

Prijevremeno prekidanje i pristranost objavljivanja intervencijskih istraživanja na djeci i adolescentima u području mentalnog zdravlja

Vrljičak Davidović, Nikolina

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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:171:558067>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

NIKOLINA VRLJIČAK DAVIDOVIĆ

PRIJEVREMENO PREKIDANJE I PRISTRANOST OBJAVLJIVANJA
INTERVENCIJSKIH ISTRAŽIVANJA NA DJECI I ADOLESCENTIMA U PODRUČJU
MENTALNOG ZDRAVLJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

NIKOLINA VRLJIČAK DAVIDOVIĆ

PRIJEVREMENO PREKIDANJE I PRISTRANOST OBJAVLJIVANJA
INTERVENCIJSKIH ISTRAŽIVANJA NA DJECI I ADOLESCENTIMA U PODRUČJU
MENTALNOG ZDRAVLJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2021.

Doktorska disertacija napravljena je na Medicinskom fakultetu u Splitu i u KBC Split, na Klinici za psihijatriju.

Voditelj rada je doc. dr. sc. Tomislav Franić, dr. med.

ZAHVALA

Hvala mom mentoru i prijatelju dr. Franiću za stručnu, znanstvenu i emocionalnu podršku. Tko god je imao tu (ne)sreću da izrađuje doktorat, zna u kakvim se krizama nalazimo u tom iscrpljujućem, frustrirajućem i uzbudljivom procesu. Tada je dobro uz sebe imati psihijatra sa smislom za humor.

Veliko hvala profesorici Liviji Puljak jer je, uz mentora, spremno i na vrijeme predložila ideju za treći istraživački protokol iz kojeg se izrodila ova disertacija. Zahvalna sam što nisu odustali od mene čak ni kada mi zbog nepovoljnih logističkih okolnosti propadaju dva napisana istraživačka protokola. Hvala profesorici Ani Marušić na posebnom doprinosu prilikom izrade znanstvenog rada te na pomoći i savjetima u korespondenciji s recenzentima. Neiskusnom mladom znanstveniku poput mene ovakvo nenametljivo vodstvo neizmjereno puno znači.

Hvala svim mojim suradnicima Ružici, Elijani, Sari, Luki, Mihaeli, Donaldu i Ivani, na nesebičnoj pomoći i žrtvi. Nadam se da će im iskustvo rada na ovoj disertaciji biti korisno u nekom trenutku u njihovoj karijeri.

Neizmjereno i najveće hvala Jošku jer je, dok ja ovo pišem, pripremio ručak i izveo našu Cvitu vani. I što to čini posljednje tri godine. Iza ove uspješne žene definitivno stoji muškarac. Hvala mojoj Cviti jer je prihvatila svako moje „Ne mogu sada“ i unatoč tome odrasta u predivnu djevojčicu.

Veliko hvala mojim roditeljima. Njihova pomoć ne može se izmjeriti. Jednostavno su bili uvijek tu, za mene i za Cvitu.

Hvala svim mojim prijateljima što su me slušali kad im se možda i nije slušalo.

Hvala mojoj dugogodišnjoj prijateljici, kolegici i znanstvenici Eleni Račevskoj na malim noćnim razgovorima, na potrebnom humoru, podršci i ohrabrenjima. Hvala joj što je bila prva koja je pročitala moj prvi znanstveni rad i svojim konstruktivnim komentarima pomogla od njega učiniti publikaciju.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA	6
1. UVOD	7
1.1. Mentalno zdravlje djece i adolescenata	7
1.2. Klinička istraživanja na djeci i adolescentima	9
1.3. Prijevremeno prekidanje kliničkih istraživanja	11
1.4. Pristranost objavljivanja	12
1.5. Registri kliničkih istraživanja i prevencija pristranosti objavljivanja	14
2. CILJEVI I HIPOTEZE	19
2.1. Ciljevi	19
2.2. Hipoteze	19
3. METODE	21
3.1. Ustroj istraživanja	21
3.2. Uzorak istraživanja	21
3.3. Ishodi istraživanja	21
3.4. Ekstrakcija registriranih kliničkih istraživanja na djeci i adolescentima u području mentalnog zdravlja na <i>Clinicaltrials.gov</i>	22
3.5. Ekstrakcija registriranih kliničkih istraživanja na djeci i adolescentima u području mentalnog zdravlja na EUCTR	24
3.6. Ekstrakcija registriranih kliničkih istraživanja na odraslima u području mentalnog zdravlja na <i>Clinicaltrials.gov</i>	25
3.7. Pretraživanje publikacija	25

3.8. Ekstrakcije i kodiranje podataka za analizu moguće pristranosti selektivnog objavljivanja primarnih ishoda.....	26
3.8.1. Ekstrakcija ishoda s Clinicaltrials.gov registra.....	26
3.8.2. Ekstrakcije primarnih ishoda iz publikacije	27
3.8.3. Kvaliteta registracije primarnog ishoda	27
3.8.4. Usporedba registriranog i objavljenog primarnog ishoda	28
3.8.5. Ekstrakcija čimbenika odjeka časopisa	30
3.9. Statističke analize	30
4. REZULTATI.....	34
4.1. Rezultati istraživanja o prijevremenom prekidanju istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata, vremenu registracije te stopi objavljivanja rezultata	34
4.1.1. Deskriptivni podatci istraživanja ekstrahiranih iz EUCTR i Clinicaltrials.gov registra.....	34
4.1.2. Nepodudaranje podataka iz višestrukih registracija na EUCTR registru.....	39
4.1.3. Rezultati sa ClinicalTrials.gov registra	40
4.1.3.1. Završetak istraživanja.....	40
4.1.3.2. Objavljivanje rezultata na registru	42
4.1.3.3. Publiciranje rezultata u znanstvenom časopisu	44
4.1.3.4. Vrijeme registracije	46
4.2. Rezultati istraživanja kvalitete registracije primarnog ishoda, nepodudarnosti registriranih ishoda s objavljenima te moguće pristranosti selektivnog objavljivanja primarnih ishoda.....	49
4.2.1. Kvaliteta registracije primarnog ishoda	52

4.2.2. Pozitivni rezultati primarnih ishoda u publikaciji	54
4.2.3. Promjena primarnog ishoda nakon kraja istraživanja	56
4.2.4. Nepodudaranje objavljenog i registriranog primarnog ishoda	57
4.2.5. Moguća pristranost selektivnog objavljivanja primarnih ishoda	58
4.2.6. Dodatne analize	61
4.3. Rezultati dobiveni na uzorku istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih	62
5. RASPRAVA.....	72
5.1. Prijevremeno prekidanje kliničkih istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata i neobjavljivanje njihovih rezultata.....	72
5.2. Analiza kvalitete registracije primarnih ishoda te usporedba s objavljenim primarnim ishodima u publikaciji i moguća pristranost selektivnog objavljivanja	75
5.3. Usporedba s rezultatima dobivenima na slučajno izabranom poduzorku istraživanja provedenih u području mentalnog zdravlja odraslih	80
5.4. Inicijative za prevenciju problema	81
5.5. Ograničenja i preporuke za buduća istraživanja.....	83
6. ZAKLJUČCI.....	86
SAŽETAK.....	87
SUMMARY	88
LITERATURA.....	89

POPIS OZNAKA I KRATICA

EQUATOR: globalna inicijativa za poboljšavanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*)

EUCTR: Europski registar kliničkih istraživanja (engl. *EU Clinical Trials Register*)

EudraCT: Baza podataka kliničkih ispitivanja nadležnih tijela Europske unije za lijekove (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*)

FDA: Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and drug administration*)

FDAMA: Zakon o modernizacije Američke uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*)

ICMJE: Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*)

ICTRP: Međunarodna platforma registara kliničkih istraživanja (engl. *International Clinical Trials Registry Platform*)

IP: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI)

IQR: poluinterkvartilno raspršenje (engl. *interquartile range*)

M: aritmetička sredina

N: broj istraživanja

NIH: Nacionalni zavodi za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

OI: omjer izgleda (engl. odds ratio, OR)

p: razina statističke značajnosti

SD: standardna devijacija

WHO: Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organization*)

WMO: Svjetsko liječničko udruženje (engl. *World Medical Association*)

1. UVOD

1.1. Mentalno zdravlje djece i adolescenata

Djetinjstvo i adolescencija, upravo zbog intenzivnog razvoja kognitivnih i emocionalnih funkcija koji se odvijaju u ovim životnim etapama, ključni su za cjeloživotno mentalno zdravlje [1]. Mladi usvajaju vještine poput brige o zdravlju kroz zdrave dnevne rutine, razvijaju vještine suočavanja i rješavanja problema te održavanja kvalitetnih međuljudskih odnosa kao i upravljanje vlastitim emocijama [2]. Ovakve navike i vještine oblikuju njihovo buduće mentalno zdravlje te određuju kasnije uloge u društvu odraslih [1].

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World health organization, WHO) upravo su problemi mentalnog zdravlja glavni uzroci invaliditeta među mladima [1]. Na globalnoj razini, 10 - 20 % djece i adolescenata iskusi neki od mentalnih poremećaja, ali uglavnom ne prime odgovarajuću pomoć [1]. Posljedice nedostatnog bavljenja mentalnim zdravljem i psihosocijalnim razvojem protežu se do odrasle dobi i predstavljaju bitan ograničavajući čimbenik za uspješan život [1]. S druge strane, promicanje mentalnog zdravlja i dobrobiti najmlađih pripadnika društva te njihova zaštita od mogućih štetnih čimbenika (poput obiteljskog nasilja, nasilja u školama i na društvenim mrežama, mentalne bolesti roditelja ili drugog skrbnika i siromaštva) ključne su aktivnosti za tjelesno i mentalno zdravlje tih istih pojedinaca u odrasloj dobi [2].

Ovakvi podatci osobito su važni ako uzmemo u obzir činjenicu da gotovo polovica svih mentalnih poremećaja započne prije 14. godine života [1] te su uglavnom neprepoznati i netretirani [3]. Poremećajima odraslih prethode njihovi maloljetnički pandani ili druga stanja iz kategorije mentalnih poremećaja i to u preko 70 % slučajeva, zbog čega neki autori poremećaje u odrasloj dobi nazivaju upravo ekstenzijom maloljetničkih poremećaja [4].

Zbog ranog javljanja, mentalni poremećaji jedan su od glavnih uzroka onesposobljenosti mladih, radno sposobnih ljudi što, osim troškova liječenja, može predstavljati i izgubljeni ljudski kapital [5]. Upravo mentalni poremećaji čine 14 % standardiziranih YLD-a (godine proživljene s bolesti, engl. *Years Lived with Disability*¹) te imaju prevalenciju veću od 10 %

¹ Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, YLD se definira kao Godine zdravog života koje su izgubljene zbog bolesti (engl. *Years of healthy life lost due to disability*). Jedan YLD predstavlja ekvivalent jednoj punoj godini zdravog života izgubljenog zbog invalidnosti ili lošeg zdravlja [6].

na globalnoj razini [5]. Zabrinjavajuće je što se s godinama učestalost javljanja problema mentalnog zdravlja povećava te je zabilježen porast od 13 % od 2007. do 2017. godine [7]. Važno je napomenuti da u terminima novčanog opterećenja samo depresija i anksioznost globalnu ekonomiju koštaju trilijun američkih dolara [7].

Temeljem svega navedenoga da se zaključiti da mentalni poremećaji predstavljaju nezanemariv osobni i društveni teret [3]. Podatci o ranoj pojavi poremećaja navode na zaključak o važnosti ranih zdravstvenih intervencija koje bi idealno trebale započeti u djetinjstvu jer upravo višegodišnja odgoda početka liječenja može rezultirati razvojem ozbiljnijih oblika poremećaja koji bi se u svojoj ranijoj fazi lakše liječili [3].

Važnost uloge koju mentalno zdravlje ima u postizanju globalnih razvojnih ciljeva s vremenom postaje prepoznatljiva [7], a ogleda se i u činjenici da je WHO 2013. kreirao akcijski plan posvećen upravo mentalnom zdravlju. Jedna od osnovnih pretpostavki spomenutog akcijskog plana čija je provedba produžena do 2030. godine jest praksa temeljena na dokazima i to kod razvoja strategije, tretmana, prevencije i same promocije mentalnog zdravlja. Upravo je ojačavanje informacijskog sustava, dokaza i istraživanja u području mentalnog zdravlja jedan od glavnih ciljeva spomenutog akcijskog plana [8].

Važno je naglasiti da formalna skrb o mentalnom zdravlju podrazumijeva angažman stručnjaka različitog temeljnog obrazovanja (primjerice dječji psihijatri u odnosu na dječje psihologe). Posljedično, ovi profili stručnjaka pripadaju različitim organizacijama, objavljuju znanstvene radove u različitim časopisima te različito pristupaju radu zbog bitno različitih paradigmi koje formiraju njihov profesionalni život [9]. Upravo praksa utemeljena na dokazima predstavlja svojevrsni zajednički nazivnik ovim razlikama te čini vezu među različitim profilima stručnjaka čak i kada se sami u određenoj mjeri identificiraju s određenim pristupom liječenju (primjerice psihofarmakolog ili pak obiteljski terapeut) i/ili područjem rada [9]. Praksa utemeljena na dokazima nije vezana ni uz jedan terapijski modalitet niti uz posebno područje rada. Naime, praksa utemeljena na dokazima jest ona praksa koja promovira provedive tretmane, s dokazanim učincima kroz rezultate valjanih istraživanja, kako bi se korisnicima omogućilo brzo, potpuno i dugotrajno poboljšanje simptoma i funkcioniranja, uz najmanju moguću štetnost [9]. Stoga praksa utemeljena na dokazima koju zagovara Svjetska zdravstvena organizacija u području mentalnog zdravlja djece nadilazi osobne pristupe u radu, a temeljna vrijednost postaje upravo objavljeni dokaz o učinkovitosti i sigurnosti intervencija [9].

1.2. Klinička istraživanja na djeci i adolescentima

Medicina utemeljena na dokazima trebala bi biti osnova za odlučivanje o tretmanima, ali u dječjoj populaciji ima tek ograničen doseg i to zbog malog broja istraživanja provedenih na djeci [10]. Ekstrapolacija nalaza dobivenih na odraslima nije nužno valjana metoda za zaključivanje o učincima tretmana kod djece, stoga je jasno da je upravo provođenje istraživanja na djeci u dječjem interesu [10].

Međutim, provođenje istraživanja na djeci zahtjeva od istraživača posebnu pažnju pri dizajniranju i provedbi istraživačkog protokola zbog povećane ranjivosti pripadnika te populacije da donesu informiranu, vlastitu odluku o sudjelovanju [11]. Izvori spomenute ranjivosti leže u nemogućnosti sudionika da donesu zrele odluke; podložni su autoritetima odraslih; mogu biti podložni osobnoj potrebi da udovolje očekivanjima drugih te pristati sudjelovati u istraživanju iako uistinu to ne žele; njihova prava i interesi mogu biti zanemareni zbog predrasuda i stereotipa koji postoje, a tiču se dječjih (ne)sposobnosti; mogu biti u akutnim medicinskim stanjima koji zahtijevaju hitno donošenje odluke što je nespojivo s postupkom davanja informiranog pristanka; mogu imati ozbiljne bolesti za koje u danom trenutku ne postoji učinkoviti lijek; mogu biti, zajedno sa svojim roditeljima, lišeni važnih dobara u pogledu materijalnog statusa, (ne)dostupnosti medicinskim uslugama i slično, a što sve može utjecati na spremnost da sudjeluju u istraživanju [11].

Djeca s problemima mentalnog zdravlja izložena su uvećanom riziku kojeg sudjelovanje u kliničkom istraživanju podrazumijeva, primjerice u pogledu iznimne važnosti povjerljivosti podataka zbog moguće stigme i diskriminacije u suprotnom, te u pogledu brojnih prijetnji neovisnom, autentičnom i slobodnom donošenju odluke od strane djeteta ili mlade osobe koja ima neku mentalnu bolest [12].

Za razliku od svojih kolega koji rade s odraslima, stručnjaci mentalnog zdravlja djece i adolescenata, osim što posvećuju vrijeme samom djetetu, nezanemariv trud ulažu u rad s odraslim skrbnikom koji je važan izvor informacija o funkcioniranju djeteta [10]. Skrbnik ima ključnu ulogu u donošenju odluke o uključivanju djeteta u kliničko istraživanje, unatoč tome što skrbnik, baš kao i istraživač, može imati određene interese koji nisu ujedno i najbolji interesi samog djeteta [10]. Zbog ovakvih konflikata, etičke dileme u području su česte, a koncept pristanka djeteta (engl. assent) uz pristanak roditelja (engl. consent) omogućio je uključivanje

mišljenja nedovoljno zrelog sudionika u proces donošenja odluke o sudjelovanju u kliničkom istraživanju [10].

Iako istraživački rad s maloljetnicima zahtjeva posebnu zaštitu i brigu od strane uključenih odraslih, važno je napomenuti da djeca nisu ujednačena skupina [10] te se sva opisana problematika drugačije manifestira i rješava kod, primjerice, malog djeteta nego kod adolescenta.

Osim dobne neujednačenosti, posebno izraženi problemi u području istraživanja ove populacije tiču se i (ne)primjerenosti korištenja materijalnih poticaja za sudjelovanje u istraživanju te upotreba placeba koja je, kada su djeca u pitanju, posebno kontroverzna [10]. Dodatno, jedno od bitnih načela etičnosti jest prioritet provođenja istraživanja na što starijim sudionicima – ako je primjereno, istraživanje treba provesti na odraslima, potom na starijoj djeci, odnosno na adolescentima, prije nego se u ulozi sudionika uključe mlađa djeca [9].

Zbog opisanih različitih prepreka vezanih uz provedbu istraživanja na ovoj specifičnoj populaciji, a koje se tiču, između ostalog, brojnih, opsežnih i složenih propisa, provođenje istraživanja na maloljetnim sudionicima koji uz to imaju mentalne poteškoće može postati obeshrabrujuće, neprivačno istraživačima, ali i sponzorima [13,14].

Stoga, prema dostupnim podacima, i do 80 % lijekova na američkom tržištu nema odobrenu indikaciju za primjenu kod djece i to uglavnom zbog toga što potrebna intervencijska istraživanja nisu provedena na djeci [9].

Zbog ograničene primjene spoznaja dobivenih istraživanjima na odraslima te zbog nerijetke primjene lijekova izvan odobrene indikacije (tzv. engl. *off-label* primjena) bez primjerenog vrednovanja učinka na dječjoj populaciji [15,16], regulatorne organizacije potiču istraživanja provedena na djeci [16,17].

Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and drug administration*, FDA) 1998. svojim propisima (engl. *The Pediatric rule*) obvezuje istraživače na pedijatrijsku procjenu svih lijekova i bioloških proizvoda koji bi se mogli primjenjivati na djeci ili se već duže vrijeme primjenjuju bez odobrene indikacije [18]. Istu odredbu donose i Nacionalni zavodi za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) kod uvjeta prijave na natječaje za financiranje istraživačkih projekata – svako istraživanje na ljudima treba uključivati istraživački plan koji uključuje djecu,

u suprotnom su istraživači obvezni navesti objašnjenje isključivanja maloljetnih sudionika iz istraživačkog plana [17].

Slična regulativa javlja se u Europskoj uniji 2006. godine (engl. *The Paediatric Medicines Regulation*) s ciljem olakšavanja i poticanja upotrebe medicinskih proizvoda na djeci, ali i s ciljem osiguravanja visoke razine etičkih standarda kod provođenja istraživanja na djeci kojima bi se testirani proizvod na koncu odobrio za pedijatrijsku primjenu [19-21].

S ciljem poticanja ovakvih istraživanja, ponuđeni su programi financijske podrške za zainteresirane istraživačke konzorcije [19] kao i, primjerice, mjere produženja razdoblja patentnog lijeka ukoliko istraživači odluče provesti istraživanje na ispitanicima dječjeg uzrasta [10].

1.3. Prijevremeno prekidanje kliničkih istraživanja

Spomenute inicijative uspješne su u namjeri da stimuliraju pedijatrijska istraživanja [22,15]. Međutim, s rastom broja istraživanja na djeci, zabilježen je i porast broja prijevremeno prekinutih istraživanja. Zapanjujuće je da je gotovo trećina pedijatrijskih istraživanja bez objavljenih rezultata [23,24].

Prijevremeno prekidanje zajedno s pristranošću objavljivanja rezultata kliničkih istraživanja (engl. *publication bias*) jedni su od glavnih uzroka tzv. istraživačkog otpada (engl. *research waste*). Istraživački otpad osobito je sporan kada govorimo o istraživanjima provedenima na djeci, koja se ionako rjeđe i teže provode zbog metodoloških, legalnih i pravnih prepreka [11].

Prijevremeno prekidanje kliničkih istraživanja, baš kao i neobjavljivanje njihovih rezultata, u direktnoj je vezi s njihovim nepotrebnim ponavljanjem, koje je neetično i nedopustivo prema pravilima dobre kliničke prakse [25,26] jer podrazumijeva izlaganje potencijalnom, pa makar i minimalnom, riziku dodatnog broja maloljetnika.

Prema nalazima Shamliyan i suradnika [24] proporcija nezavršenih istraživanja provedenih na djeci rasla je linearno od 2001. do 2009. za 186 % (od 1,9 % do 8,4 %) a preko 30 % takvih istraživanja nije navelo razlog prekida. Sličnim istraživanjem Pica i suradnici ukazali su na velik broj djece – preko osam tisuća - koja su bila uključena u istraživanja koja nisu privedena kraju [23]. Gotovo 10 % prekinutih istraživanja prema ovim autorima nisu javnosti učinili dostupnima razloge prekida.

1.4. Pristranost objavljivanja

Kako je navedeno, pristranost tijekom istraživačkog procesa, kao i prijevremeno prekidanje istraživanja bez navođenja prihvatljivog obrazloženja, primjer je neprimjerene znanstvene prakse. Pristranost u znanosti onemogućava, otežava ili čak vodi u krivom smjeru donošenje valjanih i objektivnih zaključaka o istraživačkim pitanjima. Neispravnim znanstvenim odlukama i postupcima pristranost se može dogoditi već prilikom izrade samog istraživačkog nacrt, njegove provedbe, analize i/ili interpretacije o čemu piše David Sackett još 1979. godine [27]. Spomenuta publikacija gotovo 40 godina kasnije potakla je osnivanje udruženja znanstvenika (engl. *The Catalogue of Bias Collaboration*) s ciljem kreiranja Kataloga pristranosti dostupnog na Internetu [28]. Spomenuta inicijativa za cilj ima osvještavanje izvora pristranosti kod samih istraživača, da prepoznaju prijetnje pristranosti i poduzmu sve potrebne korake kako bi rizik pristranosti u istraživanjima sveli na najmanju moguću razinu te kako bi istraživanja rezultirala podacima koji su pristrani u najmanjoj mogućoj mjeri [28]. Isto tako, javno dostupni Katalog namijenjen je svima onima koji evaluiraju rezultate istraživanja i to kako bi procijenili moguć utjecaj pristranosti na konkretne rezultate i interpretacije tih rezultata te kako bi na koncu ispravno upotrijebili dokaze prilikom donošenja odluka o zdravstvenoj skrbi [28].

Osim što se može pojaviti u kliničkim istraživanjima u različitim etapama, pristranost uglavnom utječe na značajnost i smjer rezultata [28]. Kada je vjerojatnost da će istraživanje biti, odnosno neće biti objavljeno, pod utjecajem njegovih rezultata, tada govorimo o postojanju pristranosti objavljivanja [29] koje svoje korijene vuče primarno iz društvenih znanosti [30]. Pristranost objavljivanja podvrsta je pristranosti izvještavanja koju autori u okviru spomenutog Kataloga definiraju kao iskrivljavanje podataka o istraživanju prilikom izvještavanja, zbog selektivnog otkrivanja ili uskraćivanja informacija od strane uključenih strana i to po pitanju same teme koja je predmet istraživanja, po pitanju istraživačkog nacrt, provedbe istraživanja i analiza, ili pak kod diseminacije metodologije istraživanja i/ili dobivenih rezultata [31].

Pristranost pozitivnih rezultata jest posljedica favoriziranja izvještavanja o pozitivnim rezultatima i to u svim etapama objavljivanja – prilikom odluke istraživača o slanju rada u časopis kao i prilikom donošenja odluke o prihvaćanju rada za objavu od strane recenzenata i urednika [26,30,32]. Kao rezultat opisane pristranosti, značajan broj istraživanja s negativnim rezultatima nikada se ne objavi što može dovesti do pristranih zaključaka i precjenjivanja učinka intervencije na razini pojedinačnog zaključivanja ali u uključivanjem u sustavne

pregledne radove [26]. Analizom velikog broja sustavnih pregleda pokazano je da istraživanja s pozitivnim nalazom imaju gotovo dvostruko veću šansu da budu objavljeni i to u krećem vremenskom roku u odnosu na istraživanja s negativnim nalazom [33-35].

Uz neobjavljivanje (najčešće jer rezultati nisu pokazali značajnost), selektivno izvještavanje o ishodima prilikom objavljivanja (objavljivanje isključivo onih ishoda s pozitivnim rezultatima, engl. *outcome reporting bias*) temeljni je oblik pristranosti objavljivanja [36].

Selektivno izvještavanje o ishodima javlja se u različitim oblicima – uglavnom kao:

- (a) izostavljanje ishoda koji se smatraju nepoželjnima (najčešće)
- (b) dodavanje novih ishoda s poželjnim rezultatima ili statistički značajnim, ili
- (c) zamjenom ishoda od primarnog interesa onima sekundarnima, ukoliko se potonji pokažu poželjnima, ali i
- (d) uključivanjem samo dijela analiziranih podataka u publikaciju te
- (e) propuštanje prijavljivanja podataka koji su analizirani u istraživanju (primjerice pojava štetnih događaja tijekom istraživanja) [37].

Idealno bi mjere ishoda morale biti određene prije početka istraživanja, a njihov izbor treba odgovarati postavljenom istraživačkom pitanju o njihovom utjecaju na zdravlje [37]. Selektivno izvještavanje o ishodima dovodi do pristranosti i događa se u velikom broju istraživanja, a može kompromitirati valjanost samog istraživanja te se time prenijeti u naknadne meta-analize [37]. Nerijetko ga je teško uočiti, a jedan od načina je usporedbom publiciranog materijala s protokolom istraživanja ili s registriranim podacima o istraživanju na nekom od službenih registara kliničkih istraživanja [37]. Ukoliko se registrirano i objavljeno razlikuje, možemo posumnjati da je prisutna pristranost [37]. Ranija istraživanja pokazala su da se kod više od polovice istraživanja može naći određeni vid promjene u ishodima prilikom usporedbe protokola i publikacija [38,39], a potvrđeno je da se na razini meta-analize zaključci o učincima mijenjaju kada se u obzir uzmu prethodno neobjavljeni rezultati istraživanja [40,41]. Iako je očigledno da je pristranost selektivnog publiciranja ishoda učestala, istinski razmjeri njene štetnosti nisu do kraja poznati [37].

Opisane manipulacije mogu predstavljati nedolično znanstveno ponašanje [42]. Pokazalo se da postoje u raznim granama medicine [43-47], pa tako i u istraživanjima u području mentalnog zdravlja [48-53]. Uglavnom se radi o naglašavanju koristi i umanjivanju rizika testiranih intervencija što može navesti na pogrešne odluke, kako kliničara, tako i pacijenata [36], ali i do nepotrebnog ponavljanja istraživanja testirajući intervencije koje već dokazano, ali ne i publicirano, nemaju učinke na određene ishode [37]. Ovakve pojave u izravnoj su suprotnosti s Helsinškom deklaracijom, donesenom 2000. godine, koja nalaže diseminaciju rezultata istraživanja provedenih na ljudima, neovisno o njihovom smjeru i značajnosti [54].

