

На путу ка истраживањима која ће бити заснована на доказима

Да се избјегну научно истраживачки радови који немају методолошки квалитет, нити доприносе друштву, треба спријечити провођење нових студија без систематског увида у постојеће доказе, тврди Ханс Лунд и његове колеге

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

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

² Centre for Evidence-Based Practice, Bergen University College, Bergen, Norway

³ Evidence Centre, BMJ, London, UK

⁴ Department of Rehabilitation, Copenhagen University Hospital, Herlev and Gentofte, Denmark

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

⁶ SYRCLE, Central Animal Laboratory, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

⁷ University Library of Southern Denmark, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁸ Department for Evidence Synthesis, Norwegian Knowledge Center for the Health Services, Oslo, Norway

⁹ Musculoskeletal Statistics Unit, The Parker Institute, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark

¹⁰ James Lind Initiative, Oxford OX2 7LG, UK

Истраживање базирано на доказима

Без обзира да ли данашњи истраживачи у медицини, попут изјаве Исааца Невтона, сматрају да „стоје на раменима дивова,” од њих би се ипак могло очекивати да систематски надограђују претходна истраживања када планирају нове студије. Иако је ово питање наглашено још 2005,^{1,2} бројне студије показују да истраживачи не примјењују систематску

методологију која подразумијева навођење и позивање на претходна истраживања када дају оправдавање, планирају или расправљају о неком новом истраживању.³⁻¹¹ Ово је тачно чак и када су у питању веома квалитетна клиничка испитивања објављена у најпрестижнијим медицинским часописима.^{4,5,8,12} Умјесто тога, истраживачи у области медицине врше одабир студија које цитирају, прије свега, на основу референци и стратешких размишљања.¹³⁻¹⁸ Израз „истраживање базирано на доказима“ (*прим.*, EBR – Evidence Based Research) уведен је 2009. године, са циљем да покаже какав приступ је потребан да се смањи ова пракса, која је један важан извор бескорисног истраживања¹⁹ и ризика који непотребно наносе штету пацијентима и учесницима у истраживању.

