

# Vrijeme do objavljivanja sustavnih pregleda literature u području biomedicine i čimbenici povezani s izgledom za njihovo objavljivanje

---

**Runjić, Edita**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:040093>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Edita Runjić**

**VRIJEME DO OBJAVLJIVANJA SUSTAVNIH PREGLEDA  
LITERATURE U PODRUČJU BIOMEDICINE I ČIMBENICI  
POVEZANI S IZGLEDOM ZA NJIHOVO OBJAVLJIVANJE**

**Doktorska disertacija**

**Split, 2020.**

Ovaj rad je izrađen pod mentorstvom prof.dr.sc. Livie Puljak.

## **ZAHVALA**

Od srca zahvaljujem mentorici na stručnoj pomoći u izradi ove disertacije. Profesorice, hvala Vam što ste mi pružili odličan primjer radne i znanstvene etike i hvala na svom prenesenom znanju koje je neprocjenjivo. Hvala na strpljenju i životnom motu zahvaljujući kojem sam preživjela posljednju godinu.

Veliko hvala Antonii na upornosti, kojom me pogurala u pravo vrijeme i u pravom smjeru. Hvala što si mi omogućila da pišem ove zahvale, ali i otvorila vrata za puno veće stvari.

Hvala prijateljima koji su strpljivo odslušali sve razloge zašto ja ovo ne znam i ne mogu i uvjerali me da znam i mogu.

Na kraju najveće hvala mojoj obitelji što su izdržali sve promjene raspoloženja i pogurali me kada bih zapela. Ekipa, hvala što ste neslomljivi.

# SADRŽAJ

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1.</b> | <b>UVOD.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1.      | Hijerarhija dokaza u medicini .....   | 1         |
| 1.2.      | Sustavni pregledi .....   | 2         |
| 1.2.1.    | Izrada sustavnog pregleda .....   | 5         |
| 1.3.      | Protokol sustavnog pregleda .....   | 9         |
| 1.4.      | Cochrane .....  | 12        |
| 1.4.1.    | Cochraneovi sustavni pregledi .....   | 13        |
| 1.5.      | Registar PROSPERO .....   | 14        |
| 1.6.      | Vrijeme potrebno za izradu sustavnog pregleda .....                         | 16        |
| <b>2.</b> | <b>CILJEVI RADA .....</b>   | <b>17</b> |
| <b>3.</b> | <b>METODE ISTRAŽIVANJA .....</b>  | <b>18</b> |
| 3.1.      | Ustroj istraživanja i jedinice analize .....                                | 18        |
| 3.2.      | Prvo metodološko istraživanje: Cochraneovi sustavni pregledi .....          | 18        |
| 3.3.      | Drugo metodološko istraživanje: ne-Cochraneovi sustavni pregledi .....      | 19        |
| 3.4.      | Prikupljeni podaci .....  | 21        |
| 3.5.      | Presječna istraživanja među autorima i Cochraneovim uredničkim skupinama .. | 22        |
| 3.6.      | Statistička raščlamba .....   | 23        |
| 3.7.      | Etička načela .....   | 23        |
| <b>4.</b> | <b>REZULTATI .....</b>  | <b>24</b> |
| 4.1.      | Analiza protokola Cochraneovih sustavnih pregleda i sustavnih pregleda      |           |

|   |           |
|---|-----------|
| objavljenih temeljem njih .....   | 24        |
| 4.1.1. Karakteristike protokola Cochraneovih sustavnih pregleda .....   | 24        |
| 4.1.2. Analiza vremena potrebnog za objavu sustavnog pregleda nakon objave<br>protokola i čimbenika koji su povezani s tim vremenom .....           | 28        |
| 4.1.3. Anketa među dopisnim autorima i Cochraneovim uredničkim skupinama<br>protokola koji nisu objavljeni .....                                    | 33        |
| 4.2. Analiza protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda registriranih u registru<br>PROSPERO i sustavnih pregleda objavljenih temeljem njih ..... | 36        |
| 4.2.1. Karakteristike protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda .....  | 36        |
| 4.2.2. Analiza vremena potrebnog za objavu sustavnog pregleda nakon objave<br>protokola i čimbenika koji su povezani s tim vremenom .....           | 42        |
| 4.2.3. Anketa među dopisnim autorima protokola koji nisu objavljeni .....   | 46        |
| <b>5. RASPRAVA .....</b>  | <b>49</b> |
| 5.1. Udio neobjavljenih protokola i razlozi za odustajanje od izrade sustavnog<br>pregleda .....  | 49        |
| 5.2. Vrijeme potrebno za objavu sustavnog pregleda i čimbenici koji na to utječu ...  | 53        |
| 5.3. Status PROSPERO registracija .....   | 55        |
| 5.4. Ograničenja istraživanja .....   | 56        |
| <b>6. ZAKLJUČCI .....</b>   | <b>57</b> |
| <b>7. LITERATURA .....</b>  | <b>58</b> |
| <b>8. SAŽETAK .....</b>   | <b>68</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>   | <b>69</b> |

|            |                        |    |
|------------|------------------------|----|
| <b>10.</b> | <b>ŽIVOTOPIS</b> ..... | 70 |
| <b>11.</b> | <b>DODATCI</b> .....   | 73 |
|            | Dodatak 1 .....        | 73 |
|            | Dodatak 2 .....        | 75 |
|            | Dodatak 3 .....        | 80 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

|              |  |
|--------------|--|
| EBM          | medicina utemeljena na dokazima (engl. <i>Evidence-based Medicine</i> )  |
| SR           | sustavni pregled (engl. <i>Systematic Review</i> )   |
| RCT          | randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i> )  |
| HR           | omjer rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i> )  |
| CI           | interval pouzdanosti (engl. <i>Confidence Interval</i> )   |
| CDSR         | Cochraneova baza sustavnih pregleda (engl. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> )  |
| MEDLINE      | bibliografska baza američke Nacionalne medicinske knjižnice  |
| PICO pitanje | istraživačko pitanje koje određuje populaciju, intervenciju, usporedbu i ishode (engl. <i>Patient, Intervention, Comparison, Outcome</i> )                         |
| PRISMA       | smjernice za izvještavanje sustavnih pregleda i meta-analiza (engl. <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i> )                    |
| PRISMA-P     | smjernice za izvještavanje protokola sustavnih pregleda i meta-analiza (engl. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols</i> ) |
| CRG          | Cochraneova urednička skupina (engl. <i>Cochrane Review Group</i> )  |

# 1. UVOD

## 1.1. Hijerarhija dokaza u medicini

Medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence-based medicine*, EBM) je savjesna, jasna i kritička primjena najboljih mogućih dokaza u donošenju odluke o skrbi za pojedinog pacijenta (1,2). Zahtjeva kombiniranje kliničkog iskustva liječnika i najboljih mogućih dokaza iz medicinske literature dobivenih nakon sustavnog pretraživanja uz uvažavanje sustava vrijednosti pacijenta (3). Svrha je EBM-a poboljšanje kvalitete zdravstvene skrbi pronalaskom i promicanjem praksi koje su djelotvorne i čija je djelotvornost znanstveno dokazana uz uklanjanje onih koje su nedjelotvorne ili štetne te se na taj način, u dogovoru s pacijentom i poštivanje njegovog sustava vrijednosti, donese najbolja moguća odluka (4).

EBM predstavlja sustavni pristup rješavanju kliničkog problema, a njeno prakticiranje uključuje pet koraka. 1. postavljanje kliničkog pitanja; 2. traženje dokaza; 3. kritička procjena dokaza; 4. klinička primjena dokaza; 5. procjena učinka (5). Dakle, osnovu EBM-a čini pronalazak najboljeg mogućeg dokaza, odnosno kritička procjena dostupnih dokaza.

Dokazi se mogu hijerarhijski podijeliti prema njihovoj snazi, a navedeno se naziva hijerarhija dokaza, odnosno razina vrijednosti dokaza (engl. *levels of evidence*). Snaga dokaza najviše ovisi o vrsti istraživanja i kvaliteti provedenog istraživanja (6). Dokazi se dalje mogu sintetizirati u praktične preporuke, a razina preporuke ovisi o snazi samog dokaza (7).

Svrha rangiranja dokaza je potaknuti liječnike da pri odgovaranju na klinička pitanja upotrijebe najvišu razinu trenutno dostupnih dokaza. Za to je potrebno svu raspoloživu literaturu smjestiti u hijerarhiju dokaza i pri donošenju odluke prednost dati uvijek dokazu s najvećom snagom (8).

Prva ljestvica hijerarhije dokaza i razine preporuka s obzirom na snagu dokaza je napravljena 1989. godine (1) i od tada je izrađeno preko 80 verzija hijerarhije dokaza u medicini. Ljestvice hijerarhije dokaza, pri rangiranju dokaza, ponajprije u obzir uzimaju vrstu istraživanja. Tipično su sustavni pregledi literature (engl. *systematic review*, SR) rangirani najviše, potom slijede pojedinačna randomizirana kontrolirana istraživanja (engl. *randomized*



*controlled trial*, RCT), kohortna istraživanja, istraživanja parova, prikaz slučaja ili niza slučajeva te stručno mišljenje (9).

Među najraširenijim hijerarhijama dokaza u medicini je ona koju je izradio Oxfordski centar za medicinu utemeljenu na dokazima 2009., te je 2011. revidirana i prilagođena kliničkoj upotrebi (10) na način da predstavlja hijerarhiju dokaza ovisno o različitim kliničkim pitanjima, odnosno područjima istraživanja – učinkovitost terapije, prevencija, etiologija, štetnost terapije, prognoza, dijagnostički postupci, probir, ekonomske analize i analize odluke. Uzima u obzir da su određene vrste istraživanja snažnije u pružanju odgovora na određena klinička pitanja te razina dokaza kojoj neka vrsta istraživanja pripada ovisi i o kliničkom pitanju.

Daljnji korak u ocjenjivanju snage dokaza je ocjena kvalitete provedenog istraživanja. Naime, sva istraživanja su podložna različitim oblicima pristranosti (engl. *bias*) (11) stoga je potrebno ocijeniti svako istraživanje zbog potencijalnih pristranosti kao i njegovu ukupnu vrijednost te su danas dostupni brojni alati za kritičku procjenu različitih vrsta istraživanja (12,13).

Gotovo sve verzije hijerarhije dokaza u medicini na najvišu razinu dokaza za sva klinička pitanja stavljaju sustavne preglede. To znači da dobro provedeni sustavni pregled predstavlja najvišu razinu dokaza u medicini, a time i najbolji mogući dokaz za donošenje odluke o skrbi za pacijenta i rezultira preporukom najviše razine.

## **1.2. Sustavni pregledi**

Terminologija koja se koristi za opisivanje sustavnih pregleda se razvijala tijekom vremena te je varirala između pojedinih područja. Danas je najčešće u upotrebi definicija koji koristi Cochrane (14).

Sustavni pregled je pregled literature koji pokušava prikupiti sve empirijske dokaze koji odgovaraju unaprijed određenim kriterijima uključenja kako bi odgovorio na određeno istraživačko pitanje. Koristi eksplicitne, sustavne metode koje su odabrane kako bi se smanjila pristranost, te na taj način pruža pouzdane dokaze na temelju kojih se mogu donositi zaključci i odluke (15).

Osnovne karakteristike sustavnog pregleda su:

1. jasno određeni ciljevi s unaprijed definiranim kriterijima uključivanja istraživanja,
2. jasno prikazana metodologija istraživanja, koja se može reproducirati,
3. sustavno pretraživanje literature s ciljem pronalaska svih istraživanja koja odgovaraju kriterijima uključenja,
4. kritička procjena vrijednosti rezultata uključenih istraživanja,
5. sistematična prezentacija i sinteza karakteristika i rezultata uključenih istraživanja.

Mnogi sustavni pregledi sadržavaju i meta-analizu. Meta-analiza je statistička metoda u sustavnim pregledima kojom se sumiraju rezultati neovisnih istraživanja (16). Kombiniranjem rezultata iz svih relevantnih istraživanja, meta-analize mogu dati preciznije procjene učinka od onih koje su dobivene iz pojedinačnih istraživanja uključenih u sustavni pregled. Meta-analiza dodatno olakšava istraživanje dosljednosti dokaza i ispitivanje razlika među istraživanjima (15).

Potreba za izradom sustavnih pregleda se javila zbog brzo rastućeg broja primarnih istraživanja u području biomedicine i zdravstvene zaštite. U isticanju potrebe za provedbom sustavnih pregleda u biomedicini i zdravstvu osobito se istakao britanski epidemiolog Archibald Cochrane 1979. kada je napisao „Velika je kritika naše profesije što nismo organizirali kritičke sažetke, po specijalizaciji ili subspecijalizaciji, prilagođavane povremeno, svih relevantnih randomiziranih kontroliranih istraživanja" (17). Pojedinačni pokušaji stvaranja kataloga kritičkih sažetaka dostupnih istraživanja postoje i od mnogo ranije, ali tek osnivanjem Cochraneove kolaboracije 1993. se ostvarila navedena zamisao (18). Tada je i šire u upotrebu ušao termin sustavni pregled literature.

Od vremena kada je Cochrane prozvao medicinsku struku za nepostojanje kritički sažetih dokaza broj primarnih istraživanja se kontinuirano povećavao, od 14 istraživanja na dan tada, do 75 istraživanja na dan u 2010 (19). Samo u 2017. godini je u MEDLINE-u indeksirano preko 800 000 članaka (20).

Značajno se povećao i broj sustavnih pregleda; Bastian i suradnici su u svom radu iz 2010. procijenili da se dnevno objavi 11 sustavnih pregleda (19). Page i suradnici su procijenili da

su u 2014. samo u MEDLINE-u na dan indeksirana oko 22 sustavna pregleda što predstavlja trostruki porast u odnosu na broj sustavnih pregleda indeksiranih u 2004. (21,22).

Navedeno je posljedica mnogobrojnih pozitivnih promjena u području biomedicine i zdravstvene zaštite, u kojem se sustavni pregledi smatraju zlatnim standardom dokaza. Sustavni pregledi se zbog svoje kritičke procjene i sinteze svih dostupnih dokaza često koriste za oblikovanje informiranih kliničkih preporuka i smjernica te kao putokaz za daljnja istraživanja. Znanstvena zajednica i liječnici sve više prepoznaju da povećanje broja primarnih istraživanja zahtjeva integraciju te da su sustavni pregledi pouzdaniji za donošenje odluka od oslanjanja na rezultate pojedinačnih istraživanja. Liječnici kliničari ih čitaju i kako bi bili u tijeku s područjem kojim se bave (23). Također, mnoge ustanove koje financiraju istraživanja zahtijevaju da se financiranje opravda sustavnim pregledom te ukoliko takav ne postoji sami podnositelji zahtjeva ga moraju izraditi (24). Dodatno, značajno je povećan broj novih časopisa, a postoje i specijalizirani časopisi za objavu sustavnih pregleda i protokola sustavnih pregleda (25), što olakšava autorima njihovo objavljivanje. U posljednje vrijeme pojedine zemlja, kao Kina (26), stavljaju jaki naglasak na izradu sustavnih pregleda u znanstvenoj zajednici.

Navedeno povećanje broja sustavnih pregleda ima i negativne strane (27,28). Ono je, između ostalog, dovelo do velikog broja sustavnih pregleda koji se preklapaju u rezultatima što uzrokuje nepotrebnu duplikaciju (29). Siontis i suradnici (30) su u svom istraživanju pronašli da 67% meta-analiza ima bar još jednu meta-analizu koja se s njom preklapa.

Iako koriste unaprijed definirane, transparentne i reproducibilne metode, sustavni pregledi mogu imati brojne vrste pristranosti (engl. *bias*) koje su zabilježene u znanstvenim istraživanjima (31), a koje mogu utjecati na rezultate sustavnog pregleda. Kako bi se one izbjegle nužno je izvođenje sustavnih pregleda prema strogim metodološkim pravilima, što je ključno za valjanost njihovih rezultata (15,32). I pravilno izvještavanje sustavnog pregleda je važno kako bi omogućilo korisnicima da sami procijene metodologiju provedenog istraživanja odnosno valjanost njegovih rezultata. Postoji velika varijabilnost sustavnih pregleda s obzirom na kvalitetu provedene metodologije i kvalitetu izvještavanja (22,33–35). Mnogobrojna istraživanja su pokazala da je veliki broj sustavnih pregleda loše proveden te su njihovi rezultati loše izviješteni (27,36–38).

Uzimajući u obzir navedeno, sustavnom pregledu bi trebalo pristupiti kritično uz pomno proučavanje metodološke kvalitete i procjenu njegovih zaključaka u skladu s tim. Razvijeni su

brojni instrumenti za procjenu kvalitete sustavnih pregleda (39), a najčešće se koristi AMSTAR (engl. *Assessment of multiple systematic reviews*). Razvijen je 2007. godine i sadržava listu od 11 karakteristika s ciljem brze i reproducibilne procjene metodološke kvalitete sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja (40). Dodatno je unaprijeđen 2017. (AMSTAR 2), kako bi omogućio i procjenu sustavnih pregleda ne-randomiziranih istraživanja (41).

Gotovo polovinu svih sustavnih pregleda čine sustavni pregledi koji se bave terapijskim pitanjima (55%), slijede epidemiološki, dijagnostički i prognostički. Iako se udio sustavnih pregleda koji uključuju ne-randomizirana istraživanja povećava, većinu (53%) još uvijek čine sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih istraživanja (22).

### **1.2.1. Izrada sustavnog pregleda**

Smjernice za pravilno izvođenje i izvještavanje sustavnog pregleda osmislilo je nekoliko organizacija (15,42–44) i one uglavnom opisuju šest osnovnih koraka u procesu izrade sustavnog pregleda:

#### **1. Definiranje istraživačkog pitanja i strategije pretraživanja literature**

Izrada svakog sustavnog pregleda započinje definiranjem pitanja koje bi trebalo biti jasno. Pitanje bi trebalo biti oblikovano prema akronimu PICO (engl. *Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*) i trebalo bi definirati istraživanu populaciju, vrste intervencija i usporedbu intervencija te ishode koji su od interesa. Uz navedene sastavnice pitanja, dodatno bi trebalo definirati i vrste istraživanja koja će biti uključena u sustavni pregled (15).

Navedeno čini osnovu unaprijed određenih kriterija uključenja istraživanja u sustavni pregled koji bi trebali biti jasno definirani. Kriteriji uključenja bi dodatno trebali obuhvaćati i informaciju o statusu uključenih istraživanja s obzirom na objavu (engl. *publication status*), postojanje jezičnih ograničenja kod uključivanja istraživanja i istraživani vremenski period. Kako bi se izbjegle pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*) i jezične pristranost

(engl. *language bias*) preporučuje se uključivanje svih istraživanja bez ograničenja s obzirom na objavu i jezik (45,46).

Idealno bi bilo PICO kriterije i kriterije uključivanja istraživanja odrediti prije početka izrade sustavnog pregleda u protokolu istraživanja, iako neke naknadne promjene mogu biti potrebne. Autore se potiče da u sustavnom pregledu jasno navedu kriterije uključivanja te promjene koje su se naknadno dogodile (14).

Potom slijedi faza pretraživanja literature. Potrebno je provesti opsežno pretraživanje baza podataka i dodatnih izvora kako bi se pronašla i neobjavljena istraživanja (registri znanstvenih istraživanja, kontakt s autorima, pretraživanje sažetaka s konferencija, pretraživanje druge sive literature). Pretražene baze podataka i pojmovi koji se koriste u pretraživanju, odnosno strategija pretraživanja bi trebali biti jasno navedeni. Za izradu sustavnog pregleda potrebno je pretražiti minimalno dvije baze podataka te bi pretraživanje trebalo ponoviti ako analiza radova pronađenih ranijim pretraživanjem predugo potraje, kao bi se pronašla istraživanja koja su objavljena u međuvremenu i kako datum pretraživanja literature u trenutku objave ne bi bio previše star (42).