Upravo je transparentnost najvažniji preduvjet sigurnosti istraživanja u području zdravstva [31]. Kako bi izvještavanje o provedenom istraživanju bilo što preciznije, točnije i cjelovitije, pripadnici svjetske znanstvene zajednice (znanstvenici, urednici znanstvenih časopisa, kreatori smjernica za cjelovito izvještavanje, predstavnici financirajućih tijela i pripadnici drugih interesnih skupina) pokrenuli su globalnu inicijativu pod nazivom EQUATOR (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*, u prijevodu Poboljšavanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja) [55]. Temeljni cilj ove organizacije jest podići vrijednost istraživanja, osigurati ponovljivost provedenih istraživanja i tzv. istraživački otpad svesti na najmanju moguću mjeru minimalizirajući financijske uloge i uložene ljudske kapacitete za nepotrebna istraživanja [55]. Temeljni način kojim ovo postižu jest izrada smjernica za cjelovito izvještavanje i to već u fazi planiranja istraživanja (SPIRIT smjernice za izvještavanje o protokolu istraživanja) te u fazama izvještavanja o rezultatima provedenih istraživanja različitih metodoloških pristupa – od randomiziranih intervencijskih istraživanja (CONSORT), preko opservacijskih (STROBE) do onih kvalitativnih (SRQR) [55].

Dok spomenute smjernice nude kvalitetna rješenja za pravilno izvještavanje o provedenim istraživanjima po njihovom završetku, prije početka istraživanja, odnosno prije same regrutacije sudionika, nužno je učiniti planirano istraživanje dostupno javnosti i to kroz prospektivnu registraciju istraživanja u nekom od javno dostupnih registara [31].

1.5. Registri kliničkih istraživanja i prevencija pristranosti objavljivanja

Preuranjeni prekidi istraživanja, niske diseminacijske stope rezultata te moguće manipulacije mjerama ishoda prilikom objavljivanja u ovako osjetljivom području kao što je mentalno zdravlje djece, mogu biti iznimno štetni, osobito ako se uzme u obzir činjenica da su pristranosti objavljivanja rezultata istraživanja osobito izražene upravo u području psihijatrije i psihologije

[56]. Ovakav podatak ne iznenađuje ako se u obzir uzme činjenica da je preokupacija pogreškama i u kliničkom radu manje izražena u području skrbi o mentalnom zdravlju nego u somatskoj medicini, jer osim što su metode rada manje invazivne, propusti učestalo ostanu nezamijećeni jer nisu akutno uočljivi [9].

Temeljni način kojim se štetnost od preuranjenog prekidanja intervencijskih istraživanja može anulirati, ali i reducirati pristranosti poput manipuliranja mjerama ishoda jest prospektivna registracija kliničkog istraživanja [36].

Provjerom registriranog istraživanja u nekom od registara namijenjenih prijavi kliničkih istraživanja imamo uopće u postojanje nekog istraživanja, njegovu planiranu intervenciju, domene i mjere ishoda te planirani tijek i trajanje istraživanja. Prospektivna registracija istraživanja omogućava naknadnu provjeru usklađenosti planiranog i odrađenog te na koncu objavljenog. Ovo je od presudne važnosti, kako recenzentima i urednicima znanstvenih časopisa, tako i kliničarima za kritički pristup publikacijama kojima se informiraju o kliničkoj praksi. Korištenje registra kao relevantnog i nezaobilaznog izvora podataka omogućava uvid u aktualno stanje u istraživačkom području i to kako bi se izbjeglo redundantno ponavljanje nepotrebnih istraživanja, ali i tuđih pogrešaka koje dovode do njihovih prijevremenih prekida.

Clinicaltrials.gov jedan je od najvećih i sveobuhvatnih registara koji evidentira klinička istraživanja na međunarodnoj razini. Američka uprava za hranu i lijekove 1997. godine svojim zakonom o modernizaciji (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, FDAMA) zahtijeva formiranje javno dostupne baze s podacima o kliničkim istraživanjima testiranja lijekova za teške i životno ugrožavajuće bolesti. Prva verzija *Clinicaltrials.gov* registra bila je dostupna javnosti u veljači 2000. godine, a donošenjem brojnih akata i regulacija o registriranju kliničkih istraživanja i rezultata, njegova upotreba do danas postala je još izraženija [57,58]. Od 2005. godine Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) nalaže prospektivnu registraciju kliničkog istraživanja kao preduvjet za objavu rezultata u medicinskim časopisima [42].

Odbor definira kliničko istraživanje kao svako istraživanje koje određenu skupinu ljudi izlaže intervenciji, sa ili bez kontrolne skupine, a zbog proučavanja odnosa između intervencije i zdravstvenog ishoda [42]. Intervencije koje podliježu ovoj odredbi o prospektivnoj registraciji jesu intervencije bilo koje vrste: lijekovi, kirurški postupci, uređaji, bihevioralni tretmani, obrazovni programi, intervencije u prehrani, intervencije za poboljšanje njege i sl. Ishodi su

bilo koje biomedicinske ili zdravstvene mjere dobivene u bolesnika, odnosno sudionika uključenog u kliničko istraživanje, uključujući farmakokinetičke mjere i nuspojave [42].

Godine 2006. Svjetska zdravstvena organizacija izjavljuje kako je registracija kliničkih istraživanja znanstvena, etička i moralna odgovornost [59,60], a 2008. godine Svjetsko liječničko udruženje (engl. World Medical Association, WMO) donosi izmjene postojeće Helsinške deklaracije naglašavajući važnost registracije kliničkog istraživanja kao etičke obveze [60,54]. WHO utvrđuje i minimalnu količinu podataka koju registracija kliničkog istraživanja treba sadržavati, a danas ona podrazumijeva 24 elementa poput izvora financiranja, regrutacijskog statusa, planirane i ostvarene veličine uzorka, primarnih i sekundarnih ishoda, sažetaka rezultata i sl. [61]. Godine 2007. WHO pokreće platformu registara kliničkih istraživanja (engl. International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) koja nudi mogućnost pretraživanja kliničkih istraživanja registriranih na raznim međunarodnim registrima koji zadovoljavaju postavljene kriterije za status primarnih registara (engl. *Primary registry*), te uključuje podatke dostupne na ClinicalTrials.gov registru [62,60].

Od rujna 2008. godine na ClinicalTrials.gov uvedena je baza podataka koja sadrži osnovne rezultate registriranih istraživanja, uz obvezu da rezultati budu dostupni u spomenutoj bazi unutar godine dana od završetka istraživanja [63].

Europski registar kliničkih istraživanja (engl. *EU Clinical Trials Register, EUCTR*) jedan je od primarnih registara WHO-a od rujna 2011. godine od kada se na spomenutom registru nalaze i javnosti dostupni rezultati registriranih istraživanja. Registracija na EUCTR obvezujuća je za sva istraživanja lijekova u Europskoj uniji ili Europskom ekonomskom području od svibnja 2004., uz posebne obveze za pedijatrijska istraživanja [64]. Registrirani podatci pohranjeni su u Bazi podataka kliničkih ispitivanja nadležnih tijela Europske unije za lijekove (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database, EudraCT*) [65,66].

Važno je napomenuti da se spomenuti američki i europski propisi odnose na biološke intervencije, odnosno na istraživanja lijekova. Iako Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa svojom preporukom obvezuju na registraciju i diseminaciju sva klinička istraživanja, neovisno o intervenciji, tek odnedavno, točnije od početka 2017. godine, bilježi se nadzor nad registracijom i diseminacijom nalaza istraživanja bihevioralnih intervencija na institucionalnoj razini i to u Sjedinjenim Američkim Državama od strane Nacionalnih zavoda za zdravlje [67]. Ovakvo zanemarivanje i kašnjenje u pogledu donošenja primjerenih propisa u svezi

bihevioralnih intervencija, zabrinjava ako uzmemo u obzir da je upravo psihoterapija osnovna metoda izbora za tretiranje problema mentalnog zdravlja djece i adolescenata [68].

Za učestali korelat pristranosti objavljivanja i objavljivanja rezultata s pozitivnim rezultatima u kliničkim istraživanjima tradicionalno se smatra komercijalno financiranje, odnosno farmaceutska industrija kao sponzor [69-71]. Međutim, u posljednje vrijeme ne nalaze se takve povezanosti [72,73], a kako Paul Glasziou and Iain Chalmers navode u svom recentnom eseju – inicijative koje se bave praćenjem nepotpunog i nedosljednog izvještavanja o ishodima kliničkih istraživanja u posljednje vrijeme prokazuju sve češću odgovornost akademskih institucija [74].

Iako se pokazalo da se registrirana istraživanja ipak češće objavljuju u znanstvenim časopisima nego ona neregistrirana [75], nažalost, registriranje kliničkih istraživanja u području mentalnog zdravlja rijetko je, a prečesto i nezadovoljavajuće kvalitete [36,76,77], a spomenute manjkavosti, kako je dokazano, nisu eliminacijski čimbenik prilikom odabira radova za publiciranje u časopisima od strane recenzenata i urednika [78-80]. Ranijim kvalitativnim istraživanjem pokazalo se kako neki urednici smatraju registraciju nepotrebnom kod manjih kliničkih istraživanja, ili pak pružaju otpor inzistiranju na registraciji kako ne bi oslabili položaj svog časopisa u odnosu na konkurenciju [32]. Istim istraživanjem pokazalo se da, i u slučajevima kada časopis inzistira na registracijskom broju kliničkog istraživanja prije same recenzije, provjera točnosti navedenog registracijskog broja ne obavlja se te je uglavnom dovoljno samo ga navesti. Urednici ovakvu površnu praksu objašnjavaju činjenicom da autoru nije u interesu varati te kako se neistinita registracija lako otkrije.

Uredna registracija intervencijskog istraživanja uz kasnije uredno objavljivanje ishoda pokazalo se rijetkim i kod istraživanja objavljenih u visoko rangiranim psihologijskim časopisima [77], a Knuppel i suradnici [78] pokazali su da većina najuglednijih psihijatrijskih časopisa ne traži registracijski broj prilikom odabira radova za publiciranje. Da je stanje ipak nešto bolje u kvalitetnijim časopisima sugerira provedeno istraživanje koje je pronašlo značajnu povezanost visokog čimbenika odjeka s urednom registracijom kliničkih istraživanja antidepresiva i kognitivno-bihevioralne terapije, kao i povezanost visokog čimbenika odjeka s urednim objavljivanjem rezultata [81].

Prema saznanjima autora ove disertacije, do trenutka planiranja i izrade istraživanja, problemi prijevremenog prekidanja i nepravovremenog registriranja intervencijskih istraživanja kao ni

problemi s neobjavlivanjem rezultata, pristranim publiciranjem i selektivnim objavljivanjem ishoda, nisu istraženi u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata. S obzirom na to da su upravo klinička istraživanja bihevioralnih i mentalnih poremećaja koji uključuju djecu drugi po zastupljenosti u ClinicalTrials.gov registru [23], a kako je ranije opisano, djeca s poteškoćama mentalnog zdravlja posebno su ranjiva skupina u etičkom pogledu kod uključivanja u klinička istraživanja zbog čega smatramo da je eventualni istraživački otpad u ovoj populaciji posebno kontroverzan, u ovoj disertaciji istražujemo spomenutu problematiku i njezine važne korelate.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

Ciljevi ove disertacije su sljedeći:

1. utvrditi stopu prospektivnog registriranja, prijevremenog prekidanja te objavljivanja rezultata kliničkih istraživanja na registru te stopu objavljivanja pripadajućih publikacija kliničkih istraživanja na populaciji djece i adolescenata s problemima mentalnog zdravlja
2. utvrditi stopu registriranih kliničkih istraživanja na djeci s problemima mentalnog zdravlja s nepotpuno definiranim primarnim ishodima na registru, utvrditi stopu publikacija s pozitivnim rezultatima, utvrditi stopu nepodudaranja objavljenih primarnih ishoda s onima koji su navedeni u pripadajućoj registraciji te utvrditi stopu moguće pristranosti selektivnog objavljivanja ishoda u koristi pozitivnih rezultata,
3. utvrditi čimbenike povezane s prospektivnom registracijom, prijevremenim prekidanjem kliničkih istraživanja, neobjavljivanjem rezultata, nepotpunim definiranjem primarnih ishoda u registru, pozitivnim rezultatima u publikaciji, nepodudaranjem objavljenih primarnih ishoda s onima koji su navedeni u pripadajućoj registraciji te čimbenike povezane s mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja ishoda u koristi pozitivnih rezultata
4. provesti usporedno istraživanje na uzorku istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih kako bi se utvrdila stopa prospektivnog registriranja, objavljivanja rezultata na registru i prijevremenog prekidanja kliničkih istraživanja na odraslima u području mentalnog zdravlja te na slučajno odabranom poduzorku utvrditi stopu objavljivanja pripadajućih publikacija, stopu istraživanja s nepotpuno definiranim primarnim ishodima na registru, stopu publikacija s pozitivnim rezultatima, stopu nepodudaranja registriranih primarnih ishoda iz publikacije s onima koji su navedeni u registru te utvrditi stopu moguće pristranosti selektivnog objavljivanja ishoda u koristi pozitivnih rezultata.

2.2. Hipoteze

Hipoteze kao odgovori na postavljene ciljeve formulirane su na sljedeći način:

Hipoteza 1

Klinička istraživanja djece i adolescenata s problemima mentalnog zdravlja nisu pravovremeno registrirana i prekidaju se prije planiranog završetka. Veliki broj istraživanja ne objavljuje rezultate na registru ili kao odgovarajuću znanstvenu publikaciju.

Hipoteza 2

Primarni ishodi nisu detaljno opisani u registru te se u velikom broju istraživanja ne podudaraju s primarnim ishodima objavljenima u odgovarajućoj publikaciji. Nepodudaranje ishoda iz registra s onima u publikaciji u funkciji je favoriziranja pozitivnih rezultata istraživanja koji se češće objavljuju.

Hipoteza 3

Čimbenici povezani s problemima iz hipoteze 1 i 2 jesu godina registracije istraživanja, izvor financiranja, vrsta intervencije te veličina uzorka istraživanja. Čimbenik odjeka časopisa povezan je s nepotpuno definiranim primarnim ishodima na registru, nepodudaranjem objavljenih primarnih ishoda s onima u pripadajućoj registraciji, s objavom pozitivnih rezultata u publikaciji te s mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja primarnih ishoda.

Hipoteza 4

Istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih češće se provode od onih na djeci. Pravovremenost registriranja, prijevremeno prekidanje, npubliciranje, nedostatna definiranost primarnih ishoda u registru i njihovo nedosljedno publiciranje prisutno je u intervencijskim istraživanjima na odraslima jednako učestalo kao i kod istraživanja na djeci.

3. METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo je opservacijsko, presječno istraživanje prijevremenog završavanja kliničkih istraživanja provedenih na djeci u području mentalnog zdravlja, njihovog nepravovremenog registriranja i (ne)objavljivanja te moguće pristranosti prilikom objavljivanja primarnih ishoda. Riječ je o primarnom istraživanju u kojem su potrebni podatci prikupljeni s *Clinicaltrials.gov* i EUCTR registra. Pripadajuće publikacije pronađene su u jednoj od tri pretražene baze: *PubMed*, *Scopus* i *Google Scholar*. Usporedno opservacijsko istraživanje provedeno je na intervencijskim istraživanjima u području mentalnog zdravlja odraslih registriranih na *Clinicaltrials.gov* registru.

3.2. Uzorak istraživanja

Jedinica analize je registrirano kliničko istraživanje, u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata te odraslih. Uzorak su činila tzv. „zatvorena istraživanja (engl. „*closed*“) započeta od 1. srpnja 2005., a registrirana do datuma ekstrakcije – 13. lipnja 2017. godine.

3.3. Ishodi istraživanja

Mjere ishoda kategorijske su i definirane na sljedeći način:

- kliničko istraživanje privedeno je kraju (da / ne);
- rezultati istraživanja objavljeni su na registru unutar godine dana od kraja istraživanja (da / ne);
- postoji odgovarajuća publikacija objavljena u znanstvenom časopisu unutar prosječnog vremena proteklog od kraja istraživanja do objave publikacije (da / ne);
- kliničko istraživanje registrirano je:
 - (a) na vrijeme (prospektivno)
 - (b) sa zakašnjenjem, ali prije kraja istraživanja (odgođeno)
 - (c) nakon kraja istraživanja (retrospektivno);
- primarni ishodi u registru definirani su:
 - (a) nedovoljno (bez mjere i / ili vremena mjerenja)
 - (b) s osnovnim elementima (mjera i vrijeme mjerenja)
 - (c) s osnovnim elementima i analizom na razini sudionika ili na razini grupe

(d) potpuno (mjera, vrijeme mjerenja, analiza na razini sudionika – npr. „promjena od prve točke mjerenja“, analiza na razini grupe – npr. „prosječna vrijednost“ ili „proporcija sudionika s maksimalnim rezultatom“);

- publikacija primarnih ishoda ukazuje na pozitivne/negativne rezultate;
- primarni ishod u registru mijenjao se u značajnoj mjeri nakon kraja istraživanja (da / ne);
- primarni ishod naveden u publikaciji podudara se s onim navedenom u registru (da / ne);
- postoji mogućnost pristranosti selektivnog objavljivanja primarnog ishoda u korist pozitivnih rezultata (da / ne).

3.4. Ekstrakcija registriranih kliničkih istraživanja na djeci i adolescentima u području mentalnog zdravlja na [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Ekstrahirali smo registrirana intervensijska istraživanja koja imaju status „zatvorenih istraživanja“ na dan 13. lipnja 2017. godine. „Zatvorena istraživanja“ su ona koja više ne regrutiraju pacijente jer su ih prikupili dovoljno, jer su završena ili zato jer su prekinuta iz bilo kojeg razloga [82]. U uzorak smo uključili ona istraživanja koja su započela nakon 1. srpnja 2005. godine jer je od tada registracija kliničkih istraživanja postala preduvjet za objavljivanje rezultata istraživanja u medicinskim časopisima [83]. Dob sudionika istraživanja bila je ograničena na raspon od 0 do 17 godina. Pretraga je ograničena na kategoriju „Poremećaji ponašanja i mentalni poremećaji“ koja je ponuđena na popisu Stanja (engl. *Conditions*) na [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registru. Unutar spomenute kategorije, isključili smo stanja koja označavaju simptom, a ne zasebni mentalni poremećaj (primjerice „agresija“), stanja koja nisu primarno i isključivo u psihijatrijskom fokusu (primjerice neurorazvojni poremećaji i poremećaji psihološkog razvoja) te stanja koja upućuju na poremećaje ličnosti jer se oni primarno dijagnosticiraju u odrasloj dobi. U slučajevima komorbiditeta, uključili smo istraživanje ukoliko barem jedno od registriranih stanja odgovara opisanim kriterijima uključenja. Sve odluke o tome hoće li se istraživanje uključiti u uzorak raspravljene su među istraživačima (NVD i RT), a po potrebi se u raspravu uključio i voditelj istraživanja koji je psihijatar, subspecijalist dječje psihijatrije (TF).

Stanja ponuđena u registru koja smo uključili u uzorak su sljedeća:

Mental disorders; Adjustment Disorders; Affective Disorders, Psychotic; Agoraphobia; Anxiety Disorders; Anxiety, Separation; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Attention Deficit and Disruptive Behaviour Disorders; Bipolar Disorder; Bipolar and Related Disorders; Body Dysmorphic Disorders; Child Behaviour Disorders; Compulsive Behaviour; Conduct Disorder; Conversion Disorder; Cyclothymic Disorder; Depression; Depression, Postpartum; Depressive Disorder; Depressive Disorder, Major; Depressive Disorder, Treatment-Resistant; Disruptive, Impulse Control, and Conduct Disorders; Dissociative Disorders; Dysthymic Disorder; Hysteria; Mood Disorders; Mutism; Neurotic Disorders; Obsessive-Compulsive Disorder; Panic Disorder; Paranoid Disorders; Phobic Disorders; Problem Behaviour; Psychotic Disorders; Schizophrenia; Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders; Schizophrenia, Childhood; Schizophrenia, Disorganized; Schizophrenia, Paranoid; Shared Paranoid Disorder; Somatoform Disorders; Stress Disorders, Post-Traumatic; Stress Disorders, Traumatic; Stress Disorders, Traumatic, Acute; Stress, Psychological; Tic Disorders; Tourette Syndrome; Trauma and Stressor Related Disorder; Alcohol Drinking; Alcohol-Related Disorders; Alcoholic Intoxication; Alcoholism; Anorexia Nervosa; Behaviour; Addictive; Binge Drinking; Binge-Eating Disorder; Bulimia Nervosa; Cocaine-Related Disorders; Diurnal Enuresis; Drinking Behaviour; Encopresis; Enuresis; Feeding and Eating Disorders; Feeding and Eating Disorders of Childhood; Heroin Dependence; Marijuana Abuse; Morphine Dependence; Nocturnal Enuresis; Opioid-Related Disorders; Psychoses; Substance-Induced; Sleep Disorders; Circadian Rhythm; Sleep Disorders; Intrinsic; Sleep Initiation and Maintenance Disorders; Sleep Wake Disorders; Substance Abuse; Intravenous; Substance Withdrawal Syndrome; Substance-Related Disorders; Tobacco Use Disorder; Underage Drinking.

Iz registra su za svako istraživanje ekstrahirani sljedeći podaci: registracijski broj, naslov, regrutacijski status, dostupnost rezultata na registru, vrsta intervencije, veličina uzorka, izvor financiranja, datum registracije, datum početka istraživanja, prvotni datum kraja istraživanja

(engl. *primary completion date*²) ili datum kraja istraživanja (engl. *study completion date*³) ukoliko prvotni nije bio dostupan [85]. Za sva prijevremeno prekinuta istraživanja (ona sa statusom „suspendiran“, „prekinut“, „povučen“), ekstrahirali smo razloge prijevremenog prekida.

3.5. Ekstrakcija registriranih kliničkih istraživanja na djeci i adolescentima u području mentalnog zdravlja na EUCTR

Koristili smo iste kriterije uključenja kod izbora kliničkih istraživanja kao i kod ekstrakcije istraživanja sa *ClinicalTrials.gov*. Upotrebom naprednog pretraživačkog alata kojeg nudi EUCTR na svojoj internetskoj stranici, odabrali smo istraživanja provedena na djeci u dobi „ispod 18 godina“ i istraživanja koja su imala neki od sljedećih regrutacijskih statusa: „završeno“, „nije ovlašteno“, „prijevremeno prekinuto“, „zabranjeno od nadležnog tijela“, „suspendirano od nadležnog tijela“ ili „privremeno obustavljeno“, kako bi naši rezultati odgovarali onima sa statusom „zatvorena istraživanja“ u *ClinicalTrials.gov* registru. Ograničili smo vremenski period registracije kao i kod pretrage u *ClinicalTrials.gov* registru.

S obzirom na to da registracija jednog istraživanja podrazumijeva zasebno registriranje svakog istraživačkog centra uključenog u to istraživanje, isključena su sva istraživanja koja su imala status „u tijeku“ u barem jednom istraživačkom centru. Dva istraživača (NVD i TF) samostalno su analizirali ekstrahirana istraživanja i raspravili neslaganja prije donošenja odluke o uključenju istraživanja u uzorak.

² *Primary completion date* definiran je u registru kao „datum kada je posljednji sudionik pregledan ili je primio intervenciju u svrhu konačnog prikupljanja podataka o primarnom ishodu, bez obzira na to je li kliničko istraživanje zaključeno prema unaprijed navedenom protokolu ili je prekinuto. U slučaju kliničkih istraživanja s više od jedne primarne mjere ishoda s različitim datumima završetka, ovaj se izraz odnosi na datum završetka prikupljanja podataka za sve primarne ishode.“ [84]

³ *Study completion date* definiran je u registru kao „datum kada je posljednji sudionik pregledan ili je primio intervenciju u svrhu konačnog prikupljanja podataka o primarnim i sekundarnim mjerama ishoda i neželjenim događajima (primjerice, zadnji posjet posljednjeg sudionika), bez obzira na to je li kliničko istraživanje zaključeno prema unaprijed navedenom protokolu ili je prekinuto.“ [84]

Kada je istraživanje zbog višecentričnosti imalo više od jedne registracije, prilikom ekstrakcije podataka o registriranom istraživanju ekstrahirali smo podatke navedene u najranijoj registraciji.

Isto tako, zbog spomenutih višestrukih registracija istog kliničkog istraživanja, ekstrahirali smo dodatne podatke kako bismo provjerili podudarnost prilikom registriranja stanja, faze kliničkog istraživanja, spola i dobi sudionika, kriterija uključenja/isključenja, primarnih i sekundarnih mjera ishoda te mjera ishoda sigurnosti između različitih registracija istog istraživanja.

Unatoč tome što je primarna ideja bila istražiti probleme prijevremenog prekidanja i nepubliciranja koristeći dva registra, ekstrahiran je tek mali broj istraživanja s EUCTR registra (njih 35) slijedeći postavljene kriterije uključenja. Stoga smo ovaj manji uzorak iskoristili kako bismo istražili nedosljednosti među višestrukim registracijama istog istraživanja jer takve nedosljednosti mogu biti zbunjujuće za istraživače, ali i za nadzorna tijela. Zbog navedenog, ovaj poduzorak nismo uključili u statističke analize s ciljem odgovora na postavljene hipoteze te u disertaciji predstavljamo odgovarajuće deskriptivne podatke.

3.6. Ekstrakcija registriranih kliničkih istraživanja na odraslima u području mentalnog zdravlja na Clinicaltrials.gov

Za potrebe usporednog istraživanja, ekstrakcije su napravljene slijedeći navedene kriterije uključenja u području mentalnog zdravlja odraslih. Pri tom je dob sudionika bila ograničena na 18 i više godina. Iz ekstrahiranog uzorka isključena su istraživanja kognitivnih poremećaja i demencija. Isključeni su i problemi sa spavanjem koji nisu psihološke etiologije (primjerice „narkolepsija“ i „apneja“). Ukoliko su ova stanja registrirana uz neko drugo stanje koje odgovara kriterijima uključenja, primjerice uz stanje „depresija“, uključeni su u istraživanje. Istraživanja primarne insomnije kao i istraživanja poremećaja ličnosti uključena su uzorak.

3.7. Pretraživanje publikacija

Kako bismo provjerili koja su registrirana klinička istraživanja rezultirala publikacijom, za svako registrirano kliničko istraživanje koje je imalo status „završeno“, dva para neovisnih pretraživača (NVD i RT, te EB i SP) pretražila su tri bibliografske baze (PubMed, Scopus i Google Scholar). Pretraživanje je rađeno od kolovoza 2017. do prosinca iste godine. Posljednji dan publikacije koji je uključen u pretraživanje bio je 22. kolovoza 2017. godine. Strategija pretraživanja uključivala je 1) [si] oznaku i/ili NCT broj, 2) naslov istraživanja i 3) imena

istraživača. Sve publikacije pronađene temeljem NCT broja uključene su u uzorak nakon dodatne provjere, i to kako bismo isključili publikacije protokola i drugih oblika publikacija koje su povezane s registriranim istraživanjem, ali ne sadrže rezultate vezane za registrirane istraživačke ciljeve.

Za svaku registraciju ekstrahiran je datum kada je rad bio dostupan javnosti. Ukoliko točan mjesec objave nije bio dostupan, koristili smo zamjenski datum – 1. siječnja; ukoliko točan dan u mjesecu nije bio dostupan, koristili smo zamjenski – prvi dan u mjesecu.