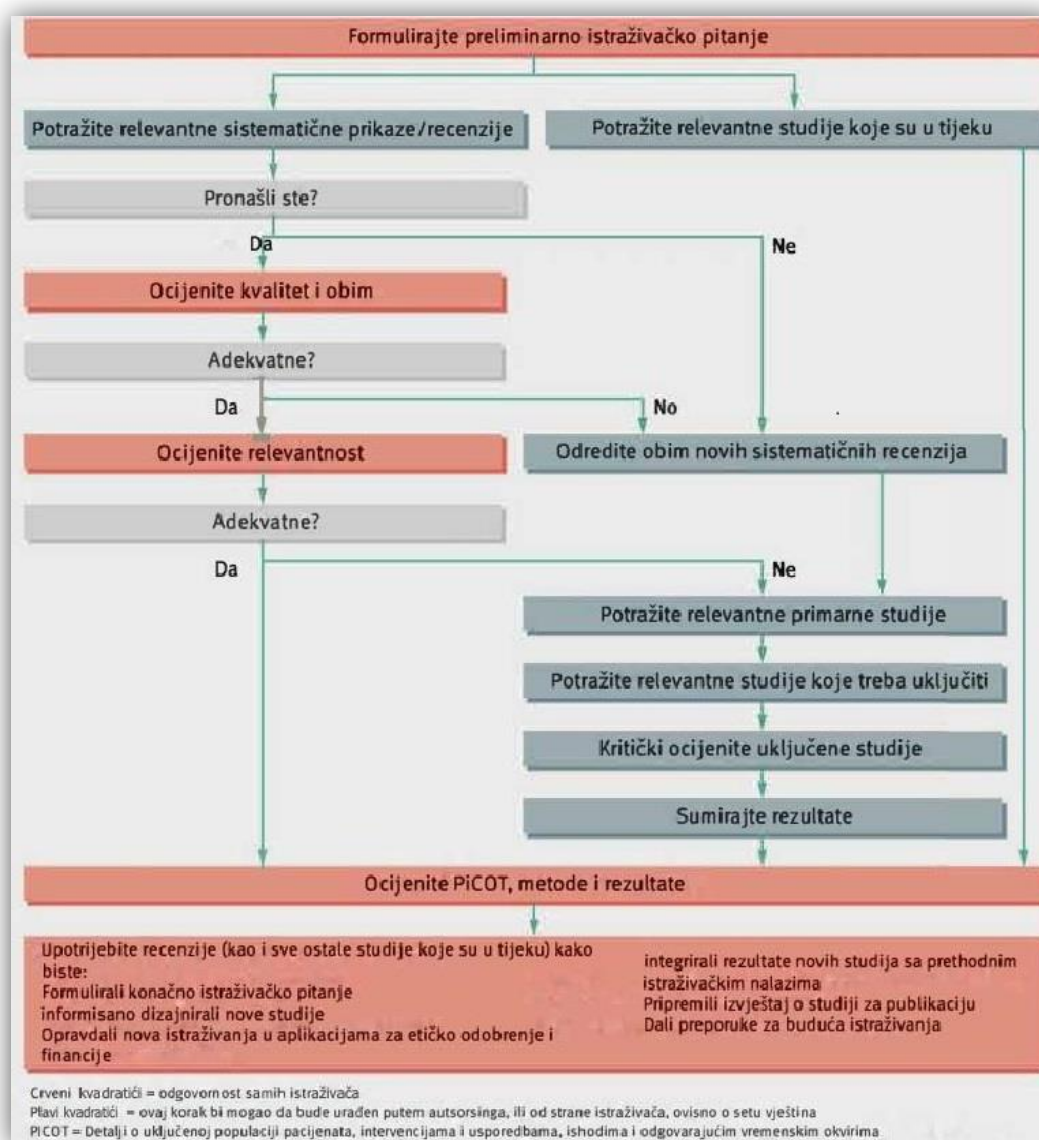
С обзиром на једноставан приступ, како електронским истраживачким базама, тако и веома квалитетним систематским прегледима/анализама – на челу са групама као што је Цоцхране (*глобална, независна мрежа истраживача, професионалаца, пацијената, његоватеља) (<https://www.cochrane.org/>), те бројни центри за синтезу доказа широм свијета – готово да нема изговора за истраживаче који се не позивају на постојеће систематске прегледе претходних истраживања. Међутим, чини се да поједини аутори то избјегавају јер су веома селективни,¹³⁻¹⁴ цитирајући првенствено студије чији резултати подржавају интервенцију која њима одговара.¹⁵⁻¹⁸ Неки истраживачи су већ предузели акцију. На примјер, Национални институт за здравствено истраживање (*прим.*, The National Institute for Health Research) у Енглеској сада захтијева да подносиоци захтјева за финансирање примарних истраживања оправдају свако предложено истраживање позивајући се на тренутни систематски преглед постојећих истраживања и тиме покажу да су узели у обзир сазнања из претходних студија.²⁰ Ипак, још много тога треба учинити.

У складу са тим, група истраживача одлучила је покренути међународну ЕБР мрежу (*прим.*, EBRNetwork, <http://ebrnetwork.org>) да подигне свијест о овом проблему и супротстави му се када су у питању здравствена истраживања. Мрежа има за циљ да смањи губитке у истраживању промовишући став да нема нових истраживања без систематског прегледа постојећих доказа и ефикасне припреме, ажурирања и дисеминације систематских прегледа. Шта су превасходно систематски прегледи у науци? Систематски прегледи су врста прегледа литературе која користи систематске методе за прикупљање секундарних података, критички процењује истраживачке студије и синтетизира налазе квалитативно или квантитативно.

Нема нових истраживања без систематског прегледа постојећих доказа

Методологија за систематске прегледе захтијева унапријед дефинирана истраживачка питања, критерије укључивања, методе претраживања, поступке одабира, процјену квалитета, вађење и анализу података, без необјашњеног искључивања релевантних студија и резултата сваке студије која доприноси закључцима прегледа.²¹⁻²² Основно усавршавање истраживача за научно истраживачки рад мора укључивати разумијевање потребе систематског прегледа^{21,23} и вјештине критичке процјене, тумачења и употребе тих прегледа. Због научних, етичких и економских разлога, тренутне врло квалитетне прегледе треба сматрати једном суштинском компонентом одлука о томе да ли су даљња истраживања оправдана, одлука о дизајну студија, као и о тумачењу резултата нове студије/истраживања.^{1,2,17,24}