## 2. Odabir relevantnih istraživanja

Uključivost istraživanja u sustavni pregled se procjenjuje s obzirom na kriterije uključivanja koji su unaprijed određeni kako bi se smanjila pristranost. Uglavnom se provodi u dva koraka: procjena naslova i sažetka s obzirom na kriterije uključivanja, potom procjena cjelovitih tekstova. Postupak odabira istraživanja bi trebao biti testiran primjenom kriterija uključivanja na manjem uzorku istraživanja kako bi se provjerilo da se kriteriji uključivanja mogu pouzdano tumačiti i upotrijebiti u prikladnoj klasifikaciji istraživanja (42).

Kako bi se održala objektivnost i smanjila mogućnog pogreške preporučuje se da sve navedene korake nezavisno napravi dvoje autora. U slučaju neslaganja ista bi se trebala riješiti konsenzusom ili uključivanjem trećeg autora. Postupak odabira istraživanja bi trebao biti jasno naveden u sustavnom pregledu uz listu isključenih istraživanja i razloge za isključenje (42).

### 3. Procjena kvalitete uključenih istraživanja ili procjena rizika od pristranosti (engl. *risk of bias assessment*)

Procjena kvalitete uključenih istraživanja je ključni korak u izradi sustavnog pregleda. Kvaliteta uključenih istraživanja utječe na pouzdanost rezultata i zaključke sustavnog pregleda te na snagu preporuke koju pruža sustavni pregled (47).

Sastoji se od procjene postavlja li istraživanje prikladno istraživačko pitanje te kako je odgovoreno na to istraživačko pitanje. Posljednje se najčešće naziva procjena metodološke kvalitete studije, odnosno procjena rizika od pristranosti. Pristranost predstavlja sustavno odstupanje od stvarnosti, odnosno otklon ili odstupanje koje je iznad razine slučajnosti, a posljedica je nedostataka u postavljanju i provođenju istraživanja te može imati utjecaj na rezultate istraživanja (42). Poznato je preko 200 vrsta pristranosti u biomedicinskim istraživanjima (31).

Ne postoji jedinstveni pristup u procjeni kvalitete, odnosno rizika od pristranosti, a tri glavna načina procjene su: procjena pojedinačnih komponenti, korištenje lista komponenti i korištenje ljestvica koje daju ukupnu brojčanu ocjenu kvalitete. Trenutno se preporučuje korištenje procjene pojedinačnih komponenti ili lista komponenti (48). U upotrebi su različiti alati za procjenu rizika od pristranosti. Za procjenu kvalitete randomiziranih kontroliranih istraživanja u novije vrijeme najčešće se koristi Cochraneov alat za procjenu rizika od pristranost u randomiziranim istraživanjima (engl. *Cochrane risk of bias tool*) (49). Za procjenu kvalitete ne-randomiziranih istraživanja postoji preko 200 alata (13), a najčešće upotrebljavana je Newcastle-Ottawa ljestvica za procjenu kvalitete ne-randomiziranih istraživanja (50). Sterne i suradnici su 2016. predložili ROBINS-I, novi alat za procjenu rizika od pristranosti u ne-randomiziranim istraživanjima o intervencijama (51).

### 4. Prikupljanje podataka

Prikupljanje podataka iz pojedinačnih istraživanja bi se trebalo obavljati putem standardiziranih obrazaca (engl. *data extraction form*) kako bi se osigurala dosljednost i time smanjila pristranost. Obrasci bi se trebali testirati na uzorku uključenih istraživanja kako bi se osiguralo da se prikupljaju svi podatci koji su važni te da se ne troše resursi na prikupljanje podataka koji su nepotrebni. Trebala bi se provjeriti i dosljednost prikupljenih podataka kako bi se osiguralo da se obrasci pravilno interpretiraju. Minimalno je potrebo da jedan autor

prikupi podatke dok drugi neovisno provjeri točnost i valjanost podataka. Boljim pristupom se smatra ako barem dva autora neovisno prikupljaju podatke, kako bi se još više smanjila mogućnost pogrešaka i pristranosti. Eventualna neslaganja između dva autora bi se trebala riješiti konsenzusom ili uključivanjem trećeg autora (42). Sve navedeno u procesu prikupljanja podataka bi trebalo biti jasno navedeno u sustavnom pregledu (14).

## 5. Sinteza rezultata

Sinteza rezultata uključuje usporedbu, kombiniranje i sažimanje rezultata pojedinih istraživanja uključenih u sustavni pregled. Svaka sinteza rezultata bi trebala započeti deskriptivnim sažetkom rezultata uključenih istraživanja. Potom slijedi narativna sinteza rezultata, koja bi treba biti provedena u određenim okvirima kako bi se izbjegla pristranost, a uključuje: razvijanje teorije, razvijanje preliminarne sinteze rezultata, istraživanje veze unutar i između istraživanja i procjenu mogućnosti sinteze rezultata (42).

Sinteza rezultata bi trebala uključivati procjenu heterogenosti među istraživanjima. Heterogenost predstavlja razlike između rezultata pojedinih istraživanja; može biti klinička ili statistička. Ukoliko je statistička heterogenost uočena treba istražiti razloge za to i donijeti odluku o obliku sinteze rezultata (42). Ukoliko je moguće trebalo bi provesti meta-analizu, kvantitativnu sintezu podataka uključenih istraživanja koristeći statističke metode. U slučaju velike kliničke ili statističke heterogenosti, provedba meta-analize se ne preporučuje.

Sastavni dio sinteze rezultata bi trebala biti i procjena pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*). Iako bi sustavni pregledi trebali provoditi opsežno pretraživanje koje uključuje što više relevantnih istraživanja, ipak se ne može isključiti mogućnost postojanja pristranosti u objavljivanju koja značajno može utjecati na rezultate sustavnog pregleda. Nastaje zbog neobjavljivanja istraživanja ili nepotpunog objavljivanja rezultata unutar pojedinog istraživanja, ovisno o rezultatu. Stoga bi se rizik za prisutnost pristranosti u objavljivanju trebao procijeniti i navesti u zaključku (42). Postoje različite metode procjene pristranosti u objavljivanju, a uključuju grafičke i analitičke od kojih su najčešće korišteni ljevokasti grafikon (engl. *funnel plot*) i Eggerov test.

## 6. Izvještavanje rezultata

Pisanje izvještaja je sastavni dio procesa izrade sustavnog pregleda. Sustavni pregled bi trebao biti napisan jasno, u potpunosti i transparentno kako bi se mogla procijeniti vrijednost samog sustavnog pregleda (52). Prvi standard izvještavanja sustavnih pregleda i meta-analiza je predložila skupina međunarodnih autora u obliku smjernice nazvane QUOROM izjava o kvaliteti izvještavanja meta-analiza (engl. *Quality Of Reporting Of Meta-analyses*) (53). Ta je smjernica kasnije revidirana i preimenovana u PRISMA smjernice, preporučene smjernice za izvještavanje sustavnih pregleda i meta-analiza (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (14,44). PRISMA sadrži 27 domena s uputama kojih bi se autori trebali pridržavati u izvještavanju sustavnog pregleda. Razvijene su i smjernice za izvještavanje sustavnih pregleda ne-randomiziranih istraživanja – MOOSE (engl. *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) (54).

### 1.3. Protokol sustavnog pregleda

U uputama za izradu sustavnog pregleda svih vodećih organizacija se navodi da bi izrada sustavnog pregleda trebala započeti izradom protokola u kojem su jasno definirani ciljevi i detaljna metodologija sustavnog pregleda, kriteriji uključenja istraživanja, strategija pretraživanja literature, prikupljanje podataka, procjena kvalitete istraživanja te planirana sinteza podataka (15,42,55).

Protokol sustavnog pregleda bi trebao biti objavljen i javno dostupan, a u objavljenom sustavnom pregledu bi trebali biti navedeni i podaci o objavljenom protokolu, kao poveznica ili registracijski broj protokola (44).

Mnogobrojne su prednosti *a priori* izrade i objave protokola (55). Prvo, izrada i objava protokola smanjuje mogućnost pristranosti u sustavnom pregledu. Protokol koji je napisan i objavljen prije izrade sustavnog pregleda bi trebao osigurati da su metode sustavnog pregleda transparentne i ponovljive, a pridržavanje tom unaprijed određenom planu istraživanja bi trebalo pomoći u izbjegavanju pristranosti u provođenju sustavnog pregleda, pristranosti u objavljivanju ishoda (engl. *outcome reporting bias*) i selektivnom objavljivanju rezultata (56). Nadalje, objavljivanje protokola omogućava urednicima, recenzentima i čitateljima da



usporede protokol i sustavni pregled te ocijene postoji li razlika koja je mogla utjecati na pristranost (56).

Objavu protokola sustavnog pregleda trebalo bi poticati i kako bi se smanjila neplanirana duplikacija radova, odnosno izrada sustavnih pregleda na teme koje su već nedavno primjereno analizirane, i da bi se na taj način smanjilo stvaranje znanstvenog otpada (engl. *research waste*) (29). Neplanirana duplikacija radova predstavlja značajan financijski gubitak te gubitak vremena i ljudskih resursa. Objavljivanje protokola omogućava autorima koji razmišljaju o izradi sustavnog pregleda da provjere postoji li sustavni pregled s istim ili sličnim pitanjem već u izradi (57).

Idealno bi bilo protokol završiti i objaviti prije započinjanja faze odabira istraživanja, odnosno procjene istraživanja s obzirom na kriterije uključenja (56). Smjernice zahtijevaju da se svaka naknadna promjena u protokolu opiše i opravda u sustavnom pregledu (58). Međutim, brojna su istraživanja pokazala da više od trećine Cochraneovih sustavnih pregleda ima razliku između protokola i sustavnog pregleda koja nije objašnjena (59–61). Cochraneov sustavni pregled u kojem su se uspoređivale razlike u objavljivanju ishoda između sustavnih pregleda i njihovih protokola je uključio ukupno 7 istraživanja. Razlike su pronađene u 38% uz zaključak da povezanost između statističke značajnosti ishoda i promjene u izvještavanju tog ishoda nije sigurna (35). Slične rezultate su prikazali i Tricco i suradnici u svom istraživanju o pristranosti u objavljivanju ishoda ne-Cochraneovih sustavnih pregleda registriranih u registru PROSPERO. Pronašli su da u 32% sustavnih pregleda postoji razlika u primarnim ishodima u odnosu na protokol (62). Koensgen i suradnici su 2019. objavili analizu u kojoj su usporedili ishode ne-Cochraneovih sustavnih pregleda i njihovih protokola koji su bili objavljeni u časopisima koje indeksiraju baze MEDLINE i EMBASE i pokazali da su se gotovo svi sustavni pregledi (92,5%) razlikovali u barem jednom metodološkom aspektu prema PRISMA-P smjernicama, od protokola. Polovica sustavnih pregleda su imali velike razlike u odnosu na protokol (63).

Promjene u isticanju ishoda koje se javljaju između protokola i sustavnog pregleda, kao dodavanje ili uklanjanje ishoda te promjena statusa između primarnog i sekundarnog ishoda, mogu utjecati na pristranost u objavljivanju ishoda sustavnog pregleda i njegove rezultate (56). Nužno je poboljšati kvalitetu i transparentnost sustavnih pregleda, a za tu transparentnost je nužna dostupnost protokola. Bez protokola nije moguće vidjeti što su autori promijenili u odnosu na svoje prvotne namjere, po pitanju metodologije sustavnog pregleda.

Pojedine organizacije, uključujući Cochrane, Campbell kolaboraciju i Joanna Briggs Institut zahtijevaju izradu i objavljivanje protokola prije započinjanja izrade sustavnog pregleda. Protokoli se recenziraju i objavljuju u časopisima navedenih organizacija. Ipak, sustavni pregledi tih organizacija čine manjinu svih sustavnih pregleda (21,22).

Autori takozvanih „nezavisnih“ sustavnih pregleda protokol sustavnog pregleda mogu objaviti u recenziranom časopisu koji prihvaća takvu vrstu radova. Na taj način autori dobiju kritičku procjenu planirane metodologije sustavnog pregleda od nezavisnih recenzenata. Istraživanje koje su proveli Allers i suradnici je pokazalo da sustavni pregledi čiji su protokoli objavljeni imaju veću metodološku kvalitetu od sustavnih pregleda čiji protokoli nisu objavljeni (64). Međutim, časopisi koji objavljuju protokole sustavnih pregleda su rijetki te uglavnom naplaćuju troškove objave članka, što može obeshrabriti autore (64). Također, proces recenzije zahtjeva određeno vrijeme pa objavljivanje protokola znači i odgodu u izradi sustavnog pregleda. Rombey i suradnici su pokazali da je potrebno prosječno 142 dana od slanja protokola u časopis do njegove objave (65), što je gotovo pet mjeseci.

Od 2011. autori koji planiraju izradu sustavnog pregleda protokol svog sustavnog pregleda mogu objaviti u registru PROSPERO, međunarodnom registru za prospektivnu registraciju sustavnih pregleda (66). Protokoli koji su registrirani u registru PROSPERO ne prolaze kroz postupak recenzije već samo postupak administrativne provjere u kojem se provjerava jesu li sva polja propisno ispunjena, stoga izostaje ta prednost koju ima objavljivanje protokola u časopisu koji omogućuje recenziju drugih znanstvenika. Ipak, protokol je u registru PROSPERO objavljen i javno dostupan u znatno kraćem vremenu, a uz to su zadržane ostale prednosti koje objavljivanje protokola donosi (67). Sideri i suradnici su u svom istraživanju iz 2018. pokazali da sustavni pregledi čiji su protokoli registrirani u registru PROSPERO imaju veću metodološku kvalitetu od onih čiji protokoli nisu registrirani (68).

Iako sve smjernice potiču izradu i objavu protokola, a izrađene su i PRISMA-P smjernice s ciljem olakšanja izrade protokola (48), objavljivanje protokola sustavnog pregleda još uvijek nije obavezno i ne postoji zahtjev koji bi bio ekvivalentan zahtjevu Međunarodnog udruženja urednika časopisa (engl. *International Association of Journal Editors*, ICMJE) vezano za obaveznu registraciju protokola kliničkih istraživanja (69). Stoga nisu iznenađujuće niske stope objave i registracije protokola sustavnih pregleda koje su zabilježene. Tsujimoto i suradnici su pronašli da 21% sustavnih pregleda objavljenih u časopisima s visokim čimbenikom odjeka ima protokol koji je objavljen u časopisu ili registriran u PROSPERO-u

(70) dok su Sideri i suradnici pronašli da 20,3% sustavnih pregleda iz područja ortodoncije ima protokol koji je registriran u registru PROSPERO (71). Iako oba istraživanja pokazuju povećanje udjela sustavnih pregleda s objavljenim protokolom tijekom analiziranih godina, potrebni su dodatni koraci kako bi objava protokola sustavnog pregleda postala standardna praksa.

## 1.4. Cochrane

Cochrane je međunarodna neprofitna organizacija kojoj je glavni cilj pomoći ljudima u donošenju dobro informiranih odluka o zdravstvenoj skrbi kroz pripremu, održavanje i promicanje dostupnosti sustavnih pregleda o dokazima koji te odluke podupiru (15).

Cochrane su 1993. godine osnovali Iain Chalmers i kolege kao Cochraneov centar u Oxfordu, a organizacije je dobila ime u čast Archibalda Cochranea. Godinu dana nakon osnutka Chalmers je sa 77 kolega pokrenuo međunarodnu Cochraneovu kolaboraciju (organizacija se od 2015. zove samo Cochrane) koja je 2015. godine brojala preko 31 000 suradnika iz više od 120 država što je čini najvećom organizacijom te vrste (72,73).

Rad Cochranea se temelji na 10 osnovnih principa: 1. Suradnja; 2. Izgradnja na entuzijazmu pojedinaca; 3. Izbjegavanje dupliciranja; 4. Smanjivanje pristranosti; 5. Biti u tijeku; 6. Težnja za relevantnošću; 7. Promicanje dostupnosti; 8. Osiguravanje kvalitete; 9. Kontinuitet; 10. Omogućavanje širokog sudjelovanja u radu Cochranea (15).

Cochrane uključuje više od 50 Cochraneovih uredničkih skupina (engl. *Cochrane Review Groups*, CRG) koje su odgovorne za pripremu i održavanje sustavnih pregleda unutar određenih područja zdravstvene zaštite. Cochraneove uredničke skupine surađuju s autorima sustavnih pregleda kojima pružaju metodološku i uredničku potporu. Članovi su znanstvenici, zdravstveni djelatnici i korisnici zdravstvenih usluga te svi koji dijele entuzijazam za stvaranje pouzdanih i najnovijih dokaza relevantnih za prevenciju i liječenje specifičnih zdravstvenih problema (15,74).

Cochraneove uredničke skupine su organizirane u 8 Cochraneovih mreža (engl. *Cochrane Networks*) koje su zadužene za efikasnost i pravovremenu proizvodnju visoko kvalitetnih

sustavnih pregleda koji se bave istraživačkim pitanjima koja su trenutno najvažnija za one koji donose odluke (74).

Cochraneove uredničke skupine u izradi sustavnih pregleda dodatno podržavaju: Cochraneovi centri odnosno Geografske grupe (engl. *Geographic Groups*) koje se nalaze u različitim državama, a omogućavaju obuku i potporu autorima sustavnih pregleda i Cochraneovim uredničkim skupinama uz zagovaranje i promociju korištenja Cochraneovih sustavnih pregleda; niz Cochraneovih grupa koje se bave metodologijom izrade sustavnih pregleda (engl. *Methods Groups*); Cochraneova polja (engl. *Fields*) koja su tematski podijeljena i fokusirana na široku sliku zdravstvene zaštite te na taj način osiguravaju da se prioriteta iz pojedinih područja reflektiraju kroz rad Cochraneovih uredničkih skupina (74).

Hrvatski Cochrane je osnovan pri Medicinskom fakultetu u Splitu i Hrvatskom centru za globalno zdravlje u prosincu 2008. godine, kao ogranak talijanskoga Cochraneovog centra; u travnju 2017. mu je dodijeljen status nezavisnog centra (75,76).

### **1.4.1. Cochraneovi sustavni pregledi**

Cochraneovi sustavni pregledi se smatraju zlatnim standardom dokaza u medicini jer, iako čine manjinu svih objavljenih sustavnih pregleda (22), imaju veću metodološku kvalitetu od ne-Cochraneovih sustavnih pregleda (77–79).

Izrada svakog Cochraneovog sustavnog pregleda započinje prijavom naslova. Potom slijedi izrada protokola koji se recenzira i objavljuje u Cochraneovoj bazi sustavnih pregleda (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CDSR) koja je sastavni dio Cochraneove knjižnice (engl. *The Cochrane Library*) (80). Nakon toga slijedi izrada i objava recenziranog sustavnog pregleda u CDSR-u.

Cochraneove sustavne preglede autori pišu u suradnji s Cochraneovim uredničkim skupinama koje autorima pružaju po potrebi metodološku podršku u pripremi sustavnog pregleda te upravljaju uredničkim postupcima uključujući recenziju protokola i sustavnog pregleda (81).

Pri izradi Cochraneovih sustavnih pregleda koristi se standardizirana metodologija izrade i izvještavanja s ciljem ostvarivanja najveće moguće kvalitete sustavnog pregleda. Kako bi se

to osiguralo izdane su i smjernice odnosno standardi provođenja i izvještavanja Cochraneovih sustavnih pregleda intervencije, MECIR standardi (engl. *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews*) (82).

Stroga i analitička metodologija, standardizirani pristup i transparentnost pridonosi manjoj pristranosti Cochraneovih sustavnih pregleda u odnosu na ne-Cochraneove sustavne preglede. Također, Cochraneovi sustavni pregledni su potpuniji u izvještavanju čemu doprinosi i činjenica da se objavljuju u elektroničkom mediju te nemaju ograničen broj riječi, za razliku od brojnih časopisa u kojima se objavljuju ne-Cochraneovi sustavni pregledi, koji imaju i tiskano izdanje koje ograničava veličinu pojedinog članka (83).