Pretraživanje je provedeno slijedeći navedeni postupak za 200 slučajno odabranih registriranih istraživanja na odraslima u području mentalnog zdravlja odraslih u *Clinicaltrials.gov* registru.

Istraživanja kliničkih istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata registriranih na EUCTR registru pretraženi su po naslovu, državi i sponzorima s obzirom na to da istraživači nisu navedeni u registraciji. Pretraživanje je provedeno u ožujku 2018. godine. Slijedena je jednaka procedura kao i kod pretraživanja publikacija istraživanja registriranih na *ClinicalTrials.gov* registru.

3.8. Ekstrakcije i kodiranje podataka za analizu moguće pristranosti selektivnog objavljivanja primarnih ishoda

3.8.1. Ekstrakcija ishoda s *Clinicaltrials.gov* registra

Za sva završena registrirana klinička istraživanja na *ClinicalTrials.gov* iz već opisanog uzorka kojima je pronađena odgovarajuća publikacija, a koja sadrži i pripadajući NCT broj, ekstrahirani su podaci o primarnim ishodima.

Iz *ClinicalTrials.gov* registra zabilježene su primarne mjere ishoda navedene u registraciji u odjeljku pod nazivom Mjere ishoda (engl. *Outcome measures*) uz popratna pojašnjenja korištenih mjera ukoliko su bila navedena. Kako bismo provjerili jesu li rađene izmjene primarnih ishoda [86], iz arhivskog ogranka registra (engl. *ClinicalTrials.gov Archive Site*) zabilježene su sve izmjene u primarnim ishodima. Procijenjeno je li se primarni ishod naveden u registru mijenjao značajno nakon kraja istraživanja (prepravljanje slučajnih omaški u tekstu ili detaljnija razrada već navedene primarne mjere ishoda nije se smatralo značajnima izmjenama). Ukoliko je došlo do značajne izmjene, posljednji primarni ishod naveden u

registraciji prije kraja istraživanja koristio se kao referentni primarni ishod za određivanje podudarnosti registriranog i objavljenog u publikaciji.

3.8.2. Ekstrakcije primarnih ishoda iz publikacije

Iz punog teksta publikacije zabilježeni su primarni ishodi i to ukoliko su tako izravno nazvane (korištene sintagme za pretragu bile su „*primary outcome measure*“, „*main outcome*“ ili „*primary endpoint*“). Ukoliko niti jedan ishod nije nazvan primarnim, zabilježen je ishod korišten u izračunu veličine uzorka istraživanja [80], a ako ni potomje nije bilo naglašeno, zabilježen je ishod koji je prvi naveden u rezultatima [81]. Osim same mjere ishoda, zabilježene su i vremenske točke mjerenja u kojima su prikupljeni podatci te upućuje li primarni ishod iz publikacije na pozitivne ili negativne nalaze. Kategorizacija nalaza u pozitivan ili negativan rađena je prema van Lent i suradnicima [87]. Nalazi su kategorizirani kao pozitivni: ukoliko je intervencija statistički značajno učinkovitija od kontrole; ukoliko je intervencija jednako učinkovita u istraživanjima neinferiornosti intervencije, ukoliko je intervencija jednako sigurna ili sigurnija od kontrole, ukoliko više od polovice ishoda (ili točaka mjerenja ukoliko ih je bilo više primarnih) ukazuje na to da je intervencija značajno učinkovitija od kontrole. Ukoliko istraživanje nije testiralo efikasnost ili uspoređivalo različite intervencije, pozitivnost, tj. negativnost nalaza procijenila se u odnosu na hipotezu – ako je nalaz potvrdio očekivano, kategoriziran je kao pozitivan.

Kada istraživači nisu mogli pristupiti punom tekstu publikacije, opisana ekstrakcija napravljena je iz sažetka. U slučaju manjkavosti dostupnih podataka na registru ili publikaciji, tj. sažetku, podudaranje primarnih ishoda nije se procjenjivalo.

3.8.3. Kvaliteta registracije primarnog ishoda

Primarni ishod naveden u posljednjoj verziji registracije procijenjen je prema navedenim kriterijima, slijedeći SPIRIT⁴ smjernice za cjelovito izvještavanje o ishodima istraživanja [89]:

1. ima ili nema navedenu domenu koja se mjeri (npr. „depresivnost“),

⁴ SPIRIT (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*). Radi se o smjernicama razvijenima u okviru EQUATOR mreže. SPIRIT izjava nudi preporuke utemeljene na dokazima za minimalni sadržaj protokola kliničkog ispitivanja. Sadrži 33 točke s pridruženim pojašnjenjima i detaljnim razradama svake točke [88]

2. ima ili nema navedenu mjeru kojom se mjeri domena od interesa (npr. „Beckov inventar depresije“),
3. ima ili nema navedene vremenske točke mjerenja (npr. „3, 6 i 12 mjeseci nakon prvog mjerenja“),
4. ima ili nema navedenu analizu na razini sudionika (npr. „promjena od prve točke mjerenja“),
5. ima ili nema navedenu analizu na razini grupe (npr. „prosječna vrijednost“ ili „proporcija sudionika s maksimalnim rezultatom“).

Kvaliteta registracije primarnog ishoda kategorizirana je u 4 kategorije s obzirom na broj elemenata navedenih u registru: (a) nedovoljno registrirano (bez mjere i/ili vremena mjerenja, primjerice, navodi se samo domena ili domena i vrijeme mjerenja); (b) s osnovnim elementima (mjera i vrijeme mjerenja); (c) osnovni elementi s analizom na razini sudionika ili na razini grupe; (d) potpuno registrirano (mjera, vrijeme mjerenja, analiza na razini sudionika, analiza na razini grupe).

Kada je u registru navedeno više od jednog primarnog ishoda, navedena kategorizacija primijenjena je samo na prvi navedeni.

3.8.4. Usporedba registriranog i objavljenog primarnog ishoda

Postupak usporedbe registriranog i objavljenog ishoda, u skladu s prijašnjim istraživanjem [80], objašnjen je dijagramom na Slici 1.

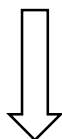
Neka istraživanja imala su registrirana više od jednog primarnog ishoda u registru stoga navedena nepodudaranja nisu međusobno isključiva te se kod svakog istraživanja u uzorku može utvrditi više od jedne vrste nepodudaranja.

PRISUTNO NEPODUDARANJE:

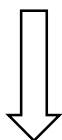
Registrirani primarni ishod ne odgovara primarnom ishodu u publikaciji.

NEPODUDARANJE NIJE PRISUTNO

Registrirani primarni ishod odgovara primarnom ishodu u publikaciji.

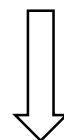


- Registrirani primarni ishod ne spominje se u publikaciji.
- Registrirani primarni ishod objavljen je u publikaciji, ali nije definiran kao primarni.
- U publikaciji se navodi novi primarni ishod koji nije naveden u registru.
- Sekundarni ishod iz registra objavljen je kao primarni ishod u publikaciji.
- Točke mjerenja navedene u registru ne podudaraju se s onima u publikaciji.



PRISUTNA MOGUĆNOST PRISTRANOSTI SELEKTIVNOG
OBJAVLJIVANJA ISHODA:

- Registrirani primarni ishod/točka mjerenja nije objavljen u publikaciji ili je objavljen, ali ne kao primarni i ukazuje na negativne rezultate.
- Uvodi se novi primarni ishod u publikaciji koji ukazuje na pozitivne rezultate.



NIJE PRISUTNA MOGUĆNOST PRISTRANOSTI SELEKTIVNOG
OBJAVLJIVANJA ISHODA:

Nepodudaranja ne favoriziraju pozitivne rezultate niti degradiraju negativne.

Slika 1. Dijagram tijeka usporedbe registriranih i objavljenih primarnih ishoda istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata

3.8.5. Ekstrakcija čimbenika odjeka časopisa

Za svaku publikaciju zabilježeno je ime časopisa u kojem je objavljena kao i godina objave. Iz baze *Journal Citation Reports*⁵ ekstrahiran je čimbenik odjeka časopisa (engl. *Impact factor*) za godinu u kojoj je odgovarajuća publikacija objavljena. Izračunali smo korigirane čimbenike odjeka uzimajući u obzir inflaciju, koristeći formulu prema Reyes i suradnicima [91]:

$$x = y * 1.039 ^ (2017 - z)$$

gdje je x korigirani čimbenik odjeka u 2017. godini, y je čimbenik odjeka časopisa u godini publikacije, z je godina publikacije. Vrijednost 1,039 dobiven je iz procjene stope inflacije čimbenika odjeka psihijatrijskih časopisa [91]. Ista formula korištena je za procjenu čimbenika odjeka za one publikacije koje nisu imale dostupan čimbenik odjeka za određenu godinu.

3.9. Statističke analize

Deskriptivni rezultati o prijevremenom prekidanju istraživanja, neobjavljivanju rezultata, o vremenu registracije, publikacijama s pozitivnim rezultatima, istraživanjima kojima se u registru primarni ishod mijenjao u značajnoj mjeri nakon završetka, pozitivnim rezultatima objavljenima u publikaciji, kvaliteti registracije primarnih ishoda, (ne)podudaranju registriranih i publiciranih ishoda te podaci o mogućoj pristranosti selektivnog objavljivanja ishoda, bit će prikazani frekvencijom i pripadajućim postotkom. Kontinuirane varijable poput vremena proteklog od kraja istraživanja do publikacije te vremena proteklog od kraja istraživanja do objave rezultata na registru bit će prikazane aritmetičkom sredinom i pripadajućom standardnom devijacijom, odnosno medijanom i pripadajućim interkvartilnim raspršenjem kod asimetrično distribuiranih varijabli. Simetričnost distribucija utvrđena je grafički i uvidom u parametre iskrivljenosti distribucije (engl. *skewness* i *kurtosis*).

Istraživanja su kategorizirana s obzirom na to kada su registrirana u tri skupine: registrirana na vrijeme (prije početka ili unutar 21 dan od početka) [92,93], sa zakašnjenjem (nakon 21 dan od početka, ali prije kraja istraživanja), retrospektivno (nakon završetka istraživanja).

⁵ *Journal Citation Reports* (JCR) jest baza podataka na kojoj se nalaze podatci o utjecajnosti i kvaliteti časopisa unutar nekog znanstvenog područja. Navedeni parametri određuju se objektivno i sustavno temeljem citiranosti objavljenih radova. JCR baza pruža podatke o čimbenicima odjeka časopisa koji omogućavaju vrednovanje znanstvenih časopisa. [90]

Kako bismo utvrdili koji su čimbenici povezani sa prijevremenim prekidanjem istraživanja, analiza je provedena na istraživanjima s jasnim regrutacijskim statusom – ili privedeno kraju (engl. „*completed*“) ili preuranjeno završeno (engl. „*terminated / withdrawn / suspended*“). Istraživanja sa statusom „nepoznato“, „aktivni, ne regrutiraju“ i „upis po pozivu“ (engl. „*unknown / active, not recruiting / enrolling by invitation*“) nisu uključena u ovu analizu.

Kako bismo provjerili povezanost mjera ishoda i vrste intervencije, u analizu smo uključili klinička istraživanja bioloških intervencija/lijekova i bihevioralnih intervencija. Istraživanja drugih vrsta intervencija nisu uključena u ovu analizu.

Kako bismo provjerili povezanost mjera ishoda i izvora financiranja, istraživanja smo podijelili u dvije kategorije: financirani od strane industrije – svi oni koji su u potpunosti ili djelomično financirani iz tog izvora; i sva ostala istraživanja koja nisu financirana od strane industrije.

Istraživanja smo podijelili u tri kategorije s obzirom na veličinu uzorka: mala (do 100 sudionika), srednja (od 100 do 499 sudionika) te velika (preko 499 sudionika) istraživanja [23,82].

U analizi čimbenika značajno povezanih s postojanjem odgovarajuće publikacije objavljene u znanstvenom časopisu te postojanja rezultata na registru uključena su sva istraživanja s regrutacijskim statusom „završeno“ („*completed*“). Pri tom je uzorak za analizu značajnih čimbenika povezanih s objavljivanjem rezultata na registru dodatno ograničen na ona istraživanja koja su završila nakon rujna 2008. godine, jer je tada baza podataka, koja sadrži osnovne rezultate registriranih istraživanja, uvedena na *ClinicalTrials.gov* registar [63]. Također su isključena sva istraživanja koja su završila nakon 13. lipnja 2016. godine kako bi svako istraživanje iz uzorka imalo minimalni period od godine dana da objavi rezultate na registru [63]. U analizi čimbenika značajno povezanih s postojanjem odgovarajuće publikacije u znanstvenom časopisu unutar prosječnog vremena potrebnog za publiciranje u našem uzorku, izračunali smo potrebni prosjek te smo iz analize isključili sva istraživanja koja su završila nakon 15. lipnja 2015. godine. Ovime smo osigurali da svako istraživanje iz uzorka ima na raspolaganju najmanje prosječno vrijeme potrebno da se objavi rad u znanstvenom časopisu.

Prilikom testiranja značajnosti povezanosti relevantnih čimbenika sa mjerama ishoda, iz analize su isključena ona istraživanja koja su registrirana retrospektivno, tj. nakon što su završila, s obzirom na to da iz retrospektivne registracije nije moguće zaključivati o pristranosti objavljivanja i selektivne pristranosti prilikom izvještavanja o mjerama ishoda u publikaciji

[94]. Prilikom utvrđivanja čimbenika značajno povezanih s vremenom registracije, kvalitetom registracije ishoda i pozitivnim rezultatom u publikaciji uključene su i retrospektivno registrirana istraživanja.

Kod analize čimbenika značajno povezanih s nepodudaranjem primarnih ishoda i mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja ishoda u publikaciji, isključena su ona istraživanja kod kojih procjena nepodudaranja nije provedena zbog manjkavosti podataka.

Kako bismo provjerili povezanost mjera ishoda i vrste intervencije prilikom usporedbe mjera ishoda u registru i publikaciji, u analizu smo uključili klinička istraživanja bioloških intervencija/lijekova i bihevioralnih intervencija koji su činili većinu uzorka na kojem je provedena spomenuta analiza (ukupni uzorak 211 završenih istraživanja s pripadajućom publikacijom i odgovarajućim NCT brojem), a 22 od 28 istraživanja koja su imala intervenciju registriranu unutar neke od preostalih kategorija („uređaj“, „prehrana / dodatak prehrani“, „postupak“ ili „drugo“) kategorizirali smo kao „biološka intervencija/lijek“ ako je intervencija podrazumijevala konzumaciju dodatka prehrani (primjerice omega 3 masne kiseline); s druge strane, ukoliko intervencija nije podrazumijevala konzumaciju niti direktan tjelesni stimulans (poput elektro stimulacije), kategorizirali smo je kao bihevioralnu intervenciju (primjerice terapija igrom ili glazbom).

S obzirom na to da su mjere ishoda ovog istraživanja definirane kao kategorijske varijable, za analizu povezanosti relevantnih čimbenika, tzv. prediktorskih varijabli (izvor financiranja, vrsta intervencije, veličina uzorka i godina registracije te čimbenik odjeka kao prediktorska varijabla u analizi nepodudarnosti mjera ishoda i pristranosti selektivnog objavljivanja ishoda) s mjerama ishoda, tzv. kriterijskim varijablama, izračunao se omjer izgleda (OI, engl. *odd ratio*) s pripadajućim intervalom pouzdanosti (IP, engl. *confidence interval*) od 95%. Sve prediktorske varijable koje su se pokazale značajno povezane s kriterijskim varijablama uključene su u multivarijatnu logističku analizu kako bi se kontrolirale međusobne povezanosti prediktorskih varijabli prilikom objašnjavanja variranja u mjeri ishoda. Kod testiranja značajnosti povezanosti prediktorskih varijabli s razinama kvalitete registracije primarnih ishoda u registru, proveli smo ordinalnu regresijsku analizu kako bismo temeljem dobivenih regresijskih koeficijenata i pripadajućih intervala pouzdanosti odredili smjer povezanosti prediktora i ordinalnog kriterija.

Gdje je bilo primjenjivo, proveli smo Hi-kvadrat test te neparametrijski Mann-Whitney test kod usporedbe čimbenika odjeka među skupinama kliničkih istraživanja.

Za sve spomenute analize korištena je razina značajnosti $p < 0,05$.

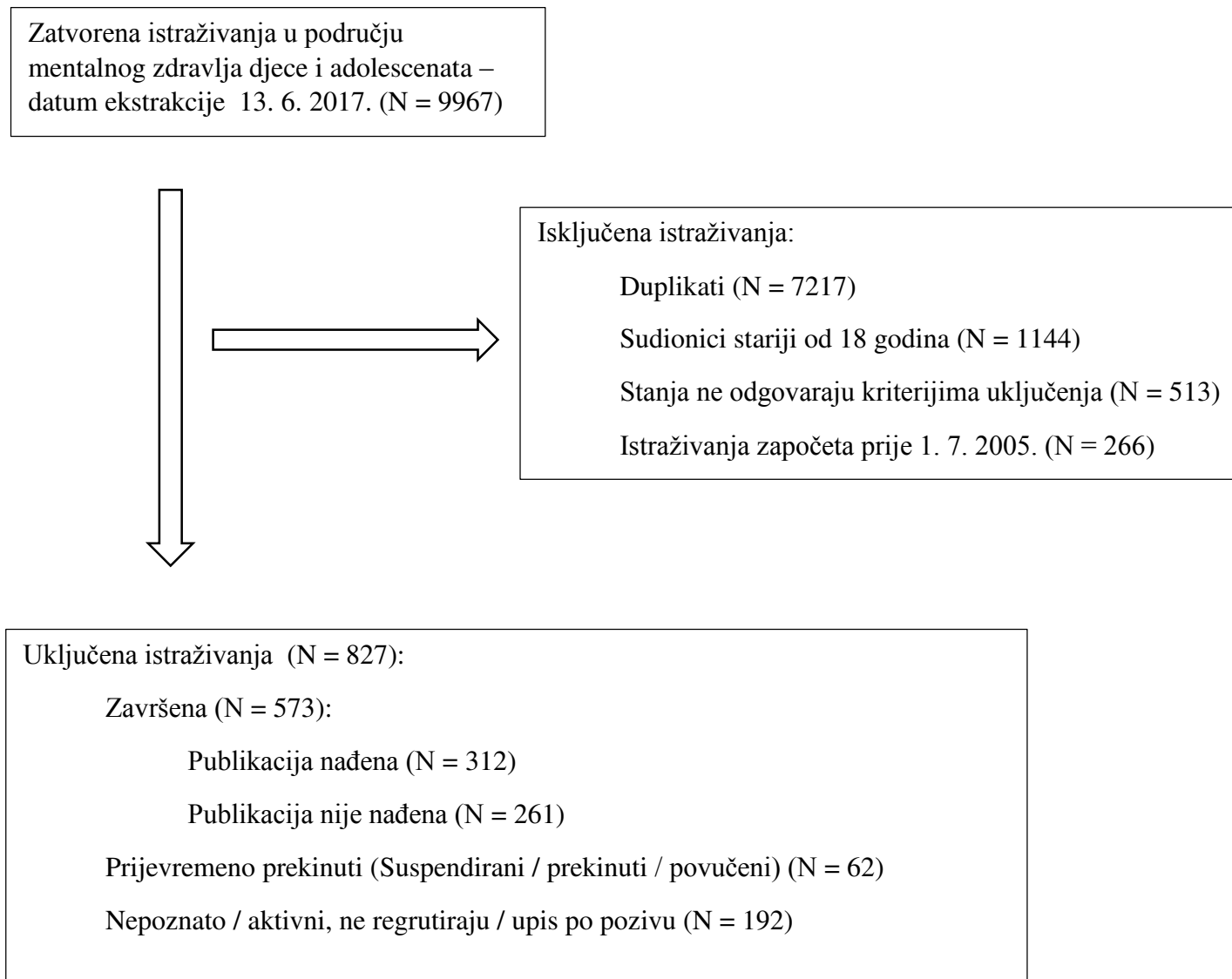
4. REZULTATI

4.1. Rezultati istraživanja o prijevremenom prekidanju istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata, vremenu registracije te stopi objavljivanja rezultata

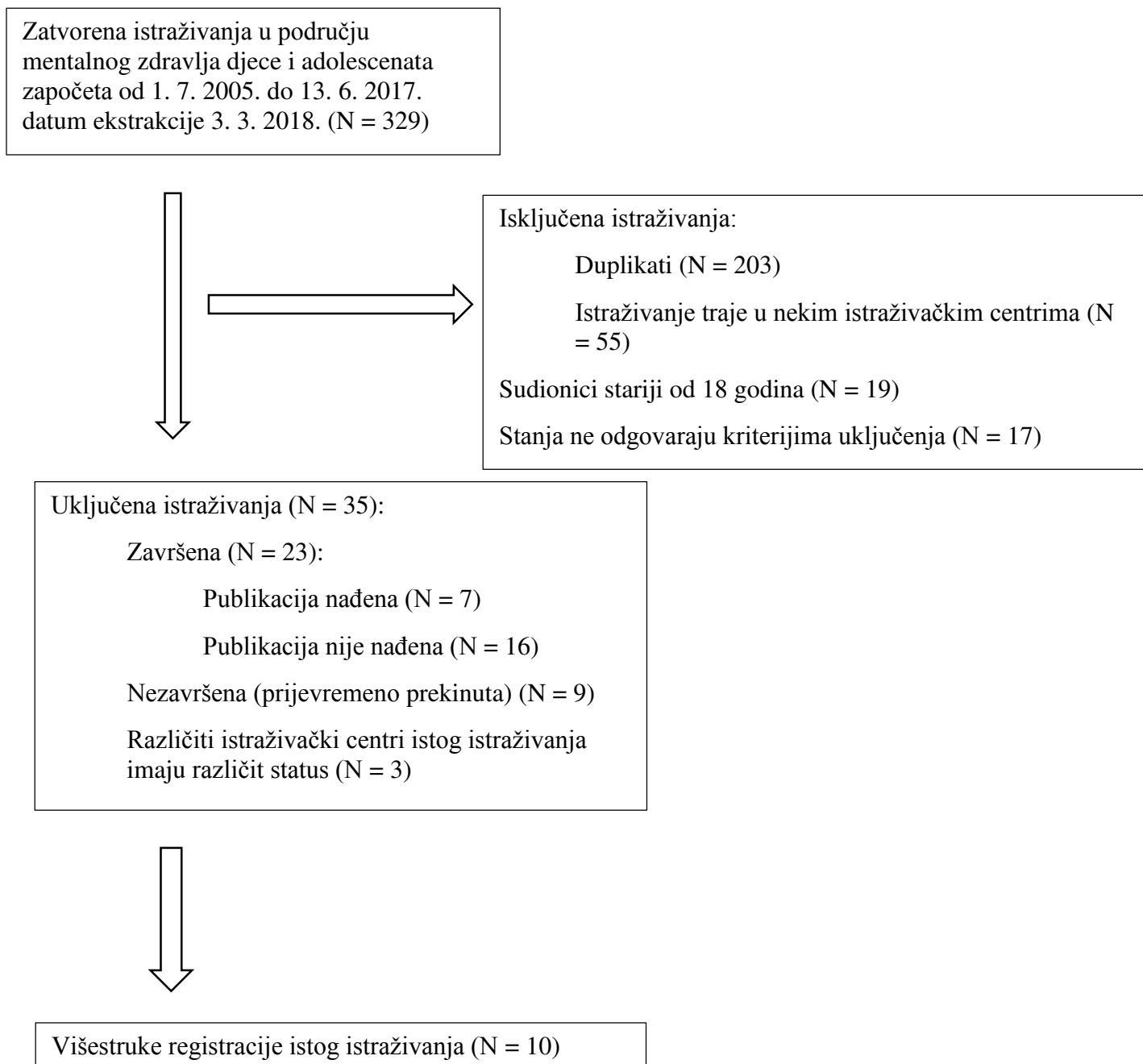
4.1.1. Deskriptivni podatci istraživanja ekstrahiranih iz EUCTR i Clinicaltrials.gov registra

Ekstrahirali smo 827 istraživanja iz Clinicaltrials.gov (Slika 2) i 35 istraživanja iz EUCTR registra (Slika 3). Obilježja istraživanja navedena su u Tablici 1.

Pretraga na EUCTR registru rezultirala je manjim brojem registriranih istraživanja, a sva su istraživanja lijekova. Većina ih je financirana od strane industrije, dok je većina istraživanja registriranih na ClinicalTrials.gov registru financirana od strane drugih izvora. U oba registra više je završenih nego preuranjeno prekinutih istraživanja, sa stopom uspješnog završavanja preko 60%. Vrijeme registracije razlikuje se između registara: EUCTR istraživanja su u više od 90% slučajeva registrirana na vrijeme, dok je taj postotak kod ClinicalTrials.gov manji od 50%. Dodatno, razlika postoji i u veličini samih istraživanja. Većina EUCTR istraživanja su srednje veličine uzorka, a većina ClinicalTrials.gov istraživanja su s manje od 100 uključenih sudionika. Više od pola istraživanja u oba registra nisu objavila rezultate u registru, sa stopom neobjavljivanja kod ClinicalTrials.gov istraživanja preko 70%. Za 55% istraživanja registriranih u ClinicalTrials.gov registru pronađena je publikacija, odnosno za 30% EUCTR istraživanja.