Процес истраживања базираног на доказима (Слика 1), заговара кориштење једног оптималаног плана истраживања, од иницијалног истраживачког питања до коначне одлуке. Предложени процес има за циљ да подржи истраживаче, не да их ограничи, или да се претвара да има одговоре на сва питања; правилна систематска анализа је само један од многих корака у формирању истраживачког питања. Истраживачи могу користити клиничко искуство, иновације и способност случајног срећног откривања – слично поступку уређивања часописа пре издавања.²⁵



Слика 1. Дијаграм истраживања заснованог на доказима

Број објављених систематских прегледа нагло је порастао у последњих неколико година,²⁶ тако (у принципу) истраживачи у многим научним пољима треба да буду у могућности да одаберу најмање један релевантан преглед/рецензију тражене теме. Међутим, чак и ако су систематске рецензије доступне, истраживачи су и даље суочени са неколико изазова. На примјер, одабрани систематски прегледи могу бити застарјели, или незадовољавајућег квалитета, што захтијева додатни рад (одређене вјештине, вријеме, ресурсе) прије примарног истраживања. С друге стране, недостатак заједничких мјерила и

дефиниција у уврштеним истраживањима могу спријечити статистичку анализу резултата, што отежава интеграцију нових резултата. Узимање у обзир релевантних истраживања која су у току за припрему систематских прегледа и планирање нових истраживања представља додатни изазов за истраживање базирано на доказима. Иако је регистрација нових клиничких испитивања сада постала стандард,²⁷ знатно мањи напретак у регистрацији других врста студија је евидентан.

Ефикасна припрема, ажурирање и дисеминација

Провођење систематских прегледа захтијева вријеме и ресурсе, а многи клинички истраживачи нису обучени да то раде. Интеграција систематских прегледа у контекст истраживања не подстиче истраживаче само да стичу потребне вјештине, него и да воде рачуна да ниједан покушај убрзавања основних процеса не нарушава квалитет. То захтијева промјене наставног плана и програма Универзитета; тијесну сарадњу између истраживача и библиотекара, информатичара и ИТ стручњака; те усмјерено улагање у оптимизацију и аутоматизацију процеса. Последњих година, разне иницијативе су почеле да рјешавају овај проблем. Најистакнутија серија чланака која расправља о томе како избјећи неквалитетна истраживања,²⁸⁻³⁴ довела је до иницијативе „НАГРАДА“ с циљем смањења злоупотребе и награђивања марљивости (*прим.*, REWARD - Reduce Waste and Reward Diligence) (<http://researchwaste.net/>). Друге важне иницијативе су припремиле, ажурирале и објавиле систематске прегледе на ефикаснији начин, као што је мрежа истраживача Цоцхране.³⁵ Схватање да би многи задаци везани за припрему једне систематске рецензије/прегледа могли бити аутоматизовани довело је до стварања Међународне сарадње за аутоматизацију систематских прегледа која је основана 2015. године. Развијене су нове методе припреме и ажурирања систематских прегледа, као што је „савремени систематски прегледи“ (*прим.*, „living systematic reviews“) ³⁶⁻³⁷. Кумулативне мета-анализе и друге методе користе се да се утврди да ли је ново истраживање потребно.³⁸⁻⁴¹ Од посебног интереса за истраживаче који планирају провести неки систематски преглед су нова софтверска рјешења која су једноставна за употребу (<http://systematicreviewtools.com/>). Да би се избјегло дуплирање напора и обезбиједило да све рецензије буду објављене, сада је могуће регистровати систематске рецензије студија на људима у Међународни проспективни регистар систематских рецензија „ПРОСПЕРО“ (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>),⁴² а ту је још

један регистар који је посвећен систематским прегледима истраживања на животињама (<http://www.сурцле.нл/>).

Одговорности везане за истраживање базирано на доказима

Наша изјава о истраживању базираном на доказима (приложено) наводи одговорности свих актера који су укључени у истраживање. Као што је приказано на дијаграму Слике 1., одговорност истраживача је да планира и проведе ново истраживање које укључује сва претходна истраживања, као и она која су у току, а релевантна су за предложено ново истраживање. Непотребно је припремати један нови систематски преглед чак и ако су адекватни прегледи већ доступни. Сви истраживачи треба да буду способни да истражују, критички процјењују и тумаче систематске прегледе у контексту резултата новог истраживања. Провођење или ажурирање једног систематског прегледа може да буде урађено и од стране неког другог (спољашњег стручњака), иако се сугерише да сви истраживачи у здравству треба да буду способни за самосталан рад и да почну обуку припремом најмање једног систематског прегледа како би се постигло задовољавајуће разумијевање.²³