Udio Cochraneovih sustavnih pregleda u ukupnom broju sustavnih pregleda prema istraživanju provedenom 2014. godine je bio 15%, što je smanjenje udjela u odnosu na istraživanje iz 2004. kad je bio 20% (21,22).

## **1.5. Registar PROSPERO**

PROSPERO je međunarodni prospektivni registar sustavnih pregleda iz područja zdravstva i socijalne skrbi. Osnovan je u veljači 2011. godine i jedini je javno dostupni registar na internetu za prospektivnu registraciju sustavnih pregleda (66).

Osnovan je s ciljem pružanja sveobuhvatnog popisa sustavnih pregleda registriranih na početku izrade, kako bi se izbjeglo neplanirano dupliciranje. Cilj mu je i promicanje transparentnost u procesu izrade sustavnog pregleda te omogućavanje usporedbe metodologije sustavnog pregleda s metodologijom planiranom u protokolu, kako bi se na taj način smanjio rizik od pristranosti u sustavnom pregledu (84).

PROSPERO je razvio i održava ga Centar za sustavne preglede i diseminaciju (engl. *Centre for Reviews and Dissemination*, CRD) na Sveučilištu York u Engleskoj, a financira ga Nacionalni institut za istraživanja u zdravstvu (engl. *National Institute for Health Research*, NIHR) Velike Britanije (32).

PROSPERO registrira sve vrste sustavnih pregleda koji imaju ishod iz područja zdravstva u najširem smislu riječi, a od 2013. se u PROSPERO automatski dodaju i protokoli

Cochraneovih sustavnih pregleda nakon objave u CDSR (autori ih ne trebaju dodatno registrirati sami u PROSPERO). Registracija u PROSPERO-u je besplatna i omogućava objavljivanje i trajni zapis osnovnih informacija o sustavnom pregledu iz protokola sustavnog pregleda. Za uzvrat, autori su odgovorni za točnost informacija i obnavljanje statusa registracije u slučaju promjene. PROSPERO preporučuje registraciju sustavnog pregleda prije faze odabira istraživanja prema kriterijima uključenja, ali prihvaća registraciju sustavnih pregleda koji nisu napredovali dalje od faze prikupljanja podataka (32).

Registracija sustavnog pregleda u PROSPERO-u zahtjeva ispunjavanje 22 obavezna i 18 izbornih polja vezanih za planirani sustavni pregled; ta polja sadrže administrativne informacije i informacije o metodologiji planiranog sustavnog pregleda koje su usklađene s PRISMA smjernicama (85). Nakon podnošenja zahtjeva protokol provjeravaju i odobravaju za objavljivanje administratori PROSPERO-a. Provjerava se kvalificiranost na temelju kriterija uključenja PROSPERO-a i jasnoća sadržaja, dok se metodološka kvaliteta sadržaja ne procjenjuje. Proces registracije traje oko 60 minuta, a brzina objave ovisi o aktualnim resursima administratora registra (32).

Dopune PROSPERO registracije i izmjene statusa u slučaju promjene, objave sustavnog pregleda ili odustajanja od istraživanja, su moguće i sve naknadne promjene se bilježe kao nove verzije registracije protokola sustavnog pregleda (32). PROSPERO preporučuje obnavljanje statusa registracije u slučaju promjene te u svojim uputama autore obvezuje na to. Ipak, ne postoje daljnje aktivnosti od strane PROSPERO tima da bi se to osiguralo, stoga obnova statusa ovisi isključivo o motivaciji autora. Zato je stvarni status sustavnih pregleda koji su registrirani u registru PROSPERO nepoznat (86). Mnogi sustavni pregledi koji su registrirani se nikad ne dovrše jer ih autori napuste te za takve sustavne preglede danas postoji i naziv „zombi sustavni pregledi“. Za autore koji bi htjeli raditi sustavni pregled bi bilo važno znati informaciju o točnom statusu pojedinog sustavnog pregleda, kako bi mogli preuzeti neku temu, ako su je originalni autori napustili (86,87).

Iako nije nužno reprezentativan za sve ne-Cochraneove sustavne preglede, koji čine većinu objavljenih sustavnih pregleda, PROSPERO je jedini registar protokola sustavnih pregleda i bilježi kontinuirano povećanje broja registracija. Page i suradnici su u svom istraživanju iz 2018. godine (88) zabilježili deseterostruko povećanje broja registracija u PROSPERO-u, od 63 na mjesec u 2012. do 800 na mjesec u 2017. godini, te sada registar sadrži preko 30 000 registracija. Navedeno ukazuje da se svjesnost o postojanju PROSPERO registra povećava i

da se u skladu s tim sve više autora odlučuje na registraciju sustavnog pregleda, iako takva registracija još uvijek nije obavezna te postoji znatan udio sustavnih pregleda koji nisu registrirani (71). Postoje i istraživanja koja ukazuju na veću kvalitetu sustavnih pregleda koji su registrirani u PROSPERO-u u odnosu na one koji nisu registrirani (68).

## **1.6. Vrijeme potrebno za izradu sustavnog pregleda**

Učestalost objave i vrijeme potrebno za objavu Cochraneovih sustavnih pregleda nakon objave protokola su istražili Tricco i suradnici u svom istraživanju iz 2008. godine (89). Pronašli su da se 80,9% protokola objavilo kao cjeloviti sustavni pregled, a prosječno vrijeme za objavu je bilo 2,4 godine od objave protokola, dok je nekima trebalo i više od 8 godina. Istražili su i čimbenike povezane s vremenom od objave protokola do objave Cochraneovog sustavnog pregleda te pronali da je sa kraćim vremenom potrebnim za objavu bilo povezano obnavljanje sustavnog pregleda dok su s duljim vremenom potrebnim za objavu bile povezane promjene u protokolu. Ispitali su i razloge neobjavljivanja Cochraneovih sustavnih pregleda čiji su protokoli bili objavljeni u Cochraneovoj knjižnici, i kao najčešće razloge za neobjavljivanje autori su navodili nedostatak vremena, odbijanje sustavnog pregleda i nedefinirane operativne razloge (89).

Borah i suradnici su analizirali sustavne preglede koji su objavljeni nakon registracije u registru PROSPERO te pronali da je prosječno vrijeme potrebno za završavanje i objavu sustavnog pregleda nakon registracije u PROSPERO-u bilo 1,3 godine (90).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi udio protokola Cochraneovih i ne-Cochraneovih sustavnih pregleda koji se objave kao cjeloviti sustavni pregledi.
2. Utvrditi razloge za odustajanje autora koji su odustali od izrade sustavnih pregleda za koje su izradili i objavili protokol.
3. Utvrditi vrijeme potrebno za objavu sustavnog pregleda nakon objave ili registracije protokola.
4. Utvrditi čimbenike koji utječu na vrijeme potrebno za objavu sustavnog pregleda.

Sekundarni cilj:

- Utvrditi stvarni status PROSPERO registracija.



### **3. METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. Ustroj istraživanja i jedinice analize**

Doktorski rad se sastoji od dva istraživanja, od kojih svako ima dva dijela.

1. Prvo istraživanje analizira Cochraneove sustavne preglede i ima dva dijela:

- u prvom dijelu je provedeno primarno metodološko istraživanje u kojem su jedinice analize protokoli Cochraneovih sustavnih pregleda i Cochraneovi sustavni pregledi objavljeni temeljem tih protokola,
- u drugom dijelu je provedeno presječno istraživanje među dopisnim autorima i predstavnicima Cochraneovih uredničkih skupina protokola koji nisu objavljeni kao cjeloviti sustavni pregledi.

2. Drugo istraživanje analizira ne-Cochraneove sustavne preglede iz područja anesteziologije i boli čiji su protokoli registrirani u registru PROSPERO i ima dva dijela:

- u prvom dijelu je provedeno primarno metodološko istraživanje u kojem su jedinice analize protokoli ne-Cochraneovih sustavnih pregleda iz područja anesteziologije i boli registrirani u registru PROSPERO i sustavni pregledi objavljeni temeljem tih protokola,
- u drugom dijelu je provedeno presječno istraživanje među dopisnim autorima protokola koji nisu objavljeni kao cjeloviti sustavni pregledi.

#### **3.2. Prvo metodološko istraživanje: Cochraneovi sustavni pregledi**

U prvom istraživanju analizirani su protokoli Cochraneovih sustavnih pregleda objavljeni u 2010. godini i sustavni pregledi objavljeni temeljem njih do veljače 2018. Popis protokola objavljenih u 2010. godini i njihove jedinstvene identifikacijske brojeve smo dobili od

Wileya, izdavača Cochraneove knjižnice. Naime, tražilicom koja se nalazi na mrežnim stranicama Cochraneove knjižnice moguće je dobiti samo protokole koji još uvijek nisu objavljeni kao cjeloviti sustavni pregledi, dok pretraživanje objavljenih protokola nije moguće.

Nakon što smo dobili popis protokola od Wileya, kako bismo utvrdili je li protokol objavljen kao sustavni pregled unijeli smo jedinstveni identifikacijski broj u tražilicu Cochraneove knjižnice i odabrali funkciju „pretraži sve“. Pretraživanje je provedeno u veljači 2018., a temeljem rezultata koji su dobiveni pretraživanjem protokoli su podijeljeni u tri skupine prema statusu: 1. objavljen sustavni pregled; 2. nije objavljen sustavni pregled, ali je protokol aktivan; 3. protokol je povučen. Uz protokole smo analizirali i Cochraneove sustavne preglede koji su objavljeni temeljem njih. Protokoli i cjeloviti Cochraneovi sustavni pregledi su dostupni u Cochraneovoj bazi sustavnih pregleda.

Iz istraživanja su isključeni protokoli koji su objavljeni prije 2010., a čija je obnovljena verzija objavljena 2010., protokoli koji su objavljeni 2010. i kasnije ih je preuzela druga skupina autor te protokoli koji su podijeljeni i objavljeni kao više sustavnih pregleda. Ukoliko je i obnovljena verzija protokola objavljena u 2010. analizirali smo prvu verziju protokola, dok je druga isključena iz analize.

### **3.3. Drugo metodološko istraživanje: ne-Cochraneovi sustavni pregledi**

U drugom istraživanju su analizirani svi ne-Cochraneovi sustavni pregledi registrirani u registru PROSPERO, a kojima je bol jedan od ishoda. Pretražili smo PROSPERO koristeći riječ „bol“ 20. kolovoza 2018. te analizirali protokole sustavnih pregleda koji su registrirani od datuma osnutka registra PROSPERO do 19. svibnja 2017. Krajnji datum istraživanja je izabran na temelju ranije provedenog istraživanja u kojem je navedeno da je prosječno vrijeme za objavu sustavnog pregleda od datuma registracije u registru PROSPERO 1,3 godine (90). Stoga smo oduzeli toliko vremena od datuma pretraživanja, kako u analizi ne bismo imali prevelik broj protokola koji su još uvijek u izradi pa stoga nisu ni mogli biti objavljeni niti su mogli promijeniti status.

Nakon pretraživanja dva su autora napravila probir dobivenih protokola i isključila protokole kojima bol nije jedan od ishoda. Na temelju statusa u registru PROSPERO protokoli sustavnih pregleda su podijeljeni u četiri skupine: 1. sustavni pregled u tijeku; 2. sustavni pregled završen, ali nije objavljen; 3. sustavni pregled završen i objavljen; 4. rad na sustavnom pregledu je prekinut. Uz protokole smo analizirali i sustavne preglede koji su objavljeni temeljem njih.

Cjeloviti protokoli su dostupni u registru PROSPERO, dok smo sustavne preglede pronašli putem poveznica iz registra PROSPERO za sustavne preglede koji su označeni kao objavljeni, poveznica dobivenih od autora tijekom provođenja ankete ili pretraživanjem elektroničkih baza podataka: MEDLINE, EMBASE i Google Scholar. Elektroničke baze podataka su pretražene za sve protokole koji su označeni kao sustavni pregled u tijeku i sustavni pregled završen, ali nije objavljen, a čiji autori nisu odgovorili na anketu, odnosno nisu nam podijelili poveznicu na objavljeni rad. U pretraživanju su korištene ključne riječi iz naslova protokola, prezimena prvog i zadnjeg autora protokola i PROSPERO identifikacijski broj protokola.

Iz istraživanja su isključeni Cochraneovi sustavni pregledi, sustavni pregledi koji nisu objavljeni kao cjeloviti tekst u časopisu, sustavni pregledni napisani na jeziku koji nije engleski i protokoli sustavnih pregleda na temelju kojih je objavljeno više od jednog sustavnog pregleda.

Kako bismo ocijenili reprezentativnost našeg uzorka usporedili smo vrijeme potrebno za objavu s vremenom potrebnim za objavu sustavnih pregleda koji nisu iz područja anesteziologije i boli, a čiji su protokoli registrirani u PROSPERO-u. Uključeno je 10% od ukupnog broja objavljenih protokola iz našeg istraživanja. Pretražili smo PROSPERO od osnutka do 20. kolovoza 2018. koristeći ograničenja: samo završeni i objavljeni sustavni pregledi, uz isključenje Cochraneovih protokola i protokola sustavnih pregleda koji uključuju istraživanja na životinjama. Pretraživanjem smo dobili 3988 protokola sustavnih pregleda, od kojih smo koristeći generator nasumičnih brojeva odabrali 73 za daljnju analizu. Ni u jednom protokolu koji je uključen bol nije bila jedan od ishoda.

### 3.4. Prikupljeni podatci

Prikupljeni su sljedeći podatci iz Cochraneovih protokola i protokola registriranih u PROSPERO-u: jedinstveni identifikacijski broj, datum objave, postojanje dodatnih verzija protokola i njihov broj, broj i imena autora, država u kojoj je zaposlen autor, postojanje autora koji su zaposleni u više država i njihov primjer, istraživana populacija u protokolu, postojanje primarnog ishoda i broj primarnih ishoda, vrsta uključenih istraživanja (randomizirana, ne-randomizirana ili oboje), status uključenih istraživanja s obzirom na objavu (objavljena, neobjavljena istraživanja ili oboje), postojanje jezičnih ograničenja kod uključivanja istraživanja, broj pretraženih baza, planiraju li se pretražiti registri znanstvenih istraživanja (engl. *trial registries*) i siva literatura (engl. *grey literature*), planira li se provjera pristranosti u objavljanju (engl. *publication bias*) i procjena heterogenosti uključenih istraživanja, datum najnovije dopune protokola, postojanje financijske potpore i vrsta financiranja ukoliko postoji.

Iz pripadajućih sustavnih pregleda su prikupljeni sljedeći podatci: datum objave sustavnog pregleda (za datum objave smo upotrijebili prvi datum objave na internetu, ukoliko on nije bio dostupan upotrijebljen je datum objave u časopisu, a ukoliko bi bio naveden samo mjesec objave kao datum smo upotrijebili 15. navedenog mjeseca), datum obnovljene verzije sustavnog pregleda ukoliko je obnovljen, vrsta financiranja navedena u sustavnom pregledu, broj i imena autora, postojanje autora iz protokola ili registracije koji su izostavljeni u sustavnom pregledu, postojanje autora koji su dodani u sustavnom pregledu u odnosu na protokol ili registraciju, postojanje promjene u redoslijedu autora iako je broj autora isti.

Za oba istraživanja je drugi autor proveo nasumičnu provjeru 10% prikupljenih podataka kako bi se utvrdila njihova točnost. Neslaganja između dva autora su riješena konsenzusom.

Za analizu PROSPERO protokola koji nisu iz područja anesteziologije i boli prikupljeni su jedinstveni identifikacijski broj protokola, datum objave protokola i datum objave sustavnog pregleda.

### 3.5. Presječna istraživanja među autorima i Cochraneovim uredničkim skupinama

U drugom dijelu oba istraživanja je poslan upitnik, putem e-pošte:

- dopisnim autorima i Cochraneovim uredničkim skupinama Cochraneovih protokola koji su klasificirani kao: nije objavljen sustavni pregled, ali je protokol aktivan i protokol je povučen, te
- dopisnim autorima protokola sustavnih pregleda registriranih u registru PROSPERO koji su klasificirani kao: sustavni pregled u tijeku i sustavni pregled završen, ali nije objavljen.

E-adrese dopisnih autora Cochraneovih sustavnih pregleda su dostupne u CDSR-u, dok su e-adrese Cochraneovih uredničkih skupina dostupne na Cochraneovoj mrežnoj stranici. E-adrese dopisnih autora protokola registriranih u PROSPERO-u su dostupne u registru. Ukoliko e-adrese nisu bile važeće ili dopisni autor nije bio dostupan, važeće e-adrese dopisnih autora ili dodatnih autora smo pronašli pretraživanjem interneta.

Autori aktivnih Cochraneovih protokola i svi autori protokola registriranih u PROSPERO-u su upitani o trenutnom statusu istraživanja, odnosno u kojem su stadiju izrade sustavnog pregleda (Dodatak 1 i 2). Autori povučenih Cochraneovih protokola su upitani o razlozima povlačenja (Dodatak 1). E-poruka je sadržavala i kratki opis našeg istraživanja, a u slučaju drugog istraživanja i protokol cijelog istraživanja.

Ukoliko autori nisu odgovorili u razdoblju od dva tjedna poslan im je podsjetnik. Ukoliko autori Cochraneovih protokola nisu odgovorili na podsjetnik tijekom jednog tjedna upit o statusu i o razlozima povlačenja je poslan Cochraneovoj uredničkoj skupini. U slučajevima kada je više takvih protokola pripadalo jednoj uredničkoj skupini poslana je sumarna e-poruka za sve pripadajuće protokole (Dodatak 3).

S obzirom na nisku stopu odgovora autora Cochraneovih sustavnih pregleda, naknadno je provedena dodatna analiza te je upitnik o statusu protokola i razlozima povlačenja poslan Cochraneovim uredničkim skupinama i za protokole za koje smo dobili odgovor od autora. Uspoređena je podudarnost odgovora autora i Cochraneovih uredničkih skupini za iste protokole kao bi se procijenilo mogu li se odgovori te dvije skupine analizirati zajedno.

### 3.6. Statistička raščlamba

U statističkoj obradi podataka smo za opisivanje uzorka koristili apsolutne brojeve i postotke za nominalne podatke te medijane i raspone za ordinalne i intervalne podatke.

Za procjenu vremena od objave protokola do objave sustavnog pregleda smo koristili analizu preživljenja. Kaplan-Meierovom krivuljom preživljavanja smo prikazali vrijeme do objave sustavnih pregleda te uradili Coxov regresijski test kako bi procijenili utjecaj prediktivnih čimbenika na vrijeme do objave. Analiza je uzela u obzir cenzurirane podatke, tj. osipanje uzorka (povučeni protokoli) koji se dogodio prije objave. Protokoli koji nisu objavljeni ili povučeni su cenzurirani na datum pretraživanja.

Za analizu Cochranovih sustavnih pregleda je korišten model postupnog uklanjanja unazad (engl. *stepwise backward elimination*). Varijable za univarijantnu analizu smo odabrali na temelju pretpostavke o najpouzdanijim prediktorima. Sve varijable s p-vrijednošću manjom od 0,5 unesene su u preliminarni multivarijantni model te smo korištenjem modela postupnog uklanjanja unazad došli do konačnog multivarijantnog modela. Isto smo ponovili samo za metodološke čimbenike koji mogu utjecati na obujam posla i na koje se može utjecati prije provođenja sustavnog pregleda.

Za analizu ne-Cochranovih sustavnih pregleda je korišten model odabira unaprijed (engl. *forward selection*) koji uvođenjem kriterija statističke značajnosti od 5% u model uključuje samo varijable koje imaju statistički značajan utjecaj na vrijeme do objave sustavnog pregleda.

Učinak prediktora je opisan korištenjem omjera rizika (engl. *hazard ratio*, HR) s intervalima pouzdanosti od 95% (95% CI) i p-vrijednostima.

Deskriptivnu analizu smo proveli koristeći MedCalc (MedCalc Corp., Mariakerke, Belgija), a analizu preživljenja koristeći SPSS 24 (SPSS, Inc.; Chicago, IL, SAD).