Slika 2. Dijagram tijeka pretrage i odabira istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata iz ClinicalTrials.gov registra



Slika 3. Dijagram tijeka pretrage i odabira istraživanja u području mentalnog zdravlje djece i adolescenata iz EUCTR registra

Tablica 1. Deskriptivni podaci o istraživanjima u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata registriranih na ClinicalTrials.gov (N = 827) i EUCTR (N = 35)

	ClinicalTrials.gov	EUCTR
Status istraživanja	N (%)	N (%)
Završeno	573 (69)	23 (63)
Prijevremeno prekinuto	62 (7,5)	9 (25,7)
Drugo (nepoznato / aktivno, ne regrutira / upis po pozivu)	192 (23,2)	3 (8,6)
Financiranje		
Bez industrije	604 (73)	11 (31)
Industrija	223 (27)	24 (68,5)
Vrijeme registracije		
Retrospektivno	87 (10,5)	1 (2,9)
Pravovremeno	385 (46,6)	33 (94,3)
Odgođeno	351 (42,4)	0
Nepoznato	4 (<1)	1 (2,9)
Godina registracije		
2002 ^a	1 (<1)	
2005	22 (2,7)	2 (5,7)
2006	37 (4,5)	9 (25,7)
2007	60 (7,3)	4 (11,4)

2008	93 (11,2)	6 (17,1)
2009	77 (9,3)	3 (8,6)
2010	93 (11,2)	3 (8,6)
2011	79 (9,6)	2 (5,7)
2012	90 (10,9)	1 (2,9)
2013	88 (10,6)	3 (8,6)
2014	84 (10,2)	2 (5,7)
2015	49 (5,9)	
2016	40 (4,8)	
2017	14 (1,7)	
Veličina uzorka		
Mala istraživanja, <100	473 (57)	12 (34)
Srednja istraživanja, 100-499	304 (37)	22 (63)
Velika istraživanja, >499	49 (6)	1 (3)
Nepoznato	1 (<1)	0
Intervencija		
Bihevioralna	379 (46)	0
Biološka / lijek	322 (39)	35 (100)
Uređaj	26 (3)	0

Prehrana / dodatak prehrani	26 (3)	0
Postupak	11 (1)	0
Drugo	63 (8)	0
Rezultati u registru završenih istraživanja^b		
Istraživanja imaju objavljene rezultate	165 (28,8)	10 (43,5)
Istraživanja nemaju objavljene rezultate	408 (71,2)	13 (56,5)
Znanstvena publikacija završenih istraživanja		
Istraživanja imaju objavljenu publikaciju	312 (54,5)	7 (30,43)
Istraživanja nemaju objavljenu publikaciju	261 (45,5)	16 (69,57)

^a Istraživanje registrirano 2002. godine iako je započelo nakon 1. 7. 2005. godine

^b 49 istraživanja koja imaju objavljene rezultate na registru nemaju pronađenu objavljenu znanstvenu publikaciju, 196 istraživanja koja imaju pronađenu publikaciju nemaju objavljene rezultate na registru, 116 istraživanja imaju i rezultate na registru i pronađenu objavljenu znanstvenu publikaciju, 212 istraživanja nemaju ni pronađenu znanstvenu publikaciju niti rezultate objavljene na registru

4.1.2. Nepodudaranje podataka iz višestrukih registracija na EUCTR registru

Deset od 35 ekstrahiranih istraživanja imala su višestruke registracije (svaki istraživači centar istog istraživanja imao je svoju zasebnu registraciju). Unatoč malom uzorku, zabilježili smo nekolicinu nekonzistentnosti u spomenutim višestrukim registracijama istog istraživanja na EUCTR. Osnovni podatci poput stanja, intervencija, faze istraživanja, spola i dobi sudionika poklapali su se, ali dva od 10 istraživanja imala su nekonzistentnu registraciju veličine uzorka. Varijabilnost je bila učestala kod kriterija uključenja i isključenja te kod mjera ishoda. Tri od 10 istraživanja imala su više kriterija uključenja kod određenih istraživačkih centara u odnosu na ostale ili su imala kriterije uključenja s različitim vrijednostima i navedenim rasponima. Pet od 10 istraživanja imala su nekonzistentno navedene kriterije isključenja – određeni istraživački centri definirali su ih s više detalja, neki od kriterija isključenja su navedeni u registraciji određenih regrutacijskih centara, ali ne i ostalih, te su se pojedine navedene vrijednosti i rasponi

razlikovali među registracijama. Primarne mjere ishoda nisu se poklapale među različitim istraživačkim centrima u 3 od 10 istraživanja. Razlike su se odnosile na nenavođenje određenih mjera ishoda u svim registracijama istog istraživanja, potpuni izostanak mjere ishoda u određenim registracijama te nepodudaranje navedenih vremenskih točki mjerenja među različitim registracijama istog istraživanja. Nedefinirano vrijeme mjerenja ili nepotpuno podudaranje podskala navedenih mjera bilo je prisutno u registracijama sekundarnih mjera ishoda kod 4 od 10 istraživanja. Na koncu, ishodi sigurnosti nisu bili definirani uopće u 5 od 9 višecentričnih istraživanja koji su za cilj imali odrediti sigurnost lijeka. Tri od 9 takvih istraživanja imalo je nepodudaranje među registracijama različitih istraživačkih centara – neki su registrirali ishode sigurnosti s više detalja od drugih istraživačkih centara, neki su propustili navesti vremenski okvir mjerenja; neki istraživački centri nisu uopće naveli ishode sigurnosti dok drugi istraživački centri istog istraživanja jesu.

4.1.3. Rezultati sa ClinicalTrials.gov registra

4.1.3.1. Završetak istraživanja

Analize su provedene na istraživanjima s jasnim regrutacijskim statusom - ili privedeno kraju ili preuranjeno završeno. Istraživanja koja su registrirana prije kraja značajno su rjeđe uspješno završena (89,2 %, N = 495/555) od retrospektivno registriranih istraživanja, koji su privedeni kraju u 97,5% slučajeva (N = 77/79, OI 0,214, 95 % IP 0,051 - 0,895, p = 0,035). Retrospektivno registrirana istraživanja isključena su iz daljnje analize prediktora uspješnog završetka istraživanja.

Multivarijatna analiza pokazala je da su istraživanja srednje veličine uzorka i istraživanja bihevioralnih intervencija najčešće privedena kraju (Tablica 2). Iste prediktorske varijable pokazale su se značajnima i na univarijatnoj razini.

Tablica 2. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih sa završetkom istraživanja

	Univarijatna analiza			Multivarijatna analiza	
	N (%)	OI (95 % IP)	p	OI (95 % IP)	p
Završetak istraživanja					
Intervencija:					
Bihevioralna ^a	209 (92,1)				
Biološka/lijek	219 (85,9)	0,524 (0,288 - 0,951)	0,034	0,441 (0,239 - 0,815)	0,009
Veličina istraživanja:					
Mala ^a	275 (84,4)				
Srednja	200 (96,2)	4,636 (2,153 - 9,986)	< 0,001	6,695 (2,780 - 16,120)	< 0,001
Velika	19 (95)	3,524 (0,461 - 26,909)	0,225	2,491 (0,316 - 19,613)	0,386
Financiranje:					
Bez industrije ^a	331 (89,9)				
Industrija	164 (87,7)	0,797 (0,458 - 1,386)	0,421		
Godina registracije ^b		1,063 (0,964 - 1,172)	0,220		

N = 481, $\chi^2_3 = 31,271$, p < 0,001, Cox & Snell R Square = 0,063, Nagelkerke R Square = 0,125

^a Referentna kategorija

^b Godina registracije u analizu je uključena kao kontinuirana varijabla

Gotovo četvrtina prekinutih istraživanja nisu naveli razlog prijevremenog prekidanja (Tablica 3). Među onima koji su naveli razloge prekidanja, više od jedne trećine navelo je slabo uključivanje sudionika u istraživanje kao glavni razlog prekidanja istraživanja.

Tablica 3. Razlozi prekidanja istraživanja navedeni na ClinicalTrials.gov (N = 62)

Razlozi prekidanja istraživanja	N (%)
Slaba regrutacija	23 (37,1)
Problemi s financiranjem	6 (9,7)
Problemi s osobljem	5 (8,1)
Promjena ciljeva – istraživanje nije od interesa istraživačima	3 (4,8)
Problemi s provedbom i izvedivošću	2 (3,2)
Nedostatak uspješnosti intervencije	2 (3,2)
Ciljevi ostvareni prije kraja istraživanja	2 (3,2)
Pacijenti nisu dostupni, visoka stopa neuspješnog probira	2 (3,2)
Niska stopa zadržavanja u istraživanju	1 (1,6)
Prekoračen je planirani datum završetka, bez spremnosti da se istraživanje nastavi	1 (1,6)
Nepoznato	15 (24,2)

4.1.3.2. Objavljivanje rezultata na registru

U analizu su uključena završena istraživanja koja su završila nakon rujna 2008. godine.

Niti jedno završeno istraživanje uključeno u našu analizu, a koje je registrirano retrospektivno (N = 61) nije objavilo rezultate na registru što je značajno manje od stope objavljivanja rezultata na registru kod istraživanja koja su registrirana prije kraja (N = 51/418, $\chi^2_1 = 8,329$, $p = 0,004$). Retrospektivno registrirana istraživanja isključena su iz daljnje analize (N = 61).

Srednje vrijeme potrebno da se objave rezultati na registru bilo je 386,5 dana s poluinterkvartilnim raspršenjem (engl. *interquartile range*, IQR) 326 - 613, sa 12,2 % istraživanja (N = 51/418) koji su rezultate objavili na registru unutar godine dana od kraja istraživanja. Tek 33,5 % završenih istraživanja registriranih prije završetka (N = 140/418) imalo je rezultate objavljene na registru u trenutku ekstrakcije podataka, bez obzira na to jesu li podatci objavljeni unutar godinu dana ili poslije.

Iz analize značajnih čimbenika povezanih s objavom rezultata na registru unutar godine dana od završetka istraživanja isključena su sva istraživanja koja su završila nakon 13. lipnja 2016. godine.

Prema multivarijantnoj analizi (Tablica 4), istraživanja financirana od strane industrije i istraživanja srednje veličine povezana su s objavljivanjem rezultata na registru. Vrsta intervencije (biološka / lijek) koja je na univarijantnoj razini bila povezana s objavljivanjem rezultata na registru, u multivarijantnoj analizi izgubila je svoju značajnost.

Tablica 4. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s objavljivanjem rezultata završenih istraživanja na registru unutar godine dana od kraja istraživanja

	N (%)	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
		OI (95 % IP)	p	OI (95 % IP)	p
Rezultati u registru					
Intervencija:					
Bihevioralna ^a	8 (4,3)				
Biološka/lijek	40 (22,7)	6,544 (2,966 - 14,437)	< 0,001	1,753 (0,530 - 5,791)	0,358
Veličina istraživanja:					
Mala ^a	15 (6,5)				

Srednja	34 (20)	3,617 (1,899 - 6,888)	< 0,001	3,353 (1,606 - 7,003)	0,001
Velika	2 (12,5)	2,067 (0,429 - 9,946)	0,365	3,592 (0,611 - 21,118)	0,157
Financiranje:					
Bez industrije ^a	13 (4,5)				
Industrija	38 (30,2)	9,267 (4,724 - 18,180)	< 0,001	5,358 (1,830 - 15,687)	0,002
Godina registracije^b		0,920 (0,813 - 1,042)	0,189		

N = 362, $\chi^2_4 = 58,026$, $p < 0,001$, Cox & Snell R Square = 0,148, Nagelkerke R Square = 0,273

^a Referentna kategorija

^b Godina registracije u analizu je uključena kao kontinuirana varijabla

4.1.3.3. Publiciranje rezultata u znanstvenom časopisu

Završena istraživanja registrirana prije kraja značajno su rjeđe publicirana (52,3 %, N = 259/495) od retrospektivno registriranih istraživanja (67,5 %, N = 52/77, OI 0,528, 95 % IP 0,317 – 0,877, $p = 0,014$). Potonji su isključeni iz daljnje analize.

Prosječno vrijeme objavljivanja publikacije bilo je 728,54 dana (SD 523,196).

Iz analize značajnih čimbenika povezanih s objavljivanjem publikacije u vremenskom periodu od 729 dana od kraja istraživanja isključena su sva istraživanja koja su završila nakon 15. lipnja 2015. godine.

Ukupno 115 od 393 završenih istraživanja (29,3 %) imalo je objavljen članak unutar 729 dana od kraja istraživanja. Vjerojatnost publiciranja manja je kod istraživanja koja su financirana od strane industrije (Tablica 5). Vrsta intervencije (biheviorna) koja je na univarijatnoj razini bila povezana s objavljivanjem znanstvene publikacije, na multivarijatnoj razini izgubila je svoju značajnost.

Tablica 5. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s objavljivanjem publikacije završenih istraživanja unutar 729 dana od kraja istraživanja

	N (%)	Univarijatna analiza		Multivarijatna analiza	
		OI (95 % IP)	p	OI (95 % IP)	p
Publikacija u časopisu					
Intervencija:					
Bihevioralna ^a	54 (34,2)				
Biološka/lijek	43 (23)	0,575 (0,358 - 0,923)	0,022	1,417 (0,776 - 2,587)	0,257
Veličina istraživanja:					
Mala ^a	65 (30,2)				
Srednja	45 (27,4)	0,873 (0,557 - 1,368)	0,553		
Velika	5 (38,5)	1,442 (0,455 - 4,576)	0,534		
Financiranje:					
Bez industrije ^a	95 (37,3)				
Industrija	20 (14,5)	0,285 (0,167 - 0,489)	< 0,001	0,211 (0,104 - 0,426)	< 0,001
Godina registracije ^b		1,070 (0,977 - 1,173)	0,146		

N = 345, $\chi^2 = 25,101$, p < 0,001, Cox & Snell R Square = 0,07, Nagelkerke R Square = 0,101

^a Referentna kategorija

^b Godina registracije u analizu je uključena kao kontinuirana varijabla

Kod više od jedne trećine završenih istraživanja (212/573), nije pronađena publikacija niti su objavljeni rezultati na registru, bez obzira na vrijeme publiciranja, tj. bez obzira na granične vremenske točke koje smo koristili u analizi prediktora objavljivanja rezultata u bilo kojem obliku (na registru ili u obliku publikacije). Ova istraživanja bez objavljenih rezultata kako na registru tako ni u vidu publikacije u znanstvenom časopisu, prema podacima s registra, uključivala su 39 418 maloljetnih sudionika koji čine 32,42 % sudionika uključenih u sva završena istraživanja.

4.1.3.4. Vrijeme registracije

Univarijatna analiza (Tablica 6) pokazala je da su pravovremeno registrirana istraživanja češće istraživanja lijekova i istraživanja financirana od strane industrije. Velika istraživanja češće su registrirana retrospektivno nego mala i srednja istraživanja.

Tablica 6. Čimbenici povezani s vremenom registracije

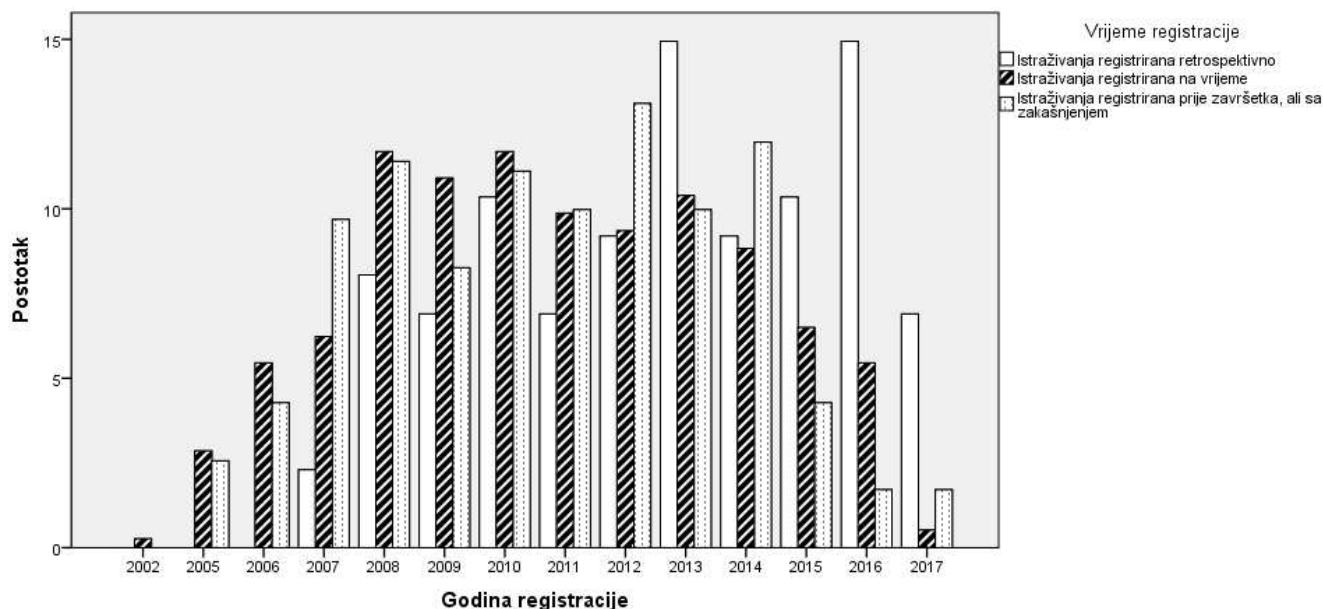
	N (%)			χ^2 (df)	p
	Pravovremena registracija	Registracija sa zakašnjenjem	Retrospektivna registracija		
Intervencija:					
Bihevioralna	143 (37,8) ^a	190 (50,3) ^a	45 (11,9) ^a	27,469 (2)	< 0,001
Biološka/lijek	184 (57,7) ^b	111 (34,8) ^b	24 (7,5) ^a		
Veličina istraživanja:					
Mala	207 (44,1) ^a	209 (44,6) ^a	53 (11,3) ^a	18,124 (4)	0,001
Srednja	161 (53) ^b	121 (39,8) ^a	22 (7,2) ^a		
Velika	17 (34,7) ^{a, b}	20 (40,8) ^a	12 (24,5) ^b		

Financiranje:

Bez industrije	244 (40,6) ^a	282 (46,9) ^a	75 (12,5) ^a	35,409 (2) < 0,001
Industrija	141 (63,5) ^b	69 (31,1) ^b	12 (5,4) ^b	

Svako natpisno slovo označava podskup kategorija unutar svakog faktora (intervencija, veličina istraživanja, financiranje) čije se proporcije u stupcu ne razlikuju značajno jedna od druge na razini značajnosti od 0,05 (prema Z-testu s Bonferroni korekcijom)

Pronašli smo značajnu razliku u vremenu registracije s obzirom na godinu registracije (Slika 4). Kada smo usporedili pravovremeno i retrospektivno registrirana istraživanja, učestalost potonjih povećavala se posljednjih godina ($\chi^2_{13} = 40,894$, $p < 0,001$). Isto vrijedi i kod usporedbe učestalosti registracija sa zakašnjenjem i retrospektivnih registracija ($\chi^2_{12} = 54,799$, $p < 0,001$). Ipak, učestalosti pravovremenih registracija i registracija sa zakašnjenjem ne razlikuju se kroz godine ($\chi^2_{13} = 20,853$, $p = 0,076$).



Slika 4. Vrijeme registracije istraživanja započelih nakon 1. 7. 2005. ($N = 823$); $\chi^2_{26} = 71,938$, $p < 0,001$. Trake sa svakim pojedinim uzorkom zbrojene kroz cijeli vremenski period iznose 100 %.

Prema multivarijatnoj analizi (Tablica 7), velika istraživanja češće su retrospektivno registrirana u odnosu na istraživanja srednje veličine. Isto vrijedi za istraživanja registrirana nedavno u usporedbi s onima koja su registrirana ranije. Istraživanja financirana bez industrije češće su registrirana retrospektivno od onih koje financira industrija. Prilikom usporedbe na vrijeme registriranih istraživanja i onih registriranih sa zakašnjenjem, pokazalo se da su potonja češće istraživanja bihevioralnih intervencija i istraživanja financirana bez industrije.

Tablica 7. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s vremenom registracije

Referentna kategorija: Istraživanja registrirana na vrijeme		OI	95 % IP	p
Retrospektivno registrirana istraživanja	Bihevioralna intervencija	1,064	0,529 - 2,140	0,862
	Financiranje bez industrije ^a	2,289	1,004 - 5,220	0,049
	Malo istraživanje ^b	0,422	0,173 - 1,033	0,059
	Srednje istraživanje ^b	0,272	0,105 - 0,705	0,007
	Godina registracije ^c	1,191	1,080 - 1,314	< 0,001
Istraživanja registrirana prije kraja, ali sa zakašnjenjem	Bihevioralna intervencija ^d	1,731	1,129 - 2,655	0,012
	Financiranje bez industrije ^a	1,784	1,124 - 2,833	0,014
	Malo istraživanje ^b	1,205	0,558 - 2,606	0,635
	Srednje istraživanje ^b	0,929	0,424 - 2,035	0,853
	Godina registracije ^c	0,950	0,897 - 1,005	0,075

N = 696, $\chi^2_{10} = 72,962$, $p < 0,001$, Cox & Snell R Square = 0,1, Nagelkerke R Square = 0,117, McFadden = 0,055

^a U usporedbi s istraživanjima financiranim od strane industrije

^b U usporedbi s velikim istraživanjima

^c Godina registracije u analizu je uključena kao kontinuirana varijabla

^d U usporedbi s istraživanjima bioloških intervencija / lijekova

4.2. Rezultati istraživanja kvalitete registracije primarnog ishoda, nepodudarnosti registriranih ishoda s objavljenima te moguće pristranosti selektivnog objavljivanja primarnih ishoda

Nakon pretrage publikacija kako je objašnjeno u Metodama, usporedba primarnih mjera ishoda napravljena je na poduzorku od 211 registriranih istraživanja kojima je pronađena publikacija, a koja je sadržavala NCT broj. Deskriptivni podatci ovog poduzorka nalaze se u tablici 8.

Tablica 8. Deskriptivni podatci istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata registriranih na ClinicalTrials.gov i objavljenih u znanstvenom časopisu s pripadajućim NCT brojem (N = 211)

	N (%)
Vrijeme registracije	
Retrospektivno	33 (15,6)
Pravovremeno	101 (47,9)
Odgodeno	77 (36,5)
Financiranje	
Bez industrije	134 (63,5)
Industrija	77 (36,5)
Intervencija	
Bihevioralna	95 (45,0)
Biološka / lijek	110 (52,1)
Ostalo	6 (2,8)

Veličina uzorka

Mala, <100	92 (43,6)
Srednja, 100-499	105 (49,8)
Velika, >499	14 (6,6)

Godina registracije

2005	5 (2,4)
2006	13 (6,2)
2007	21 (10,0)
2008	27 (12,8)
2009	26 (12,3)
2010	32 (15,2)
2011	27 (12,8)
2012	18 (8,5)
2013	17 (8,1)
2014	15 (7,1)
2015	5 (2,4)
2016	5 (2,4)

Deskriptivni podatci analiza primarnih ishoda nalaze se u tablici 9.

Tablica 9. Deskriptivni rezultati analize primarnih ishoda (N = 211)

Ishodi	N (%)
Kvaliteta registracije primarnog ishoda	
Nedovoljno definirani	35 (16,6)
S osnovnim elementima	82 (38,9)
Osnovni elementi s analizom na razini sudionika ili analizom na razini grupe	87 (41,2)
Potpuno	7 (3,3)
Smjer rezultata	
Pozitivni	140 (66,4)
Negativni	71 (33,6)
Promjena primarnog ishoda nakon kraja istraživanja kod istraživanja registriranih prije završetka (N = 178)	
Da	60 (33,7)
Ne	118 (66,3)
Primarni ishod u publikaciji odgovara onome u registru (N = 178)	
Da	58 (32,6)
Ne ^a	89 (50,0)
Ne može se procijeniti	31 (17,4)

**Moguća pristranosti selektivnog objavljivanja
ishoda u korist pozitivnih rezultata (N = 178)**

Da ^b	76 (42,7)
Ne ^c	71 (39,9)
Ne može se procijeniti	31 (17,4)

^a kod 76 (85,4 %) istraživanja iz ove skupine nađena je mogućnost pristranosti selektivnog objavljivanja

^b kod 56 (73,7 %) istraživanja iz ove skupine rezultati primarnih ishoda u publikaciji su pozitivni

^c kod 44 (62,0 %) istraživanja iz ove skupine rezultati primarnih ishoda u publikaciji su pozitivni. Razlika između *b* i *c* nije statistički značajna ($\chi^2_1 = 2,315$, $p = 0,128$)

4.2.1. Kvaliteta registracije primarnog ishoda

Kako se vidi iz tablice 9, 35 istraživanja (16,6 %) nije imalo navedeno niti osnovne informacije o primarnom ishodu – mjeru ishoda i vrijeme mjerenja. Osamdeset i dva (38,9 %) istraživanja ima minimalno opisan primarni ishod (samo mjera ishoda i vrijeme mjerenja), a kod 7 istraživanja (3,3 %) pronađeni su svi elementi u registraciji primarne mjere ishoda.

U tablici 10 nalaze se značajni prediktori kvalitete registracije primarnog ishoda.

Tablica 10. Ordinalna regresijska analiza čimbenika povezanih s kvalitetom registracije primarnih ishoda

	Univarijatna analiza		Multivarijatna analiza	
Kvaliteta registracije primarnog ishoda u 4 razine	Regresijski koeficijent (95 % IP)	p	Regresijski koeficijent (95 % IP)	p
N (%)				
	0 ^a	1 ^b	2 ^c	3 ^d

Intervencija:								
Bihevioralna	22	47	26	0	-1,264	< 0,001	-0,501	0,186
	(23,2)	(49,5)	(27,4)	(0)	(-1,805 – -0,724)		(-1,244- 0,241)	
Biološka/ lijek ^e	12	33	58	7				
	(10,9)	(30)	(52,7)	(6,4)				
Veličina istraživanja:								
Malo	16	46	29	1	1,230	0,025	0,966	0,083
	(17,4)	(50)	(31,5)	(1,1)	(0,154 – 2,306)		(-0,127 - 2,060)	
Srednje	11	34	55	5	2,123	< 0,001	1,596	0,005
	(10,5)	(32,4)	(52,4)	(4,8)	(1,034 – 3,213)		(0,487 – 2,706)	
Veliko ^e	8	2	3	1				
	(57,1)	(14,3)	(21,4)	(7,1)				
Financiranje:								
Bez industrije	30	61	43	0	-1,523	< 0,001	-0,940	0,024
	(22,4)	(45,5)	(32,1)	(0)	(-2,096 – -0,949)		(-1,758 - -0,122)	
Industrija ^e	5	21	44	7				
	(6,5)	(27,3)	(57,1)	(9,1)				
Godina registracije^f					0,050		0,304	
					(-0,046 – 0,146)			
Čimbenik odjeka^f					-0,034		0,196	
					(-0,085 – 0,017)			

N = 205, $\chi^2_4 = 40,229$, $p < 0,001$, Cox & Snell R Square = 0,178, Nagelkerke R Square = 0,198, McFadden = 0,086

^a Kvaliteta registracije primarnog ishoda: nedovoljno definiran

^b Kvaliteta registracije primarnog ishoda: s osnovnim elementima

^c Kvaliteta registracije primarnog ishoda: osnovni elementi s analizom na razini sudionika ili na razini grupe

^d Kvaliteta registracije primarnog ishoda: potpuno

^e referentna kategorija

^f Varijable su u analizu uključene kao kontinuirane varijable

Većina istraživanja bihevioralnih intervencija imala su definiran primarni ishod tek s osnovnim elementima ili manje. Rezultati su suprotni za istraživanja lijekova od kojih više od polovice ima uz osnovne elemente naveden barem još jedan element u registraciji primarnog ishoda. Isti smjer nalaza nađen je kod istraživanja financiranim od strane industrije i bez nje pri čemu istraživanja financirana od strane industrije imaju više elemenata navedenih u registraciji primarnih ishoda. Istraživanja srednje veličine uglavnom imaju navedene i dodatne elemente u registraciji primarnih ishoda, dok velika istraživanja uglavnom imaju nedovoljno definiran primarni ishod u registru. Polovica malih istraživanja ima navedene osnovne elemente primarnog ishoda u registru, a gotovo trećina malih istraživanja ima navedene i dodatne elemente. Čimbenik odjeka i godina registracije nisu značajno povezani s kvalitetom registracije primarne mjere ishoda. Na multivarijatnoj razini analize, istraživanja srednje veličine i istraživanja financirana od strane industrije povezana su s većom kvalitetom registracije primarnog ishoda.

4.2.2. Pozitivni rezultati primarnih ishoda u publikaciji

Većina publikacija u našem uzorku ukazuje na pozitivne rezultate primarnih ishoda (66,4 %). Značajni prediktori pozitivnih rezultata u publikaciji navedeni su u tablici 11.

Istraživanja financirana od strane industrije povezana su s publiciranjem pozitivnih nalaza. Gotovo 80% istraživanja iz ove skupine imaju objavljene pozitivne rezultate, a 60% istraživanja financirana bez industrije. Drugi čimbenici nisu se pokazali značajno povezani s objavljivanjem pozitivnih rezultata pa analiza nije provedena na multivarijatnoj razini.