Од пресудног је значаја да истраживачи, али и сви други кључни актери у научном процесу - као што су пацијенти, финансијери истраживача и регулатори, етички комитети и издавачи - признају своју одговорност за истраживање базирано на доказима. Траћење истраживања и непотребна штета за пацијенте може се спријечити давањем сагласности само за оне истраживачке приједлоге базирани на тренутно актуелним систематским прегледима. Захтијевање референци за систематске прегледе који синтетизују све релевантне претходне студије треба постати водећи принцип за све оне који воде бригу о процесу истраживања од почетка па све до објављивања.

Професори, виши истраживачи и едукатори треба да осигурају да нови истраживачи науче како се проводи истраживање које је базирано на доказима.²³ Информатичари и библиотекари имају пресудну улогу у подучавању студената да изведу детаљну претрагу у сврху систематског прегледа, те у припремању и објављивању истраживања о напреднијим начинима за претраживања литературе.

И на крају, али не мање важно, истраживање и адекватно улагање у аутоматизацију систематског рецензирања је од кључног значаја за постизање одрживости истраживања базираних на доказима, пошто све обимнија литература у области здравства и све већа

сложеност проучених интервенција²⁶ онемогућавају да се држи корак са радним оперећењем ако се користе традиционалне, ручне методе прегледа.

Позив на акцију

Препознавање и рјешавање изазова задатак је са којим се све заинтересоване стране могу ефикасно суочити само кроз међународну сарадњу. ЕБР мрежа је припремила мапу пута за публикације (укључујући и систематски преглед тренутног стања и ефекте самог истраживања базираног на доказима), како би се подигла свијест о изазовима који стоје пред разним групама учесника (импликација радова) и дали приједлози за рјешавање задатака који су идентификовани, или се подразумевају, у **Изјави о истраживању базираном на доказима** (радови са упутствима). Више детаља погледајте на ebrnetwork.org.

Кључне поруке

- Упуштање у истраживање без систематског прегледа онога што је већ познато, посебно када истраживање укључује људе или животиње, сматра се неетичним, ненаучним и без било ког квалитета.
- Систематски преглед релевантних доказа може утврдити да ли је предложено истраживање заиста потребно.
- Неки финансијери истраживања сада захтијевају да се подносиоци захтјева позивају на систематски преглед постојећих истраживања.
- Истраживања без икаквог квалитета могу бити смањена ефикасном припремом, ажурирањем и дисеминацијом систематских прегледа.

Захваљујемо се учесницима састанка у Бергену и члановима мреже ЕБР за помоћ у писању ове изјаве. Захвални смо и за финансијску подршку Research Council of Norway, Bergen University College, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, the Musculoskeletal Statistics Unit, the Parker Institute (уз подршку Oak Foundation) и истраживачке групе SEARCH (Синтеза доказа и истраживање) са Универзитета Јужне Данске што је омогућио да ова изјава и ЕБР Мрежа постану стварност. Захваљујемо се и гос. Ратку Перићу на преводу.

Сарадници и извори: Ова изјава настала је на уводном састанку чланова мреже ЕБР одржаног у Бергену у децембру 2014. године, договореног од стране МВН, ГЈ, и ХЛ. Сви аутори су присуствовали састанку и учествовали у развоју Изјаве ЕБР Мреже.

Сукоб интереса: ЕБР Мрежа не прихвата подршку компанија које се баве здравственом технологијом.

Извор и стручна рецензија: Није наручена; извршена екстерна рецензија.

Изјава о истраживању базираном на доказима

Истраживање започето без увида у систематске рецензије које показују да постоји стварна неизвјесност, нарочито када предметно истраживање укључује људе и животиње, није етички нити научно оправдано и нема било какав квалитет. Истраживачи, финансијери истраживања, регулатори истраживања и истраживачки етички комитети/едукатори често не користе систематски ранија истраживања када се припремају да покрену, финансирају или објаве резултате нових студија.