### 3.7. Etička načela

Za provođenje oba istraživanja je pribavljeno odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu. Za provođenje istraživanja nije bilo izvan-institucionalnih izvora financiranja. Svi autori koji su sudjelovali u istraživanjima su naveli kako nemaju sukoba interesa vezanih uz istraživanje.

## **4. REZULTATI**

### **4.1. Analiza protokola Cochraneovih sustavnih pregleda i sustavnih pregleda objavljenih temeljem njih**

Analizirano je 665 protokola Cochraneovih sustavnih pregleda koji su objavljeni u 2010. godini. U CDSR-u nismo uspjeli pronaći 50 protokola te smo dodatno isključili 39 protokola: 27 jer je objavljeno prije 2010., 6 jer ih je preuzeo drugi tim autora nakon objave, 4 jer su objavljena kao obnovljene verzije i 2 jer su podijeljena u više sustavnih pregleda.

Analizirali smo preostalih 576 protokola od čega je 446 (77,4%) objavljeno kao sustavni pregled, dok 130 protokola (22,6%) još uvijek nije bilo objavljeno kao sustavni pregled u veljači 2018.

#### **4.1.1. Karakteristike protokola Cochraneovih sustavnih pregleda**

Karakteristike protokola Cochraneovih sustavnih pregleda su prikazane u Tablici 1. Većina protokola (95,8%) je opisala sustavne preglede o intervencijama. Više od jedne verzije je imalo 14 (2,4%) protokola. Medijan broja autora po protokolu je bio 4, a oko polovine autora je bilo zaposleno u ustanovama iz četiri države: Velika Britanija, Australija, Kina i SAD.

Autori 42,7% protokola su planirali uključiti svu populaciju, bez dobnog ograničenja, dok je 30,8% planiralo uključiti samo odraslu i stariju populaciju. Više od polovice je planiralo uključiti samo randomizirana kontrolirana istraživanja (55,4%) te su većinom planirali uključiti objavljena i neobjavljena istraživanja (70,8%), bez jezičnog ograničenja (81,3%).

Gotovo u svim protokolima je bio naveden primarni ishod (95,5%), uz medijan od 2 primarna ishoda po protokolu. Medijan broja pretraženih baza podataka je bio 5; većina je planirala pretražiti registre znanstvenih istraživanja (58,7%) i sivu literaturu (68,2%). Gotovo u svim protokolima je planirana procjena heterogenosti istraživanja (98,4%) i procjena pristranosti u objavljivanju (87,2%).

U većini protokola je navedeno da će istraživanje biti financirano (64,2%), od čega je polovica navela financiranje od neprofitnih organizacija, 20,8% od vladinih organizacija dok su ostali naveli miješano financiranje.

**Tablica 1. Karakteristike protokola Cochraneovih sustavnih pregleda (N=576)**

| <b>Karakteristika</b>                                      | <b>Rezultat</b> |
|--|-----------------|
| <b>Tip sustavnog pregleda, n (%)</b>                       |                 |
| Intervencija   | 552 (95,8)      |
| Točnost dijagnostičkog testa                               | 16 (2,8)        |
| Sustavni pregled sustavnih pregleda                        | 6 (1)           |
| Metodologija   | 2 (0,4)         |
| <b>Više od jednog objavljenog protokola, n (%)</b>         |                 |
| Ne   | 562 (97,6)      |
| Da   | 14 (2,4)        |
| <b>Broja autora, medijan (raspon)</b>                      | 4 (2 do 15)     |
| <b>Država u kojoj je zaposlen autor, n (%)</b>             | <b>N=859</b>    |
| Velika Britanija   | 229 (26,7)      |
| Australija   | 92 (10,7)       |
| Kina   | 77 (9)          |
| SAD  | 61 (7,1)        |
| Kanada   | 56 (6,5)        |
| Nizozemska   | 37 (4,3)        |
| Ostale   | 307 (35,7)      |
| <b>Autori zaposleni u ustanovama iz više država, n (%)</b> |                 |
| Ne   | 572 (99,3)      |



|  |            |
|--|------------|
| Da   | 4 (0,7)    |
| <b>Uključena populacija, n (%)</b>                                   |            |
| Svi  | 246 (42,7) |
| Odrasli i stariji ( $\geq 18$ godina)                                | 177 (30,8) |
| Žene   | 65 (11,3)  |
| Adolescenti i odrasli ( $\geq 12$ godina)                            | 24 (4,1)   |
| Djeca ( $< 18$ godina)   | 54 (9,4)   |
| Muškarci   | 4 (0,7)    |
| Novorođenčad i žene  | 3 (0,5)    |
| Istraživanja nisu uključivala ljude                                  | 3 (0,5)    |
| <b>Vrsta uključenih istraživanja, n (%)</b>                          |            |
| Randomizirana  | 319 (55,4) |
| Randomizirana i kvazi-randomizirana                                  | 145 (25,2) |
| Randomizirana i ne-randomizirana                                     | 90 (15,6)  |
| Ne-randomizirana   | 16 (2,8)   |
| Sustavni pregledi  | 6 (1)      |
| <b>Status uključenih istraživanja s obzirom na objavu, n (%)</b>     |            |
| Objavljena i neobjavljena  | 408 (70,8) |
| Nije navedeno  | 144 (25)   |
| Samo objavljena  | 23 (4)     |
| Samo neobjavljena  | 1 (0,2)    |
| <b>Ograničenje s obzirom na jezik uključenih istraživanja, n (%)</b> |            |
| Nema ograničenja   | 468 (81,3) |
| Nije navedeno  | 102 (17,7) |
| Samo engleski  | 6 (1)      |

|   |              |
|---|--------------|
| <b>Primarni ishod naveden, n (%)</b>                          |              |
| Da  | 550 (95,5)   |
| Ne  | 10 (1,7)     |
| Istraživanja koja nemaju primarne ishode                      | 16 (2,8)     |
| <b>Broj primarnih ishoda, medijan (raspon)</b>                | 2 (1 do 10)  |
| <b>Broj pretraženih baza podataka, medijan (raspon)</b>       | 5 (1 do 33)  |
| <b>Pretraženi registri znanstvenih istraživanja, n (%)</b>    |              |
| Da  | 338 (58,7)   |
| Ne  | 238 (41,3)   |
| <b>Pretražena siva literatura, n (%)</b>                      |              |
| Da  | 393 (68,2)   |
| Ne  | 183 (31,8)   |
| <b>Planirana procjena heterogenosti istraživanja, n (%)</b>   |              |
| Da  | 567 (98,4)   |
| Ne  | 9 (1,6)      |
| <b>Planirana procjena pristranosti u objavljivanju, n (%)</b> |              |
| Da  | 502 (87,2)   |
| Ne  | 74 (12,8)    |
| <b>Financiranje istraživanja, n (%)</b>                       |              |
| Da  | 370 (64,2)   |
| Ne  | 206 (35,8)   |
| <b>Izvor financiranja, n (%)</b>                              | <b>N=370</b> |
| Neprofitna organizacija                                       | 188 (50,8)   |
| Vladina i neprofitna organizacija                             | 105 (28,4)   |
| Vladina organizacija  | 77 (20,8)    |

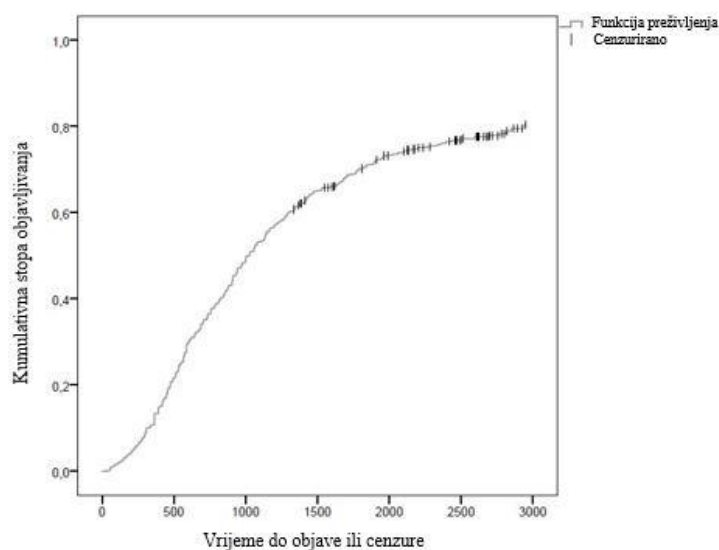
#### 4.1.2. Analiza vremena potrebnog za objavu sustavnog pregleda nakon objave protokola i čimbenika koji su povezani s tim vremenom

U promatranom razdoblju, 446 (77,4%) protokola Cochraneovih sustavnih pregleda je objavljeno, a 130 (22,6%) je povučeno ili još nije objavljeno do 15. veljače 2018., datuma koji je uzet kao krajnji. Medijan vremena od objave protokola do objave sustavnog pregleda je bio 2,78 godina (raspon 0,96 do 8,05; 95% CI 2,55 do 3,04). Na Slici 1 je prikazana kumulativna stopa objavljivanja. Slika 1 pokazuje da je nakon približno 2000 dana malo vjerojatno da će doći do dodatne objave.

Provedena je univarijantna analiza 17 čimbenika koji su povezani s vremenom potrebnim za objavu (Tablica 2). Od njih, 14 je uključeno u preliminarni model multivarijantne analize. U Tablici 3 je prikazan rezultat finalne multivarijantne analize. Obnavljanje sustavnog pregleda (HR 0,251; 95% CI 0,201 do 0,315) i dodavanje novih autora u sustavni pregled u odnosu na protokol (HR 0,705; 95% CI 0,581 do 0,855) su pokazali najjaču povezanost s kraćim vremenom potrebnim za objavu.

U analizi koju smo proveli samo s metodološkim čimbenicima tri su čimbenika ostala u završnom modelu (Tablica 4). Najjaču povezanost s kraćim vremenom potrebnim za objavu sustavnog pregleda je pokazalo uključivanje samo objavljenih istraživanja (HR 0,595; 95% CI 0,378 do 0,936).

**Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja kumulativne stope objavljivanja**



**Tablica 2. Univarijantna analiza čimbenika koji predviđaju vrijeme do objave**

| Čimbenik (n)  | HR    | HR niži<br>95% CI | HR viši<br>95% CI | p-vrijednost |
|---|-------|-------------------|-------------------|--------------|
| <b>Dva objavljena protokola</b><br>Da (14) prema ne (562)   | 1,420 | 0,758             | 2,658             | 0,273        |
| <b>Više od četiri autora</b><br>Da (293) prema ne (283)   | 1,131 | 0,939             | 1,363             | 0,194        |
| <b>Autori zaposleni u ustanovama iz više država</b><br>Da (4) prema ne (572)                            | 4,934 | 0,693             | 35,115            | 0,111        |
| <b>Uključena populacija</b><br>Odrasli i stariji ( $\geq 18$ ) (177) prema ostalima (399)               | 0,809 | 0,652             | 1,004             | 0,054        |
| <b>Definiran primarni ishod</b><br>Da (550) prema ne (10)   | 1,110 | 0,552             | 2,235             | 0,769        |
| <b>Više od jednog primarnog ishoda</b><br>Da (171) prema ne (389)                                       | 1,083 | 0,886             | 1,325             | 0,437        |
| <b>Vrsta uključenih istraživanja</b><br>Samo randomizirana istraživanja (319) prema ostalima (257)      | 0,856 | 0,671             | 1,092             | 0,212        |
| <b>Status istraživanja s obzirom na objavu</b><br>Objavljena (23) prema objavljena i neobjavljena (408) | 0,567 | 0,366             | 0,880             | 0,011        |
| <b>Ograničenje s obzirom na jezik</b><br>Samo engleski (6) prema ostalima (570)                         | 0,533 | 0,220             | 1,288             | 0,162        |
| <b>Pretražene više od tri baze podataka</b><br>Da (471) prema ne (105)                                  | 0,989 | 0,774             | 1,263             | 0,927        |

|  |       |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|-------|
| <b>Pretraženi registri znanstvenih istraživanja</b><br>Da (338) prema ne (238)                   | 1,102 | 0,913 | 1,330 | 0,310 |
| <b>Pretražena siva literatura</b><br>Da (393) prema ne (183)                                     | 1,062 | 0,871 | 1,294 | 0,555 |
| <b>Financiranje istraživanja</b><br>Da (370) prema ne (206)                                      | 1,067 | 0,880 | 1,293 | 0,510 |
| <b>Tip sustavnog pregleda</b><br>Sustavni pregled sustavnih pregleda (6) prema<br>ostalima (570) | 0,648 | 0,268 | 1,565 | 0,335 |
| <b>Tip sustavnog pregleda</b><br>Točnost dijagnostičkog testa (16) prema ostalima<br>(560)       | 2,199 | 1,136 | 4,258 | 0,019 |
| <b>Sustavni pregled je obnovljen</b><br>Da (125) prema ne (321)                                  | 0,395 | 0,317 | 0,493 | 0,000 |
| <b>Autori dodani u sustavni pregled u odnosu na<br/>protokol</b><br>Da (179) prema ne (267)      | 2,574 | 2,102 | 3,151 | 0,000 |

**Tablica 3. Multivarijantna analiza čimbenika koji predviđaju vrijeme do objave**

| Čimbenik (n)  | HR    | HR niži<br>95% CI | HR viši<br>95% CI | p-vrijednost |
|---|-------|-------------------|-------------------|--------------|
| <b>Status istraživanja s obzirom na objavu</b><br>Objavljena (23) prema objavljena i neobjavljena (408) | 0,753 | 0,474             | 1,195             | 0,229        |
| <b>Ograničenje s obzirom na jezik</b><br>Samo engleski (6) prema ostalima (570)                         | 0,627 | 0,249             | 1,578             | 0,321        |
| <b>Dva objavljena protokola</b><br>Da (14) prema ne (562)   | 1,437 | 0,764             | 2,703             | 0,260        |
| <b>Više od četiri autora</b><br>Da (293) prema ne (283)   | 1,094 | 0,907             | 1,319             | 0,350        |
| <b>Autori zaposleni u ustanovama iz više država</b><br>Da (4) prema ne (572)                            | 5,059 | 0,710             | 36,036            | 0,106        |
| <b>Uključena populacija</b><br>Odrasli i stariji ( $\geq 18$ ) (177) prema ostalima (399)               | 0,894 | 0,719             | 1,111             | 0,310        |
| <b>Tip sustavnog pregleda</b><br>Točnost dijagnostičkog testa (16) prema ostalima (560)                 | 1,817 | 0,934             | 3,535             | 0,079        |
| <b>Sustavni pregled je obnovljen</b><br>Da (125) prema ne (321)   | 0,251 | 0,201             | 0,315             | 0,000        |
| <b>Autori dodani u sustavni pregled u odnosu na protokol</b><br>Da (179) prema ne (267)                 | 0,705 | 0,581             | 0,855             | 0,000        |

**Tablica 4. Multivarijantna analiza čimbenika koji predviđaju vrijeme do objave uključujući samo metodološke čimbenike**

| <b>Čimbenik (n)</b>  | <b>HR</b> | <b>HR niži<br/>95% CI</b> | <b>HR viši<br/>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</b> |
|--|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Vrsta uključenih istraživanja</b><br>Samo randomizirana istraživanja (319) prema<br>ostalima (257)      | 0,854     | 0,668                     | 1,091                     | 0,207               |
| <b>Status istraživanja s obzirom na objavu</b><br>Objavljena (23) prema objavljena i neobjavljena<br>(408) | 0,595     | 0,378                     | 0,936                     | 0,025               |
| <b>Pretraženi registri znanstvenih istraživanja</b><br>Da (338) prema ne (238)                             | 1,070     | 0,881                     | 1,301                     | 0,493               |

### **4.1.3. Anketa među dopisnim autorima i Cochraneovim uredničkim skupinama protokola koji nisu objavljeni**

Od 130 Cochraneovih protokola koji nisu obavljani kao sustavni pregledi 37 je bilo povučeno (28,5%) iz Cochraneove baze sustavnih pregleda, a 93 (71,5%) još uvijek aktivno. Kontaktirali smo autore svih protokola i primili odgovor od 51 autora (stopa odgovora 39,2 %) te smo za preostalih 79 protokola kontaktirali Cochraneove uredničke skupine i primili 56 odgovora (stopa odgovora 70,9%).

Odgovore autora i Cochraneovih uredničkih skupina za isti protokol smo primili u 14 slučajeva, od čega se odgovor za 12 protokola (85,7%) podudarao, odnosno pripadao je istoj kategoriji. Stoga smo odgovore autora i Cochraneovih uredničkih skupina odlučili prikazati zajedno pri čemu je u analizi upotrijebljen odgovor koji smo za isti protokol dobili od autora. Ukupno smo analizirali odgovore autora i Cochraneovih uredničkih skupina za 107 (82,3%) protokola (Tablica 5).

Od svih protokola koji su klasificirani kao aktivni, a za koje smo dobili odgovor (70/93, 75,3%), manje od polovine (41,4%) je još uvijek bilo u različitim fazama izrade sustavnog pregleda pri čemu je najčešće sustavni pregled završen i predan u Cochrane na recenziju. Za 41,4% (29/70) protokola autori i Cochraneove uredničke skupine su odgovorili da je prekinut rad na sustavnom pregledu iako je on još uvijek označen kao aktivan. Najčešći razlog za prekidanje rada na sustavnom pregledu je bio nedostatak vremena. U nekoliko slučajeva Cochrane je odbio završeni sustavni pregled i autori su ga objavili u drugom časopisu.

Dobili smo odgovor autora i Cochraneovih uredničkih skupina za svih 37 povučenih protokola o razlozima povlačenja. Najčešći razlozi za povlačenje protokola su bili nedostatak napretka od strane autora (27,1%), protokol je zastario i ne zadovoljava trenutne metodološke standarde Cochranea (24,3%) i nedostatak vremena autora da završe sustavni pregled (24,3%).



**Tablica 5. Status aktivnih i razlozi za povlačenje povučenih Cochraneovih protokola na temelju informacija dobivenih od autora i Cochraneovih uredničkih skupina**

| <b>Status</b>   | <b>n/N (%)</b>      |
|---|---------------------|
| <b>Aktivni protokoli (N=70)</b>   |                     |
| <b>Sustavni pregled je u tijeku, u različitim fazama izrade</b>                         | <b>29/70 (41,4)</b> |
| Pretraživanje literature  | 4/29 (13,8)         |
| Prikupljanje podataka   | 1/29 (3,4)          |
| Procjena kvalitete uključenih istraživanja  | 1/29 (3,4)          |
| Sinteza rezultata   | 4/29 (13,8)         |
| Pisanje prve verzije sustavnog pregleda   | 5/29 (17,3)         |
| Sustavni pregled je završen i predan Cochraneu  | 10/29 (34,5)        |
| Sustavni pregled je prihvaćen i u procesu objave  | 4/29 (13,8)         |
| <b>Autori su prekinuli rad na sustavnom pregledu</b>                                    | <b>29/70 (41,4)</b> |
| Nedostatak vremena za rad na sustavnom pregledu   | 6/29 (20,7)         |
| Tema sustavnog pregleda je zastarjela   | 4/29 (13,8)         |
| Promjena radnog mjesta autora   | 2/29 (6,9)          |
| Nedostatna financijska potpora  | 1/29 (3,4)          |
| Nespecifični “operativni problemi”  | 1/29 (3,4)          |
| Autor ili urednička skupina nisu naveli razlog  | 15/29 (51,8)        |
| <b>Autori nisu napredovali s izradom sustavnog pregleda i priprema se novi protokol</b> | <b>7/70 (10)</b>    |
| <b>Urednička skupina ne zna koji je status sustavnog pregleda</b>                       | <b>3/70 (4,3)</b>   |
| <b>Sustavni pregled je odbijen od Cochranea i objavljen u drugom časopisu</b>           | <b>2/70 (2,9)</b>   |
| <b>Povučeni protokoli (N=37)</b>  |                     |

| <b>Razlozi za povlačenje</b>  | <b>37/37 (100)</b> |
|---|--------------------|
| Nedostatno napredovanja autora na izradi sustavnog pregleda                             | 10/37 (27,1)       |
| Protokol je zastario i ne zadovoljava trenutne standarde Cochranea                      | 9/37 (24,3)        |
| Nedostatak vremena za rad na sustavnom pregledu   | 9/37 (24,3)        |
| Nedostatak interesa za završavanje sustavnog pregleda nakon što je odbijen od Cochranea | 3/37 (8,1)         |
| Nespecifični “operativni problemi”  | 2/37 (5,4)         |
| Metodološki problemi koje nije bilo moguće premostiti                                   | 1/37 (2,7)         |
| Višestruki razlozi  | 3/37 (8,1)         |

## **4.2. Analiza protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda registriranih u registru PROSPERO i sustavnih pregleda objavljenih temeljem njih**

Pretraživanjem registra PROSPERO smo pronašli 3115 protokola. Nakon provedenog probira pronašli smo 1408 protokola koji zadovoljavaju kriterije uključenja u naše istraživanje. Njihovi statusi su bili: sustavni pregled u tijeku 1074 (76,3%); sustavni pregled završen, ali nije objavljen 130 (9,2%); sustavni pregled završen i objavljen 195 (13,9%) i rad na sustavnom pregledu je prekinut 9 (0,6%).