Tablica 11. Čimbenici povezani s pozitivnim rezultatima u publikaciji

	Univarijatna analiza		
	N (%)	OI (95 % IP)	p
Pozitivni rezultati u publikaciji			
Intervencija:			
Bihevioralna ^a	59 (62,1)		
Biološka / lijek	77 (70,0)	1,424 (0,796 – 2,547)	0,234
Veličina istraživanja:			
Mala ^a	60 (65,2)		
Srednja	74 (70,5)	1,273 (0,699 – 2,320)	0,430
Velika	6 (42,9)	0,400 (0,128 – 1,253)	0,116
Financiranje:			
Bez industrije ^a	79 (59,0)		
Industrija	61 (79,2)	2,654 (1,387 – 5,081)	0,003
Godina registracije ^b		1,058 (0,947 – 1,181)	0,318
Čimbenik odjeka ^b		1,009 (0,950 – 1,072)	0,765

^a Referentna kategorija

^b Varijable su u analizu uključene kao kontinuirane varijable

4.2.3. Promjena primarnog ishoda nakon kraja istraživanja

Značajni prediktori promjene primarnog ishoda nakon kraja istraživanja nalaze se u tablici 12. Gotovo polovica istraživanja lijekova i istraživanja financiranih od strane industrije promijenili su primarni ishod nakon kraja istraživanja, u usporedbi sa tek 12,3 % bihevioralnih istraživanja i 22,9 % istraživanja financiranih bez industrije. Sa svakom godinom registracije, retrospektivne izmjene ishoda su manje učestale. Na multivarijantnoj razini analize, istraživanja lijekova i godina registracije ostali su značajno povezani s retrospektivnim izmjenama primarne mjere ishoda u registru.

Tablica 12. Logistička regresijska analiza čimbenika povezanih s promjenom primarnog ishoda nakon kraja istraživanja kod istraživanja registriranih prije završetka

	Univarijatna analiza			Multivarijatna analiza	
	N (%)	OI (95 % IP)	p	OI (95 % IP)	p
Promjena u registru nakon kraja istraživanja					
Intervencija:					
Bihevioralna ^a	9 (12,3)				
Biološka / lijek	48 (48,0)	6,564 (2,948 – 14,616)	< 0,001	6,295 (2,222 – 17,835)	0,001
Veličina istraživanja:					
Mala ^a	19 (26,0)				
Srednja	38 (39,2)	1,831 (0,943 – 3,552)	0,074		
Velika	3 (37,5)	1,705 (0,372 – 7,827)	0,492		
Financiranje:					

Bez industrije ^a	24 (22,9)				
Industrija	36 (49,3)	3,284 (1,720 – 6,269)	< 0,001	0,839 (0,338 – 2,080)	0,705
Godina registracije^b		0,752 (0,648 – 0,874)	< 0,001	0,781 (0,663 – 0,919)	0,003
Čimbenik odjeka^b		0,975 (0,910 – 1,044)	0,462		

N = 173, $\chi^2_3 = 36,002$, $p < 0,001$, Cox & Snell R Square = 0,188, Nagelkerke R Square = 0,261

^a Referentna kategorija

^b Varijable su u analizu uključene kao kontinuirane varijable

4.2.4. Nepodudaranje objavljenog i registriranog primarnog ishoda

Značajni prediktori nepodudaranja objavljenog i registriranog primarnog ishoda nalaze se u tablici 13. Financiranje bez industrije povezano je s nepodudaranjem publiciranih i registriranih primarnih ishoda. Polovica istraživanja financiranih od strane industrije imala je isti registrirani i publicirani primarni ishod, dok je nepodudaranje prisutno kod 68,7 % istraživanja financiranih bez industrije. S obzirom na to da niti jedan drugi čimbenik nije pokazao značajnu povezanost s nepodudaranjem publiciranih i registriranih primarnih ishoda, analiza na multivarijatnoj razini nije provedena.

Tablica 13. Čimbenici povezani s nepodudaranjem objavljenog i registriranog primarnog ishoda kod istraživanja registriranih prije završetka kod kojih je bilo moguće procijeniti (ne)podudaranje

Univarijatna analiza			
	N (%)	OI (95 % IP)	p
Publicirani primarni ishod ne odgovara registriranom			
Intervencija:			
Bihevioralna ^a	38 (64,4)		

Biološka / lijek	48 (57,1)	0,737 (0,371 – 1,463)	0,383
Veličina uzorka:			
Mala ^a	40 (66,7)		
Srednja	44 (53,7)	0,579 (0,290 – 1,155)	0,121
Velika	5 (100)	5,57 (0,29 – 105,68) *	> 0,05
Financiranje:			
Bez industrije ^a	57 (68,7)		
Industrija	32 (50,0)	0,456 (0,232 – 0,896)	0,023
Godina registracije ^b		0,962 (0,837 – 1,105)	0,582
Čimbenik odjeka ^b		0,978 (0,922 – 1,038)	0,473

^a Referentna kategorija

^b Varijable su u analizu uključene kao kontinuirane varijable

*izračunato dodavanjem 0,5 u svaku ćeliju (Haldane korekcija)

4.2.5. Moguća pristranost selektivnog objavljivanja primarnih ishoda

Značajni prediktori moguće pristranosti selektivnog objavljivanja nalaze se u tablici 14. Moguća selektivna pristranost publiciranja prisutna je u 60,2 % istraživanja financiranih bez industrije i u 40,6 % istraživanja financiranih od strane industrije. Ova razlika statistički je značajna i čini izvor financiranja jedinim značajnim prediktorom moguće selektivne publikacijske pristranosti. S obzirom na to da niti jedan drugi čimbenik nije pokazao značajnu povezanost s mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja, analiza na multivarijantnoj razini nije provedena.

Tablica 14. Čimbenika povezani s mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja kod istraživanja registriranih prije završetka kod kojih je bilo moguće procijeniti (ne)podudaranje

	N (%)	Univarijatna analiza	
		OI (95 % IP)	p
Moguća pristranost selektivnog objavljivanja *			
Intervencija:			
Bihevioralna ^a	33 (55,9)		
Biološka / lijek	40 (47,6)	0,716 (0,367 – 1,398)	0,328
Veličina uzorka:			
Mala ^a	35 (58,3)		
Srednja	37 (45,1)	0,587 (0,300 – 1,151)	0,121
Velika	4 (80,0)	2,857 (0,301 – 27,124)	0,361
Financiranje:			
Bez industrije ^a	50 (60,2)		
Industrija	26 (40,6)	0,452 (0,232 – 0,878)	0,019
Godina registracije ^b		0,984 (0,859 – 1,127)	0,818
Čimbenik odjeka ^b		0,974 (0,915 – 1,036)	0,400

^a Referentna kategorija

^b Varijable su u analizu uključene kao kontinuirane varijable

* kada je OI izračunat na poduzorku istraživanja (n = 89) kod kojih je pronađeno nepodudaranje objavljenog i registriranog primarnog ishoda, niti jedna od prediktorskih varijabli nije bila značajno povezana s mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja

U tablici 15. prikazane su frekvencije različitih vrsta nepodudaranja primarnih ishoda i moguće pristranosti selektivnog objavljivanja

Tablica 15. Različite vrste nepodudaranja primarnih ishoda kod istraživanja registriranih prije završetka (N = 89) i različite vrste moguće pristranosti selektivnog objavljivanja (N = 76)

Vrste nepodudaranja	N (%)
Registrirani primarni ishod ne navodi se u publikaciji	10 (11,2)
Registrirani primarni ishod navodi se u publikaciji, ali nije primarni	16 (18,0)
Sekundarni registrirani ishoda objavljen je kao primarni	20 (22,5)
Novi ishod koji nije naveden u registru navodi se kao primarni u publikaciji	13 (14,6)
Nepodudaranje vremenskih točki mjerenja	67 (75,3)
Vrste moguće pristranosti selektivnog objavljivanja *	
Novi ishod koji je uveden u publikaciju kao primarni ukazuje na pozitivne rezultate	54 (71,1)
Registrirani primarni ishod ne navodi se u publikaciji, ili se navodi, ali ne kao primarni i ukazuje na negativne rezultate	48 (63,2)

* Kod 26 istraživanja zabilježene su obje vrste moguće pristranosti selektivnog objavljivanja

Kako bismo dodatno pojasnili podatke iz tablice 11, pronašli smo da jedno istraživanje od 54, koja su uveli novi primarni ishod u publikaciji s pozitivnim rezultatom, ima objavljen registriran primarni ishod, ali ne kao primarni, koji također ukazuje na pozitivan rezultat. Trideset devet

od 48 istraživanja nije objavilo registrirani primarni ishod. Jedanaest istraživanja od 48 objavili su registrirani primarni ishod, ali nije definiran u publikaciji kao primarni, a ukazuje na negativne rezultate (njih 5 od 11 istovremeno je uvelo novi primarni ishod u publikaciju koji također ukazuje na negativne rezultate).

Važno je napomenuti da se navedene frekvencije ne zbrajaju do ukupne sume jer različite vrste pristranosti nisu međusobno isključive pa svako istraživanje može imati zabilježeno više od jednog oblika opisanih pristranosti.

4.2.6. Dodatne analize

Udio od 27,3 % (N = 9/33) retrospektivno registriranih istraživanja imao je nedovoljno definiran primarni ishod na registru. Više od trećine (N = 13/33, 39,4 %) ovih istraživanja imalo je tek minimalno definiran primarni ishod u registru. Istovremeno, više od polovice pravovremeno registriranih istraživanja (N = 60/101, 59,4 %) imalo je uz osnovne barem jedan dodatni element u registraciji primarnog ishoda, dok je isto pronađeno kod trećine istraživanja registriranih sa odgodom (N = 23/77, 29,9 %). Ove razlike statistički su značajne ($\chi^2_6 = 22,764$, $p = 0,001$).

Vrijeme registracije nije povezano s pozitivnim nalazima u publikaciji ($\chi^2_2 = 0,235$, $p = 0,889$). Značajne razlike između retrospektivno registriranih istraživanja i onih registriranih prije kraja nisu nađene ni kod usporedbe učestalosti nepodudaranja primarnih ishoda u publikaciji s onima u registru kako ni kod analize moguće selektivne publikacijske pristranosti. Iako su retrospektivno registrirana istraživanja navela svoje primarne ishode u registru kada je istraživanje već bilo završeno, zabilježili smo nepodudaranje između publiciranog i registriranog u 52 % (N = 13/25) istraživanja koja su retrospektivno registrirana. Istovremeno, nepodudaranje je zabilježeno kod 60,5 % (N = 89/147) istraživanja registriranih prije završetka ($\chi^2_1 = 0,646$, $p = 0,421$). Trideset devet istraživanja nije bilo uključeno u ovu analizu jer se zbog manjka dostupnih podataka nije mogla provesti usporedba.

Moguća pristranost selektivnog objavljivanja zabilježena je kod 40 % retrospektivno registriranih istraživanja (N = 10/25) te kod 51,7% (N = 76/147) istraživanja registriranih prije završetka. Iako važna, ova razlika nije dosegla statističku značajnost ($\chi^2_1 = 1,170$, $p = 0,279$).

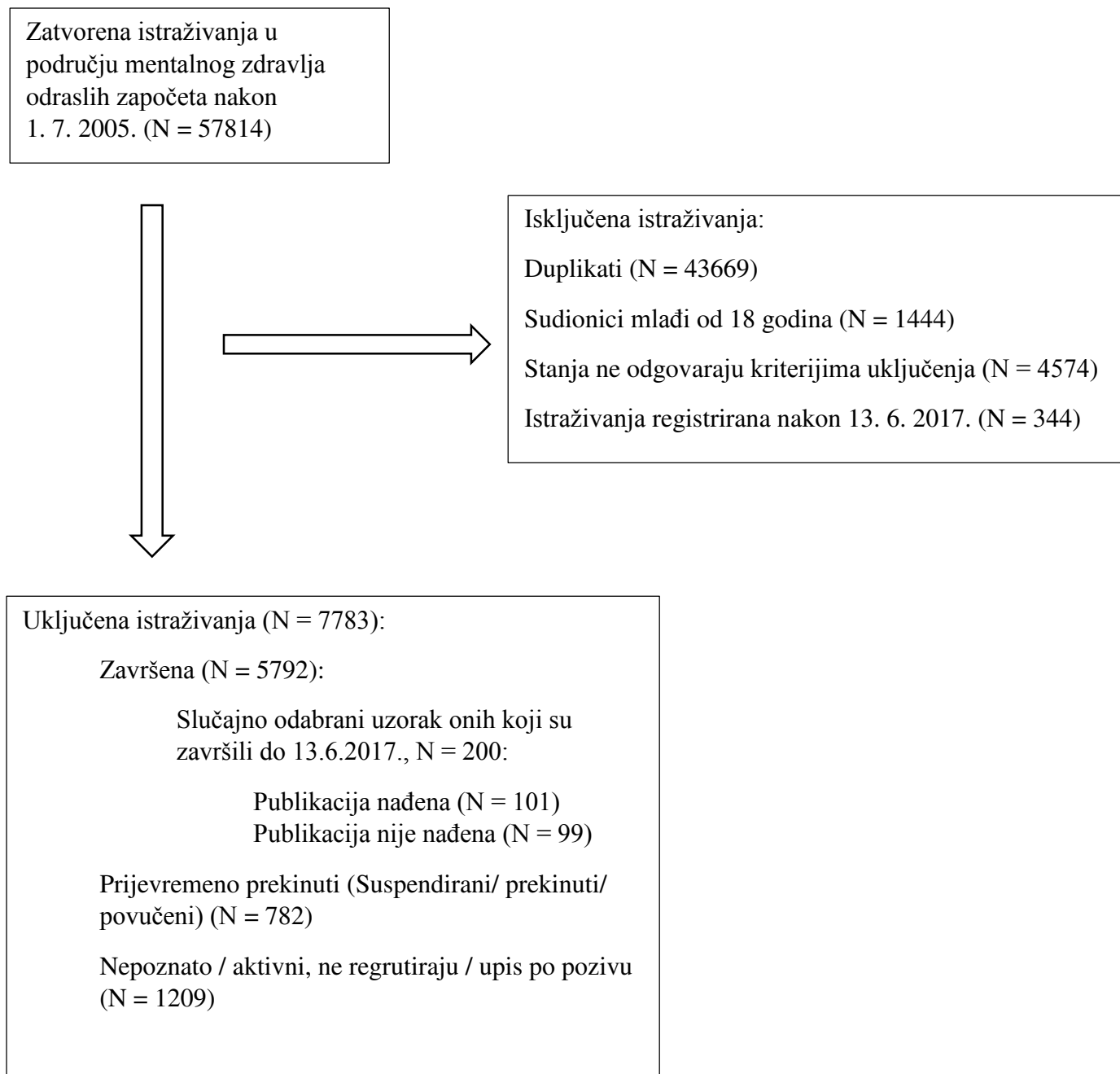
Napravili smo dodatne analize kako bismo provjerili je li niska kvaliteta registracije primarnog ishoda značajno povezana s nepodudaranjem registriranog primarnog ishoda s onim u

publikaciji – 61,8 % istraživanja sa zabilježenim nepodudaranjem primarnog ishoda (N = 55/89) definiralo je primarni ishod tek s osnovnim elementima ili čak bez tog minimuma, dok 65,5 % istraživanja s podudarnim primarnim ishodima (N = 38/58) ima definiran primarni ishod u registru s više elemenata ($\chi^2_3 = 15,104$, $p = 0,002$).

Također smo provjerili postoji li razlika između medijana čimbenika odjeka odgovarajućih publikacija retrospektivno registriranih istraživanja i onih registriranih prije kraja. Medijan čimbenika odjeka retrospektivno registriranih istraživanja iznosi 4,1 (IQR = 1,7 – 5,7); medijan čimbenika odjeka istraživanja registriranih prije kraja iznosi 4,9 (IQR = 3,29 – 7,4). Razlika se pokazala statistički značajnom koristeći neparametrijski Mann-Whitney test (Mann–Whitney = 1871, $p = 0,007$).

4.3. Rezultati dobiveni na uzorku istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih

Ekstrakcija registriranih istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih napravljena je kako je opisano u dijagramu tijekom (slika 5).



Slika 5. Dijagram tijekom pretrage i odabira istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih iz ClinicalTrials.gov registra

Deskriptivni podatci navedeni su u tablici 16. Na poduzorku od po slučaju odabranih 200 završenih istraživanja napravljena je pretraga publikacija prema istom protokolu. Rezultati pretrage navedeni su također u tablici 16.

Tablica 16. Deskriptivni podaci o istraživanjima u području mentalnog zdravlja odraslih registriranih na ClinicalTrials.gov (N = 7783)

	Istraživanja na odraslima
Status istraživanja	N (%)
Završeno	5792 (74,4)
Prijevremeno prekinuto	782 (10,04)
Drugo (nepoznato / aktivno, ne regrutira / upis po pozivu)	1209 (15,53)
Financiranje	
Bez industrije	5738 (73,7)
Industrija	2045 (26,3)
Vrijeme registracije	
Retrospektivno	762 (9,8)
Pravovremeno	3690 (47,4)
Odgođeno	3315 (42,6)
Nepoznato	16 (< 1)
Godina registracije	
1999 ^a	1 (< 1)

2004 ^a	2 (< 1)
2005	207 (2,7)
2006	389 (5,0)
2007	470 (6,0)
2008	738 (9,5)
2009	633 (8,1)
2010	659 (8,5)
2011	679 (8,7)
2012	779 (10)
2013	724 (9,3)
2014	767 (9,9)
2015	753 (9,7)
2016	731 (9,4)
2017	251 (3,2)
Veličina uzorka	
Mala istraživanja, <100	4698 (60,4)
Srednja istraživanja, 100-499	2470 (31,7)
Velika istraživanja, >499	592 (7,6)
Nepoznato	23 (< 1)

Intervencija	
Bihevioralna	2534 (32,6)
Biološka / lijek	3793 (48,7)
Uređaj	535 (6,9)
Prehrana / dodatak prehrani	113 (1,5)
Postupak	150 (1,9)
Drugo	658 (8,5)
Rezultati u registru završenih istraživanja, koji su završili do 13. 6. 2017., N = 4916^b	
Istraživanja imaju objavljene rezultate	1250 (25,4)
Istraživanja nemaju objavljene rezultate	3666 (74,6)
Znanstvena publikacija završenih istraživanja, koji su završili do 13. 6. 2017., slučajno odabrani uzorak, N = 200	
Istraživanja imaju objavljenu publikaciju	101 (50,5)
Istraživanja nemaju objavljenu publikaciju	99 (49,5)

^a Istraživanja registrirana 1999. i 2004. godine iako su započeta nakon 1. 7. 2005. godine

Istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih češće se provode od onih na djeci i to gotovo 10 puta češće prema podacima s ClinicalTrials.gov registra. Nešto češće se provode istraživanja lijekova, odnosno bioloških intervencija (gotovo 49 % svih „zatvorenih“ registriranih istraživanja u odnosu na 39 % istraživanja na djeci), dok se na djeci češće provode istraživanja bihevioralnih intervencija (46 % svih „zatvorenih“ registriranih istraživanja u odnosu na 33 % istraživanja na odraslima). Ukoliko uzmemo u obzir samo istraživanja s jasnim regrutacijskim statusom, 90 % istraživanja na djeci privedeno je kraju te 88 % istraživanja na odraslima. Glede mjera ishoda ovog istraživanja, možemo zaključiti da su stope pravovremenog

registriranja ($\chi^2_2 = 0,519$, $p = 0,771$), prijevremenog prekidanja ($\chi^2_1 = 2,545$, $p = 0,111$), i neobjavljivanje rezultata bilo u registru ($\chi^2_1 = 3,044$, $p = 0,081$) ili u obliku publikacije u znanstvenom časopisu ($\chi^2_1 = 0,93$, $p = 0,335$) bez značajnih razlika u ova dva uzorka.

Provedene su analize procjene kvalitete registracije primarnog ishoda, smjera rezultata primarnih ishoda objavljenih u publikaciji, izmjene primarnih ishoda u registru nakon kraja istraživanja te analize nepodudaranja primarnih ishoda u publikacijama s onima navedenima u registru i moguće pristranosti selektivnog objavljivanja. Navedene analize provele su se na poduzorku završenih istraživanja s pronađenom publikacijom koja sadrži NCT broj. Deskriptivni rezultati takvog poduzorka navedeni su u tablici 17.

Tablica 17. Deskriptivni podatci istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih registriranih na ClinicalTrials.gov i objavljenih u znanstvenom časopisu sa NCT brojem (N = 66)

Istraživanja na odraslima	
Vrijeme registracije	N (%)
Retrospektivno	11 (16,7)
Pravovremeno	30 (45,5)
Odgodeno	25 (37,9)
Financiranje	
Bez industrije	44 (66,7)
Industrija	22 (33,3)
Intervencija	
Bihevioralna	28 (42,4)
Lijek / biološka	33 (50)
Ostalo	5 (7,6)

Veličina uzorka

Mala, <100	32 (48,5)
Srednja, 100-499	25 (37,9)
Velika, >499	9 (13,6)

Godina registracije

2004	1 (1,5)
2005	2 (3)
2006	6 (9,1)
2007	5 (7,6)
2008	11 (16,7)
2009	8 (12,1)
2010	10 (15,2)
2011	6 (9,1)
2012	5 (7,6)
2013	4 (6,1)
2014	5 (7,6)
2015	3 (4,5)

Rezultati analiza procjene kvalitete registracije primarnog ishoda, smjera rezultata primarnih ishoda objavljenih u publikaciji, izmjene primarnih ishoda u registru nakon kraja istraživanja te analize nepodudaranja primarnih ishoda u publikacijama s onima navedenima u registru i moguće pristranosti selektivnog objavljivanja navedeni su u tablici 18.

Tablica 18. Rezultati procjene kvalitete registracije primarnog ishoda te rezultati usporedbe primarnih ishoda u publikaciji s onima u registru na publiciranim istraživanjima s navedenim NCT brojem (n=66)

Istraživanja na odraslima	
Ishodi	N (%)
Kvaliteta registracije primarnog ishoda	
Nedovoljno definirani	11 (16,7)
S osnovnim elementima	24 (36,4)
Osnovni elementi s analizom na razini sudionika ili analizom na razini grupe	24 (36,4)
Potpuno	7 (10,6)
Smjer rezultata, n=65*	
Pozitivni	32 (49,2)
Negativni	33 (50,8)
Promjena primarnog ishoda nakon kraja istraživanja kod istraživanja registriranih prije završetka (n=55)	
Da	21 (38,2)
Ne	34 (61,8)

Primarni ishod u publikaciji odgovara onome u registru (n=55)

Da	16 (29,1)
Ne ^a	29 (52,7)
Ne može se procijeniti	10 (18,2)

Moguća pristranost selektivnog objavljivanja u koristi pozitivnih rezultata (N = 55)

Da ^b	20 (36,4)
Ne ^c	25 (45,5)
Ne može se procijeniti	10 (18,2)

* jednom istraživanju nije procijenjen smjer nalaza jer je rezultat publiciran u zajedničkom modelu s drugim istraživanjima

^a kod 20 (69 %) istraživanja iz ove skupine nađena je mogućnost pristranosti selektivnog objavljivanja

^b kod 15 (75 %) istraživanja iz ove skupine rezultati primarnih ishoda u publikaciji su pozitivni

^c kod 10 (40 %) istraživanja iz ove skupine rezultati primarnih ishoda u publikaciji su pozitivni. Razlika između *b* i *c* statistički je značajna ($\chi^2_1 = 5,513$, $p = 0,019$)

Nedostatna definiranost primarnih ishoda u registru prisutno je u intervencijskim istraživanjima na odraslima u području mentalnog zdravlja jednako učestalo kao i kod istraživanja na djeci ($\chi^2_3 = 5,664$, $p = 0,129$). Isto vrijedi i za retrospektivne izmjene primarnih ishoda u registru ($\chi^2_1 = 0,371$, $p = 0,542$), nepodudaranje objavljenih primarnih ishoda s onima navedenima u registru ($\chi^2_1 = 0,221$, $p = 0,638$) te moguću pristranost selektivnog objavljivanja ($\chi^2_1 = 0,726$, $p = 0,394$). Vidljivo je, dakle, da su sve navedene razlike između ova dva poduzorka statistički neznčajne. Jedina statistički značajna razlika koju smo zabilježili jest ona u broju pozitivnih nalaza u publikacijama pri čemu su pozitivni nalazi češći kod uzorka istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata (66 % u odnosu na 49 % pozitivnih kod istraživanja na odraslima, $\chi^2_1 = 6,202$, $p = 0,013$). Isto tako, na uzorku istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih moguća pristranost selektivnog objavljivanja povezana je s većom učestalošću pozitivnih nalaza u publikacijama sa 75 % pozitivnih rezultata u toj skupini u odnosu na 40 % pozitivnih

rezultata u skupini istraživanja kod kojih nije zabilježena moguća pristranost selektivnog objavljivanja ishoda. Takva veza neznčajna je kod uzorka istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata (fusnota tablice 9).

5. RASPRAVA

5.1. Prijevremeno prekidanje kliničkih istraživanja u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata i neobjavlivanje njihovih rezultata

Provedeno istraživanje pokazalo je zabrinjavajuće niske stope diseminacije u polju mentalnog zdravlja djece i adolescenata, s više od jedne trećine završenih istraživanja bez objavljenih rezultata – bilo na registru bilo u obliku publikacije u znanstvenom časopisu. Ova nediseminirana istraživanja uključila su gotovo trećinu svih sudionika uključenih u sva završena istraživanja što je gotovo 40 tisuća djece. Moglo bi se zaključiti da je svaki treći malodobni sudionik dobrovoljno uložio svoje vrijeme i trud bespotrebno, a potencijalno se i izložio zdravstvenim rizicima istraživanja. Međutim, važno je napomenuti da je ovaj broj možda preuveličan jer postoji mogućnost da će neka istraživanja ipak naknadno objaviti rezultate ili već jesu, ali u obliku kojeg, prema našem istraživačkom protokolu, nismo uzeli u obzir.

Iako je cilj bio provesti i replicirati naše istraživanje u dva značajna registra [95], ovo se pokazalo neizvedivim s obzirom na to da je broj istraživanja ekstrahiranih s EUCTR registra bio relativno malen i s brojnim nedosljednostima. Stoga smo analizu čimbenika značajno povezanih s uspješnim završavanjem istraživanja, diseminacijom rezultata i mogućom selektivnom pristranošću prilikom publiciranja mjera ishoda proveli samo na uzorku istraživanja registriranih na ClinicalTrials.gov registru.

Kada se u obzir uzmu samo istraživanja s jasnim statusom o završetku, stopa uspješnog završavanja istraživanja na uzorku s ClinicalTrials.gov registra prelazi 90 %. Suprotno ranijim nalazima dobivenima na uzorku registriranih istraživanja na djeci prema kojima se istraživanja financirana bez industrije češće prijevremeno prekidaju [23], u našem istraživanju istraživanja lijekova na djeci u području mentalnog zdravlja, bez obzira na izvor financiranja, značajno su rjeđe uspješno završena u odnosu na istraživanja biheviornalnih intervencija. Ovo je moguće objasniti činjenicom da su sudionici uključeni u naša istraživanja maloljetni, a ta su istraživanja regulirana vrlo strogim propisima [92]. Stoga je vjerojatno da se istraživanja lijekova prekidaju zbog neželjenih, štetnih pojava tijekom izloženosti intervenciji koje se vrlo ozbiljno nadziru, dok su iste pogrešno tretirane tek kao sporedan problem kod istraživanja biheviornalnih intervencija [96]. Ovakvo pogrešno vjerovanje vjerojatno postoji i među samim sudionicima istraživanja zbog čega se uključivanje sudionika u istraživanja lijekova odvija sporije, a

problem s uključivanjem sudionika u istraživanje upravo je jedan od temeljnih razloga prijevremenog prekidanja istraživanja [23,24,97-99]. Slaba regrutacija i u našem se istraživanju pokazala kao temeljni razlog prijevremenog prekidanja istraživanja. Uključivanje sudionika u istraživanje osobito je izazovno kada se radi o psihijatrijskim pacijentima s obzirom na probleme povjerljivosti podataka, stigmu i poteškoće u prihvatanju dijagnoze [100]. Istraživači, kao i oni koji financiraju istraživanja trebaju biti svjesni svih regrutacijskih izazova prije započinjanja kliničkog istraživanja. Međutim, dok su važnost i korisnost sustavnog pregleda o učincima intervencije prije provođenja istraživanja već dobro prepoznati i prihvaćeni u praksi, sustavni pregledi o regrutacijskim postupcima su još uvijek neprepoznati te se provode u manje od 10% istraživanja [101].