У даљем тексту износимо одговорности учесника које задовољавају циљеве истраживања заснованог на доказима:

1. Нема нових истраживања без адекватног систематског прегледа постојећих доказа који показују да је ново истраживање оправдано, и
2. Ефикасна припрема, ажурирање и доступност систематских прегледа

Циљ 1: Нема нових истраживања без адекватног систематског прегледа постојећих доказа који показују да је ново истраживање оправдано

Одговорности истраживача

- Да одреде приоритетна истраживачка питања након што систематско размотре свеукупност релевантних ранијих истраживања и оних која су у току.
- Да знају како ефикасно претраживати релевантне систематске прегледе и студије које су у току. Ако претрага покаже да нема релевантних, ажурираних систематских прегледа, истраживачи треба да буду свјесни опција за припрему или ажурирање потребне рецензије.
- Да буду способни да направе процјену ризика пристраности у систематским прегледима.
- Да буду способни да надзиру студенте који се школују за више степене студија када студенти употребљавају и припремају систематске рецензије.

Одговорности агенција за финансирање

- Да процијене да ли подносиоци захтјева за финансирање користе систематске анализе прије истраживања како би утврдили и помогли да се направи листа приоритетних истраживачких питања и распореда.
- Да процијене да ли су подносиоци захтјева показали одговарајућу подршку за истраживање које предлажу позивањем на систематске прегледе претходних истраживања.
- Да процијене да ли је план предложених нових студија сачињен на основу информација систематских прегледа претходних истраживања.

Одговорности регулатора истраживања, укључујући и истраживачке етичке комитете/институционалне одборе за рецензирање

- Да процијене да ли су подносиоци захтјева показали одговарајућу подршку за своја истраживачка питања позивањем на систематске прегледе претходних истраживања. Ово очекивање прелази оквире насумичних упита.
- Да процијене да ли су за планове предложених нових студија кориштене информације систематских прегледа претходних истраживања.

Одговорности уредника и рецензента

- Да процијене да ли су образложење и план студија примјерено описани у контексту систематских прегледа претходних истраживања.
- Да процијене да ли је опис раније проведених истраживања довољан да омогући тумачење резултата поднешених истраживања у оквиру свеукупности релевантних доказа.
- Да процијене да ли приједлози за даљње истраживање узимају у разматрање раније проведена истраживања и она која су у току.
- Да процијене да ли приједлози за наредно истраживање садрже прецизан опис циљне популације, интервенција, поређења, мјере исхода и врсте изучавања.

Одговорности едукатора

- Да подучавају о значају непристраног приступа синтези знања (систематски преглед).
- Да подучавају како претраживати или припремати и користити систематске прегледе током планирања и тумачења додатног истраживања.

Одговорности пацијената и потрошача

- Прије него прихвате да учествују у истраживању, пацијенти треба да захтијевају да истраживачки пројекти садрже информације из систематских анализа о ономе што је већ познато.

Циљ 2: Ефикасна припрема, ажурирања и доступност систематских прегледа

Одговорности стручњака за систематске прегледе

- Да учествују у истраживачким и развојним активностима како би:
 - а) Унаприједили и ажурирали систематске прегледе
 - б) Развили аутоматизацију припреме систематских прегледа
 - ц) Развили алатке за ефикаснију припрему систематских прегледа

Одговорности информатичара и библиотекара

- Да помогну развој метода како би повећали квалитет и оптицај/циркулацију претраживања литературе
- Да учествују у подучавању истраживача како да ураде веома квалитетне претраге за релевантне студије/истраживања
- Да учествују у истраживачким и развојним активностима како би:
 - а) Унаприједили и ажурирали систематске прегледе
 - б) Развили аутоматизацију припреме систематских прегледа
 - ц) Развили алатке за ефикаснију припрему систематских прегледа

Одговорности информатичара, програмера и инжењера вјештачке интелигенције

- Да учествују у истраживачким и развојним активностима како би:
 - а) Унаприједили припрему и ажурирање систематских прегледа

- б) Развили аутоматизацију припреме систематских прегледа
- ц) Развили алатке за ефикаснију припрему систематских прегледа

Одговорности агенција за финансирање

- Да подрже развој и истраживање са циљем да:
 - а) Унаприједи припрему и ажурирање систематских прегледа
 - б) Развију аутоматизацију припреме систематских прегледа
 - ц) Развију алатке за ефикаснију припрему систематских прегледа

Препоруке

- Упутства за ауторе треба да садрже услове који се односе на доказе који оправдавају истраживање за које се тражи објављивање.
- Систематске прегледе треба признати као самостално истраживање, упоредиво са другим типовима истраживачких активности.
- Јасна дефиниција квалитетног систематског прегледа треба бити припремљена, договорена и промовисана.

Литература

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