biti pripremljena, dogovorena i promovisana.

#### **Literatura**

1. Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. Lancet 2005;366:107-8. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(05)66846-8
2. Chalmers I. Academia's failure to support systematic reviews. Lancet 2005;365:469. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(05)70260-9
3. Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2011;154:50-5. PubMed doi:10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007

4. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *JAMA* 1998;280:280-2. PubMed doi:10.1001/jama.280.3.280
5. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA* 2002;287:2799-801. PubMed doi:10.1001/jama.287.21.2799
6. Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. *Clin Trials* 2005;2:260-4. PubMed doi:10.1191/1740774505cn090oa
7. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005;2:218-29, discussion 229-32. PubMed doi:10.1191/1740774505cn085oa
8. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-1. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(10)61045-8
9. Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2079-86. PubMed doi:10.2106/JBJS.J.01274
10. Habre C, Tramèr MR, Pöpping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. *BMJ* 2014;348:g5219. PubMed doi:10.1136/bmj.g5219
11. Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. *J Clin Epidemiol* 2016;69:174-8. PubMed
12. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med* 2007;100:187-90. PubMed doi:10.1258/jrsm.100.4.187
13. Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *BMJ* 2009;339:b2680. PubMed doi:10.1136/bmj.b2680
14. Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafò MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. *Biol Psychiatry* 2015;78:e35-6. PubMed doi:10.1016/j.biopsych.2014.12.007
15. Thornley C, Watkinson, A, Nicholas D, et al. The role of trust and authority in the citation behaviour of researchers. *Information Research* 2015;20: 677.

- 16.** Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, et al. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:687-92. PubMed doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000912
- 17.** Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol* 2013;66:296-301. PubMed doi:10.1016/j.jclinepi.2012.09.015
- 18.** Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *Br J Cancer* 2011;104:1085-97. PubMed doi:10.1038/sj.bjc.6606060
- 19.** Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. Johns Hopkins University, 2009.
- 20.** National Institute for Health Research. Guidance notes for applicants: outline applications. NIHR, 2016.
- 21.** Chalmers I. The lethal consequences of failing to make full use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the importance of systematic reviews. In: Rothwell PM, ed. *Treating individuals—from randomised trials to personalised medicine*. *Lancet*, 2007: 37-58.
- 22.** Lund H, Juhl C, Christensen R. Systematic reviews and research waste. *Lancet* 2016;387:123-4. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(15)01354-9
- 23.** Mahtani KR. All health researchers should begin their training by preparing at least one systematic review. *J R Soc Med* 2016;109:264-8. PubMed doi:10.1177/0141076816643954
- 24.** Kleinert S, Benham L, Collingridge D, Summerskill W, Horton R. Further emphasis on research in context. *Lancet* 2014;384:2176-7. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(14)62047-X
- 25.** Jefferson T, Deeks J. The use of systematic reviews for editorial peer reviewing: a population approach. In: Godlee F, Jefferson T, eds. *Peer review in health sciences*. BMJ Books, 1999: 224-34.
- 26.** Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010;7:e1000326. PubMed doi:10.1371/journal.pmed.1000326
- 27.** Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290:516-23. PubMed doi:10.1001/jama.290.4.516
- 28.** Chalmers I, Glasziou P. Systematic reviews and research waste. *Lancet* 2016;387:122-3. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(15)01353-7

29. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014;383:101-4. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(13)62329-6
30. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8
31. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;383:267-76. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(13)62228-X
32. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet* 2014;383:257-66. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(13)62296-5
33. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 2014;383:176-85. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(13)62297-7
34. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9. PubMed doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9
35. Starr M, Chalmers I, Clarke M, Oxman AD. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(Suppl 1):182-95. PubMed doi:10.1017/S026646230909062X
36. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med* 2014;11:e1001603. PubMed doi:10.1371/journal.pmed.1001603
37. Vandvik PO, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: A paradigmatic shift for systematic reviews? *BMC Med* 2016;14:59. PubMed doi:10.1186/s12916-016-0596-4
38. Clarke M, Brice A, Chalmers I. Accumulating research: a systematic account of how cumulative meta-analyses would have provided knowledge, improved health, reduced harm and saved resources. *PLoS One* 2014;9:e102670. PubMed doi:10.1371/journal.pone.0102670
39. Siebert U, Rochau U, Claxton K. When is enough evidence enough? - Using systematic decision analysis and value-of-information analysis to determine the need for further evidence. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013;107:575-84. PubMed doi:10.1016/j.zefq.2013.10.020
40. Garner P, Hopewell S, Chandler J, et al; Panel for updating guidance for systematic reviews (PUGs). When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *BMJ* 2016;354:i3507. PubMed doi:10.1136/bmj.i3507

41. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:64-75. PubMed doi:10.1016/j.jclinepi.2007.03.013
42. Booth A, Clarke M, Dooley G, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev* 2012;1:2. PubMed doi:10.1186/2046-4053-1-2