Dalji zabrinjavajući nalaz je da jedno od četiri nezavršena istraživanja nema naveden razlog prekidanja u registru. Objavljivanje ove korisne informacije potencijalno bi smanjilo tzv. istraživački otpad pripremajući istraživače na sve moguće izazove na koje mogu naići tijekom istraživačkog procesa.

Istraživanja srednje veličine u našem uzorku najčešće su bila uspješno završena. Moguće je da velika istraživanja na registru imaju navedenu planiranu veličinu uzorka koja nije postignuta, ali navedena vrijednost nije ažurirana. Istovremeno, moguće je da za mala istraživanja u našem uzorku vrijedi upravo spomenuto – moguće je da su ažurirane ostvarene brojke, primjerice navedena veličina uzorka jednaka je nuli jer niti jedan pacijent nije uspješno regrutiran i uključen u istraživanje. Ovo su moguća objašnjenja rezultata ovog istraživanja prema kojem mala i velika istraživanja imaju status prijevremeno prekinutih istraživanja češće od istraživanja srednje veličine.

Ovo istraživanje potvrdilo je da istraživanja lijekova i istraživanja financirana od strane industrije češće objavljuju rezultate na registru od istraživanja bihevioralnih intervencija i onih financiranih bez industrije [24,85,93,102]. Očito je da propisi o obveznom objavljivanju rezultata koji se odnose na istraživanja lijekova [63] utječu na ponašanje istraživača [102] više nego intrinzična motivacija za slijeđenjem transparentne znanosti. Zajedno s istraživanjima lijekova i istraživanjima financiranima od strane industrije, istraživanja srednje veličine također su povezana s objavljivanjem rezultata na registru. Moguće je da mala istraživanja označena kao završena, nisu ostvarila ciljanu veličinu uzorka [98]. Posljedično, moguće je da je ovakvim istraživanjima smanjena snaga istraživanja [97] što rezultira na koncu neznačajnim nalazima koji nisu atraktivni za diseminaciju. Istovremeno, možemo pretpostaviti da velika istraživanja

trebaju više vremena za organiziranje podataka po završetku istraživanja zbog čega se rok od godine dana lako prijeđe. Važno je napomenuti da ovo nije prvo istraživanje koje nalazi da tek mali postotak istraživanja objavljuje rezultate na registru unutar godine dana od kraja istraživanja [24,103,85], što može ukazivati na to da postavljeni vremenski okvir nije realan i ostvariv za mnoga istraživanja. Ovo zamijećeno kašnjenje može biti povezano s problemima koje istraživači navode kao razloge za nediseminiranje rezultata istraživanja, poput manjka vremena ili poput obilježja samog registra, tj. njegove nepraktičnosti za korištenje [104]. Očito je da je potrebno dodatno istražiti uzroke spomenutog kašnjenja prilikom objavljivanja rezultata na registru.

Prema našim nalazima, prosječno vrijeme potrebno da se objavi znanstveni rad u časopisu je oko 24 mjeseca, odnosno dvije godine, što odgovara vremenskim okvirima utvrđenima u drugim istraživanjima koji uglavnom potvrđuju da je vrijeme potrebno za publiciranje rezultata u časopisu duže od godine dana [23,24,103,105]. Upravo smo zbog navedenog odlučili ne koristiti vremenski okvir od godinu dana prilikom analiziranja čimbenika povezanih s publiciranjem rezultata unatoč preporuci Svjetske zdravstvene organizacije [106]. Samo se izvor financiranja i to bez industrije pokazao prediktivnim za postojanje znanstvene publikacije, kako je i ranije nađeno [23,24]. Možemo pretpostaviti da istraživanja financirana od strane industrije rjeđe publiciraju u znanstvenim časopisima nakon što su zadovoljili minimum standarda objavljivanjem rezultata na registru. Ovo, međutim, ne može biti prihvatljiv izgovor jer objavljivanje rezultata na registru, za razliku od objavljivanja rezultata u obliku znanstvene publikacije u časopisu, nije podvrgnuto postupku recenzije [63]. Dosadašnja istraživanja navode na zaključak da što je veći financijski interes u području, to je manje vjerojatno da će rezultati biti istiniti [107], zbog čega smatramo postupak recenzije još potrebnijim kod istraživanja financiranim od strane industrije kako bi se utvrdile moguće pristranosti na metodološkoj razini. Istovremeno, „objavi ili nestani“ pristup (engl. "*publish or perish*") prisutan u akademskim krugovima može objasniti zašto istraživanja koja nisu komercijalna bivaju češće objavljena u znanstvenom časopisu.

Naši sekundarni nalazi tiču se čimbenika povezanih s retrospektivnom registracijom. Vjerujemo da nije svaka zakašnjela registracija produkt manipulativnih namjera, stoga smo odlučili definirati retrospektivno registrirana istraživanja kao ona koja su registrirana tek po završetku. Ovakva definicija činila se ispravnom s obzirom na to da se prospektivna registracija bilježi tek kod polovice registriranih istraživanja ili čak rjeđe [92,108,109,80]. Retrospektivno registrirana istraživanja češće su imala status završenih istraživanja, rjeđe su imali objavljene

rezultate na registru, ali češće publikaciju u znanstvenom časopisu. Moguće je da su istraživači skloni registrirati uspješno završeno istraživanje i to za potrebe publiciranja – vjerojatno kao bi udovoljili zahtjevu časopisa u kojem se inzistira na prijavi registracijskog broja istraživanja prilikom slanja rada u časopis. Ovakav nalaz ne iznenađuje jer se pokazalo da je učestalost pridržavanja propisa ICMJE o pravovremenom registriranju istraživanja mala [80,78,79]. Iako se u ranijim istraživanjima bilježi pozitivan trend u pogledu sve češćih pravovremenih registracija [93,110-112], našim istraživanjem nismo potvrdili takav nalaz. S obzirom na to da su istraživanja bihevioralnih intervencija dominantna u području, očekivali smo određenu opuštenost u pogledu slijeđenja propisa i smjernica o pravovremenoj registraciji i njezinoj važnosti [36], premda su i psihoterapijska ispitivanja odnedavno stavljena pod nadzor regulatornih tijela [54,67,113]. Pronašli smo značajnu razliku između pravovremenih i retrospektivnih publikacija pri čemu se potonje bilježe češće posljednjih godina u odnosu na ranije. Moguće objašnjenje leži u hvalevrijednoj inicijativi o ponovnoj aktualizaciji prekinutih, napuštenih istraživanja (RIAT) koja je započela 2013. godine [114,115]. Retrospektivno registrirana istraživanja dominantno su velika istraživanja. Vjerujemo da se brojna istraživanja srednje i male veličine drže dalje od očiju javnosti. Pravovremeno registrirana istraživanja češće su istraživanja lijekova i ona financirana od strane industrije, kako je pokazano i ranije [93,108,80,116,117]. Zaključujemo da propisi čine razliku tražeći od istraživača da budu savjesniji i vjerodostojniji. I dalje postoji izazov kako povećati svjesnost o važnosti pravovremenog registriranja unutar akademskih krugova s obzirom na to da očigledno pravovremena registracija nije visoko na listi prioriteta prilikom provođenja istraživanja.

5.2. Analiza kvalitete registracije primarnih ishoda te usporedba s objavljenim primarnim ishodima u publikaciji i moguća pristranost selektivnog objavljivanja

Drugi dio istraživanja u okviru disertacije odnosio se na analizu mjera ishoda onih završenih istraživanja koji u publikaciji imaju navedeni NCT broj. Dvije trećine ovih publikacija izvještavalo je o pozitivnim rezultatima primarnih ishoda, manje od 5 % istraživanja imalo je potpuno opisan primarni ishod u registru, s jednom trećinom istraživanja registriranih prije kraja koji su u bitnoj mjeri izmijenili primarni ishod nakon što je istraživanje završilo. U 42 % istraživanja registriranih prije kraja utvrđena je moguća pristranost selektivnog objavljivanja, bilo u obliku neizvještavanja o rezultatima registriranog primarnog ishoda ili degradirajući ga među sekundarne ishode ukoliko ukazuje na negativna rezultate; ili pak izvještavajući o novom primarnom ishodu koji nije kao takav registriran, a ukazuje na pozitivne rezultate.

Prevladavajući broj publikacija s pozitivnim nalazima očekivan je s obzirom na ranije nalaze kako u području mentalnog zdravlja [48,50,51] tako i u drugim granama medicine [118,119]. Iako ne raspoložemo podacima koji bi nam omogućili da utvrdimo je li se eventualna publikacijska pristranost u vidu favoriziranja pozitivnih nalaza pojavila prije slanja znanstvenog rada u časopis ili tijekom procesa recenzije, možemo pretpostaviti da je oboje slučaj s obzirom na to da su ranija istraživanja pokazala da je proporcija pozitivnih nalaza veća već u trenutku slanja rada u časopis [120], ali i da se takvi nalazi objave brže nakon što su predani časopisu [121,122]. Istraživanja financirana od strane industrije češće su publicirana s pozitivnim rezultatom nego istraživanja publicirana bez industrije što je u skladu s ranijim nalazima [120,123]. Čimbenik odjeka nije pokazao značajnu povezanost s pozitivnim rezultatima u publikaciji, iako su istraživači skloni vjerovati suprotno [124]. Ovo nije prvo istraživanje koje je pokazalo da pozitivni nalazi nisu ekskluzivno pravo visoko rangiranih časopisa [91,119].

Niske stope pravilnog registriranja ishoda nađene su i ranije [125,126]. Iako neki nalazi ukazuju na to da se kvaliteta registracije ishoda poboljšava s vremenom [76], godina registracije istraživanja nije se pokazala značajno povezana s kvalitetom registracije u ovom istraživanju. Međutim, uspoređujući nalaze Viergevera i sur. iz 2014. godine [76] prema kojima 58 % istraživanja ima opisan primarni ishod s onim što u ovom radu definiramo kao minimalni set elemenata registracije ishoda, sa 83% istraživanja koji 2019. godine prema našim analizama imaju definiran primarni ishod s minimalnim setom elemenata, mogli bismo i u predstojećim godinama očekivati poboljšanje. Nedvojbeno je da prostora za poboljšanje ima. Osim što su nejasni čitatelju, nedovoljno definiran primarni ishod u ClinicalTrials.gov registru pokazao se značajno povezanim s izmjenama ishoda u publikaciji [127], što je bio slučaj i u ovome istraživanju. Velika istraživanja i ona financirana bez industrije na multivarijantnoj razini analize pokazali su se značajno povezani s niskom kvalitetom registracije primarnog ishoda. Važno je napomenuti da su velika istraživanja u našem uzorku istraživanja koja testiraju bihevioralne intervencije koja su financirane bez industrije (uglavnom široko dosežni preventivski programi na razini škola ili cijelih zajednica). Ranije je pokazano da istraživanja lijekova slijede regulative i smjernice češće nego što to čine istraživanja bihevioralnih intervencija [81]. Nove inicijative poput ekstenzije CONSORT smjernica u vidu CONSORT-SPI 2018 za društvene i psihološke intervencije mogle bi povećati cjelovitost definiranja unaprijed određenih ishoda istraživanja u području mentalnog zdravlja, a koja testiraju druge oblike intervencija, osim lijekova [128].

Trećina istraživanja registriranih prije završetka, promijenila je primarni ishod u registru nakon samog kraja istraživanja. Ovo uglavnom vrijedi za istraživanja lijekova i istraživanja registrirana ranije kada se usporede istraživanja registrirana od 2005. do 2016. godine. Ovakvi rezultati u skladu su s prethodnim nalazima prema kojima istraživanja financirana od strane industrije češće rade izmjene mjera ishoda u registru, vjerojatno zbog revnosti kojom prijavljuju svaku izmjenu protokola [129]. Svakako je optimističan naš nalaz u pogledu sve rjeđih retrospektivnih izmjena primarnih ishoda u registru s godinama. Ovakav pozitivan trend moguća je posljedica odnedavno veće osviještenosti o važnosti prospektivnog registriranja ishoda - registracija primarnog ishoda bila je neobavezna do prosinca 2012. godine [129].

U našem istraživanju kod polovice istraživanja registriranih prije kraja nađeno je nepodudaranje primarnih ishoda u publikaciji u odnosu na registar. Slične proporcije nađene su ranije u različitim granama medicine [86,130], međutim, velika varijabilnost prisutna u ovom istraživačkom području uglavnom se može pripisati različitim uzorcima istraživanja koja se analiziraju, ali i različitim definicijama nepodudarnosti [72]. U našem istraživanju nepodudaranja su ukazala na moguću pristranost selektivnog objavljivanja ishoda u 85% istraživanja s nepodudarnostima – bilo da se radi o neobjavlivanju registriranih primarnih ishoda, ili o degradiranju primarnih ukoliko se ne pokažu značajnima ili pak o publiciranju pozitivnog ishoda koji nije registriran kao primarni u registru. Neka ranija istraživanja ukazala su na povoljnije proporcije moguće pristranosti s manje od 60% nepodudarnosti koje favoriziraju pozitivne rezultate [80,86,131]. Ova istraživanja provedena su redom na istraživanjima lijekova (nepodudarnosti koje ukazuju na pristranost u 49 % slučajeva), na tzv. RCT istraživanja (engl. *Randomized controled trials*) (nepodudarnosti koje ukazuju na pristranost u 60 % slučajeva) te na uzorku RCT istraživanja u području kirurgije (nepodudarnosti koje ukazuju na pristranost u 28 % slučajeva). S gotovo polovicom našeg uzorka koju čine slabo regulirana istraživanja bihevioralnih intervencija, veća stopa zabilježene moguće pristranosti u našem istraživanju nije iznenađujuća. Suprotno ranijim istraživanjima koji ne nalaze povezanost između izvora financiranja istraživanja i pristranosti selektivnog objavljivanja [122], naše istraživanje pokazalo je da je financiranje od strane industrije značajan prediktor podudarnosti primarnog ishoda što je u skladu s nalazom van Lenta i sur. te Shinohare i sur. [81,80].

Zaključno, dok su retrospektivne izmjene primarnih ishoda na registru češće kod istraživanja lijekova nego kod istraživanja bihevioralnih intervencija, nepodudarnost primarnih ishoda između publikacije i onih navedenih na registru kao i moguća pristranost selektivnog

objavljivanja pokazale su se povezane s financiranjem bez industrije. Vjerojatno je da istraživači u istraživanjima bihevioralnih intervencija, koja su uglavnom financirana bez participiranja industrije, ne posvećuju dovoljno pozornosti eventualnim nedosljednostima i stoga ne ažuriraju podatke o ishodima na registru. Dok su istraživači koji provode istraživanja lijekova regulirani vanjskim faktorima poput brojnih formalnih propisa kojima su potaknuti na što veću moguću transparentnost – jer su njihovi nalazi podložni različitim kontrolnim mehanizmima i nadzornim tijelima [132] – istraživanja bihevioralnih intervencija još uvijek su ispod radara. Problemi s transparentnošću, točnošću i neodgovarajućom diseminacijom te precjenjivanjem učinkovitosti intervencije kod nekomercijalnih istraživanja poput istraživanja socijalnih i psiholoških intervencija, tek su nedavno prokazani [128], uz upozorenja nekih autora na poseban oprez prilikom informiranja od učinkovitosti i sigurnosti psihoterapijskih intervencija [36].

Dodatno, nepodudarnosti između registriranog i objavljenog nađene su u najprestižnijim medicinskim časopisima [121], zbog čega naši rezultati o neznačajnoj povezanosti čimbenika odjeka s mjerama ishoda, u svim provedenim regresijskim analizama, ne iznenađuju. U nedavno provedenom istraživanju, niži čimbenik odjeka pokazao se povezanim s višim razinama pravilnog publiciranja u istraživanjima karcinoma, ali autori upozoravaju na ograničenja njihovog nalaza [133]. Visoki čimbenik odjeka pokazao se značajno povezanim s pravilnom registracijom i izvještavanjem o rezultatima u drugom istraživanju [81]. Ovo je djelomično u skladu s našim nalazom prema kojem je čimbenik odjeka značajno niži kod publikacija onih istraživanja koja su registrirana retrospektivno u odnosu na ona istraživanja koja su registrirana prije svoga završetka. Sveukupno, naši nalazi ukazuju na to da je čimbenik odjeka kao posredna mjera kvalitete znanstvenog rada [42], opterećen brojnim manjkavostima [134]. Stoga, možemo zaključiti da naši rezultati podržavaju one autore koji savjetuju oprez i analitičnost i onda kada se čitaju nalazi objavljeni u najuglednijim časopisima [36].

Međutim, nisu sva nepodudaranja posljedica nedoličnog motiva, iako prilično često jesu upravo to [135]. Ponekad su nepodudaranja rezultat jednostavne pogreške ili pojave novog kliničkog dokaza zbog kojeg se elementi istraživačkog protokola mijenjaju sukladno najboljoj praksi u danom trenutku [136]. Važno je imati na umu da je provođenje istraživanja dinamičan i složen proces te da je pretpostavka da će svi elementi tijekom razvoja istraživanja ostati nepromijenjeni idealistična i nerealna [137].

Dok je u posljednje vrijeme očigledno prisutan trend znanstvenog purizma glede registracije i objavljivanja ishoda poput COMPare projekta [138], neki urednici časopisa fleksibilniji su pa tako smatraju da nekada nije moguće sve ishode navesti u jednom znanstvenom članku, kako se istraživački protokoli mijenjaju zbog dobrih razloga, te kako se urednici i recenzenti trebaju usmjeriti na važnost ishoda i odabrane analize bez obzira na to jesu li ti isti ishodi i analize prospektivno određeni [137]. Drugi uzroci nepodudaranja poput logističkih, ali i onih zbog nedostatka svijesti o važnosti prospektivne registracije također su ranije prepoznati [39]. Bez obzira na razloge nepodudaranja i izmjena ishoda, ovi razlozi trebaju biti objavljeni u publikaciji [139] kako bi omogućili čitatelju je li odluka o promjeni prvotnog plana dovela do pristranosti. Međutim, pregledni rad o ovom problemu pokazao je da je izvještavanje o razlozima nepodudaranja nepotpuno [130]. Iako svijest o važnosti navođenja razloga nepodudaranja registriranog i publiciranog raste, naši rezultati ukazuju na to da u posljednje vrijeme nije došlo do bitnih promjena na bolje. Naime, tek se u jednom objavljenom radu iz našeg uzorka navodi objašnjenje neobjavljivanja rezultata registriranog primarnog ishoda jer se isti tijekom istraživanja zamijenio drugim, klinički važnijim primarnim ishodom i to prema preporuci eksperta u području. U drugoj publikaciji autori navode kako uvode novi ishod tijekom trajanja istraživanja, ali ne navode i razloge takve odluke. U trećem slučaju, autori navode izmjene vremenskih točki mjerenja u odnosu na prvotno planirane – jasno navode da za određenu točku mjerenja ne publiciraju rezultate jer se u toj točki mjerenja nije zabilježila razlika među grupama, ali ne navode razloge zašto uvode novi vremenski okvir mjerenja koji nije prethodno registriran. Na recenzentima i urednicima časopisa je da usporede krajnje ishode s podacima navedenima u protokolima i/ili na registru kako bi procijenili postoji li rizik pristranosti selektivnog objavljivanja [37].

Važno se osvrnuti na naše nalaze glede nepodudaranja registriranih i objavljenih primarnih ishoda koje je zabilježeno kod više od pola retrospektivno registriranih istraživanja, a slično je nađeno i u ranije provedenom istraživanju prema čijim rezultatima nema razlike u stopi nepodudaranja između prospektivno i retrospektivno registriranih istraživanja [140]. Ovakvi nalazi zahtijevaju dodatnu razradu i pojašnjenje, ali mogu ukazivati na to da su nepodudaranja vrlo često produkt nespretnosti i nepažnje prilikom registracije, a ne namjerne manipulacije. U svakom slučaju, ono što brine jest podatak da razlike između registriranog i publiciranog uglavnom ne utječu na vjerojatnost publiciranja rezultata [80] i da psihijatrijski časopisi ne čine dovoljno kako bi se to promijenilo [78].

5.3. Usporedba s rezultatima dobivenima na slučajno izabranom poduzorku istraživanja provedenih u području mentalnog zdravlja odraslih

Ekstrakcijom kliničkih istraživanja slijedeći iste kriterije uključenja i isključenja, poštujući pritom specifičnosti psihopatologije ovih različitih dobnih skupina, nedvojbeno je da se klinička istraživanja na djeci u području mentalnog zdravlja i dalje provode bitno rjeđe nego istraživanja na odraslima, što ne iznenađuje s obzirom na ranije opisane poteškoće s provođenjem istraživanja na djeci. Zanimljiv je podatak da su istraživanja na odraslima češće ona biološka, tj. testiranja učinka lijekova, dok je preko 40 % istraživanja na djeci provedeno s ciljem provjere učinkovitosti biheviornalnih intervencija. Ovakav nalaz u skladu je s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije koja promovira te postavlja kao prioritet nefarmakološki pristup u tretiranju stanja mentalnog zdravlja kod mladih te naglašava važnost izbjegavanja pretjerane medikalizacije [2].

Analize napravljene na uzorku istraživanja provedenih u području mentalnog zdravlja odraslih pokazale su da stanje koje nalazimo u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata podjednako loše kao ono koje nalazimo i kod manje osjetljive populacije. Naime, jedina utvrđena razlika među spomenutim uzorcima u parametrima koje smo analizirali u okvirima ove disertacije jest u broju publikacija s pozitivnim nalazima – značajno je više pozitivnih rezultata objavljenih u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata. Ukoliko uzmemo u obzir da se istraživanja na djeci provode pod strožim okolnostima, za očekivati je da će se već provjereno učinkovite intervencije testirati na djeci, dok će one neučinkovite na odraslima zaobići maloljetne sudionike. Ovakvoj interpretaciji ide u prilog i naš nalaz prema kojem nema značajne razlike u stopama nepodudaranja registriranih i objavljenih primarnih ishoda između ova dva uzorka, jednako kao što nema razlike niti u stopama moguće pristranosti selektivnog objavljivanja.

Važno je naglasiti da je upravo na uzorku istraživanja provedenih na odraslima pozitivan rezultat u publikaciji povezan s mogućom pristranošću selektivnog objavljivanja što može upućivati na to da su manipulacije mjerama ishoda napravljene s namjerom. Ovakva je povezanost na uzorku istraživanja djece i adolescenata neznačajna. Opisani nalazi daju naslutiti da je znanstveni integritet možda ponešto izraženiji u radu s najmlađim i najosjetljivijim sudionicima.

5.4. Inicijative za prevenciju problema

Znanstvenici u okviru ranije spomenutog COMPare projekta [138] prepoznali su promjenu ishoda u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljan problem. Između listopada 2015. i siječnja 2016., znanstveni tim pod ovom organizacijom sustavno je provjeravao svako istraživanje objavljeno u pet najboljih medicinskih časopisa kako bi se utvrdile nedosljednosti u izvještavanju o rezultatima. Potom su otkrivene nedosljednosti (u vidu neobjavljenih ili dodanih ishoda) opisali u pismima upućenima časopisima te su evidentirali one časopise koji jesu tj. koji nisu objavili takva pisma. Zabrinjavajući je podatak da je preko 50 % poslanih pisama odbijeno za objavu od strane urednika [138].

Nekoliko inicijativa pojavilo se tijekom posljednjeg desetljeća s ciljem podizanja svijesti i s namjerom da ponude rješenja kojima bi se publikacijska pristranost svela na minimum. Neki od primjera su OPEN konzorcij [140] i AllTrials inicijativa [141].

AllTrials poziva na registraciju svih prošlih i sadašnjih kliničkih istraživanja te izvještavanje o njihovim istraživačkim metodama i rezultatima. Bave se trima razinama informiranja o kliničkim istraživanjima: (1) uopće spoznaja da se provelo istraživanje i to iz registra kliničkih istraživanja; (2) kratki sažetak rezultata istraživanja na samom registru; (3) na koncu potpuni detalji o metodama i rezultatima ispitivanja i to prema CONSORT smjernicama [139,141]. Kako navodi jedan od voditelja AllTrials kampanje, svi rezultati koji nisu dostupni javnosti predstavljaju gubitak znanja o lijekovima koje koristimo [142].

Kako ne bi sve ostalo tek na preporukama, u okviru AllTrials inicijative 2016. godine pokrenut je tzv. TrialsTracker, alat koji identificira sva istraživanja registrirana na ClinicalTrials.gov koja nisu objavila svoje rezultate u vremenskom periodu od dvije godine po završetku istraživanja [142]. TrialsTracker jasno identificira tvrtke i akademske ustanove koje ne slijede dobru praksu pravovremenog diseminiranja rezultata istraživanja. Javnim prozivanjem šalje konkretnu poruku samim institucijama koje se nađu na nepoželjnoj listi, ali i kliničarima i pacijentima, o integritetu pojedinih organizacija.

OPEN konzorcij 2013. godine nudi četiri temeljne, sveobuhvatne preporuke primjenjive na gotovo sve interesne skupine uključene u procese generiranja i sažimanja postojećih spoznaja (1) podizanjem svijesti o problemu pristranosti, (2) provedbom ciljanih preporuka za svaku

interesnu skupinu od tijela koja financiraju provođenje istraživanja preko etičkih povjerenstava koje nadziru provedbu, regulatornih tijela, pravnih stručnjaka i znanstvenih ustanova do samih registara, urednika i izdavača, (3) registracijom istraživanja i objavljivanjem rezultata te (4) sustavnim pristupima sintezi dokaza [140].

Evidentno je da je kontinuirani trud svih interesnih strana uključenih u znanstveni proces neophodan za nadilaženje opisanih problema. Isto tako, evidentno je da je potreban golemi trud za procjenu pristranosti selektivnog objavljivanja ishoda prije samog prihvaćanja rada za objavu u znanstvenom časopisu - prema nekim autorima, i do 200 procjena podudarnosti registriranih i objavljenih podataka u danu i to samo kod randomiziranih kliničkih istraživanja koji su upućeni časopisima na recenziju [137]. Ovakav angažman nerealno je očekivati od samog uredništva časopisa [137], zbog čega se u posljednje vrijeme sugerira formiranje vanjskih skupina stručnjaka koji bi radili spomenute usporedbe i evaluacije [137]. Kako sam inicijator ideje Ioannidis sa suradnicima navodi, opisano vrednovanje prije publiciranja podrazumijeva velik ulog i resurse, ali u cjelini zanemarive u odnosu na financijske i ljudske resurse potrebne za planiranje, provođenje, analiziranje i objavljivanje suvišnih kliničkih istraživanja. Prema Glasziou i Chalmersu, preko 100 milijardi američkih dolara godišnje na globalnoj razini utroši se nepotrebno na medicinska istraživanja, i to zbog neobjavlivanja rezultata, metodoloških propusta ili nepotpunog izvještavanja o provedenim kliničkim istraživanjima [143].