Provođenjem ankete među autorima identificirali smo dodatnih 396 sustavnih pregleda koji su objavljeni, a pretraživanjem baza podataka još 169 objavljenih sustavnih pregleda među 1204 protokola koja su bila označena kao sustavni pregled u tijeku i sustavni pregled završen, ali nije objavljen.

Nakon uvida u cjelovite tekstove sustavnih pregleda isključili smo 54 protokola s pripadajućim sustavnim pregledima: 18 jer su objavljeni kao sažetci na kongresima, 12 jer su objavljeni na jeziku koji nije engleski, 11 jer su podijeljeni u dva ili više sustavnih pregleda, 6 jer su objavljeni kao vladini dokumenti, 5 jer su objavljeni kao disertacije i publikacije pri fakultetu, 1 jer je objavljen kao Cochraneov sustavni pregled i 1 kao poglavlje knjige.

U konačnici smo analizirali 1354 protokola, od kojih je 712 (52,6%) objavljeno kao cjeloviti sustavni pregled.

### **4.2.1. Karakteristike protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda**

U Tablici 6 su prikazane karakteristike protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda i podjela tih karakteristika s obzirom na objavu sustavnog pregleda. Više od jedne verzije je imalo 40,2% svih PROSPERO protokola te nešto više onih koji su objavljeni kao cjeloviti sustavni pregledi u odnosu na neobjavljene (52% prema 27,1%), uz medijan od 2 verzije po protokolu.

Medijan broja autora po protokolu je bio 4 i oko 2/3 autora je bilo zaposleno u ustanovama iz Velike Britanije, Australije, Kine, SAD-a, Kanade i Brazila. Veća je učestalost autora koji su

zaposleni u ustanovama iz Kine među protokolima koji nisu objavljeni kao sustavni pregledi u odnosu na objavljene (13,9% prema 6,9%).

Polovica autora je planirala uključiti samo randomizirana istraživanja (49,8%) te većina (73%) u svom protokolu nije navela status uključenih istraživanja s obzirom na objavu. Većina autora je planirala uključiti istraživanja bez jezičnih ograničenja (40,8%), dok je 26,3% planiralo uključiti samo istraživanja na engleskom jeziku.

Medijan broja prijavljenih primarnih ishoda je bio 2, a medijan broja pretraženih baza podataka 5 po protokolu. U tri četvrtine svih protokola nije planiralo pretraživanje registara znanstvenih istraživanja (76%) niti sive literature (77,7). U 82% protokola nije planirana procjena pristranosti u objavljivanju, a 56,3% nije planiralo procjenu heterogenosti istraživanja.

Financiranje istraživanja je prijavilo 43,2%; oko polovice njih (49,6%) su prijavili financiranje od neprofitnih organizacija, a 33% od vladinih organizacija. Među protokolima koji su objavljeni kao sustavni pregledi veći je udio onih koji su prijavili financiranje (48% prema 37,9%), a učestalije su navodili vladine organizacije kao izvor financiranja od protokola koji nisu objavljeni (36,3% prema 28,4%).

**Tablica 6. Karakteristike protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda registriranih u registru PROSPERO i prikaz karakteristika protokola s obzirom na objavu sustavnog pregleda**

| <b>Karakteristika</b>                                      | <b>Svi protokoli<br/>N=1354</b> | <b>Protokoli koji su objavljeni<br/>N=712</b> | <b>Protokoli koji nisu objavljeni<br/>N=642</b> |
|--|---------------------------------|---|---|
| <b>Više od jedne verzije protokola, n (%)</b>              |                                 |   |   |
| Ne   | 810 (59,8)                      | 342 (48)                                      | 468 (72,9)                                      |
| Da   | 544 (40,2)                      | 370 (52)                                      | 174 (27,1)                                      |
| <b>Broj verzija protokola, medijan (raspon)</b>            | 2 (2 do 36)                     | 2 (2 do 11)                                   | 2 (2 do 36)                                     |
| <b>Broj autora, medijan (raspon)</b>                       | 4 (1 to 21)                     | 4 (1 do 21)                                   | 4 (1 do 20)                                     |
| <b>Država u kojoj je zaposlen autor, n (%)</b>             | <b>N=1625</b>                   | <b>N=882</b>                                  | <b>N=743</b>                                    |
| Velika Britanija   | 246 (15,1)                      | 140 (15,9)                                    | 106 (14,3)                                      |
| Australija   | 181 (11,1)                      | 93 (10,5)                                     | 88 (11,8)                                       |
| Kina   | 164 (10,1)                      | 61 (6,9)                                      | 103 (13,9)                                      |
| SAD  | 153 (9,4)                       | 89 (10,1)                                     | 64 (8,6)  |
| Kanada   | 149 (9,2)                       | 94 (10,7)                                     | 55 (7,4)  |
| Brazil   | 140 (8,6)                       | 66 (7,5)                                      | 74 (9,9)  |
| Nizozemska   | 64 (4)                          | 39 (4,4)                                      | 25 (3,4)  |
| Ostale (50 država)   | 528 (32,5)                      | 300 (34)                                      | 228 (30,7)                                      |
| <b>Autori zaposleni u ustanovama iz više država, n (%)</b> |                                 |   |   |

|  |             |            |            |
|--|-------------|------------|------------|
| Ne   | 1338 (98,8) | 704 (98,9) | 634 (98,8) |
| Da   | 16 (1,2)    | 8 (1,1)    | 8 (1,2)    |
| <b>Uključena populacija, n (%)</b>                               |             |            |            |
| Odrasli i stariji ( $\geq 18$ godina)                            | 600 (44,3)  | 305 (42,8) | 295 (46)   |
| Svi  | 579 (42,8)  | 318 (44,7) | 261 (40,6) |
| Žene   | 71 (5,2)    | 35 (4,9)   | 36 (5,6)   |
| Djeca (<18 godina)   | 60 (4,4)    | 33 (4,6)   | 27 (4,2)   |
| Adolescenti i odrasli ( $\geq 12$ godina)                        | 37 (2,7)    | 17 (2,4)   | 20 (3,1)   |
| Muškarci   | 6 (0,5)     | 3 (0,4)    | 3 (0,5)    |
| Nije navedeno  | 1 (0,1)     | 1 (0,2)    |            |
| <b>Vrsta uključenih istraživanja, n (%)</b>                      |             |            |            |
| Randomizirana  | 674 (49,8)  | 343 (48,2) | 331 (51,6) |
| Randomizirana i ne-randomizirana                                 | 613 (45,2)  | 336 (47,2) | 277 (43,1) |
| Ne-randomizirana   | 31 (2,3)    | 16 (2,2)   | 15 (2,3)   |
| Sustavni pregledi  | 27 (2)      | 10 (1,4)   | 17 (2,6)   |
| Sustavni pregledi i randomizirana                                | 8 (0,6)     | 7 (1)      | 1 (0,2)    |
| Nije navedeno  | 1 (0,1)     | 0          | 1 (0,2)    |
| <b>Status uključenih istraživanja s obzirom na objavu, n (%)</b> |             |            |            |
| Nije navedeno  | 989 (73)    | 519 (72,9) | 470 (73,2) |
| Objavljena i neobjavljena  | 237 (17,5)  | 119 (16,7) | 118 (18,4) |
| Samo objavljena  | 128 (9,5)   | 74 (10,4)  | 54 (8,4)   |

|  |             |             |             |
|--|-------------|-------------|-------------|
| <b>Ograničenje s obzirom na jezik uključenih istraživanja, n (%)</b> |             |             |             |
| Nema ograničenja   | 553 (40,8)  | 282 (39,6)  | 271 (42,2)  |
| Samo engleski  | 356 (26,3)  | 193 (27,1)  | 163 (25,4)  |
| Engleski i još jedan jezik   | 72 (5,3)    | 38 (5,4)    | 34 (5,3)    |
| Engleski i $\geq 2$ dodatna jezika                                   | 67 (5)      | 42 (5,9)    | 25 (3,9)    |
| Samo japanski  | 3 (0,2)     | 3 (0,4)     |             |
| Nije navedeno  | 303 (22,4)  | 154 (21,6)  | 149 (23,2)  |
| <b>Broj primarnih ishoda, medijan (raspon)</b>                       | 2 (1 do 26) | 2 (1 do 22) | 2 (1 do 26) |
| <b>Broj pretraženih baza podataka, medijan (raspon)</b>              | 5 (0 do 19) | 5 (0 to 19) | 5 (0 do 19) |
| <b>Pretraženi registri znanstvenih istraživanja, n (%)</b>           |             |             |             |
| Ne   | 1029 (76)   | 549 (77,1)  | 480 (74,8)  |
| Da   | 325 (24)    | 163 (22,9)  | 162 (25,2)  |
| <b>Pretražena siva literatura, n (%)</b>                             |             |             |             |
| Ne   | 1052 (77,7) | 564 (79,2)  | 488 (76)    |
| Da   | 302 (22,3)  | 148 (20,8)  | 154 (24)    |
| <b>Planirana procjena pristranosti u objavljivanju, n (%)</b>        |             |             |             |
| Ne   | 1110 (82)   | 578 (81,2)  | 532 (82,9)  |
| Da   | 244 (18)    | 134 (18,8)  | 110 (17,1)  |

|   |              |              |              |
|---|--------------|--------------|--------------|
| <b>Planirana procjena heterogenosti istraživanja, n (%)</b> |              |              |              |
| Ne  | 762 (56,3)   | 377 (52,9)   | 385 (60)     |
| Da  | 592 (43,7)   | 335 (47,1)   | 257 (40)     |
| <b>Financiranje istraživanja, n (%)</b>                     |              |              |              |
| Istraživanje nije financirano                               | 763 (56,4)   | 368 (51,7)   | 395 (61,5)   |
| Istraživanje je financirano                                 | 585 (43,2)   | 342 (48)     | 243 (37,9)   |
| Nema podataka o financiranju                                | 6 (0,4)      | 2 (0,3)      | 4 (0,6)      |
| <b>Izvor financiranja, n (%)</b>                            | <b>N=585</b> | <b>N=342</b> | <b>N=243</b> |
| Neprofitna organizacija                                     | 290 (49,6)   | 159 (46,5)   | 131 (53,9)   |
| Vladina organizacija  | 193 (33)     | 124 (36,3)   | 69 (28,4)    |
| Više izvora financiranja                                    | 58 (9,9)     | 38 (11,1)    | 20 (8,2)     |
| Autori se sami financiraju                                  | 29 (4,9)     | 12 (3,5)     | 17 (7)       |
| Profitne organizacije i drugi privatni donatori             | 15 (2,6)     | 9 (2,6)      | 6 (2,5)      |



#### **4.2.2. Analiza vremena potrebnog za objavu sustavnog pregleda nakon objave protokola i čimbenika koji su povezani s tim vremenom**

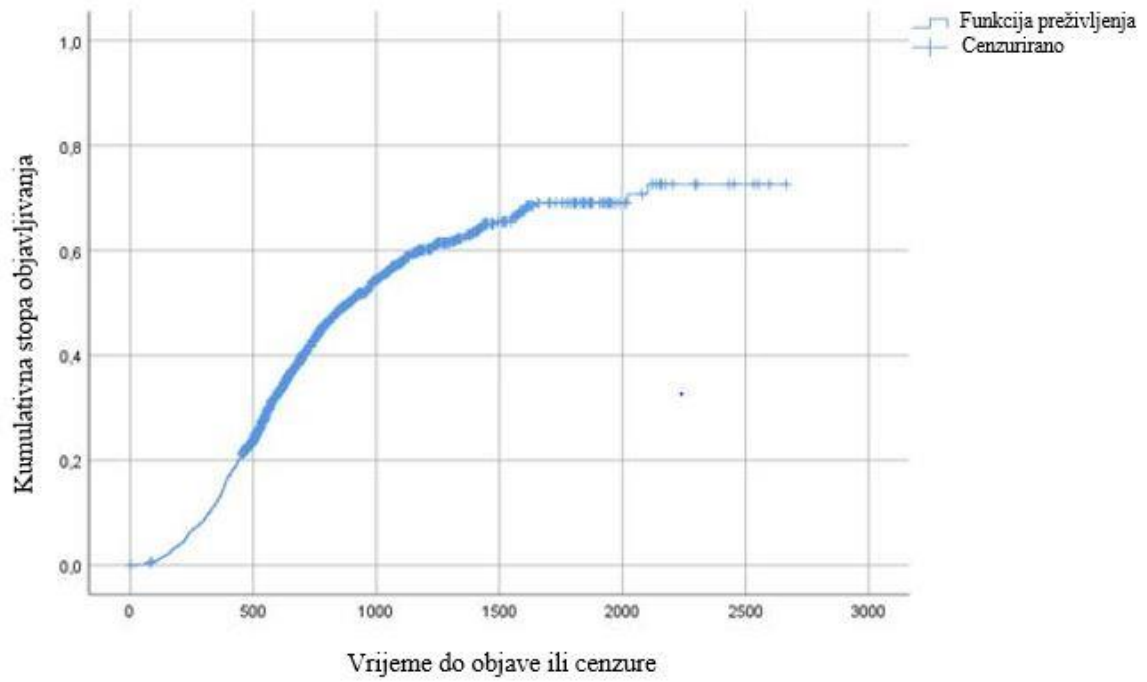
Od ukupno analiziranih 1354 protokola, njih 712 (52,6%) je objavljeno kao cjeloviti sustavni pregled, a 642 (47,4%) je povučeno ili još nije objavljeno do 20. kolovoza 2018., datuma koji je uzet kao krajnji. Prosječno vrijeme od objave protokola do objave sustavnog pregleda je bilo 1,58 godina (raspon 0,06 do 5,76; 95% CI 1,51 do 1,64). Prosječno vrijeme od objave protokola do objave sustavnog pregleda uzorka protokola koji nisu iz područja anesteziologije i boli je bilo 1,55 godina.

Na Slici 2 je prikazana kumulativna stopa objavljivanja. Protokom vremena se smanjuje vjerojatnost objave sustavnog pregleda te je nakon 1330 dana malo vjerojatno da će doći do objave.

Provedena je analiza 12 čimbenika koji su povezani s vremenom potrebnim za objavu. U Tablici 7 su prikazani čimbenici kod kojih je utvrđen utjecaj na vrijeme potrebno za objavu, dok su u Tablici 8 prikazani čimbenici koji su ispušteni iz modela, odnosno kod kojih nije utvrđen statistički značajan utjecaj na vrijeme do objave sustavnog pregleda.

Najjaču povezanost s kraćim vremenom potrebnim za objavu su pokazali planiranje procjene heterogenosti istraživanja uključenih u sustavni pregled (HR 0,808; 95% CI 0,694 do 0,940) i financiranje sustavnog pregleda (HR 0,836; 95% CI 0,721 do 0,971) dok je pretraživanje sive literature povezano s dužim vremenom potrebnim za objavu (HR 1,229; 95% CI 1,019 do 1,481).

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja kumulativne stope objavljivanja



**Tablica 7. Multivarijantna analiza čimbenika koji predviđaju vrijeme do objave**

| <b>Čimbenik (n)</b>   | <b>HR</b> | <b>HR niži<br/>95% CI</b> | <b>HR viši<br/>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</b> |
|---|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Pretražena siva literatura</b><br>Da (302) prema ne (1052)                   | 1,229     | 1,019                     | 1,481                     | 0,031               |
| <b>Planirana procjena heterogenosti istraživanja</b><br>Da (592) prema ne (762) | 0,808     | 0,694                     | 0,940                     | 0,006               |
| <b>Financiranje istraživanja</b><br>Da (585) prema ne (769)                     | 0,836     | 0,721                     | 0,971                     | 0,019               |

**Tablica 8. Čimbenici kod kojih nije utvrđen statistički značajan utjecaj na vrijeme do objave**

| <b>Čimbenik (n)</b>  | <b>HR</b> | <b>p-vrijednost</b> |
|--|-----------|---------------------|
| <b>Više od četiri autora</b><br>Da (850) prema ne (504)  | 0,368     | 0,544               |
| <b>Uključena populacija</b><br>Odrasli i stariji ( $\geq 18$ ) (600) prema ostalima (754)                | 0,033     | 0,856               |
| <b>Više od jednog primarnog ishoda</b><br>Da (877) prema ne (477)  | 1,033     | 0,309               |
| <b>Vrsta uključenih istraživanja</b><br>Samo randomizirana istraživanja (674) prema ostalima (680)       | 1,623     | 0,203               |
| <b>Status istraživanja s obzirom na objavu</b><br>Objavljena (128) prema objavljena i neobjavljena (237) | 0,019     | 0,891               |
| <b>Ograničenje s obzirom na jezik</b><br>Nema ograničenja (553) prema ostalima (498)                     | 3,351     | 0,067               |
| <b>Pretražene više od tri baze podataka</b><br>Da (1092) prema ne (262)                                  | 2,578     | 0,108               |
| <b>Pretraženi registri znanstvenih istraživanja</b><br>Da (325) prema ne (1029)                          | 0,919     | 0,338               |
| <b>Planirana procjena pristranosti u objavljivanju</b><br>Da (244) prema ne (1110)                       | 0,099     | 0,753               |

### 4.2.3. Anketa među dopisnim autorima protokola koji nisu objavljeni

Planirali smo kontaktirati autore svih protokola ne-Cochraneovih sustavnih pregleda koji su označeni kao sustavni pregled u tijeku i sustavni pregled završen, ali nije objavljen (N=1204), ali nismo uspjeli pronaći ispravne e-mail adrese 8 autora (0,7%). Stoga smo kontaktirali 1196 autora i dobili 638 odgovora (stopa odgovora 53,3%).

Na temelju informacija koje smo dobili od autora većina PROSPERO statusa nije bila točna (82,4%); najčešće se radilo o tome da je sustavni pregled objavljen, ali PROSPERO status nije ažuriran (75,3%), dok su neki autori (7,8%) prekinuli rad na sustavnom pregledu, ali nisu to zabilježili. Samo 16,3% analiziranih PROSPERO protokola je imalo točan status (tablica 9).

Od svih autora koji su svoj sustavni pregled kategorizirali kao u tijeku i završen, ali nije objavljen, 84,5% (163/193) je dalo odgovor na pitanje u kojoj su fazi izrade sustavnog pregleda. Oko 2/3 autora je navelo da je njihov sustavni pregled završen i da se rad priprema za slanje u časopis, da je već poslan u časopis ili prihvaćen za objavu. Ipak, 5,5% autora je odgovorilo da još nisu završili fazu pretraživanja literature (tablica 9).

Gotovo svi autori (91,8%, 45/49) koji su naveli da su prestali raditi na sustavnom pregledu trajno ili na neodređeno vrijeme su naveli i razlog. Dva najčešća razloga su bila objavljivanje sustavnog pregleda sa sličnom ili istom temom od druge skupine autora (17,8%) i odbijanje objave sustavnog pregleda u više časopisa (17,8%). Autori 11,1% sustavnih pregleda na kojima je rad prekinut su morali mijenjati metodologiju i započeti novi sustavni pregled, a neki su imali metodološke probleme koje nisu mogli riješiti (4,4%). Oko 1/3 autora je prijavila različite specifične i nespecifične osobne probleme koji su ih spriječili u daljnjem radu na sustavom pregledu (Tablica 9).