Ranije spomenuta međunarodna inicijativa RIAT (Obnavljanje nevidljivih i napuštenih istraživanja, engl. *Restoring invisible and abandoned trials*) napuštenim istraživanjima naziva sva ona istraživanja koja nisu objavljena ili ona u kojima istraživači i sponzori ne prijavljuju određena odstupanja u publikacijama. RIAT nudi metodologiju svima koji imaju saznanje o tzv. napuštenom istraživanju i to na način da se ispravi uočena pogreška učinjena prilikom izvještavanja o rezultatima ili da se ispravi nevidljivost istraživanja njegovim objavljivanjem [144,145]. Svojim objavljenim tekstom 2013. [114] pozivaju sve pripadnike znanstvene zajednice da prijave provedeno kliničko istraživanje čiji rezultati nisu javno objavljeni ili pak postoji potreba da se objavljeno prepravi. Ovakva prijava nudi sponzorima i istraživačima spornog istraživanja da u roku od godinu dana naprave traženo. Ukoliko se ne poduzme potrebna akcija u danom vremenskom roku, autori teksta i začetnici RIAT inicijative sugeriraju da se podatci takvih istraživanja trebaju smatrati javno dostupnima te da svatko ima mogućnost publicirati njihove rezultate. Kao vid podrške i motiva za ovakav angažman, nude i listu tzv. časopisa prijatelja (engl. *RIAT - friendly journals*) [146] koji bi spomenuto „obnovljeno“

izvješće uzeli u obzir za publiciranje. Prema podacima dostupnima na RIAT internetskoj stranici, do danas su „obnovili“ četiri takva istraživanja, a njih 11 na raspolaganju je za RIAT postupak [115].

Osobno smatramo da bi naši nalazi mogli biti koristan podatak financijerima kliničkih istraživanja. Kako je već kazano, prema našim podacima, prosječno vrijeme potrebno da se objavi znanstveni rad u časopisu je oko 24 mjeseca, odnosno dvije godine, što odgovara vremenskim okvirima utvrđenima u drugim istraživanjima (na drugim populacijama) koja uglavnom potvrđuju da godina dana najčešće nije realan vremenski rok za objavu rezultata [23,24,103,105]. Veliki međunarodni istraživački fondovi poput HORIZONT 2020 u svojoj shemi financiranja ne uvažavaju ovu činjenicu, a često se događa da velika istraživanja završe s ogromnim količinama prikupljenih podataka. Nažalost, završetkom istraživanja i projekta smanjuje se ili potpuno prestaje mogućnost financiranja obrade i objavljivanja rezultata. Istraživači stoga često ostavljaju niz, potencijalno korisnih, podataka neobrađen ili moraju nalaziti druge izvore financiranja. Stoga bi bilo moguće, na temelju ovog i sličnih istraživanja, predložiti da diseminacijski radni paketi istraživačkih projekata imaju dulji period financiranja od ostalih radnih paketa vezanih uz samu pripremu, regrutaciju, intervenciju te prikupljanje i obradu podataka.

5.5. Ograničenja i preporuke za buduća istraživanja

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prilikom definiranja početnog uzorka, u obzir smo uzeli samo datum od kada je na snagu stupio ICMJE propis o prospektivnoj registraciji iako postoje i druge regulative koje su se javljale u različito vrijeme [147]. S obzirom na to da se ICMJE propis odnosi na sva istraživanja bez obzira na vrstu registracije, izvor financiranja i nacionalne specifičnosti, smatramo da naš izbor podrazumijeva minimalan rizik pristranosti prilikom definiranja uzorka [147]. Svakako, preporučljivo je istražiti međunarodne razlike koristeći ClinicalTrilas.gov registar, ali i druge dostupne registre.

Jedno od ograničenja ovoga istraživanja je i pretraživanje publikacija. S obzirom na to da smo odlučili ne tražiti podudaranje u mjerama ishoda i drugim elementima istraživačkih protokola (primjerice veličina uzorka) kako bismo bili što više uključivi u pretragama, odluka o tome odgovara li publikacija registriranom radu često je bila subjektivna procjena istraživača. Moguće pogreške sveli smo na najmanju moguću razinu provođenjem dvostrukog pretraživanja od strane dva nezavisna istraživača. Nadalje, koristili smo prosječno vrijeme publiciranja kao

graničnu vrijednost kod određivanja čimbenika značajno povezanih s publiciranjem rezultata u znanstvenom časopisu. Druga granična vrijednosti možda bi rezultirala drugačijim rezultatima, iako napominjemo da su naši nalazi u pogledu značajnih čimbenika povezanih s publiciranjem u skladu s prijašnjim istraživanjima.

Koristili smo podatke o broju regrutiranih sudionika navedene u registru u trenutku ekstrakcije što je moglo rezultirati nepouzdanom mjerom, jer neka istraživanja navode postignutu veličinu uzorka, a neka istraživanja tek planiranu. Isto tako, s obzirom na to da smo našu pretragu ograničili za tzv. zatvorena istraživanja, postoji mogućnost da dio registriranih istraživanja nije na vrijeme ažurirao podatke na registru i time su propustili biti uključeni u naš uzorak. Dodatno, naš plan istraživanja ne omogućava zaključke o tome jesu li niske diseminacijske stope posljedica nemara znanstvenika da predaju znanstveni rad u časopis ili su posljedica odluke urednika i recenzenata da ne objave rad [52]. Na koncu, odlučili smo istražiti stope diseminacije isključivo završenih istraživanja. Bilo bi korisno obratiti pozornost na prijevremeno prekinuta istraživanja u ovom kontekstu, s obzirom na to da se ranije pokazalo da upravo takva istraživanja još češće ostaju neobjavljena [99], a mogu ponuditi vrlo korisne informacije o prevenciji prijevremenog prekidanja istraživanja.

Određena ograničenja prisutna su i u našem istraživanju moguće pristranosti selektivnog objavljivanja ishoda. Gotovo petina istraživanja registriranih prije kraja u našem uzorku nisu analizirani zbog manjkavo definiranog primarnog ishoda u registru ili zbog nedovoljno dostupnih podataka u samoj publikaciji (npr. dostupan samo sažetak bez jasno navedenog primarnog ishoda). Ovaj problem s učestalo nedovoljno jasno navedenim ishodima za provođenje usporedbe i ranije je prepoznat [72]. Kako bismo provedi spomenutu usporedbu primarnih ishoda u publikaciji s onima navedenim u registru, odlučili smo koristiti arhivski ogranak registra (engl. *ClinicalTrials.gov Archive Site*) s obzirom na to da usporedba onog primarnog ishoda navedenog u registru u trenutku ekstrakcije s publiciranim ishodom može rezultirati nepouzdanim rezultatima [72]. Međutim, korištenjem onog primarnog ishoda koji je naveden u registru na početku istraživanja za usporedbu s publiciranim, kako savjetuju Jones i sur. [72], eliminirali bismo trećinu našeg uzorka iz analize s obzirom na to da više od pola našeg uzorka nije registrirano pravovremeno. Isto tako, i tijekom samog trajanja istraživanja mogu se pojaviti nove, prihvatljivije metode, te za njihovo uvođenje u istraživački protokol postoje prihvatljivi razlozi [72,148]. Stoga smo se odlučili koristiti upravo onaj primarni ishod naveden u registru prije završetka istraživanja kao referentni ishod za usporedbu. Strogo smo slijedili protokol te smo bilježili svako odstupanje i u vremenskim točkama mjerenja (primjerice,

vrijeme mjerenja „3 tjedna nakon tretmana“ u odnosu na vrijeme mjerenja „2 tjedna nakon tretmana“ ili pak vrijeme mjerenja „1 dan“ u odnosu na „svakog sata tijekom dana“) te smo ih tretirali kao nepodudaranje. Kada vrijeme mjerenja nije navedeno u registru, a objavljeni rezultat ukazivao je na pozitivan nalaz, tretirali smo to kao moguću pristranost prilikom publiciranja s obzirom na to da je u tom slučaju vrijeme mjerenja „novo uvedeno“ u publikaciji i može se njime lako manipulirati. Dodatno, svako neobjavljivanje registriranog primarnog klasificirano je kao moguća pristranost iako ne možemo biti sigurni je li dobiveni rezultat za taj ishod uistinu bio negativan zbog čega je ostao neobjavljen. Ovakve klasifikacije moguće su povećale stvarnu stopu pristranosti u našem uzorku. U svakom slučaju, ranija istraživanja daju naslutiti da strogi pristup može biti valjan pristup s obzirom na to da je najčešći navedeni razlog za neobjavljivanje ishoda upravo klinička i statistička neznačajnosti [39]. Za buduće istraživanje, preporučljivo je koristiti alternativnu metodologiju te prikupiti podatke o rezultatima onih ishoda koji nisu objavljeni kako bi se omogućio precizniji zaključak. Iz ovog razloga, u ovom radu govorimo tek o mogućnosti za pristranost selektivnog objavljivanja. U relativnom malom broju istraživanja (njih 6) možemo identificirati pristranost s većom sigurnošću s obzirom na to da su ova istraživanja u publikaciji degradirali negativni registrirani primarni ishod na sekundarno mjesto. Sporno je možemo li isto tvrditi za istraživanja kod kojih je uveden novi ishod kao primarni u publikaciji, bez da je kao takav registriran, a ukazuje na pozitivne rezultate. Smatramo da su opisane izmjene i nepodudarnosti solidan pokazatelj pristranosti s obzirom na to da svaki pozitivni ishod pridonosi poželjnosti ukupnog ishoda istraživanja, a inzistiranje na publiciranju pozitivnih ishoda smatramo pristranim jednako kao prikrivanje i degradiranje onih negativnih.

Dodatno, bilo bi zanimljivo istražiti postoje li opisana nepodudaranja između objavljenih protokola istraživanja i publikacije s rezultatima. U ovom istraživanju, smatrali smo registar prihvatljivijom opcijom s obzirom na to da su na registru dostupne sve izmjene napravljene prije, tijekom i nakon trajanja istraživanja [110]. Za naredno istraživanje, preporučamo detaljniju analizu razloga nepodudaranja ishoda čak i kod retrospektivno registriranih istraživanja kao i utvrđivanje eventualnih razlika u pojavnosti pristranosti s obzirom na različita stanja/bolesti koja su predmet istraživanja - neki dokazi ukazuju na to da je, primjerice, pristranost publiciranja manje ozbiljna kod istraživanja antipsihotika nego kod istraživanja antidepresiva [53]. S obzirom na relativno mali uzorak, ovo nije bilo moguće u našem istraživanju.

6. ZAKLJUČCI

Naši rezultati ruše dosadašnji stereotip o „lošoj farmaciji“ u području skrbi o mentalnom zdravlju te stavlja upravo istraživanja biheviornalnih intervencija, bez financiranja od strane industrije pod povećalo. Iako su problemi sa pristranom diseminacijom rezultata istraživanja dobro prepoznati tijekom posljednjeg desetljeća te su pokrenute određene inicijative s ciljem smanjivanja ozbiljnosti problema, ovo istraživanje pruža dokaz kako je potrebno uložiti dodatan trud kako bi se poboljšao znanstveni integritet. Isto tako, potrebno je imati na umu da su pristranosti objavljivanja pozitivnih rezultata prisutne i u drugim istraživačkim metodologijama poput onih opservacijskih [26] koji se za sada uglavnom registriraju na dobrovoljnoj osnovi [57].

Niske stope objavljivanja rezultata pronađene u našem istraživanju ozbiljan su razlog za zabrinutost, uzimajući u obzir da neobjavljeni rezultati nažalost uglavnom snižavaju veličinu učinka tretmana [52,51,48,40]. Prijevremeno prekidanje istraživanja bez navođenja razloga za obustavu može rezultirati dodatnim brojem maloljetnih sudionika koji će biti podvrgnuti nepotrebnim rizicima sudjelovanja u kliničkom istraživanju. U pogledu budućih poboljšanja, pravovremena registracija trebala bi postati beskompromisni preduvjet provedbe svih istraživanja koja uključuju djecu, neovisno o izvoru financiranja i vrsti intervencije koju istraživanje testira. Izgledno je da do bitnijih poboljšanja neće doći dokle god nemar ovakve vrste ne bude penaliziran u financijskom pogledu.

Ono što najviše zabrinjava jest to što parametri koje smo promatrali u ovom istraživanju koje je bazirano na provedenim istraživanjima u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata ne upućuju na bitno poželjnije ishode od onih nađenih na drugim uzorcima istraživanja – u području mentalnog zdravlja odraslih u našem provedenom usporednom istraživanju, ali i u odnosu na ranije nalaze drugih istraživača. Naglasak bi trebalo staviti na detaljno prospektivno definiranje primarnih ishoda te na podizanje svijesti i znanja o važnosti transparentnog pojašnjavanja svake eventualne izmjene ishoda, osobito kada je riječ o istraživanjima koja se provode na ranjivim i, u istraživačkom pogledu, teško dostupnim skupinama poput djece s problemima mentalnog zdravlja. Ovakav apel i upozorenje treba biti usmjereno na sve članove znanstvene zajednice u najširem smislu, ali i šire, jer je izvještavanje o negativnim rezultatima rijetko čak i u masovnim medijima [26].

SAŽETAK

Cilj ovog opservacijskog istraživanja bio je istražiti prijevremeni prekid, neobjavljivanje i vrijeme registracije intervencijskih istraživanja u području mentalnog zdravlja djece, te utvrditi razlike u primarnim ishodima između registra kliničkih ispitivanja i odgovarajućih publikacija, jer one mogu ukazivati na pristranost u izvještavanju o ishodima s ciljem favoriziranja pozitivnih rezultata. Slijedeći istu metodologiju, provedeno je usporedno istraživanje na uzorku registriranih istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih.

S obzirom na to da je broj istraživanja na EUCTR registru bio relativno malen i s brojnim nedosljednostima u registru, istraživanje je provedeno koristeći podatke dostupne na ClinicalTrials.gov registru. Za sva „zatvorena“ istraživanja s registra tražena je odgovarajuća publikacija u tri baze podataka (PubMed, Scopus i Google Scholar).

Ishodi ovog istraživanja jesu prijevremeno prekidanje istraživanja, izvještavanje o rezultatima u roku od godinu dana nakon završetka istraživanja, objavljivanje članka u znanstvenom časopisu u prosječnom roku za objavljivanje (729 dana) i vrijeme registracije te kvaliteta registracije primarnih ishoda u registru, mijenjanje primarnih ishoda u registru nakon kraja istraživanja, smjer dobivenih rezultata, podudaranje primarnih ishoda s onima u publikaciji te moguća pristranost selektivnog objavljivanja ishoda.

Rezultati su pokazali da značajan broj prekinutih istraživanja ne navodi razloge prekidanja u registru te da su upravo istraživanja bihevioralnih intervencija i ona financirana bez industrije češće nepravilno i nepravovremeno registrirana te na koncu i objavljena s nedosljednim podacima o primarnim ishodima.

Usporedbom dobivenih rezultata s rezultatima dobivenima na poduzorku istraživanja u području mentalnog zdravlja odraslih, ne nalaze se značajne razlike osim u broju pozitivnih rezultata kojih je više u uzorku istraživanja provedenih na djeci.

SUMMARY

The aim of this observational study was to investigate the premature discontinuation, non-publication and registration time of interventional trials in the field of children's mental health, and to identify discrepancies in primary outcomes between the clinical trial registry and relevant publications, as they may indicate bias in outcome reporting. Following the same methodology, a comparative study was conducted on a sample of registered trials in the field of adult mental health.

Because the number of studies in the EUCTR registry was relatively small and with numerous inconsistencies in the registry, the research was conducted using data available in the ClinicalTrials.gov registry and in corresponding publications of completed trials indexed in three data bases (PubMed, Scopus and Google Scholar).

The outcomes of this research were premature trial cessation, results reporting within a year after the trial completion, publishing an article in a peer-reviewed journal within an average time to publish (729 days), registration time, quality of registration of primary outcomes in the registry, direction of the obtained results, matching of the primary outcomes with those in the publication and possible outcome reporting bias.

The results showed that a significant number of discontinued trials does not state the reasons for discontinuation in the registry. Trials on behavioral interventions and those non-industry funded are more often inadequately and untimely registered and eventually more frequently published with inconsistent data on primary outcomes.

Comparing these results with the results obtained in the subsample of trials in the field of adult mental health, there were no significant differences except in the number of positive results, which were more frequent in the sample of trials conducted on children.

LITERATURA

1. World Health Organization. Improving the mental and brain health of children and adolescents. <https://www.who.int/activities/Improving-the-mental-and-brain-health-of-children-and-adolescents>. Datum pristupa 27.3.2021.
2. World Health Organization. Adolescent mental health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>. Datum pristupa 11.2.2021
3. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, R DEG, Demyttenaere K, Gasquet I, G DEG, Gluzman S, Gureje O, Haro JM, Kawakami N, Karam A, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Stein DJ, Adley Tsang CH, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Berglund P, Gruber MJ, Petukhova M, Chatterji S, Ustun TB (2007) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association 6 (3):168-176
4. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R (2003) Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. Archives of general psychiatry 60 (7):709-717. doi:10.1001/archpsyc.60.7.709
5. Disease GBD, Injury I, Prevalence C (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 392 (10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
6. World Health Organization. The Global Health Observatory. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/160>. Datum pristupa 18.4.2021.
7. World Health Organization. Mental health. https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_2. Datum pristupa 29.3.2021.
8. World Health Organization - World Health Assembly (2013) Comprehensive mental health action plan 2013–2020. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R8-en.pdf?ua=1. Datum pristupa 29.3.2021.

9. Andrés M, Fred RV, Michael HB (2017) *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry*. Fifth Edition. Wolters Kluwer
10. JM Rey's IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health (2019). Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions
11. Kipnis K (2003) Seven vulnerabilities in the pediatric research subject. *Theoretical medicine and bioethics* 24 (2):107-120
12. Hoop JG, Smyth AC, Roberts LW (2008) Ethical issues in psychiatric research on children and adolescents. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 17 (1):127-148, x. doi:10.1016/j.chc.2007.07.003
13. Kolch M, Schnoor K, Fegert JM (2007) The EU-regulation on medicinal products for paediatric use: impacts on child and adolescent psychiatry and clinical research with minors. *European child & adolescent psychiatry* 16 (4):229-235. doi:10.1007/s00787-006-0594-8
14. Tan JO, Koelch M (2008) The ethics of psychopharmacological research in legal minors. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2 (1):39. doi:10.1186/1753-2000-2-39
15. Denne SC (2012) Pediatric clinical trial registration and trial results: an urgent need for improvement. *Pediatrics* 129 (5):e1320-1321. doi:10.1542/peds.2012-0621
16. Edwards SD, McNamee MJ (2005) Ethical concerns regarding guidelines for the conduct of clinical research on children. *Journal of medical ethics* 31 (6):351-354. doi:10.1136/jme.2004.009555
17. National Institutes of Health (1998) NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>. Datum pristupa 29.6.2017.
18. Food and Drug Administration (2001) Additional Protections for Children. <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/additional-protections-children>. Datum pristupa 11.2.2021.
19. Donnelly F (2008) EU initiatives for research involving children. *European journal of pediatrics* 167 (7):837-838. doi:10.1007/s00431-008-0671-8

20. The European Parliament and the Council of the European Union (2006) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on Medicinal Products for Paediatric Use and Amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004.
21. The European Parliament and the Council of the European Union (2006) Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 Amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.
22. European Medicines Agency. Paediatric Regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>. Datum pristupa 18.2.2021.
23. Pica N, Bourgeois F (2016) Discontinuation and Nonpublication of Randomized Clinical Trials Conducted in Children. *Pediatrics* 138 (3). doi:10.1542/peds.2016-0223
24. Shamliyan T, Kane RL (2012) Clinical research involving children: registration, completeness, and publication. *Pediatrics* 129 (5):e1291-1300. doi:10.1542/peds.2010-2847
25. European Commission (2008) Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population
26. Plüddemann A, Banerjee A, O'Sullivan J. (2017) Catalogue of Bias Collaboration. Positive results bias. In: *Catalogue Of Biases 2017*. <https://catalogofbias.org/biases/positive-results-bias/>. Datum pristupa 12.2.2021.
27. Sackett DL (1979) Bias in analytic research. *Journal of chronic diseases* 32 (1-2):51-63. doi:10.1016/0021-9681(79)90012-2
28. The Catalogue of Bias Collaboration. Catalogue of Bias. <https://catalogofbias.org/about/> Datum pristupa 27.10.2020.
29. Devito N, Goldacre B (2019) Catalogue of bias collaboration. Publication bias. In *Catalogue Of Bias*. <https://catalogofbias.org/biases/publication-bias/>. Datum pristupa 22.4.2021.
30. Dickersin K (1990) The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *Jama* 263 (10):1385-1389

31. Richards GC, Onakpoya IJ (2019) Catalogue of bias. Reporting biases. In: Catalogue Of Bias. <https://catalogofbias.org/biases/reporting-biases/>. Datum pristupa 22.4.2021.
32. Wager E, Williams P, Project Overcome failure to Publish nEgative fiNDings C (2013) "Hardly worth the effort"? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *Bmj* 347:f5248. doi:10.1136/bmj.f5248
33. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, Hing C, Kwok CS, Pang C, Harvey I (2010) Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health technology assessment* 14 (8):iii, ix-xi, 1-193. doi:10.3310/hta14080
34. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K (2009) Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *The Cochrane database of systematic reviews* (1):MR000006. doi:10.1002/14651858.MR000006.pub3
35. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, Schwarzer G, Scherer RW, Antes G, von Elm E, Meerpohl JJ, consortium O (2014) Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PloS one* 9 (12):e114023. doi:10.1371/journal.pone.0114023
36. Dal-Re R, Bobes J, Cuijpers P (2017) Why prudence is needed when interpreting articles reporting clinical trial results in mental health. *Trials* 18 (1):143. doi:10.1186/s13063-017-1899-2
37. Thomas ET, Heneghan C (2017) Catalogue of Bias Collaboration. Outcome reporting bias. In: Catalogue Of Biases. www.catalogueofbiases.org/outcomereportingbias. Datum pristupa 27.10.2020.
38. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG (2004) Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *Jama* 291 (20):2457-2465. doi:10.1001/jama.291.20.2457
39. Chan AW, Krleza-Jeric K, Schmid I, Altman DG (2004) Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 171 (7):735-740. doi:10.1503/cmaj.1041086

40. Hart B, Lundh A, Bero L (2012) Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses. *Bmj* 344:d7202. doi:10.1136/bmj.d7202
41. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR (2010) The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *Bmj* 340:c365. doi:10.1136/bmj.c365
42. International Committee of Medical Journal Editors (2019) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.
43. Milette K, Roseman M, Thombs BD (2011) Transparency of outcome reporting and trial registration of randomized controlled trials in top psychosomatic and behavioral health journals: A systematic review. *Journal of psychosomatic research* 70 (3):205-217. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.09.015
44. Raghav KP, Mahajan S, Yao JC, Hobbs BP, Berry DA, Pentz RD, Tam A, Hong WK, Ellis LM, Abbruzzese J, Overman MJ (2015) From Protocols to Publications: A Study in Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials in Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (31):3583-3590. doi:10.1200/JCO.2015.62.4148
45. Li XQ, Yang GL, Tao KM, Zhang HQ, Zhou QH, Ling CQ (2013) Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials of gastroenterology and hepatology. *Scandinavian journal of gastroenterology* 48 (12):1474-1483. doi:10.3109/00365521.2013.845909
46. Smith SM, Wang AT, Pereira A, Chang RD, McKeown A, Greene K, Rowbotham MC, Burke LB, Coplan P, Gilron I, Hertz SH, Katz NP, Lin AH, McDermott MP, Papadopoulos EJ, Rappaport BA, Sweeney M, Turk DC, Dworkin RH (2013) Discrepancies between registered and published primary outcome specifications in analgesic trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain* 154 (12):2769-2774. doi:10.1016/j.pain.2013.08.011
47. Howard B, Scott JT, Blubaugh M, Roepke B, Scheckel C, Vassar M (2017) Systematic review: Outcome reporting bias is a problem in high impact factor neurology journals. *PloS one* 12 (7):e0180986. doi:10.1371/journal.pone.0180986

48. Roest AM, de Jonge P, Williams CD, de Vries YA, Schoevers RA, Turner EH (2015) Reporting Bias in Clinical Trials Investigating the Efficacy of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders: A Report of 2 Meta-analyses. *JAMA psychiatry* 72 (5):500-510. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.15
49. Trinquart L, Abbe A, Ravaud P (2012) Impact of reporting bias in network meta-analysis of antidepressant placebo-controlled trials. *PloS one* 7 (4):e35219. doi:10.1371/journal.pone.0035219
50. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G (2010) Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 196 (3):173-178. doi:10.1192/bjp.bp.109.066001
51. Driessen E, Hollon SD, Bockting CL, Cuijpers P, Turner EH (2015) Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials. *PloS one* 10 (9):e0137864. doi:10.1371/journal.pone.0137864
52. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R (2008) Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England journal of medicine* 358 (3):252-260. doi:10.1056/NEJMs065779
53. Turner EH, Knopflmacher D, Shapley L (2012) Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database. *PLoS medicine* 9 (3):e1001189. doi:10.1371/journal.pmed.1001189
54. World Medical Association (2013) WMA Declaration Of Helsinki – Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
55. EQUATOR network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. <https://www.equator-network.org/about-us/equator-network-what-we-do-and-how-we-are-organised/>. Datum pristupa 26.4.2021.
56. Fanelli D (2010) "Positive" results increase down the Hierarchy of the Sciences. *PloS one* 5 (4):e10068. doi:10.1371/journal.pone.0010068

57. ClinicalTrials.gov ClinicalTrials.gov background. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>. Accessed June 29, 2017 2017
58. Zarin DA, Williams, R. J., Bergeris, A., Dobbins, H. D., Ide, N. C., Loane, R. F., Robbins, A., Tse, T. ClinicalTrials.gov and Related Projects: Improving Access to Information about Clinical Trials April 2013 Technical Report to the LHCNCBC Board of Scientific Counselors
59. World Health Organization. Trial registration. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/trial-registration>. Datum pristupa 18.2.2021.
60. ClinicalTrials.gov. History, Policies, and Laws. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history>. Datum pristupa 18.2.2021.
61. World Health Organization. WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3.1). <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>. Datum pristupa 18.2.2021.
62. World Health Organization. Primary registries in the WHO registry network. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>. Datum pristupa 18.2.2021.
63. Tse T, Williams RJ, Zarin DA (2009) Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. Chest 136 (1):295-303. doi:10.1378/chest.08-3022
64. European Medicines Agency. Paediatric clinical trials. <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-clinical-trials>. Datum pristupa 18.2.2021.
65. European Medicines Agency. EudraCT. <https://eudract.ema.europa.eu/>. Datum pristupa 18.2.2021.
66. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>. Datum pristupa 18.2.2021.
67. National Institutes of Health (2016) NIH Policy on the Dissemination of NIH-Funded Clinical Trial Information. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-16-149.html>.

68. Dodig-Ćurković K (2013) Psihopatologija dječje i adolescentne dobi. Svjetla grada. Osijek.
69. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Bmj* 326 (7400):1167-1170. doi:10.1136/bmj.326.7400.1167
70. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH (2000) The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 356 (9230):635-638. doi:10.1016/S0140-6736(00)02605-2
71. Dickersin K, Chalmers I. (2010) Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*
72. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF (2015) Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC medicine* 13:282. doi:10.1186/s12916-015-0520-3
73. Fleming PS, Koletsi D, Dwan K, Pandis N (2015) Outcome discrepancies and selective reporting: impacting the leading journals? *PloS one* 10 (5):e0127495. doi:10.1371/journal.pone.0127495
74. Glasziou P, Chalmers, I. (2018) Research waste is still a scandal—an essay by Paul Glasziou and Iain Chalmers. *the bmj*. doi:10.1136/bmj.k4645
75. Chan AW, Pello A, Kitchen J, Axentiev A, Virtanen JI, Liu A, Hemminki E (2017) Association of Trial Registration With Reporting of Primary Outcomes in Protocols and Publications. *Jama* 318 (17):1709-1711. doi:10.1001/jama.2017.13001
76. Viergever RF, Karam G, Reis A, Ghersi D (2014) The quality of registration of clinical trials: still a problem. *PloS one* 9 (1):e84727. doi:10.1371/journal.pone.0084727
77. Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT (2017) A systematic review of trial registration and selective outcome reporting in psychotherapy randomized controlled trials. *Acta psychiatrica Scandinavica* 135 (1):65-77. doi:10.1111/acps.12647

78. Knuppel H, Metz C, Meerpohl JJ, Strech D (2013) How psychiatry journals support the unbiased translation of clinical research. A cross-sectional study of editorial policies. *PloS one* 8 (10):e75995. doi:10.1371/journal.pone.0075995
79. Mathieu S, Chan AW, Ravaud P (2013) Use of trial register information during the peer review process. *PloS one* 8 (4):e59910. doi:10.1371/journal.pone.0059910
80. van Lent M, IntHout J, Out HJ (2014) Differences between information in registries and articles did not influence publication acceptance. *Journal of clinical epidemiology* 68 (2015):1059-1067
81. Shinohara K, Tajika A, Imai H, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA (2015) Protocol registration and selective outcome reporting in recent psychiatry trials: new antidepressants and cognitive behavioural therapies. *Acta psychiatrica Scandinavica* 132 (6):489-498. doi:10.1111/acps.12502
82. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF (2013) Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *Bmj* 347:f6104. doi:10.1136/bmj.f6104
83. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB, International Committee of Medical Journal Editors (2004) Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Annals of internal medicine* 141 (6):477-478
84. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov Protocol Registration Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies. <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>. Datum pristupa 2.5.2021.
85. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM (2015) Compliance with results reporting at ClinicalTrials.gov. *The New England journal of medicine* 372 (11):1031-1039. doi:10.1056/NEJMsa1409364
86. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM (2013) Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Annals of surgery* 257 (5):818-823. doi:10.1097/SLA.0b013e3182864fa3

87. van Lent M, Overbeke J, Out HJ (2013) Recommendations for a uniform assessment of publication bias related to funding source. *BMC medical research methodology* 13:120. doi:10.1186/1471-2288-13-120
88. Guidance For Clinical Trial Protocols - Spirit (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials). <https://www.spirit-statement.org/>. Datum pristupa 3.5.2021.
89. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, Hrobjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Dore CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D (2013) SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of internal medicine* 158 (3):200-207. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
90. Nacionalna i sveučilišna knjižnica u Zagrebu. Portal elektroničkih izvora za hrvatsku akademsku i znanstvenu zajednicu - Journal Citation Reports (JCR). <http://baze.nsk.hr/baza/journal-citation-reports/>. Datum pristupa 3.5.2021.
91. Reyes MM, Panza KE, Martin A, Bloch MH (2011) Time-lag bias in trials of pediatric antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 50 (1):63-72. doi:10.1016/j.jaac.2010.10.008
92. Zarin DA, Keselman A (2007) Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest* 131 (3):909-912. doi:10.1378/chest.06-2450
93. Gill CJ (2012) How often do US-based human subjects research studies register on time, and how often do they post their results? A statistical analysis of the Clinicaltrials.gov database. *BMJ open* 2 (4). doi:10.1136/bmjopen-2012-001186
94. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P (2009) Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *Jama* 302 (9):977-984. doi:10.1001/jama.2009.1242
95. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleming J, Curtis H (2018) Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *Bmj* 362:k3218. doi:10.1136/bmj.k3218

96. Vaughan B, Goldstein MH, Alikakos M, Cohen LJ, Serby MJ (2014) Frequency of reporting of adverse events in randomized controlled trials of psychotherapy vs. psychopharmacotherapy. *Comprehensive psychiatry* 55 (4):849-855. doi:10.1016/j.comppsy.2014.01.001
97. Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T, MacKinnon N (2015) Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials. *Clinical trials* 12 (1):77-83. doi:10.1177/1740774514558307
98. Williams RJ, Tse T, DiPiazza K, Zarin DA (2015) Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination. *PloS one* 10 (5):e0127242. doi:10.1371/journal.pone.0127242
99. Kasenda B, von Elm E, You J, Blumle A, Tomonaga Y, Saccilotto R, Amstutz A, Bengough T, Meerpohl JJ, Stegert M, Tikkinen KA, Neumann I, Carrasco-Labra A, Faulhaber M, Mulla SM, Mertz D, Akl EA, Bassler D, Busse JW, Ferreira-Gonzalez I, Lamontagne F, Nordmann A, Gloy V, Rantz H, Moja L, Rosenthal R, Ebrahim S, Schandelmaier S, Xin S, Vandvik PO, Johnston BC, Walter MA, Burnand B, Schwenkglenks M, Hemkens LG, Bucher HC, Guyatt GH, Briel M (2014) Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *Jama* 311 (10):1045-1051. doi:10.1001/jama.2014.1361
100. Woodall A, Morgan C, Sloan C, Howard L (2010) Barriers to participation in mental health research: are there specific gender, ethnicity and age related barriers? *BMC psychiatry* 10:103. doi:10.1186/1471-244X-10-103
101. Bhurke S, Cook A, Tallant A, Young A, Williams E, Raftery J (2015) Using systematic reviews to inform NIHR HTA trial planning and design: a retrospective cohort. *BMC medical research methodology* 15:108. doi:10.1186/s12874-015-0102-2
102. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR (2012) Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *Bmj* 344:d7373. doi:10.1136/bmj.d7373
103. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, Murugiah K, Lu DY, Mittal A, Krumholz HM (2016) Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *Bmj* 352:i637. doi:10.1136/bmj.i637

104. Malicki M, Marusic A, Consortium O (2014) Is there a solution to publication bias? Researchers call for changes in dissemination of clinical research results. *Journal of clinical epidemiology* 67 (10):1103-1110. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.06.002
105. Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Krumholz HM (2013) Time to publication among completed clinical trials. *JAMA internal medicine* 173 (9):825-828. doi:10.1001/jamainternmed.2013.136
106. World Health Organization (2015) WHO statement on public disclosure of clinical trial results. <http://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/>.
107. Ioannidis JP (2005) Why most published research findings are false. *PLoS medicine* 2 (8):e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124
108. Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT (2015) Is Mandatory Prospective Trial Registration Working to Prevent Publication of Unregistered Trials and Selective Outcome Reporting? An Observational Study of Five Psychiatry Journals That Mandate Prospective Clinical Trial Registration. *PloS one* 10 (8):e0133718. doi:10.1371/journal.pone.0133718
109. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A (2012) Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *Jama* 307 (17):1838-1847. doi:10.1001/jama.2012.3424
110. Dal-Re R, Caplan AL (2015) Journal editors impasse with outcome reporting bias. *European journal of clinical investigation* 45 (9):895-898. doi:10.1111/eci.12484
111. Trinquart L, Dunn AG, Bourgeois FT (2018) Registration of published randomized trials: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* 16 (1):173. doi:10.1186/s12916-018-1168-6
112. Huser V, Cimino JJ (2013) Evaluating adherence to the International Committee of Medical Journal Editors' policy of mandatory, timely clinical trial registration. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA* 20 (e1):e169-174. doi:10.1136/amiajnl-2012-001501

113. Zarin DA, Tse T, Sheehan J (2015) The proposed rule for U.S. clinical trial registration and results submission. *The New England journal of medicine* 372 (2):174-180. doi:10.1056/NEJMSr1414226
114. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T (2013) Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *Bmj* 346:f2865. doi:10.1136/bmj.f2865
115. RIAT. Restoring invisible & abandoned trials. <https://restoringtrials.org/riat-studies/>. Datum pristupa 31.10.2018.
116. Dal-Re R, Ross JS, Marusic A (2016) Compliance with prospective trial registration guidance remained low in high-impact journals and has implications for primary end point reporting. *Journal of clinical epidemiology* 75:100-107. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.01.017
117. Gopal AD, Wallach JD, Aminawung JA, Gonsalves G, Dal-Re R, Miller JE, Ross JS (2018) Adherence to the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) prospective registration policy and implications for outcome integrity: a cross-sectional analysis of trials published in high-impact specialty society journals. *Trials* 19 (1):448. doi:10.1186/s13063-018-2825-y
118. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ, Reporting Bias G (2013) Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PloS one* 8 (7):e66844. doi:10.1371/journal.pone.0066844
119. Sune P, Sune JM, Montoro JB (2013) Positive outcomes influence the rate and time to publication, but not the impact factor of publications of clinical trial results. *PloS one* 8 (1):e54583. doi:10.1371/journal.pone.0054583
120. van Lent M, Overbeke J, Out HJ (2014) Role of editorial and peer review processes in publication bias: analysis of drug trials submitted to eight medical journals. *PloS one* 9 (8):e104846. doi:10.1371/journal.pone.0104846
121. Walker KF, Stevenson G, Thornton JG (2014) Discrepancies between registration and publication of randomised controlled trials: an observational study. *JRSM open* 5 (5):2042533313517688. doi:10.1177/2042533313517688

122. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C, Gherzi D, Ioannidis JP, Simes J, Williamson PR (2008) Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PloS one* 3 (8):e3081. doi:10.1371/journal.pone.0003081
123. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD (2010) Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Annals of internal medicine* 153 (3):158-166. doi:10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00006
124. Smyth RM, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR (2015) The natural history of conducting and reporting clinical trials: interviews with trialists. *Trials* 16:16. doi:10.1186/s13063-014-0536-6
125. Anand V, Scales DC, Parshuram CS, Kavanagh BP (2014) Registration and design alterations of clinical trials in critical care: a cross-sectional observational study. *Intensive care medicine* 40 (5):700-722. doi:10.1007/s00134-014-3250-7
126. Cybulski L, Mayo-Wilson E, Grant S (2016) Improving transparency and reproducibility through registration: The status of intervention trials published in clinical psychology journals. *Journal of consulting and clinical psychology* 84 (9):753-767. doi:10.1037/ccp0000115
127. Perlmutter AS, Tran VT, Dechartres A, Ravaud P (2017) Statistical controversies in clinical research: comparison of primary outcomes in protocols, public clinical-trial registries and publications: the example of oncology trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (4):688-695. doi:10.1093/annonc/mdw682
128. Grant S, Mayo-Wilson E, Montgomery P, Macdonald G, Michie S, Hopewell S, Moher D, Group obotC-SPI (2018) CONSORT-SPI 2018 Explanation and Elaboration: guidance for reporting social and psychological intervention trials. *Trials* 19 (1):406. doi:10.1186/s13063-018-2735-z
129. Ramagopalan S, Skingsley AP, Handunnetthi L, Klingel M, Magnus D, Pakpoor J, Goldacre B (2014) Prevalence of primary outcome changes in clinical trials registered on ClinicalTrials.gov: a cross-sectional study. *F1000Research* 3:77. doi:10.12688/f1000research.3784.1

130. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR (2011) Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *The Cochrane database of systematic reviews* (1):MR000031. doi:10.1002/14651858.MR000031.pub2
131. Zhang S, Liang F, Li W (2017) Comparison between publicly accessible publications, registries, and protocols of phase III trials indicated persistence of selective outcome reporting. *Journal of clinical epidemiology* 91:87-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.07.010
132. Dal-Re R, Bracken MB, Ioannidis JP (2015) Call to improve transparency of trials of non-regulated interventions. *Bmj* 350:h1323. doi:10.1136/bmj.h1323
133. Shepshelovich D, Goldvaser H, Wang L, Abdul Razak AR, Bedard PL (2017) Comparison of reporting phase I trial results in ClinicalTrials.gov and matched publications. *Investigational new drugs* 35 (6):827-833. doi:10.1007/s10637-017-0510-8
134. Vanclay JK (2012) Impact factor: Outdated artefact or stepping-stone to journal certification? *Scientometrics*. doi:10.1007/s11192-011-0561-0
135. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR (2011) Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *Bmj* 342:c7153. doi:10.1136/bmj.c7153
136. Wayant C, Scheckel C, Hicks C, Nissen T, Leduc L, Som M, Vassar M (2017) Evidence of selective reporting bias in hematology journals: A systematic review. *PloS one* 12 (6):e0178379. doi:10.1371/journal.pone.0178379
137. Ioannidis JP, Caplan AL, Dal-Re R (2017) Outcome reporting bias in clinical trials: why monitoring matters. *Bmj* 356:j408. doi:10.1136/bmj.j408
138. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, Dale A, Milosevic I, Slade E, Hartley P, Marston C, Mahtani K, Heneghan C (2016) The COMPare Trials Project. www.COMPare-trials.org. Datum pristupa: 14.6.2020.
139. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C (2010) CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of clinical epidemiology* 63 (8):834-840. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.02.005

140. Meerpohl JJ, Schell LK, Bassler D, Gallus S, Kleijnen J, Kulig M, La Vecchia C, Marusic A, Ravaud P, Reis A, Schmucker C, Strech D, Urrutia G, Wager E, Antes G, consortium Op (2015) Evidence-informed recommendations to reduce dissemination bias in clinical research: conclusions from the OPEN (Overcome failure to Publish nEgative fiNDings) project based on an international consensus meeting. *BMJ open* 5 (5):e006666. doi:10.1136/bmjopen-2014-006666
141. AllTrials (2013) The AllTrials campaign. www.alltrials.net. Datum pristupa 21.2.2021.
142. AllTrials (2016) Launch of new TrialsTracker. <https://www.alltrials.net/news/trialstracker/>. Datum pristupa 30.4.2021.
143. Chalmers I, Glasziou P (2009) Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 374 (9683):86-89. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9
144. RIAT What is RIAT? <https://restoringtrials.org/whatisriat/>. Datum pristupa 23.5.2021.
145. RIAT How to RIAT? <https://restoringtrials.org/how-to-riat/>. Datum pristupa 23.5.2021.
146. RIAT List of RIAT-friendly Journals. <https://restoringtrials.org/riat-friendly-journals/>. Datum pristupa 23.5.2021.
147. Tse T, Fain KM, Zarin DA (2018) How to avoid common problems when using ClinicalTrials.gov in research: 10 issues to consider. *Bmj* 361:k1452. doi:10.1136/bmj.k1452
148. Bauchner H, Golub RM, Fontanarosa PB (2019) Reporting and Interpretation of Randomized Clinical Trials. *Jama* 322 (8):732-735. doi:10.1001/jama.2019.12056

ŽIVOTOPIS

Datum i mjesto rođenja: 29. listopada 1987., Split

OBRAZOVANJE

Siječanj 2016. –

Doktorski studij, TRIBE program, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2013.- 2014.

Sveučilište u Splitu, Filozofski fakultet, Program za stjecanje pedagoških-psihološko-didaktičko-motivacijskih kompetencija pri Centru za istraživanje i razvoj cjeloživotnog obrazovanja

2009.- 2012.

Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet, Diplomski studij psihologije, Stečeno zvanje: Magistra psihologije

2006.- 2009.

Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet, Preddiplomski studij psihologije, Stečeno zvanje: Prvostupnica psihologije

RADNO ISKUSTVO

Svibanj 2019. –

Zavod za vještačenje, profesionalnu rehabilitaciju i zapošljavanje osoba s invaliditetom

- Vještak psiholog

Veljača 2019. – svibanj 2019.

Dječji dom „Maestral“

- Psiholog u radu s djecom i roditeljima

Travanj 2014. – veljača 2019.

Klinički bolnički centar Split

- Psiholog na Klinici za psihijatriju, istraživač na projektu MILESTONE (<http://www.milestone-transitionstudy.eu/>)

Lipanj 2013. – Lipanj 2018.

Centar za socijalnu skrb Split

- vanjski suradnik

Siječanj 2013. – Siječanj 2014.

Centar za socijalnu skrb Split

- Psiholog pripravnik (položen stručni ispit HPK te stručni državni ispit pri Ministarstvu socijalne skrbi)

DODATNE EDUKACIJE, KONFERENCIJE I RADOVI

- moderatorica stručnog skupa “Moja udomiteljska obitelj”, svibanj 2019.
- polaznica Ljetne škole za mlade istraživače u području mentalnog zdravlja djece i adolescenata (ESCAP Research Academy workshop), Geneva, Srpanj, 2017.
- prisustvovanje hrvatskim i međunarodnim kongresima (25. godišnja konferencija hrvatskih psihologa, Zadar, 2017., Prvi psihijatrijski kongres dječje i adolescentske psihijatrije s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 2016., 24. godišnja konferencija hrvatskih psihologa, Opatija, 2016., Dani psihologije u Zadru 2012; Dani Ramira i Zorana Bujasa 2007., 2009., 2011., 2013.; 17. godišnja konferencija hrvatskih psihologa u Splitu 2009.; 28. međunarodni kongres psihologije u Berlinu 2008.)
- aktivna sudjelovanja na konferencijama: 17th International ESCAP Congress 2017 (poster: Discrepancy in assessment of mental health problems in pre-transitionl service users in Croatia), 6. Hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem (rad: Tranzicija iz dječje i adolescentske psihijatrijske skrbi u onu za odrasle, T. Franić, N. Davidović), 33. Proljetna pedijatrijska škola 2016. (rad: *Tranzicija i pukotine u dječjoj i adolescentskoj psihijatriji*, T. Franic, N. Davidovic, S. Krnić, V. Boričević Maršanić, K. Dodig Curkovic), 4. Hrvatski kongres prevencije i rehabilitacije u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, veljača 2015 (radovi: *Povezanost depresije, vršnjačkog nasilja i fizičkih obračuna u ranoj adolescenciji*, K. Vojković, N. Davidovic, V. Boričević Maršanić, K. Dodig

Curkovic, A. Tomac, D. Stimac, T. Franić; *Rana adolescencija, nenamjerne ozljede i depresija*, K. Peric, N. Davidovic, V. Boričević Maršanić, K. Dodig Curkovic, A. Tomac, Lj. Paradžik, T. Franić); aktivno sudjelovanje na Danima Ramira i Zorana Bujasa u travnju 2015. (rad: *Etičnost tranzicije iz sustava dječje i adolescentske psihijatrijske skrbi u onu za odrasle*, N. Davidovic, T. Franić, L. O'Hara, F. McNicholas, P. Tah, H. Tuomainen i MILESTONE konzorcij), aktivno sudjelovanje na Danima Ramira i Zorana Bujasa u travnju 2013. (radovi: *Povezanost procjene prijatelja s bliskošću i zadovoljstvom u raznospolnim i istospolnim prijateljstvima*, N. Davidovic, Ž. Kamenov; *Stavovi hrvatskih studenata prema osobama homoseksualne orijentacije*, T. Mušica, M. Dumančić, L. Radoš, N. Davidović, M. Parmač Kovačić, Ž. Kamenov), aktivno sudjelovanje na Danima Ramira i Zorana Bujasa u travnju 2011. (rad: *Ličnost i glazbene preferencije*)

- polaznica edukacije Poremećaji u djetinjstvu i adolescenciji (Sadržaj: Hiperaktivnost i agresivnost), voditelj: dr. sc. Anita Vulić - Prtorić, Odjel za psihologiju, Sveučilište u Zadru, 2013.
- polaznica Psihologijske ljetne škole (Rujan, 2010.)
- polaznica edukacije udruge «Korak po korak» za sudjelovanje u CAP (Child Assault Prevention) programu prevencije zlostavljanja djece (ožujak, 2009.)

PUBLIKACIJE

Vrljičak Davidović N, Komić L, Mešin I, Kotarac M, Okmažić D, Franić T. Registry versus publication: discrepancy of primary outcomes and possible outcome reporting bias in child and adolescent mental health. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan 18. doi: 10.1007/s00787-020-01710-5.

A cross-cultural qualitative study of the ethical aspects in the transition from child mental health services to adult mental health services. *Child Adolesc Ment Health*. 2020 Sep;25(3):143-149. doi: 10.1111/camh.12377.

Santosh P, Adams L, Fiori F, Davidović N, de Girolamo G, Dieleman GC, Franić T, Heaney N, Lievesley K, Madan J, Maras A, Mastroianni M, McNicholas F, Paul M, Purper-Ouakil D, Sagar-Ouriaghli I, Schulze U, Signorini G, Street C, Tah P, Tremmery S, Tuomainen H, Verhulst FC, Warwick J, Wolke D, Singh J, Singh SP; MILESTONE Consortium. Protocol

for the development and validation procedure of the managing the link and strengthening transition from child to adult mental health care (MILESTONE) suite of measures. *BMC Pediatr.* 2020 Apr 16;20(1):167. doi: 10.1186/s12887-020-02079-9.

Santosh P, Singh J, Adams L, Mastroianni M, Heaney N, Lievesley K, Sagar-Ouriaghli I, Allibrio G, Appleton R, Davidović N, de Girolamo G, Dieleman G, Dodig-Ćurković K, Franić T, Gatherer C, Gerritsen S, Gheza E, Madan J, Manenti L, Maras A, Margari F, McNicholas F, Pastore A, Paul M, Purper-Ouakil D, Rinaldi F, Sakar V, Schulze U, Signorini G, Street C, Tah P, Tremmery S, Tuffrey A, Tuomainen H, Verhulst F, Warwick J, Wilson A, Wolke D, Fiori F, Singh S; MILESTONE Consortium. Validation of the Transition Readiness and Appropriateness Measure (TRAM) for the Managing the Link and Strengthening Transition from Child to Adult Mental Healthcare in Europe (MILESTONE) study. *BMJ Open.* 2020 Jun 23;10(6):e033324. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033324.

Moreira, P., Vaz, J., Stevanovic, D., Atilola, O., Dodig-Ćurković, K., Franic, T., Djoric, A., Davidovic, N., Avicenna, M. & Multazam Noor, I. (2020) Locus of control, negative life events and psychopathological symptoms in collectivist adolescents. *Personality and Individual Differences*, 154, 109601, 9 doi:10.1016/j.paid.2019.109601.

Atilola O, Stevanovic D, Moreira P, Dodig-Ćurković K, Franic T, Djoric A, Davidovic N, Avicenna M, Noor IM, Monteiro AL, Ribas A, Stupar D, Deljkovic A, Nussbaum L, Thabet A, Ubalde D, Petrov P, Vostanis P, Knez R. External locus-of-control partially mediates the association between cumulative trauma exposure and posttraumatic stress symptoms among adolescents from diverse background. *Anxiety Stress Coping.* 2021 Mar 2:1-19. doi: 10.1080/10615806.2021.1891224.

Vrljičak Davidović N, Tokalić R, Burilović E, Pejdo S, Marušić A, Singh S, Franić T. Low dissemination rates, non-transparency of trial premature cessation and late registration in child mental health: observational study of registered interventional trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Sep 5. doi: 10.1007/s00787-019-01392-8.

Doric A, Stevanovic D, Stupar D, Vostanis P, Atilola O, Moreira P, Dodig-Curkovic K, Franic T, Davidovic V, Avicenna M, Noor M, Nussbaum L, Thabet A, Ubalde D, Petrov P, Deljkovic A, Antonio ML, Ribas A, Oliveira J, Knez R. UCLA PTSD reaction index for DSM-5 (PTSD-RI-5): a psychometric study of adolescents sampled from communities in

eleven countries. *Eur J Psychotraumatol*. 2019 May 7;10(1):1605282. doi: 10.1080/20008198.2019.1605282.

Singh SP, Tuomainen H, Girolamo G, Maras A, Santosh P, McNicholas F, Schulze U, Purper-Ouakil D, Tremmery S, Franić T, Madan J, Paul M, Verhulst FC, Dieleman GC, Warwick J, Wolke D, Street C, Daffern C, Tah P, Griffin J, Canaway A, Signorini G, Gerritsen S, Adams L, O'Hara L, Aslan S, Russet F, Davidović N, Tuffrey A, Wilson A, Gatherer C, Walker L; MILESTONE Consortium. Protocol for a cohort study of adolescent mental health service users with a nested cluster randomised controlled trial to assess the clinical and cost-effectiveness of managed transition in improving transitions from child to adult mental health services (the MILESTONE study). *BMJ Open*. 2017 Oct 16;7(10):e016055. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016055.

Franić T, Davidović N, Krnić S, Boričević Maršanić V, Dodig Ćurković K. Jazovi i prijelazi u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji. *Paediatr Croat*. 2016; 60 (Supl 1): 132-136

Tuomainen H, Schulze U, Warwick J, Paul M, Dieleman GC, Franić T, Madan J, Maras A, McNicholas F, Purper-Ouakil D, Santosh P, Signorini G, Street C, Tremmery S, Verhulst FC, Wolke D, Singh SP; MILESTONE consortium. Managing the link and strengthening transition from child to adult mental health Care in Europe (MILESTONE): background, rationale and methodology. *BMC Psychiatry*. 2018 Jun 4;18(1):167. doi: 10.1186/s12888-018-1758-z.

Stevanovic, D., Knez, R., Zorcec, T., Anderluh, M., Kodrič, J., Petrov, P., Hadžagić Ćatibušić, F., Deljković, A., Brkic Cvetkovic, S., Vrljičak Davidovic, N., Kuzmanić Šamija, R., Đorić, A., Gillberg, C. ESSENCE-Q: Slavic language versions for developmental screening in young children. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Aug 23;14:2141-2148. doi: 10.2147/NDT.S171359.

Alajbeg, A., Vrljičak Davidović, N., Bilić, V. Role of parental acceptance or rejection in predicting different engagement of children in peer violence. *International Journal of Progressive Research in Education*. (1554-5210) 1 (2017), 1; 1-11

Revet, A., Hebebrand, J., Bhide, S., Caseiro, J., Conti, E., Deutz, M., . . . Klauser, P. (2018). Dual training as clinician-scientist in child and adolescent psychiatry: are we there yet? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. doi:10.1007/s00787-017-1104-x

Lesin, M., Dzaja Lozo, M., Duplancic-Sundov, Z., Dzaja, I., Davidovic, N., Banozic, A., & Puljak, L. (2016). Risk factors associated with postoperative pain after ophthalmic surgery: a prospective study. *Ther Clin Risk Manag*, 12, 93-102. doi:10.2147/TCRM.S97024

Stevanovic, D., Bagheri, Z., Atilola, O., Vostanis, P., Stupar, D., Moreira, P., . . . Ribas, R. (2016). Cross-cultural measurement invariance of the Revised Child Anxiety and Depression Scale across 11 world-wide societies. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 1-11.

doi:10.1017/S204579601600038X

Stevanovic, D., Jafari, P., Knez, R., Franic, T., Atilola, O., Davidovic, N., . . . Lakic, A. (2017). Can we really use available scales for child and adolescent psychopathology across cultures? A systematic review of cross-cultural measurement invariance data. *Transcult Psychiatry*, 54(1), 125-152. doi:10.1177/1363461516689215

V. Bilić, N. Davidović. The role of adverse socioeconomic conditions (poverty) and material deprivation of children in predicting parental behaviour. *Family Forum (2084-1698)* 5 (2015), 2; 43-64

DODATNO RADNO ISKUSTVO

Udruga Psychoaktiva (Asistentica u radu stalnog sudskog vještaka za psihologiju)

Centar za djecu, mlade i obitelj MODUS (volonter, voditelj radionica za djecu osnovnoškolskog uzrasta)

Udruga «Korak po korak» (volonter - voditelj grupnih radionica za djecu osnovnoškolskog uzrasta (CAP – Child Assault Prevention)

Caritas (volonter u radu s djecom)

OSTALO

- poznavanje rada u MS Office-u, SPSS-u, EndNote X8.1
- fluentno znanje engleskog jezika u govoru i pismu
- član Hrvatske psihološke komore i Društva psihologa Split