**Tablica 9. Status protokola registriranih u PROSPERO registru, faza izrade aktivnih i razlozi za odustajanje od izrade sustavnog pregleda na temelju informacija dobivenih od autora**

| <b>Status protokola</b>  | <b>n/N (%)</b>        |
|--|-----------------------|
| <b>PROSPERO status nije točan</b>  | <b>526/638 (82,4)</b> |
| Sustavni pregled je završen i objavljen  | 396/526 (75,3)        |
| Sustavni pregled je završen, ali nije objavljen  | 89/526 (16,9)         |
| Autori su prekinuli rad na sustavnom pregledu  | 41/526 (7,8)          |
| <b>PROSPERO status je točan</b>  | <b>104/638 (16,3)</b> |
| Sustavni pregled je u tijeku   | 83/104 (79,8)         |
| Sustavni pregled je završen, ali nije objavljen  | 21/104 (20,2)         |
| <b>Autori su privremeno prekinuli rad na sustavnom pregledu</b>                                | <b>8/638 (1,3)</b>    |
| <b>Faza izrade sustavnih pregleda koji su u tijeku i koji su završeni, ali nisu objavljeni</b> | <b>163/193 (84,5)</b> |
| Pretraživanje literature nije završeno   | 9/163 (5,5)           |
| Pretraživanje literature je završeno   | 13/163 (7,9)          |
| Probir istraživanja je završen   | 6/163 (3,7)           |
| Prikupljanje podataka je završeno  | 4/163 (2,5)           |
| Procjena kvalitete uključenih istraživanja je završena   | 17/163 (10,4)         |
| Sinteza rezultata je završena  | 6/163 (3,7)           |
| Pisanje rada je u tijeku   | 6/163 (3,7)           |
| Rad je napisan i priprema se za slanje u časopis   | 35/163 (21,5)         |
| Ponavljanje pretraživanja literature prije slanja rada u časopis                               | 2/163 (1,2)           |
| Sustavni pregled je poslan u časopis   | 51/163 (31,3)         |
| Sustavni pregled je prihvaćen za objavu  | 9/163 (5,5)           |
| Sustavni pregled je odbijen i priprema se za novi časopis                                      | 4/163 (2,5)           |

|   |                      |
|---|----------------------|
| Sustavni pregled je završen, ali ga autori ne planiraju objaviti      | 1/163 (0,6)          |
| <b>Autori nisu naveli u kojoj su fazi izrade sustavnog pregleda</b>   | <b>30/193 (15,5)</b> |
| <b>Razlozi za prekidanje rada na sustavnom pregledu</b>               | <b>45/49 (91,8)</b>  |
| Drugi sustavni pregled sa sličnom ili istom temom je objavljen        | 8/45 (17,8)          |
| Sustavni pregled je završen ali nije mogao biti objavljen – odbijen   | 8/45 (17,8)          |
| Autori su promijenili metodologiju i započeli novi                    | 5/45 (11,1)          |
| Osobni razlozi  | 5/45 (11,1)          |
| Nedostatak financijskih sredstava                                     | 4/45 (8,9)           |
| Istraživačko područje autora se promijenilo                           | 4/45 (8,9)           |
| Nedostatak vremena  | 3/45 (6,7)           |
| Promjena radnog mjesta autora   | 3/45 (6,7)           |
| Višestruki razlozi  | 2/45 (4,4)           |
| Metodološki problemi koje autori nisu mogli riješiti                  | 2/45 (4,4)           |
| Tema sustavnog pregleda je zastarjela                                 | 1/45 (2,2)           |
| <b>Autori nisu naveli razlog za prekid rada na sustavnom pregledu</b> | <b>4/49 (8,2)</b>    |

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Udio neobjavljenih protokola i razlozi za odustajanje od izrade sustavnog pregleda

Naše istraživanje Cochraneovih protokola je pokazalo da 22,6% protokola objavljenih u 2010. još uvijek nije imalo objavljen cjeloviti sustavni pregled nakon 8 godina praćenja. Među neobjavljenim protokolima, većina je još uvijek bila aktivna i nije napuštena. Najčešći razlog za prekidanje rada na sustavnom pregledu je bio nedostatak vremena autora za rad na tom istraživanju.

U istraživanju Tricco i suradnika (89) iz 2008. godine, postotak neobjavljenih protokola Cochraneovih sustavnih pregleda nakon 8 godina praćenja je bio 19,1%, što ukazuje na to da postoji blago povećanje udjela neobjavljenih protokola u posljednjih 10 godina. To može biti posljedica povećanih zahtjeva koje Cochrane stavlja pred autore s ciljem poboljšanja kvalitete i smanjenja pristranosti u sustavnim pregledima. Naime, Cochrane kontinuirano radi na poboljšanju metodološke kvalitete i standarda izvještavanja kako bi osigurao izradu sustavnih pregleda visoke kvalitete kojima se može vjerovati (91–93). Ipak, navedeno može biti opterećujuće za autore.

Ako se uzmu u obzir odgovori autora i Cochraneovih uredničkih skupina za sve povučene protokole i one koji su označeni kao još aktivni, ali su autori odustali od njih, kao najčešći razlozi za odustajanje se navode nedostatak vremena potrebnog za izradu sustavnog pregleda, nedostatan napredak na izradi sustavnog pregleda, tema sustavnog pregleda je prestala biti aktualna i sustavni pregled ne zadovoljava Cochraneove standarde. Ti rezultati su u skladu s dva ranije provedena istraživanja Tricco i suradnika (89,94) gdje su autori kao najčešći razlog za neobjavljivanje naveli nedostatak vremena za pripremu sastavnog pregleda.

Cochraneovi sustavni pregledi se smatraju teškim za napraviti te je nepovoljno da autori određene teme napuste ili zanemare nakon što je protokol objavljen. Stoga bi Cochrane trebao razmisliti o uvođenju mjera koje bi smanjile broj neobjavljenih sustavnih pregleda. Te mjere bi mogle biti pružanje metodološke potpore ili dodatna edukacija autora. Na primjer, centralizirana metodološka potpora od strane iskusnih autora i objavljivanje često postavljanih



pitanja bi mogli biti veoma korisni manje iskusnim autorima. Također, raspodjela zadataka na više autora bi mogla smanjiti teret s pojedinih autora.

Među protokolima koji su i dalje aktivni najčešći su bili oni koji su završeni i predani na recenziju, što je ohrabrujuće jer bi objava mogla biti na vidiku. Ipak, polovica ostalih sustavnih pregleda čiji su protokoli aktivni je i nakon 8 godina u različitim ranijim fazama izrade, što ukazuje da bi moglo potrajati još dugo dok se ti sustavni pregledi završe. Zabrinjavajuće je da postoje aktivni protokoli koji nisu objavljeni niti nakon 8 godina. To nije u skladu s Cochraneovim priručnikom za sustavne preglede o intervencijama u kojem se navodi da protokoli koji se nisu objavili kao cjeloviti sustavni pregledi unutar dvije godine bi se, u načelu, trebali povući iz Cochraneove knjižnice (15). Nadalje, asimptotska priroda krivulje s našim rezultatima o preživljenju Cochraneovih protokola upućuje na to da je nakon 2000 dana malo vjerojatno da će sustavni pregled biti objavljen i da nema smisla održavati te sustavne preglede. Stoga je razumno da u tom periodu Cochraneova urednička skupina povuče protokol od autorskog tima ukoliko nema napretka. U takvim slučajevima, Cochraneova urednička skupina bi mogla oglasiti da je sustavni pregled dostupan da ga preuzme drugi autorski tim kako bi se smanjio udio povučenih protokola. Naši podaci o značajnom broju protokola koji su napušteni jer nije bilo dostatnog napretka te je tema prestala biti aktualna, upućuju na odugovlačenje u procesu izrade te pokazuju da bi Cochraneove uredničke skupine mogle uložiti više napora u prepoznavanje timova koji ne mogu dovršiti sustavni pregled na vrijeme.

U nekoliko slučajeva je navedeno da je sustavni pregled završen, ali je odbijen od Cochraneove uredničke skupine. Cochrane uistinu navodi mogućnost odbijanja objave sustavnih pregleda koje su autori počeli razvijati u njihovom okrilju. Prema toj politici, Cochraneova urednička skupina može odbiti sustavni pregled na bilo kojoj razini izrade, uključujući neobjavljene protokole i sustavne preglede. S ovom politikom Cochrane želi naglasiti da registracija naslova sustavnog pregleda ili izrada protokola od strane određenog autorskog tima ne garantira objavu sustavnog pregleda od tog tima. Prema ovoj politici, autorski tim čiji je sustavni pregled odbijen je slobodan objaviti sustavni pregled negdje drugdje, ali bez navođenja da se radilo o Cochraneovim sustavnom pregledu (95), što su učinila dva autora koja smo kontaktirali.

Kada su u pitanju ne-Cochraneovi sustavni pregledi, naša analiza je pokazala da gotovo polovica nije objavljena najmanje 1,3 godine nakon registracije protokola u PROSPERO-u.

Tsujimoto i suradnici (96) su proveli istraživanja na 326 protokola koji su registrirani u PROSPERO-u tijekom prvih 12 mjeseci nakon osnutka te su pronašli da je 26% protokola neobjavljeno nakon minimalno 5,4 godine praćenja. Iako je najkraće vrijeme praćenja u našem istraživanju bilo 1,3 godine ipak navedeno predstavlja značajno povećanje udjela neobjavljenih sustavnih pregleda.

Pronašli smo da je 7,8% autora prekinulo rad na sustavnom pregledu, a kao najčešće razloge za napuštanje sustavnog pregleda autori su naveli da je objavljen drugi sustavni pregled s istom ili sličnom temom (17,8%) i nemogućnost objave sustavnog pregleda (17,8%).

Od osam autora koji su odustali od izrade sustavnog pregleda jer je objavljen drugi s istom ili sličnom temom, njih petorica je izjavila da navedeni sustavni pregled nije bio registriran u PROSPERO-u, što otvara pitanje nužnosti da se registracija sustavnog pregleda učini obaveznom. Upravo jedan od glavnih ciljeva registracije i objavljivanja protokola sustavnog pregleda je smanjenje duplikacije (56). I iako sve smjernice potiču izradu i objavu protokola sustavnog pregleda, ona još uvijek nije obavezna i nije uvjet za objavu sustavnog pregleda. Istraživanja Tsujimoto i suradnika (70) te Sideri i suradnika (71) iz 2017. pokazuju da svaki peti sustavni pregled nema objavljen i javno dostupan protokol. Navedeno ukazuje na nedovoljnu stopu registracije protokola sustavnih pregleda te uz rezultate našeg istraživanja ukazuje na potrebu za provođenjem daljnjih koraka kako bi objava protokola, a time i registracija sustavnog pregleda postala standardna praksa.

Anketa s autorima ne-Cochraneovih sustavnih pregleda je ukazala na neke razloge za odustajanje od izrade sustavnog pregleda koji su se potencijalno mogli spriječiti: dio autora je istaknuo da njihov sustavni pregled nije mogao biti objavljen zbog niske kvalitete; dio je morao promijeniti metodologiju i započeti novi sustavni pregled; dok je dio imao metodološke probleme koje nisu mogli riješiti. Naime, registracija protokola sustavnog pregleda u PROSPERO-u uključuje samo objavljivanje podataka o planiranom sustavnom pregledu, uglavnom informacije o planiranoj metodologiji. Protokol se prije objave provjerava da se procjeni jesu li sve potrebne informacije ispunjene, ali to ne uključuje procjenu kvalitete metodologije planiranog istraživanja (97). U navedenim slučajevima mehanizmi koji osiguravaju provjeru kvalitete, odnosno recenzija protokola prilikom objave u časopisu, su potencijalno mogli biti od koristi i spriječiti nepotrebn gubitak vremena na izradi sustavnih pregleda koji se neće završiti ili objaviti. Rombey i suradnici su proveli istraživanje o procesu recenzije protokola (65) u časopisu specijaliziranom za objavu sustavnih pregleda

te su pronašli da su urednici i recenzenti za više od polovice protokola recenziranih u 2017. (52,4%) zahtijevali velike promjene (engl. *major revision*).

Iako je pokazano da sustavni pregledi čiji su protokoli registrirani u PROSPERO-u imaju veću kvalitetu od onih čiji protokoli nisu registrirani (68), za sada nije poznato je li njihova kvaliteta niža od onih čiji su protokoli recenzirani i objavljeni u časopisima. U praksi je teško predvidjeti koji bi protokoli mogli imati koristi od procesa recenzije stoga bi autori „nezavisnih“ sustavnih pregleda, prije odluke o objavljivanju protokola u časopisu ili registraciji u PROSPERO-u, trebali razmisliti o potencijalnim prednostima koje svaka od tih mogućnosti donosi. Nadalje, sustavne preglede često provode autori koji imaju različitu razinu znanja o metodologiji provođenja istraživanja (28) stoga bi jedan od načina za rješavanje problema smanjene kvalitete sustavnih pregleda, a time i broja neobjavljenih sustavnih pregleda bio bolja edukacija znanstvenika iz područja biomedicine o metodologiji istraživanja i znanstvenom otpadu (24).

Ohrabruje činjenica da je većina PROSPERO protokola koje smo analizirali, a koji su još u tijeku, u završnoj fazi izrade, pa bi njihovo objavljivanje trebalo uskoro očekivati.

Naša usporedba karakteristika protokola koji su objavljeni i onih koji nisu objavljeni kao sustavni pregled nije otkrila velike razlike, osim što je za neobjavljene protokole bilo vjerojatnije da će imati jednu verziju zapisa (72,9% u odnosu na 48%), a to je zato što se dodavanje podatka da je sustavni pregled objavljen u PROSPERO-u zabilježi kao nova verzija zapisa. Među protokolima koji su objavljeni kao sustavni pregledi bio je nešto veći udio onih koji su financirani (48% prema 37,9%) što je u skladu s istraživanjem Tsujimoto i suradnika (96) koji su pronašli da je financiranje navedeno u protokolu bilo povezano s većom vjerojatnošću da će sustavni pregled biti obavljen. Međutim, autori u našoj anketi nedostatak financiranja nisu navodili kao čest razlog za odustajanje od izrade sustavnog pregleda.

Naši rezultati o visokom udjelu sustavnih pregleda za koje je izrađen i objavljen protokola, a koji se ne objave ukazuje na to da je izrada sustavnog pregleda zahtjevna. Uključuje mnogo faza čije obavljanje može biti dugotrajno i složeno. Naše istraživanje je pokazalo da je medijan autora prijavljenih u protokolu 4, ali do 20 autora je planirano za izradu pojedinih sustavnih pregleda. Odustajanje od izrade sustavnog pregleda rezultira gubitkom podataka koji bi mogli biti potencijalno korisni, kao i značajnim gubitkom vremena i ljudskih resursa.

Stoga su potrebne daljnje mjere kako bi se proces izrade sustavnih pregleda poboljšao te time smanjio udio neobjavljenih sustavnih pregleda.

## **5.2. Vrijeme potrebno za objavu sustavnog pregleda i čimbenici koji na to utječu**

Pronašli smo da je medijan vremena od objave Cochraneovih protokola do objave cjelovitih sustavnih pregleda bio 2,78 godina, što je duže u odnosu na istraživanje Tricco i suradnika (89), gdje je bilo potrebno 2,4 godine za objavu Cochraneovog sustavnog pregleda od vremena objave protokola. Prosječno vrijeme potrebno za objavu ne-Cochraneovih sustavnih pregleda nakon registracije protokola u PROSPERO-u bilo 1,58 godina. To je nešto duže od vremena koji su procijenili Borah i suradnici na skupini od 195 protokola, a koje je iznosilo 1,3 godine (90).

Pri analizi treba uzeti u obzir da izrada sustavnog pregleda započinje prije objave protokola jer je za izradu protokola potrebno određene vrijeme, a osim toga registracija u PROSPERO-u je dozvoljena i nakon što je izrada sustavnog pregleda već započela i napredovala najdalje do faze probira istraživanja (32).

Jedan od najsnažnijih čimbenika povezanih s kraćim vremenom potrebnim za objavu Cochraneovih sustavnih pregleda je bilo dodavanje novih autora u sustavnom pregledu u odnosu na protokol. Rezultat da dodavanje novih autora može smanjiti vrijeme do objave ukazuje da je provođenje Cochraneovog sustavnog pregleda opsežna i dugoročna obaveza te originalnim autorima protokola može biti korisno uključivanje dodatnih autora ukoliko njihov sustavni pregled ne napreduje očekivano. Dobar sastav tima je ključan za izradu sustavnog pregleda (98) te može biti zahtjevno pronaći prikladne koautore s dovoljnom razinom znanja, iskustva i vremena. Platforme kao što je Razmjena zadataka (engl. *TaskExchange*) koju nudi Cochrane bi mogle povezati ljude i olakšati pronalazak novih suradnika.

Rezultat da je kraće vrijeme do objave Cochraneovih sustavnih pregleda povezano sa sustavnim pregledima koji su kasnije obnovljeni može biti posljedica različitih razloga, kao brzo razvijajuće područje medicine ili visoko motiviran tim autora.

Uzimajući u obzir samo metodološke čimbenike Cochraneovih sustavnih pregleda, pronašli smo da izostavljanje zadataka koji zahtijevaju više vremena dovodi do brže objave rada.

Najčvršća povezanost je pronađena s pretraživanjem neobjavljenih podataka. Uključivanje samo objavljenih podataka je bio povezano s kraćim vremenom do objave Cochraneovih sustavnih pregleda. Sličan je rezultat i kod ne-Cochraneovih sustavnih pregleda, gdje smo pronašli da je pretraživanje sive literature povezano s dužim vremenom potrebnim za objavu.

Neobjavljeni podaci mogu biti vrlo važni u sintezi dokaza (99) te bi njihovo izostavljanje moglo uzrokovati pristranost. Međutim, na temelju trenutnih dokaza, utjecaj uključivanja neobjavljenih podataka na rezultate sustavnog pregleda je i dalje kontroverzan (100–103). Stoga, autori moraju sami odlučiti vrijedi li pretraživati i uključivati neobjavljene podatke u njihove sustavne preglede. To je pragmatičan izbor o kojem bi autori trebali dobro razmisliti jer napori za pribavljanje neobjavljenih podataka ili podataka koji nedostaju mogu biti dugotrajni.

S kraćim vremenom do objave ne-Cochraneovih sustavnih pregleda je bilo povezano planiranje procjene heterogenosti uključenih istraživanja. Procjena heterogenosti uključenih istraživanja bi trebala biti sastavni dio svakog sustavnog pregleda, kako bi se donijela odluka o daljnjoj sintezi rezultata. Dodatno, trebali bi se istražiti i uzroci heterogenosti istraživanja (104,105). Podatak da je planirana procjena heterogenosti u protokolu povezana s kraćim vremenom do objave sustavnog pregleda ukazuje na to da pomno planiranje metodologije istraživanja prije započinjanja izrade može značajno skratiti vrijeme potrebno za izradu.

Dodatni čimbenik koji je bio povezan s kraćim vremenom do objave ne-Cochraneovih sustavnih pregleda je financiranje sustavnog pregleda. Moguće da je navedeno posljedica veće motivacije autora čiji su sustavni pregledi financirani od autora čiji sustavni pregledi nisu financirani (28) i veće količine vremena koja je autorima na raspolaganju za posvetiti se samo izradi sustavnog pregleda. Dodatno, ustanove koje financiraju sustavne preglede uglavnom zahtijevaju detaljan plan istraživanja i opravdanost istraživanja kako bi odobrile financiranje, što može biti poticaj autorima da detaljno razrade metodologiju sustavnog pregleda prije započinjanja izrade.

Pojedinim Cochraneovim sustavnim pregledima je trebalo i preko 8 godina da se objave, dok je nekim ne-Cochraneovim sustavnim pregledima trebalo preko 5 godina. Smatramo da naši rezultati mogu biti korisni za skraćivanje vremena potrebnog za objavu, jer pružaju autorima uvid u čimbenike koji mogu skratiti to vrijeme te tako pridonijeti unaprjeđenju procesa izrade sustavnih pregleda.

### 5.3. Status PROSPERO registracija

Naše istraživanje je pokazalo da 82,4% PROSPERO registracija sustavnih pregleda nije imalo točan status. Koliko znamo, ovo je prvo istraživanje koje je procijenilo stvarni status PROSPERO registracija. Tsujimoto i suradnici su analizirali sustavne preglede registrirane u PROSPERO-u i pronašli da u PROSPERO statusu 52% njih nije zabilježeno da su objavljeni (96), ali nismo pronašli istraživanje koje procjenjuje točnost statusa PROSPERO registracija.

Točnost statusa je bitna za znanstvenike koji planiraju izradu sustavnog pregleda, a to se posebno odnosi na sustavne preglede koji su napušteni, ali su još uvijek označeni kao "u tijeku", čiji postotak nije bio zanemariv u našem istraživanju (7,8%). Ti, takozvani "zombi sustavni pregledi", bi mogli spriječiti nove autore da preuzmu teme koje su napuštene (86) te na taj način onemogućiti stvaranje novih znanja.

PROSPERO omogućava autorima da obnove status sustavnog pregleda u slučaju promjene, objave ili prekida rada na sustavnom pregledu, a u svojim uputama potiče autore na redovitu obnovu statusa svog sustavnog pregleda (32). Međutim, PROSPERO ne poduzima daljnje mjere kako bi osigurao da je status ažuriran, tako da ažuriranje statusa najviše ovisi o osobnoj motivaciji autora.

Naš rezultat pokazuje da postoji potreba za usvajanjem intervencije koja bi osigurala točnost PROSPERO statusa. Slanje redovitih podsjetnika autorima da ažuriraju status svog sustavnog pregleda se čini kao izvedivo rješenje za svladavanje ovog problema. Ovo bi se moglo implementirati kao automatizirani podsjetnik od PROSPERO-a. Druga je mogućnost raspitati se o statusu sustavnog pregleda na godišnjoj razini i zabilježiti ukoliko nema odgovora autora ili nema napretka u izradi sustavnog pregleda. Takva intervencija možda ne bi bila uvijek uspješna; u našem istraživanju gotovo polovica dopisnih autora PROSPERO protokola nije odgovorila. Međutim, možda autori nisu osjećali obvezu odgovoriti na upit dobiven iz ovog istraživanja, a na upit koji bi dobili od registra PROSPERO bi vjerojatno bili spremniji odgovoriti. Potrebno je i podizanje svijesti među autorima sustavnih pregleda o važnosti održavanja PROSPERO statusa svog sustavnog pregleda točnim.

#### 5.4. Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje analiziralo je objavu sustavnih pregleda za koje su izrađeni i objavljeni protokoli te ovi rezultati nisu nužno reprezentativni za sve ne-Cochraneove sustavne preglede, budući da većina ne-Cochraneovih sustavnih pregleda nema objavljene protokole.

Dodatno ograničenje našeg istraživanja je i kratko trajanje praćenja protokola nakon objave. Kao što su pokazali naši rezultati, većina neobjavljenih protokola je još uvijek bila u fazi izrade, što znači da će neki biti i objavljeni.

Činjenicu da naše istraživanje ne-Cochraneovih sustavnih pregleda analizira samo protokole kojima je jedan od ishoda bol ne smatramo ograničenjem istraživanja. Procijenili smo vrijeme od objave protokola do objave sustavnih pregleda i za 73 nasumično odabrana protokola za ne-Cochraneove sustavne preglede kojima bol nije bila jedan od ishoda. Prosječno vrijeme do objave sustavnih pregleda je bilo 1,55 godina i ne odstupa značajno od prosječnog vremena do objave naše skupine protokola o boli. Stoga smatramo da naš uzorak može biti reprezentativan i za protokole ne-Cochraneovih sustavnih pregleda registrirane u PROSPERO-u kojima bol nije jedan od ishoda.

Također, analiziran je velik broj PROSPERO protokola od njegovog osnutka te je provedena anketa među velikim brojem autora. S obzirom na visoku stopu odgovora smatramo da pristranost ispitanika ne bi trebala biti problem, a uz to smo usporedili karakteristike protokola za ne-Cochraneove sustavne preglede čiji su autori odgovorili s onima čiji autori nisu odgovorili te nismo pronašli značajne razlike.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Udio protokola Cochraneovih sustavnih pregleda koji nisu objavljeni kao cjeloviti sustavni pregled tijekom 8 godina praćenja je 22,6%, što označava povećanje u posljednjih 10 godina.
2. Udio ne-Cochraneovih protokola registriranih u PROSPERO-u koji nisu objavljeni kao cjeloviti sustavni pregledi nakon minimalno 1,3 godine praćenja je bio 47,7%.
3. Medijan vremena potrebnog za objavu Cochraneovih sustavnih pregleda nakon objave protokola je bio 2,78 godina.
4. S kraćim vremenom potrebnim za objavu Cochraneovih sustavnih pregleda su povezani dodavanje novih autora u sustavni pregled i uključivanje samo objavljenih podataka.
5. Prosječno vrijeme potrebno za objavu ne-Cochraneovih sustavnih pregleda nakon objave protokola u PROSPERO-u je bilo 1,58 godina.
6. S kraćim vremenom potrebnim za objavu ne-Cochraneovih sustavnih pregleda su bili povezani financiranje istraživanja i planirana procjena heterogenosti istraživanja, dok je s dužim najjače povezano pretraživanje sive literature.
7. PROSPERO status većine analiziranih protokola sustavnih pregleda nije točan.



## 7. LITERATURA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71–2.
2. Møller AM, Smith AF, Pedersen T. Evidence-based medicine and the Cochrane Collaboration in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84(5):655–8.
3. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):837–40.
4. Gray GE, Pinson LA. Evidence-based medicine and psychiatric practice. *Psychiatr Q*. 2003;74(4):387–99.
5. Panesar SS, Philippon MJ, Bhandari M. Principles of Evidence-Based Medicine. *Orthop Clin North Am*. 2010;41(2):131–8.
6. Greenhalgh T. How to read a paper. Getting your bearings (deciding what the paper is about). *BMJ*. 1997;315(7102):243–6.
7. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, i sur. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):38.
8. Kirstin Borgerson K. Valuing Evidence: Bias and the Evidence Hierarchy of Evidence-Based Medicine. *Perspect Biol Med*. 2009;52(2):218–33.
9. Swanson JA, Schmitz D, Chung KC. How to practice evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(1):286–94.
10. Howick J, Chalmers I, Lind J, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, i sur. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. 2016 [pristupljeno 22.8.2019.]. Dostupno na: <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
11. Pannuci CJ. Identifying and Avoiding Bias in Research. *Plast Reconstr Surg*.

- 2011;126(2):619–25.
12. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Phys Ther.* 2008;88(2):156–75.
  13. Deeks JJ, Dinnes J, D’Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, i sur. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii–x, 1–173.
  14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, i sur. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339(1):b2700.
  15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0.* [Internet]. 2019 [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: <https://training.cochrane.org/handbook>
  16. Glass G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res.* 1976 Nov;5(10):3.
  17. Clarke M, Langhorne P. Revisiting the Cochrane Collaboration. Meeting the challenge of Archie Cochrane--and facing up to some new ones. *BMJ.* 2001;323(7317):821.
  18. Clarke M. Partially systematic thoughts on the history of systematic reviews. *Syst Rev.* 2018;7(1):1–6.
  19. 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(9):e1000326.
  20. US National Library of Medicine. Key MEDLINE Indicators [Internet]. [pristupljeno 27.8.2019.]. Dostupno na: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html)
  21. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med.* 2007;4(3):e78.
  22. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, i sur. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med.* 2016;13(5):e1002028.

23. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;272(17):1367–71.
24. Moher D, Glasziou P, Chalmers I, Nasser M, Bossuyt PMM, Korevaar DA, i sur. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening? *Lancet.* 2016;387(10027):1573–86.
25. Moher D, Stewart L, Shekelle P. Establishing a new journal for systematic review products. *Syst Rev.* 2012;1(1):1.
26. Ioannidis JPA, Chang CQ, Lam TK, Schully SD, Khoury MJ. The Geometric Increase in Meta-Analyses from China in the Genomic Era. *PLoS One.* 2013;8(6):e65602.
27. IOANNIDIS JPA. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485–514.
28. Page MJ, Moher D. Mass Production of Systematic Reviews and Meta-analyses: An Exercise in Mega-silliness? *Milbank Q.* 2016;94(3):515–9.
29. Moher D. The problem of duplicate systematic reviews. *BMJ.* 2013;347:f5040.
30. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JPA. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ.* 2013;347:f4501.
31. Chavalarias D, Ioannidis JPA. Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1205–15.
32. Guidance notes for registering a systematic review protocol with PROSPERO [Internet]. 2016 [pristupljeno 21.4.2019.]. Dostupno na: [https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/documents/Registering a review on PROSPERO.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/documents/Registering%20a%20review%20on%20PROSPERO.pdf)
33. Tunis AS, McInnes MDF, Hanna R, Esmail K. Association of Study Quality with Completeness of Reporting: Have Completeness of Reporting and Quality of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Major Radiology Journals Changed Since Publication of the PRISMA Statement? *Radiology.* 2013;269(2):413–26.
34. Turner L, Galipeau J, Garritty C, Manheimer E, Wieland LS, Yazdi F, i sur. An

- Evaluation of Epidemiological and Reporting Characteristics of Complementary and Alternative Medicine (CAM) Systematic Reviews (SRs). *PLoS One*. 2013;8(1):e53536.
35. Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, Dwan K, Kramer S, Green S, i sur. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):MR000035.
  36. Humaidan P, Polyzos NP. (Meta)analyze this: Systematic reviews might lose credibility. *Nat Med*. 2012;18(9):1321–1321.
  37. Iqbal SA, Wallach JD, Khoury MJ, Schully SD, Ioannidis JPA. Reproducible Research Practices and Transparency across the Biomedical Literature. *PLOS Biol*. 2016;14(1):e1002333.
  38. Wasiak J, Tyack Z, Ware R, Goodwin N, Faggion CM. Poor methodological quality and reporting standards of systematic reviews in burn care management. *Int Wound J*. 2017;14(5):754–63.
  39. Pussegoda K, Turner L, Garritty C, Mayhew A, Skidmore B, Stevens A, i sur. Identifying approaches for assessing methodological and reporting quality of systematic reviews: a descriptive study. *Syst Rev*. 2017;6(1):117.
  40. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, i sur. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7(1):10.
  41. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, i sur. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
  42. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. 2009 [pristupljeno 26.8.2019.]. Dostupno na: [www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)
  43. Campbell Collaboration. Methodological expectations of Campbell Collaboration intervention reviews: conduct standards. [Internet]. 2017 [pristupljeno 26.8.2019.].

Dostupno na:

[https://www.campbellcollaboration.org/images/pdf/MECCIR\\_conduct\\_standards\\_May\\_2017.pdf](https://www.campbellcollaboration.org/images/pdf/MECCIR_conduct_standards_May_2017.pdf)

44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
45. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet.* 1997;350(9074):326–9.
46. Robson RC, Pham B, Hwee J, Thomas SM, Rios P, Page MJ, i sur. Few studies exist examining methods for selecting studies, abstracting data, and appraising quality in a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2019;106:121–35.
47. Tricco AC, Straus SE, Moher D. How can we improve the interpretation of systematic reviews? *BMC Med.* 2011;9(1):31.
48. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, i sur. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
49. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, i sur. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.
50. Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J Meta-Analysis.* 2017;5(4):80.
51. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, i sur. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
52. Moher D, Simera I, Schulz KF, Hoey J, Altman DG. Helping editors, peer reviewers and authors improve the clarity, completeness and transparency of reporting health research. *BMC Med.* 2008;6(1):13.

53. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896–900.
54. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, i sur. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008.
55. Klugar M. A protocol is essential for a systematic review as randomization is for randomized controlled trials. *JBIC Database Syst Rev Implement Reports*. 2016;14(7):1–2.
56. Stewart L, Moher D, Shekelle P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst Rev*. 2012;1(1):7–10.
57. Moher D, Booth A, Stewart L. How to reduce unnecessary duplication: Use PROSPERO. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(7):784–6.
58. Chien PFW, Khan KS, Siassakos D. Registration of systematic reviews: PROSPERO. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(8):903–5.
59. Dwan K, Kirkham JJ, Williamson PR, Gamble C. Selective reporting of outcomes in randomised controlled trials in systematic reviews of cystic fibrosis. *BMJ Open*. 2013;3(6):e002709.
60. Kirkham JJ, Altman DG, Williamson PR. Bias Due to Changes in Specified Outcomes during the Systematic Review Process. *PLoS One*. 2010;5(3):e9810.
61. Silagy CA, Middleton P, Hopewell S. Publishing Protocols of Systematic Reviews. *JAMA*. 2002;287(21):2831.
62. Tricco AC, Cogo E, Page MJ, Polisen J, Booth A, Dwan K, i sur. A third of systematic reviews changed or did not specify the primary outcome: a PROSPERO register study. *J Clin Epidemiol*. 2016;79:46–54.
63. Koensgen N, Rombey T, Allers K, Mathes T, Hoffmann F, Pieper D. Comparison of non-Cochrane systematic reviews and their published protocols: differences occurred frequently but were seldom explained. *J Clin Epidemiol*. 2019;110:34–41.

64. Allers K, Hoffmann F, Mathes T, Pieper D. Systematic reviews with published protocols compared to those without: more effort, older search. *J Clin Epidemiol.* 2018;95:102–10.
65. Rombey T, Allers K, Mathes T, Hoffmann F, Pieper D. A descriptive analysis of the characteristics and the peer review process of systematic review protocols published in an open peer review journal from 2012 to 2017. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):1–9.
66. PROSPERO, an international prospective register of systematic reviews [Internet]. 2011 [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
67. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, i sur. PROSPERO at one year: an evaluation of its utility. *Syst Rev.* 2013;2(1):4.
68. Sideri S, Papageorgiou SN, Eliades T. Registration in the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) of systematic review protocols was associated with increased review quality. *J Clin Epidemiol.* 2018;100:103–10.
69. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, i sur. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet.* 2004;364(9438):911–2.
70. Tsujimoto Y, Tsujimoto H, Kataoka Y, Kimachi M, Shimizu S, Ikenoue T, i sur. Majority of systematic reviews published in high-impact journals neglected to register the protocols: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2017;84:54–60.
71. Sideri S, Papageorgiou SN, Eliades T. Are orthodontic systematic reviews registered a priori in PROSPERO? *J Orthod.* 2017;44(4):249–55.
72. Smith R. The Cochrane collaboration at 20. *BMJ.* 2013;347:f7383.
73. Cochrane. About us. Cochrane. [Internet]. [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: <https://www.cochrane.org/about-us>
74. Organizational info.Cochrane Community [Internet]. [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: <https://community.cochrane.org/organizational-info>
75. Novak K, Mirić D, Jurin A, Vukojević K, Aljinović J, Carić A, i sur. Awareness and

- use of evidence-based medicine databases and Cochrane Library among physicians in Croatia. *Croat Med J.* 2010;51(2):157–64.
76. Cochrane Hrvatska. O nama [Internet]. [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: <https://croatia.cochrane.org/hr/o-nama>
  77. Moseley AM, Elkins MR, Herbert RD, Maher CG, Sherrington C. Cochrane reviews used more rigorous methods than non-Cochrane reviews: survey of systematic reviews in physiotherapy. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1021–30.
  78. Collier A, Heilig L, Schilling L, Williams H, Dellavalle RP. Cochrane Skin Group systematic reviews are more methodologically rigorous than other systematic reviews in dermatology. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1230–5.
  79. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M, i sur. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ.* 2000;320(7234):537–40.
  80. The Cochrane Library [Internet]. [pristupljeno 30.9.2019.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/>
  81. Cochrane Review Groups. Cochrane Library [Internet]. [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/hr/about/cochrane-review-groups>
  82. Higgins JPT, Lasserson T, Chandler J, Tovey D CR. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews [Internet]. 2016 [pristupljeno 28.8.2019.]. Dostupno na: [https://community.cochrane.org/book\\_pdf/545](https://community.cochrane.org/book_pdf/545)
  83. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ.* 2006;333(7572):782.
  84. Booth A, Clarke M, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet.* 2011;377(9760):108–9.
  85. Booth A, Clarke M, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. Establishing a Minimum Dataset for Prospective Registration of Systematic Reviews: An International Consultation. *PLoS One.* 2011;6(11):e27319.



86. Andrade R, Pereira R, Weir A, Arden CL, Espregueira-Mendes J. Zombie reviews taking over the PROSPERO systematic review registry. It's time to fight back! *Br J Sports Med.* 2017;0(0):bjsports-2017-098252.
87. Weir A, Rabia S, Arden C. Trusting systematic reviews and meta-analyses: all that glitters is not gold! *Br J Sports Med.* 2016;50(18):1100–1.
88. Page MJ, Shamseer L, Tricco AC. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst Rev.* 2018;7(1):1–9.
89. Tricco AC, Brehaut J, Chen MH, Moher D. Following 411 Cochrane protocols to completion: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2008;3(11):e3684.
90. Borah R, Brown AW, Capers PL, Kaiser KA. Analysis of the time and workers needed to conduct systematic reviews of medical interventions using data from the PROSPERO registry. *BMJ Open.* 2017;7(2):e012545.
91. Spurling G, Mitchell B, van Driel M. Unlocking the value of Cochrane reviews for general practitioners. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(6):333–6.
92. Han JL, Gandhi S, Bockoven CG, Narayan VM, Dahm P. The landscape of systematic reviews in urology (1998 to 2015): an assessment of methodological quality. *BJU Int.* 2017;119(4):638–49.
93. Goldkuhle M, Narayan VM, Weigl A, Dahm P, Skoetz N. A systematic assessment of Cochrane reviews and systematic reviews published in high-impact medical journals related to cancer. *BMJ Open.* 2018;8(3):e020869.
94. Tricco AC, Pham B, Brehaut J, Tetroe J, Cappelli M, Hopewell S, i sur. An international survey indicated that unpublished systematic reviews exist. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(6):617-623.e5.
95. Cochrane. Rejection of Cochrane Reviews. [Internet]. [pristupljeno 30.8.2019.]. Dostupno na:  
<https://documentation.cochrane.org/display/EPPR/Rejection+of+Cochrane+Reviews>
96. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Kataoka Y. Unpublished systematic reviews and financial support: A meta-epidemiological study. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1–5.

97. Booth A, Stewart L. Trusting researchers to use open trial registers such as PROSPERO responsibly. *BMJ*. 2013;347(oct02 4):f5870–f5870.
98. Uttley L, Montgomery P. The influence of the team in conducting a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6(1):4–7.
99. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ*. 2012;344:d8141.
100. Bohlius J, Tonia T, Nüesch E, Jüni P, Fey MF, Egger M, i sur. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer*. 2014;111(1):33–45.
101. Golder S, Loke YK, Bland M. Unpublished data can be of value in systematic reviews of adverse effects: methodological overview. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(10):1071–81.
102. Hartling L, Featherstone R, Nuspl M, Shave K, Dryden DM, Vandermeer B. Grey literature in systematic reviews: a cross-sectional study of the contribution of non-English reports, unpublished studies and dissertations to the results of meta-analyses in child-relevant reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):64.
103. Rohner E, Grabik M, Tonia T, Jüni P, Pétavy F, Pignatti F, i sur. Does access to clinical study reports from the European Medicines Agency reduce reporting biases? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189309.
104. Gagnier JJ, Morgenstern H, Altman DG, Berlin J, Chang S, McCulloch P, i sur. Consensus-based recommendations for investigating clinical heterogeneity in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:106.
105. Chess LE, Gagnier JJ. Applicable or non-applicable: investigations of clinical heterogeneity in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):19.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Istražiti koji se udio protokola Cochraneovih i ne-Cochraneovih sustavnih pregleda objavi kao cjeloviti sustavni pregled. Istražiti koliko je vremena potrebno za objavu sustavnog pregleda nakon objave protokola i koji čimbenici na to utječu. Ispitati razloge autora za odustajanje od izrade sustavnog pregleda.

**Metode:** Analizirali smo protokole Cochraneovih sustavnih pregleda objavljene u 2010. godini i sustavne preglede objavljene temeljem njih do veljače 2018. Analizirali smo i protokole ne-Cochraneovih sustavnih koji su objavljeni u registru PROSPERO od njegovog osnutka do svibnja 2017., a kojima je bol jedan od ishoda i sustavne preglede objavljene temeljem njih do kolovoza 2018. Proveli smo anketu među dopisnim autorima i Cochraneovim uredničkim skupinama protokola koji nisu objavljeni kao sustavni pregledi o razlozima neobjavljivanja.

**Rezultati:** Pronašli smo da 22,6% Cochraneovih protokola nije objavljeno kao sustavni pregled tijekom 8 godina praćenja, a kao najčešći razlog za neobjavljivanje autori su naveli nedostatak vremena za rad na sustavnom pregledu. Dodatno, 47,7% ne-Cochraneovih protokola registriranih u PROSPERO-u nije objavljeno kao sustavni pregled nakon minimalno 1,3 godine praćenja, a kao najčešći razlog za neobjavljivanje autori su naveli objavljivanje sustavnog pregleda s istom ili sličnom temom te metodološke probleme. Medijan vremena za objavu Cochraneovog sustavnog pregleda nakon objave protokola je bilo 2,78 godina, a čimbenici koji su povezani s kraćim vremenom su dodavanje novih autora u sustavni pregled i uključivanje samo objavljenih podataka. Prosječno vrijeme potrebno za objavu ne-Cochraneovih sustavnih pregleda nakon objave protokola je bilo 1,58 godina, a s kraćim vremenom do objave su povezani financiranje istraživanja i planirana procjena heterogenosti istraživanja, dok je dužim povezano pretraživanje sive literature.

**Zaključak:** Gotovo četvrtina Cochraneovih i polovina ne-Cochraneovih protokola nije objavljena kao cjeloviti sustavni pregled u vremenu praćenja. Trebalo bi razmotriti strategije za poboljšanje procesa izrade, a time i završavanja sustavnih pregleda.

## 9. SUMMARY

**Title:** Time needed for publication of systematic reviews in the field of biomedicine and factors associated with their publication

**Objective:** To analyze publication patterns of Cochrane and non-Cochrane systematic reviews protocols; time from publication of protocol to publication of systematic review and factors predicting the time to publication of systematic review. To analyze authors' reasons for nonpublication.

**Study design:** We analyzed Cochrane protocols published in 2010, and their systematic reviews published by February 2018. Also, we analyzed non-Cochrane protocols that used pain as one of the outcome domains, that were registered in PROSPERO from its inception to May 2017 and their systematic reviews published by August 2018. We surveyed corresponding authors and Cochrane review groups about reasons for nonpublication of protocols that were not published.

**Results:** We found that 22.6% of Cochrane protocols were still unpublished after 8 years of follow up and the most common authors' reason for abandoning a protocol was a lack of time to work on the review. Additionally, 47.7% of non-Cochrane systematic reviews were not published at least after 1.3 years of follow up and main reasons for discontinuing work on systematic review were publication of a systematic review with similar or same topic by another author team and methodological problems. The median time for publication of Cochrane systematic reviews was 2.78 years, and factors associated with shorter time to publication were adding new authors and including only published data. Mean time for publication of non-Cochrane systematic reviews was 1.58 years and factors associated with shorter time to publication were planned heterogeneity assessment and funding reported in protocol while longer time to publication was associated with searching of grey literature.

**Conclusion:** Almost a quarter of Cochrane and half of non-Cochrane systematic review protocols were not published during observed period of time. Strategies for enhancing completion of systematic reviews should be considered.

## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Edita Runjić

**Elektronička pošta:** editarunjic@gmail.com

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Datum i mjesto rođenja:** 8. srpnja 1986., Split

### **IZOBRAZBA**

2019. – Poslijediplomski doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini – TRIBE

2012. – 2018. Poslijediplomski doktorski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima – EBM

2005. – 2011. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

### **RADNO ISKUSTVO**

2014. – danas Opća bolnica Dubrovnik, doktorica medicine, specijalizantica pedijatrije

2013. – 2014. Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, doktorica medicine

2012. – 2013. Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, doktorica medicine – pripravnica

### **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

Engleski jezik (C2)

Talijanski jezik (B2)

Španjolski i francuski jezik (A2)

## **ZNANSTVENI RADOVI**

1. Runjic E, Rombey T, Pieper D, Puljak L. Half of Systematic reviews about pain registered in PROSPERO were not published and the majority had inaccurate status. *J Clin Epidemiol* 2019. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2019.08.010.
2. Runjic E, Behmen D, Pieper D, Mathes T, Tricco AC, Moher D, i sur. Following Cochrane review protocols to completion ten years later: a retrospective cohort study and author survey. *J Clin Epidemiol* 2019. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.03.006.
3. Radman M, Babic A, Runjic E, Kadic AJ, Jeric M, Moja L, i sur. Revisiting established medicines: an overview of systematic reviews about ibuprofen and paracetamol for treating pain in children. *Eur J Pain* 2019;385. doi:10.1002/ejp.1380.
4. Vulić M, Runjić E, Roje D, Meštovi Z, Vučinovi M. Perinatalni ishod blizanačkih trudnoća nakon medicinski potpomognute oplodnje-naša iskustva. *Gynaecol Perinatol* 2012;21(1):17-21.

## **KONGRESNA PRIOPĆENJA**

1. Runjic E, Radic B, Radonic M. ADEM. Usmena prezentacija. 13th International Pediatric Meeting Croatian - German – Hungarian, Hessen, Njemačka, 2. – 4. listopada 2015.

2. Marusic E, Polic B, Runjic E, Ursic A, Lahman Doric M. Influenza-associated encephalopathy – case report. Poster prezentacija. EPNS congress. Lyon, Francuska, 20. – 24. lipnja 2017.
3. Marusic E, Runjic E, Tomasovic M, Ursic A, Lahman Doric M, Cepić K, Pavelin S, Arapovic A. Acute psychotic episode as manifestation of multiple sclerosis. Poster prezentacija. EPNS congress, Lyon, Francuska, 20. – 24. lipnja 2017.
4. Jelacic Kadic A, Runjic E, Zitko V, Despot R. The Vitamin D status and level of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease in children. Crossing New Borders in IBD: Thoughts and Demands – From Mechanisms to Treatment. Poster prezentacija. Lisabon, Portugal, 20-21. travnja 2018.
5. Radman M, Babic A, Runjic E, Jelacic Kadic A, Jeric M, Puljak L. Efficacy and safety of nonopioid analgesics for pain and palliative care in children included in the World Health Organization Essential Medicines List: overview of systematic reviews. Poster prezentacija. IASP 17th World Congress On Pain, Boston, SAD, 12. – 16. rujna 2018.
6. Runjić E, Jeličić Kadić A, Bastian L, Kuljiš D, Armanda V, Malić Tudor K, Lozić B. Prikaz genetičkih, kliničkih i bioloških značajki leukemija u pedijatrijskoj skupini bolesnika. Poster prezentacija. 13. Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik, Hrvatska, 11. – 14. listopada 2018.
7. Jeličić Kadić A, Kovačević T, Runjić E, Simičić Majce A, Markić J, Polić B, Meštrović J, Puljak L. Pedeset najcitatiranih znanstvenih radova iz područja pedijatrije: bibliometrijska analiza. Poster prezentacija. 13. Kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik, Hrvatska, 11. – 14. listopada 2018.
8. Runjić E, Marušić E, Sršen S, Tomasović M, Ursić A, Kovačević T, Čepić K. Autoimuni proces SŽS-a ili Munchausen sindrom. Poster prezentacija. 47. Simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, Požega, Hrvatska, 30. studenog – 1. prosinca 2018.

## 11. DODATCI

### **Dodatak 1. Tekst e-poruke autorima protokola Cochraneovih sustavnih pregleda koji nisu objavljeni**

Tekst e-poruke za aktivne protokole Cochraneovih sustavnih pregleda

Poštovani XY,

Ja sam Edita Runjić i radim na istraživanju u sklopu Cochraneovog ogranka Hrvatska. U suradnji s prof. Liviom Puljak i našim istraživačkim timom provodim istraživanje koje se bavi pitanjima vezanim za objavljivanje sustavnih pregleda literature.

Trenutno pratimo kohortu Cochraneovih protokola kako bi utvrdili njihov status za jednu od naših studija. Vaš protokol naslovljen "XYXY [protocol]" (Cochrane # XYXY) je dio naše kohorte. Izgleda da je Vaš protokol još uvijek označen kao aktivan u Broju XY, 2018. u Cochraneove knjižnice. Bila bi Vam zahvalna ako bi odgovorili na dva pitanja vezano za status Vašeg sustavnog pregleda, u svrhu našeg istraživanja

1. Zanima nas u kojem ste stadiju izrade sustavnog pregleda? Molim Vas da izaberete jedno od slijedećeg:

- Pretraživanje literature \_\_\_\_\_
- Probir \_\_\_\_\_
- Vađenje podataka \_\_\_\_\_
- Kvaliteta studije (procjena rizika pristranosti) \_\_\_\_\_
- Sinteza rezultata (uključujući meta-analizu) \_\_\_\_\_
- Pisanje prve verzije (ili nekoliko verzija) rukopisa \_\_\_\_\_



- Sustavni pregled je predan u Cochrane

- Ostalo \_\_\_\_\_ molim obrazložite: \_\_\_\_\_

2. Također nas zanima jeste li svoj sustavni pregled objavili negdje drugdje?

Zahvaljujem na Vašem vremenu i trudu; uistinu to cijenim!

Srdačan pozdrav,

dr. Edita Runjić

Cochrane Hrvatska

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Tekst e-poruke za protokole Cochraneovih sustavnih pregleda koji su povučeni

Poštovani XY,

Ja sam Edita Runjić i radim na istraživanju u sklopu Cochraneovog ogranka Hrvatska. U suradnji s prof. Liviom Puljak i našim istraživačkim timom provodim istraživanje koje se bavi pitanjima vezanim za objavljivanje sustavnih pregleda literature.

Trenutno pratimo kohortu Cochraneovih protokola kako bi utvrdili njihov status za jednu od naših studija. Vaš protokol naslovljen "XYXY [protocol]" (Cochrane # XYXY) je dio naše kohorte te izgleda da je povučen iz Cochraneove knjižnice. Bila bi Vam zahvalna ako bi odgovorili na dva pitanja vezano za status Vašeg sustavnog pregleda, u svrhu našeg istraživanja.

1. Molimo Vas da nam objasnite zašto je protokol povučen iz Cochraneove knjižnice?

2. Također nas zanima jeste li svoj sustavni pregled objavili negdje drugdje?

Zahvaljujem na Vašem vremenu i trudu; uistinu to cijenim!

Srdačan pozdrav,

dr. Edita Runjić

Cochrane Hrvatska

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

**Dodatak 2. Tekst e-poruke autorima sustavnih pregleda registriranih u registru PROSPERO koji nisu objavljeni**

Tekst e-poruke autorima sustavnih pregleda koji su u tijeku

Predmet: Pitanja vezana za sustavne preglede registrirane u registru PROSPERO.

Poštovani Ime Prezime,

Ja sam Edita Runjić i radim na istraživanju u sklopu Cochraneovog ogranka Hrvatska. U suradnji s prof. Liviom Puljak i našim istraživačkim timom provodim istraživanje koje se bavi pitanjima vezanim za objavljivanje sustavnih pregleda literature. U prilogu ove e-poruke se nalazi protokol našeg istraživanja i detalji odobrenja Etičkog povjerenstva, ukoliko Vas zanima više informacija o našem istraživanju.

Trenutno pratim kohortu protokola sustavnih pregleda koji su registrirani u registru PROSPERO kako bi utvrdili njihov status. Vaš sustavni pregled registriran pod naslovom "XYXY [protocol]" (PROSPERO # XYXY) je dio moje kohorte. Još uvijek je u registru PROSPERO označen kao 'sustavni pregled u tijeku'. Stoga bi Vam željela postaviti dva pitanja vezano za status Vašeg sustavnog pregleda, koja su vrlo bitna za moje istraživanje. Molim Vas da, u Vašem odgovoru, za svako pitanje (1. do 2.8) označite opciju (a, b ili c) koja najviše odgovara statusu Vašeg sustavnog pregleda, izbrišete opcije koje se ne odnose na Vaše istraživanje i nadopunite odgovor gdje je potrebno.

Ukoliko postoji druga osoba iz Vašeg tima, za koju smatrate da bi trebali kontaktirati vezano za ova pitanja, molimo Vas da toj osobi prosljedite ovu e-poruku ili nam omogućite njegov kontakt.

Pitanja su sljedeća:

1. Jeste li možda završili i objavili svoj sustavni pregled, a niste promijenili status PROSPERO registracije?

a) Ne, izrada mog sustavnog pregleda je još u tijeku. PROSPERO status mog sustavnog pregleda je točan.

b) Moj sustavni pregled je završen, ali još nije objavljen. Nisam obnovio PROSPERO status.

c) Moj sustavni pregled je završen i objavljen. Nisam obnovio PROSPERO status.

2. Ukoliko je vaš sustavni pregled još u tijeku, molim Vas, da nam naznačite koje ste stadije izrade sustavnog pregleda završili i kada:

2.1. Pretraživanje literature:

a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).

b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.

c) Ne, nije još završeno.

2.2. Probir:

- a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).
- b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.
- c) Ne, nije još završeno.

2.3. Vađenje podataka:

- a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).
- b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.
- c) Ne, nije još završeno.

2.4. Kvaliteta studije (procjena rizika pristranosti):

- a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).
- b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.
- c) Ne, nije još završeno.

2.5. Sinteza rezultata (uključujući meta-analizu):

- a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).
- b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.
- c) Ne, nije još završeno.

2.6. Pisanje prve verzije (ili nekoliko verzija) rukopisa:

- a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).
- b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.
- c) Ne, nije još završeno.

2.7. Sustavni pregled je predan u časopis:

- a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).
- b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.
- c) Ne, nije još završeno.

2.8. Ostalo (molim Vas obrazložite): \_\_\_\_\_

a) Da, završeno \_\_\_\_\_ (mjesec, godina).

b) Da, završeno, ali nismo sigurni kada je završeno.

c) Ne, nije još završeno.

Dodatni komentari: \_\_\_\_\_

Zahvaljujem na Vašem vremenu i trudu; uistinu to cijenim!

Srdačan pozdrav,

dr. Edita Runjić

Cochrane Hrvatska

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Tekst e-poruke autorima sustavnih pregleda koji su završeni ali nisu objavljeni

Predmet: Pitanja vezana za sustavne preglede registrirane u registru PROSPERO.

Poštovani Ime Prezime,

Ja sam Edita Runjić i radim na istraživanju u sklopu Cochraneovog ogranka Hrvatska. U suradnji s prof. Liviom Puljak i našim istraživačkim timom provodim istraživanje koje se bavi pitanjima vezanim za objavljivanje sustavnih pregleda literature. U prilogu ove e-poruke se

nalazi protokol našeg istraživanja i detalji odobrenja Etičkog povjerenstva, ukoliko Vas zanima više informacija o našem istraživanju.

Trenutno pratim kohortu protokola sustavnih pregleda koji su registrirani u registru PROSPERO kako bi utvrdili njihov status. Vaš sustavni pregled registriran pod naslovom "XYXY [protocol]" (PROSPERO # XYXY) je dio moje kohorte. Označen je u registru PROSPERO kao 'sustavni pregled završen, ali nije objavljen'. Željela bi Vam postaviti tri pitanja vezano za status Vašeg sustavnog pregleda, koja su vrlo bitna za moje istraživanje. Molim Vas da, u Vašem odgovoru, označite opciju koja najviše odgovara statusu Vašeg sustavnog pregleda, izbrišete opcije koje se ne odnose na Vaše istraživanje i nadopunite odgovor gdje je potrebno.

Ukoliko postoji druga osoba iz Vašeg tima, za koju smatrate da bi trebali kontaktirati vezano za ova pitanja, molimo Vas da toj osobi prosljedite ovu e-poruku ili nam omogućite njegov kontakt.

Pitanja su slijedeća:

1. Je li PROSPERO status Vašeg sustavnog pregleda točan?

a) Da, PROSPERO status mog sustavnog pregleda je točan. Moj sustavni pregled je završen, ali još nije objavljen.

b) Ne, PROSPERO status mog sustavnog pregleda nije točan. Sustavni pregled je objavljen, ali nisam obnovio status PROSPERO registracije.

2. Ukoliko Vaš sustavni pregled još nije objavljen zanima nas u kojem ste stadiju? Molim Vas da izaberete nešto od navedenog:

- Prva verzija sustavnog pregleda je završena, sada obnavljamo pretraživanje literature prije predavanja sustavnog pregleda u časopis.
- Sustavni pregled je završen ali još nismo započeli pripremu za predaju rada u časopis.
- Sustavni pregled je završen i trenutno ga pripremamo za časopis.
- Sustavni pregled je predan u časopis.

- Ne planiramo objaviti sustavni pregled u časopisu.

3. Ukoliko ste odlučili da nećete objaviti svoj sustavni pregled, možete li navesti razlog zašto: \_\_\_\_\_

Dodatni komentari: \_\_\_\_\_

Zahvaljujem na Vašem vremenu i trudu; uistinu to cijenim!

Srdačan pozdrav,

dr. Edita Runjić

Cochrane Hrvatska

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

### **Dodatak 3. Tekst e-poruke Cochraneovim uredničkim skupinama protokola Cochraneovih sustavnih pregleda koji nisu objavljeni ili su povučeni**

Poštovani XY,

Ja sam Edita Runjić i radim na istraživanju u sklopu Cochraneovog ogranka Hrvatska. U suradnji s prof. Liviom Puljak i našim istraživačkim timom provodim istraživanje koje se bavi pitanjima vezanim za objavljivanje sustavnih pregleda literature.

Trenutno pratimo kohortu Cochraneovih protokola kako bi utvrdili njihov status za jednu od naših studija. Kontaktirali smo dopisne autore Cochraneovih protokola koji pripadaju Vašoj uredničkoj skupini, a koji još nisu objavljeni. Međutim, nismo dobili odgovor autora nakon što smo poslali dvije e-poruke. Stoga Vas kontaktiram u nadi da nam možete pomoći i odgovoriti na dva pitanja vezano za slijedeće protokole:

Protokol 1: "XYXY [protocol]" (Cochrane # XYXY)

Protokol 2: "XYXY [protocol]" (Cochrane # XYXY)

Protokol 3: "XYXY [protocol]" (Cochrane # XYXY)

itd.

Vaš odgovor na navedena pitanje je jako bitan za naše istraživanje.

1. Zanima nas u kojem je stadiju izrada sustavnog pregleda? Molim Vas da izaberete jedno od slijedećeg:

- Cochraneova urednička skupina ne zna koji je status protokola
- Autori protokola su prestali raditi na sustavnom pregledu
- Pretraživanje literature\_\_\_\_\_
- Probir\_\_\_\_\_
- Vađenje podataka\_\_\_\_\_
- Kvaliteta studije (procjena rizika pristranosti)\_\_\_\_\_
- Sinteza rezultata (uključujući meta-analizu)\_\_\_\_\_
- Pisanje prve verzije (ili nekoliko verzija) rukopisa\_\_\_\_\_
- Sustavni pregled je predan u Cochrane
- Ostalo\_\_\_\_\_ molim obrazložite:\_\_\_\_\_

Zahvaljujem na Vašem vremenu i trudu; uistinu to cijenim!



Srdačan pozdrav,

dr. Edita Runjić

Cochrane Hrvatska

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet