

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVA JERČIĆ MARTINIĆ-CEZAR**

**CJELOVITOST IZVJEŠTAVANJA U SAŽETCIMA ČLANAKA I REGISTRIRANIM  
RANDOMIZIRANIM KLINIČKIM ISPITIVANJIMA**

**Doktorski rad**

**Split, 2026.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVA JERČIĆ MARTINIĆ-CEZAR**

**CJELOVITOST IZVJEŠTAVANJA U SAŽETCIMA ČLANAKA I REGISTRIRANIM  
RANDOMIZIRANIM KLINIČKIM ISPITIVANJIMA**

**Doktorski rad**

**Split, 2026.**

Doktorski rad izrađen je pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu pod voditeljstvom prof. dr. sc. Ane Marušić i dio je dva istraživačka projekta Hrvatske zaklade za znanost: ProDeM, „Profesionalnost u zdravstvu: odlučivanje u praksi i znanosti” (projekt IP-2019-04-4882) i HealthAssess „Razumijevanje kritičke procjene u zdravstvenoj praksi i istraživanju“ (projekt IP-2025-02-6099).

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.

Objavljeni znanstveni radovi iz doktorske disertacije:

1. Jerčić Martinić-Cezar I, Marušić A. Completeness of reporting in abstracts of randomized controlled trials in subscription and open access journals: cross-sectional study. *Trials*.

2019;20(1):669. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3781-x>

Čimbenik odjeka časopisa: 2.73.

2. Jerčić Martinić-Cezar I, Pranić SM, Tavra A, Marušić A. Consistency Between Clinical Trial Registry Entries and Journal Publications in Transfusion Medicine: An Observational Study. *J Clin Med*. 2026;15(10):3981. <https://doi.org/10.3390/jcm15103981>

Čimbenik odjeka časopisa: 2.90

## **ZAHVALA**

*Najiskreniju i najdublju zahvalnost upućujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ani Marušić, na ukazanom povjerenju, nesebičnoj podršci, iznimnom znanju i neiscrpnom strpljenju tijekom svih godina rada. Hvala Vam što ste mi pružili priliku za stručni i osobni rast. Privilegij je učiti od Vas. Trajni ste uzor i izvor nadahnuća.*

*Hvala mojim roditeljima, Ivančici i Anti, koji su me svojom ljubavlju, požrtvovnošću i bezuvjetnom podrškom pratili na svakom životnom koraku. Sve što jesam i što sam postigla počiva na temeljima koje ste vi izgradili.*

*Hvala mojim sestrama i bratu. Sretna sam što sam dio vas.*

*Hvala mojem suprugu Marku. Tvoja ljubav, potpora i razumijevanje moje su najveće blago.*

*Hvala dragom Bogu na daru moje djece. Sve što radim, radim za vas i zbog vas.*

## SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA .....	0
1. UVOD .....	1
1.1. Klinička ispitivanja.....	2
1.2. Važnost sažetaka kliničkih ispitivanja.....	2
1.3. Registracija kliničkih ispitivanja .....	5
1.4. CONSORT smjernice .....	13
1.5. Otvoreni pristup objavljenim člancima o kliničkim istraživanjima .....	16
1.6. Pokazatelji znanstvene valjanosti u kliničkoj primjeni .....	19
1.7. Cjelovitost izvještavanja u transfuzijskoj medicini .....	22
1.7.1. Sustav hemovigilancije .....	22
1.7.2. Upravljanje kvalitetom u transfuzijskoj medicini .....	23
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	25
2.1. Ciljevi istraživanja.....	26
2.2. Hipoteze istraživanja .....	26
3. METODE I MATERIJALI .....	27
3.1. Usporedba izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja .....	28
3.1.1. Ustroj istraživanja .....	28
3.1.2. Ishodi istraživanja .....	28
3.1.3. Uzorak i kriteriji uključenja .....	28
3.1.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka .....	29
3.1.5. Prikupljanje podataka iz odgovarajućih znanstvenih članaka .....	32
3.1.6. Statistička analiza.....	33
3.2. Potpunost podataka kliničkih ispitivanja u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i odgovarajućih publikacija .....	33
3.2.1. Ustroj istraživanja .....	33
3.2.2. Ishodi istraživanja .....	34

3.2.3. Uzorak i kriteriji uključenja .....	34
3.2.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka .....	35
3.2.5. Prikupljanje podataka iz CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka ....	36
3.2.6. Analiza podataka.....	41
3.3. Etička načela.....	41
4. REZULTATI.....	42
4.1. Usporedba izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja .....	43
4.2. Potpunost podataka kliničkih ispitivanja u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i odgovarajućih publikacija .....	50
5. RASPRAVA.....	64
5.1. Usporedba izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja .....	65
5.1.1. Ograničenja istraživanja.....	68
5.2. Potpunost podataka kliničkih ispitivanja u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i odgovarajućih publikacija .....	69
5.2.1. Ograničenja istraživanja.....	71
6. ZAKLJUČCI .....	73
7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU .....	76
8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU .....	79
9. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU .....	81
10. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU .....	84
11. LITERATURA .....	86
12. ŽIVOTOPIS .....	112

**POPIS OZNAKA I KRATICA**

ACM – smrtnost od svih uzroka (engl. *all-cause mortality*)

APC – naknada za obradu članka (engl. *Article Processing Charge*)

CARE – smjernice za izvještavanje o prikazu slučaja (engl. *CAse REport Guidelines*)

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CONSORT – smjernice za unaprjeđenje izvještavanja o kliničkim ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*)

CONSORT-A – smjernice za unaprjeđenje izvještavanja u sažetcima kliničkih ispitivanja (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials for Abstracts*)

CONSORT Harms Extension – proširenje CONSORT smjernica za izvještavanje o štetnim događajima u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials Extension for Reporting Harms in Randomized Trials*)

CTIS – Informacijski sustav za klinička ispitivanja (engl. *Clinical Trials Information System*)

CT.gov – registar kliničkih ispitivanja američkih Nacionalnih zdravstvenih instituta (engl. *ClinicalTrials.gov*)

CSE – Vijeće znanstvenih urednika (engl. *Council of Science Editors*)

DHHS – Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States Department of Health and Human Services*)

EQUATOR – Međunarodna mreža za povećanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research Network*)

EU – Europska unija

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

EPAR – Europsko javno izvješće o ocjeni (engl. *European Public Assessment Report*)

EudraCT – baza podataka kliničkih ispitivanja Europske unije (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*)

FDA – Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FDAAA – Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o Agenciji za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*)

FDAMA – Zakon o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act*)

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

IPD – individualni podatci o ispitaniku (engl. *Individual Participant Data*)

MeSH – medicinske predmetne odrednice (engl. *Medical Subject Headings*)

NIH – Nacionalni zdravstveni instituti (engl. *National Institutes of Health*)

NLM – Nacionalna medicinska knjižnica Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States National Library of Medicine*)

OA – otvoreni pristup (engl. *open access*)

OAE – drugi štetni događaj (engl. *other adverse event*)

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

PBM – upravljanje bolesnikovom krvlju (engl. *Patient Blood Management*)

PRISMA – smjernice za izvještavanje sustavnih pregleda i meta-analiza (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

PRISMA Harms – proširenje PRISMA smjernica za izvještavanje o štetnim učincima u sustavnim pregledima i meta-analizama (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Harms Checklist*)

RCT – randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. *randomized controlled trial*)

SAE – ozbiljni štetni događaj (engl. *serious adverse event*)

SPIRIT – preporuke za standardizirano izvještavanje u protokolima intervencijskih istraživanja (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*)

STROBE – smjernice za pisanje izvješća opažajnih studija (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

TEAE – štetni događaj nastao tijekom liječenja (engl. *treatment-emergent adverse event*)

TIDieR – predložak za opis intervencije i njezinu ponovljivost (engl. *Template for Intervention Description and Replication*)

WAME – Svjetska udruga medicinskih urednika (engl. *World Association of Medical Editors*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

WHO ICTRP – Međunarodni portal za registraciju kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform*)

WHO TRDS – minimalni skup podataka WHO-a nužan za cjelovitu registraciju kliničkog ispitivanja (engl. *World Health Organization Trial Registration Data Set*)

## **1. UVOD**

## **1.1. Klinička ispitivanja**

Klinička ispitivanja predstavljaju vrijedne izvore dokaza o učinkovitosti i sigurnosti medicinskih postupaka primjenjivanih u sprječavanju, utvrđivanju i liječenju različitih zdravstvenih poremećaja. Obuhvaćaju niz istraživačkih djelatnosti poput razvoja i primjene novih lijekova i medicinskih uređaja te uvođenja naprednijih kirurških tehnika uz prilagodbu postojećih načina liječenja [1]. Među njima, poseban značaj imaju randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. randomized controlled trials, RCTs), smatrana zlatnim standardom u procjeni učinkovitosti preventivnih ili terapijskih djelovanja u medicini [2].

Važnost kliničkih ispitivanja u znanstvenom i medicinskom kontekstu je višestruka. Njihova sustavna provedba, uz dosljedan, cjelovit i nepristran prikaz primijenjene metodologije i dobivenih rezultata, omogućuje stvaranje pouzdanih zaključaka potrebnih za razvoj medicine utemeljene na dokazima i unaprjeđenje ishoda liječenja bolesnika [3]. Nalazi proizašli iz kliničkih ispitivanja uporište su za izradu smjernica i preporuka u kliničkom djelovanju, unaprjeđenje kvalitete zdravstvene zaštite te poticanje daljnjeg znanstvenog napretka. Također, rezultati kliničkih ispitivanja imaju važnu ulogu u regulatornom odobravanju novih terapijskih postupaka te predstavljaju temelj donošenja odluka u zdravstvenoj politici i svakodnevnoj kliničkoj praksi [4,5]. Zbog svega navedenog, jasno, nedvosmisleno i potpuno izvještavanje nužno je u objedinjavanju znanstvenih dokaza i njihovoj primjeni u praksi [6,7]. U svrhu dodatnog poboljšanja kvalitete i vjerodostojnosti kliničkih ispitivanja, bilo je neophodno uspostaviti različite mehanizme osiguravanja transparentnosti, točnosti i dostupnosti svih podataka o njihovom provođenju. Na taj se način doprinijelo jačanju povjerenja među stručnjacima i unaprijedilo odlučivanje na temelju dokaza u svakodnevnom kliničkom djelovanju, čime su klinička ispitivanja postala ključna sastavnica suvremene medicine [8-10].

## **1.2. Važnost sažetaka kliničkih ispitivanja**

Sažetci su u uvjetima tiskanih časopisa imali ključnu ulogu u prijenosu novih medicinskih spoznaja. U usporedbi s ograničenim pristupom cjelovitim publikacijama, bili su daleko dostupniji široj zajednici. Čitateljima su omogućavali brz uvid u svrhu, metodologiju i rezultate istraživanja, a izdavačima su služili kao sredstvo širenja sadržaja u bibliografskim zbirkama podataka [11,12]. U navedenim okolnostima, vrijednost dokaza iznesenih u sažetcima bila je polazišna točka znanstvenog zaključivanja i daljnjeg medicinskog djelovanja [13].

U suvremenom dobu digitalnog izdavaštva, iako promijenjenog konteksta upotrebe, uloga sažetaka nije beznačajna. Danas predstavljaju primarnu pristupnu točku u procjeni relevantnosti većine znanstvenih radova, zbog čega je i dalje važno da transparentno, potpuno i točno odražavaju

dokaze navedene u cjelovitom tekstu, omogućavajući brzu procjenu valjanosti i primjenjivosti istraživanih mjera [3]. U određenim okolnostima ograničenog pristupa cjelovitim tekstovima, primjerice zemljama u razvoju, sažetak je i danas često jedini izvor podataka u potpunosti dostupan zdravstvenim djelatnicima, odnosno stvarna spona između primjenjivanih mjera i rezultata određenog istraživanja, što može nepovoljno utjecati na daljnje medicinske odluke i zdravstvene ishode [13,14].

Nekoliko je istraživanja ukazalo na probleme vjerodostojnosti i potpunosti sažetaka, uključujući nedostatak podataka o metodologiji i rezultatima istraživanja [13,15]. U stručnoj literaturi usmjerenoj na usporedbu podataka navedenih u sažetku znanstvenog rada s onima u tekstu cjelovite publikacije, pronađene su tvrdnje koje nisu dosljedne ili nedostaju u cjelovitom znanstvenom članku [11,16]. Ovakvo nepravilno izvještavanje moglo bi značajno utjecati na čitateljevo poimanje rezultata [17]. Odgovornost nepotpunog informiranja, osim na autore znanstvenih radova, proteže se i na recenzente i urednike medicinskih časopisa koji moraju potvrditi da su podatci potrebni za procjenu kvalitete istraživanja navedeni u sažetcima. Urednici vodećih medicinskih časopisa naglasili su da članci koji izvještavaju o kliničkim ispitivanjima moraju sadržavati navode usklađene s bitnim stavkama definiranim Smjernicama za izvještavanje o randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*, CONSORT) [18,19], prvotno razvijenima 1996. godine s ciljem unaprjeđenja izvještavanja u cjelovitim publikacijama [18,20]. Imajući u vidu ulogu i značaj sažetaka znanstvenih radova u prenošenju dokaza o provedenim kliničkim ispitivanjima, 2008. godine razvijeno je izdanje Smjernica usmjereno na izvještavanje u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials for Abstracts*, CONSORT-A). Namjera je bila poboljšati kvalitetu izvještavanja u sažetcima znanstvenih radova objavljenih u časopisima i zbornicima stručnih skupova, navodeći popis ukupno 17 stavki koje bi autori trebali uključiti u sažeti prikaz cjelovite publikacije omogućavajući čitateljima brzu procjenu valjanosti i primjenjivosti kliničkog ispitivanja (**Tablica 1**) [3].

**Tablica 1.** Smjernice za potpuno izvještavanje u sažetcima randomiziranih kliničkih ispitivanja (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials for Abstracts*, CONSORT-A)<sup>a</sup>

Redni broj	Stavke CONSORT-A smjernica	Pojašnjenje
1	Naslov	Jasno naznačiti da je istraživanje randomizirano (naslov mora sadržavati pojam „randomizirano ispitivanje”)
2	Autori <sup>b</sup>	Podatci za pristup odgovornom autoru

<b>3</b>	Dizajn ispitivanja	Ukratko opisati vrstu randomizacije i usporedbe (npr. paralelno, križno, klaster)
<b>4</b>	Sudionici	Navesti osnovne kriterije uključenja i isključenja sudionika te mjesto (ili okolnosti) prikupljanja podataka
<b>5</b>	Intervencije	Jasno opisati intervencije za svaku skupinu ispitanika (npr. trajanje liječenja, količinu i način primjene lijeka)
<b>6</b>	Cilj ispitivanja	Navesti specifičan cilj odnosno hipotezu istraživanja
<b>7</b>	Ishod	Jasno definirati primarni ishod
<b>8</b>	Randomizacija	Navesti način dodjeljivanja ispitanika intervencijskim skupinama
<b>9</b>	Zasljepljivanje	Naznačiti jesu li ispitanici i/ili osobe koje primjenjuju intervenciju bili zaslijepljeni
<b>10</b>	Broj randomiziranih ispitanika	Prikazati koliko je ispitanika dodijeljeno svakoj skupini
<b>11</b>	Novačenje	Opisati trajanje novačenja i praćenja ispitanika (navesti datume početka i završetka ispitivanja)
<b>12</b>	Proučavani ispitanici	Navesti broj analiziranih sudionika u svakoj skupini, uz pojašnjenje eventualnih isključenja
<b>13</b>	Rezultati	Navesti rezultate primarnog ishoda svake skupine ispitanika te procjenu veličine učinka i mjere preciznosti (npr. interval pouzdanosti)
<b>14</b>	Štetni događaji	Navesti ozbiljne neželjene učinke odnosno nuspojave
<b>15</b>	Zaključak	Sažeti glavne rezultate i njihovu kliničku vrijednost
<b>16</b>	Registracija ispitivanja	Navesti identifikacijski broj i naziv registra
<b>17</b>	Financiranje	Navesti izvor financiranja

<sup>a</sup> Prilagođeno prema CONSORT-A smjernicama [3].

<sup>b</sup> Primjenjiva isključivo za kongresne sažetke.

Kronološke usporedbe pokazuju da uvođenjem smjernica za unaprjeđenje izvještavanja o kliničkim ispitivanjima sažetci više nisu samo kratki prikazi istraživanja značajni autorima publikacija, već i koristan oblik usuglašenog, potpunog i transparentnog znanstvenog informiranja čime su postali važan alat unaprjeđenja djelovanja kliničara, ostalih donositelja odluka, ali i šire javnosti [3,21]. Istodobno, pokreti usmjereni prema ravnopravijem pristupu znanosti i bržem širenju znanja na svjetskoj razini, zajedno s obveznom registracijom kliničkih ispitivanja u svrhu smanjivanja pristranosti i bolje transparentnosti, dodatno su naglasili ulogu sažetka povezujući je s registracijskim brojem istraživanja i upućivanjem na izvorne protokole i rezultate [4].

### 1.3. Registracija kliničkih ispitivanja

Nepotpuno izvještavanje o planiranim i dovršenim kliničkim ispitivanjima i dalje predstavlja značajan problem šire znanstvene zajednice, smanjujući snagu znanstvenih dokaza i uvjerljivost autora netransparentnih publikacija [22,23]. Registracija kliničkih ispitivanja osmišljena je s ciljem očuvanja autorskog integriteta vjerodostojnijim i odgovornijim prikazom provedenog istraživačkog procesa, postajući nužan preduvjet publiciranja u mnogim časopisima [24-27]. Registracija kliničkih ispitivanja jedinstveni je postupak koji bi se trebao provesti prije uključivanja ispitanika u različite vrste istraživanja [4], a podrazumijeva objavljivanje međunarodno dogovorenih stavki o metodologiji, provedbi i upravljanju ispitivanjem u svrhu sistematizacije i osiguravanja javne dostupnosti ključnih podataka kliničkih ispitivanja, neovisno o stadiju njihova provođenja [28,29].

Prvi važan iskorak u pravnim okvirima registracije kliničkih ispitivanja omogućen je 1997. godine izglasavanjem Zakona o modernizaciji Američke uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act*, FDAMA). Člankom 113 navedenog zakona propisana je obvezna registracija kliničkih ispitivanja prije samog uključivanja ispitanika, čime je uspostavljen temelj zakonodavnog okvira današnjeg djelovanja u odgovarajućem području [30]. Također, ovim se zakonom od Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States Department of Health and Human Services*, HHS) zahtijevalo da, putem Državnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) te uz nadzor Američke uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), uspostavi javno dostupan registar podataka o kliničkim ispitivanjima. Tri godine kasnije, točnije 29. veljače 2000., kao odgovor na ovu zakonsku obvezu, NIH, odnosno Državna medicinska knjižnica Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States National Library of Medicine*, NLM), osnovala je *ClinicalTrials.gov* (CT.gov), prvi javno dostupan repozitorij kliničkih ispitivanja različitih zdravstvenih stanja i bolesti [30-32].

U početnom razdoblju, registar je primarno uključivao istraživanja novčano ili materijalno podržana od strane NIH-a, a poštivanje propisanih odredbi bilo je manjkavo [31,33]. Danas, 25

godina od osnivanja, CT.gov se u međunarodnom sustavu nadzora kliničkih ispitivanja ističe kao najveći svjetski registar s ljudskim ispitanicima obuhvaćajući preko 555 000 kliničkih ispitivanja iz svih američkih saveznih država te 224 zemlje širom svijeta. Bazu podataka održavaju NLM, tj. NIH, a pristup je omogućen svakom javno ili privatno podržanom kliničkom istraživanju [32,34].

Značaj postupka registracije kliničkih ispitivanja prepoznali su i urednici vodećih medicinskih časopisa osnivajući 1978. godine u Vancouveru Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) s ciljem unaprjeđenja etičkih standarda i kvalitete znanstvenog izvještavanja usklađivanjem rukopisa namijenjenih objavljivanju.

Trenutačno ICMJE okuplja urednike 14 medicinskih časopisa te predstavnike Državne medicinske knjižnice Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States National Library of Medicine*, NLM) i Svjetske udruge medicinskih urednika (engl. *World Association of Medical Editors*, WAME) [35,36]. Uvidjevši nužnost registracije kliničkih ispitivanja, ICMJE je u rujnu 2004. godine donio ključnu odluku kojom je, od 1. srpnja 2005. godine, obvezna registracija kliničkih ispitivanja preduvjet objave u časopisima usklađenima s njegovim preporukama. Urednici su zadržali nepristranost ne preporučujući jedan određeni registar, čime su dodatno naglasili važnost poštivanja jasno definiranih značajki: registri moraju biti javno dostupni, bez naknade, omogućujući pristup svim istraživačima neovisno o njihovoj zemljopisnoj ili akademskoj pripadnosti kao i samim karakteristikama ispitanika odnosno istraživane bolesti. Također, uz osigurano elektroničko pretraživanje te aktivan sustav provjere točnosti i vjerodostojnosti prijavljenih podataka, nužno je i neprofitno upravljanje registrom [37]. Ovakav pristup pridonio je učvršćivanju koncepta obvezne registracije kliničkih ispitivanja prije uključivanja ispitanika, neovisno o ishodima, čime su osnaženi principi transparentnosti, javne dostupnosti podataka i istraživačke odgovornosti [38-42].

Putem inicijativa za standardizaciju i zakonsko propisivanje obvezne registracije kliničkih ispitivanja, dalekosežan učinak na međunarodnu praksu u regulaciji kliničkih ispitivanja postignut je 2006. godine kada je, pod utjecajem navedenih odluka ICMJE-a, savjetodavna skupina Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) razvila minimalni skup podataka nužan za cjelovitu registraciju kliničkog ispitivanja (engl. *World Health Organization Trial Registration Data Set*, WHO TRDS), poznat pod nazivom WHO TRDS registracijski skup podataka. Navedenom inicijativom nastojalo se postići ujednačeno prikupljanje te učinkovitija procjena cjelovitosti i točnosti ključnih podataka kliničkih ispitivanja. Urednici ICMJE-a prihvatili su ovu mjeru ističući da ispitivanja u kojima nisu sadržane sve odrednice WHO TRDS registracijskog skupa podataka neće biti prihvaćena za objavu u njihovim uredničkim časopisima [43,44]. U prvom izdanju iz 2006. godine, WHO TRDS registracijski skup podataka obuhvaćao je 20 odrednica, a u studenom 2017. godine je proširen i trenutačno obuhvaća njih 24 (**Tablica 2**) [45,46].

Odluka ICMJE-a o obveznoj registraciji kliničkih ispitivanja sadržana je u dokumentu naziva „Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i objavljivanje znanstvenog rada u medicinskim časopisima“ (engl. *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*), poznatog kao ICMJE preporuke [44]. Mnogi časopisi u svojim uredničkim politikama navode usklađenost s preporukama ICMJE-a, osobito u pogledu registracije kliničkih ispitivanja i transparentnosti izvještavanja. Odbor je ranije na svojoj mrežnoj stranici objavljivao popis časopisa koji su izjavili da slijede njegove preporuke, no od 2025. godine taj se popis više ne održava, čime je odgovornost za provjeru stvarne usklađenosti u većoj mjeri prepuštena samim časopisima i istraživačima [47].

**Tablica 2.** Minimalni skup podataka Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization Trial Registration Data Set, WHO TRDS*)<sup>a</sup> nužan za cjelovitu registraciju kliničkih ispitivanja

Redni broj	Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka	Pojašnjenje
1	Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja	Naziv primarnog registra i jedinstveni identifikacijski broj dodijeljen kliničkom ispitivanju
2	Datum registracije u primarnom registru	Datum službene registracije kliničkog ispitivanja u primarni registar
3	Sekundarni identifikacijski brojevi	Ostali identifikacijski brojevi uz jedinstveni identifikacijski broj ispitivanja
4	Izvor(i) financijske ili materijalne potpore	Osnovni izvori novčane ili materijalne potpore ispitivanju
5	Primarni pokrovitelj	Osoba, organizacija, grupa ili pravna osoba odgovorna za pravovaljanu registraciju, pokretanje, upravljanje i/ili financiranje ispitivanja
6	Sekundarni pokrovitelj(i)	Dodatne osobe, organizacije ili pravne osobe koje, ukoliko postoje, u dogovoru s primarnim pokroviteljem preuzimaju njihovu ulogu
7	Kontakt za opće upite	Osoba zadužena za opće upite o ispitivanju; uz ime je nužno navesti telefonski broj, poštansku i elektroničku adresu
8	Kontakt za znanstvene upite	Imenovani vodeći istraživač odgovoran za upravljanje znanstvenim upitima; uz ime je nužno navesti podatke za kontakt

<b>9</b>	Javni naslov	Naslov napisan lako razumljivim jezikom, namijenjen laicima
<b>10</b>	Znanstveni naslov	Naslov naveden u protokolu podnesenom za financiranje i etičko odobrenje
<b>11</b>	Zemlje novačenja	Države iz kojih će biti/bi trebali biti/su uključeni ispitanici
<b>12</b>	Proučavano zdravstveno stanje ili problem	Primarno zdravstveno stanje ili problem koji se proučava
<b>13</b>	Intervencija	Naziv i opis intervencije (npr. generičko ime lijeka, serijski broj) uz detaljan opis svake skupine ispitanika
<b>14</b>	Čimbenici uključivanja i isključivanja	Čimbenici za uključivanje i isključivanje prilikom odabira ispitanika
<b>15</b>	Vrsta ispitivanja	Obuhvaća vrstu kliničkog ispitivanja, oblik, maskiranje, intervencijski model, svrhu i fazu
<b>16</b>	Datum prvog uključivanja	Očekivani ili stvarni datum uključivanja prvog ispitanika
<b>17</b>	Veličina uzorka	Predmnijevani i stvarni broj uključenih ispitanika
<b>18</b>	Status uključivanja	Trenutačni status uključivanja ispitanika (na čekanju/u tijeku/zaustavljeno/završeno)
<b>19</b>	Primarni ishod(i)	Glavni događaji, varijable ili iskustva mjereni zbog očekivane povezanosti s intervencijom kliničkog ispitivanja; potrebno navesti naziv, mjeru ili metodu mjerenja te vremenski okvir
<b>20</b>	Sekundarni ishodi	Događaji ili varijable od sekundarnog interesa ili koji se mjere u vremenskim točkama od sekundarnog interesa
<b>21</b>	Etički pregled <sup>b</sup>	Podatci o etičkom odobrenju kliničkog ispitivanja uz informacije o samom povjerenstvu
<b>22</b>	Datum završetka <sup>b</sup>	Datum završetka ispitivanja odnosno prikupljanja posljednjih podataka
<b>23</b>	Sažetak rezultata <sup>b</sup>	Rezultati kliničkog ispitivanja; sadrže osnovna demografska obilježja ispitanika, tijek ispitivanja, štetne događaje, mjere ishoda i kratki sažetak

<sup>a</sup> Prilagođeno prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka [46].

<sup>b</sup> Četiri stavke dodane su u WHO TRDS registracijski skup podataka u studenom 2017. godine.

Nastojanja da registracija kliničkih ispitivanja bude uniformna i obvezna nastavljena su na međunarodnoj razini. WHO je u svibnju 2005. godine u Ženevi uputila poziv svjetskoj akademskoj zajednici, farmaceutskoj industriji, medicinskim stručnjacima, ali i široj javnosti za dokumentiranjem podataka o kliničkim ispitivanjima u međunarodno dostupnim registrima [48-50].

Već sljedeće godine, WHO je uspostavila Međunarodni portal za registraciju kliničkih ispitivanja (engl. *World Health Organization's International Clinical Trial Registry Platform*, WHO ICTRP) koji upravlja svjetskom mrežom registara s namjerom standardizacije i centralizacije podataka osiguravajući jedinstveni pristup relevantnim informacijama o kliničkim ispitivanjima provedenima širom svijeta [51,52]. Osim registra partnera i registra pružatelja podataka, obuhvaća primarne registre koji čine njegov temelj te registre koji su u postupku ispunjavanja uvjeta za postizanje statusa istovjetnog primarnom registru [53]. Primarni registri, osim poštivanja zahtjeva ICMJE-a, moraju udovoljiti i dodatnim stavkama vezanima uz sadržaj, dostupnost, kvalitetu i točnost podataka, nedvosmislenu identifikaciju, tehničke mogućnosti te administrativne postupke. Nakon uspješnog zadovoljavanja svih navedenih zahtjeva, WHO ih imenuje primarnim registrima, a njihovo upravljanje preuzimaju neprofitne organizacije. Danas ih je ukupno 17 i njihova uloga je značajna. Osim što omogućuju registraciju svih intervencijskih kliničkih ispitivanja, sprječavaju i dupliciranje podataka unutar vlastitih baza te osiguravaju izravan prijenos podataka prema WHO ICTRP platformi [54-56]. Partnerski registri unutar WHO ICTRP svjetske mreže ispunjavaju većinu, ali ne i sve prethodno nabrojane zahtjeve [57]. Za razliku od svojih primarnih inačica, moguće je da budu usmjereni na jasno definirane bolesti, stanja ili intervencije dok pristup podacima unutar registra nije nužno osiguran svim istraživačima. Također, ne zahtijevaju upravljanje i vođenje putem neprofitnih organizacija [57,58]. Unatoč navedenim razlikama, svi partnerski registri moraju biti povezani s određenom primarnom inačicom ili registrom kojeg je odobrio ICMJE. Danas ih postoji ukupno 5, a važno je istaknuti da WHO ICTRP globalna mreža ne prikuplja podatke izravno iz partnerskih registara, već isključivo poveznicom s primarnim registrima. Istovjetna primarnim i partnerskim registrima je činjenica da sva prijavljena klinička ispitivanja moraju sadržavati navode utvrđene WHO TRDS registracijskim skupom podataka [57]. Registri pružatelji podataka dostavljaju podatke iz svojih baza izravno u WHO ICTRP globalnu mrežu te, iako su svi primarni registri ujedno i pružatelji podataka, sami registri pružatelji podataka ne moraju zadovoljavati sve kriterije nužne za

postizanje statusa primarnog registra. Danas unutar WHO ICTRP globalne mreže djeluje ukupno 20 registara pružatelja podataka, a jedan od najistaknutijih je prethodno spomenuti CT.gov [59,60].

Iako WHO ICTRP međunarodna mreža ima značajnu ulogu u unaprjeđenju transparentnosti znanstveno-istraživačkog rada omogućavajući izravan pristup informacijama o kliničkim ispitivanjima, njezino je djelovanje i dalje opterećeno nizom prepreka povezanih s učinkovitim prikupljanjem, obradom i upotrebom dostupnih podataka. Mogućnost višestruke registracije istog kliničkog ispitivanja u različitim registrima predstavlja jedan od vodećih problema. Takva je praksa u skladu s propisima, no često rezultira razlikama u prijavljenim podacima, narušavajući dosljednost i otežavajući pravilno tumačenje rezultata. Dodatne poteškoće proizlaze iz različitih organizacijskih struktura i tehničkih specifikacija pojedinih registara, što ograničava razinu njihove međusobne usklađenosti i komparabilnosti. Nadalje, nepostojanje jedinstvenog formata za unos podataka otežava standardizaciju i sustavno uspoređivanje informacija, čime se umanjuje mogućnost provedbe sveobuhvatnih analiza i daljnjih istraživanja. Uz to, različiti algoritmi pretraživanja koji se primjenjuju među registrima dodatno otežavaju pristup relevantnim podacima i njihovu učinkovitu primjenu, stvarajući dodatan napor istraživačima i svim ostalim njihovim korisnicima [61-63].

U skladu s globalnim nastojanjima za unaprjeđenjem transparentnosti i potpunosti izvještavanja u području biomedicinskih znanosti, 27. rujna 2007. godine usvojen je Zakon o izmjenama i dopunama Zakona FDA (*Food and Drug Administration Amendments Act*, FDAAA). Člankom 801. navedenog pravnog akta (FDAAA 801) prošireni su zahtjevi registracije kliničkih ispitivanja propisivanjem obvezne registracije različitih vrsta ispitivanja, prijavom kliničkih ispitivanja u javno dostupne registre najkasnije 21 dan od uključenja prvog ispitanika, osiguravanjem dodatnih informacija u postupku registracije te prikazom rezultata u registrima unutar godine dana od završetka ispitivanja [64-66]. Također, od 27. rujna 2009. godine, istim se zakonom autori obvezuju prijaviti u registre kliničkih ispitivanja sve očekivane i neočekivane neželjene štetne događaje, uključujući i smrtne ishode [66]. U svrhu učinkovitijeg poštivanja navedenih propisa, predviđene mjere povrede zakonskih odredbi uključivale su novčane kazne i uskraćivanje financijske potpore prekršiteljima, odnoseći se na nepravodobno prijavljivanje obveznih podataka, dostavljanje neodgovarajućih ili netočnih informacija te izostanak prijave primarnih i sekundarnih ishoda u zakonski propisanom roku od 30 dana [67].

Gotovo deset godina nakon izglasavanja FDAAA, 18. siječnja 2017. godine, prihvaćen je Konačni pravilnik (engl. *Final Rule*), kojim je dodatno proširen opseg zahtjeva nužan za podnošenje registracijskih podataka te su precizirani uvjeti vjerodostojnijeg prikazivanja rezultata u registrima kliničkih ispitivanja. Ovim pravnim aktom, čija je primjena postala obvezna 18. travnja iste godine, uvedena je i obveza izvještavanja o svim smrtnim ishodima (engl. *All-cause mortality*, ACM) tijekom provođenja ispitivanja [68].

Obveznu registraciju kliničkih ispitivanja podržala je i Helsinška deklaracija 2008. godine, nakon svoje šeste izmjene. Točkom 19 ove deklaracije zahtijevana je neizostavna registracija svih kliničkih ispitivanja s ljudskim ispitanicima, dok je točkom 30 istaknuta moralna obveza javnog objavljivanja potpunih i točnih rezultata ispitivanja, koja se, osim na autore i pokrovitelje znanstvenih radova, odnosila i na urednike i izdavače stručnih časopisa. Osim toga, naglašena je i potreba navođenja izvora novčane potpore, institucionalne povezanosti i mogućih sukoba interesa kao i neprihvatanje publikacija u kojima se odstupa od navedenih načela [69]. Naknadnom izmjenom nakon 5 godina, u točki 36 ponovno je istaknuta etička obveza cjelovitog i transparentnog objavljivanja neočekivanih ishoda, odnosno negativnih ili neodređenih rezultata kliničkih ispitivanja [70].

Ovu je inicijativu dijeljenjem podataka iz svojih ispitivanja podržala i farmaceutska industrija, iako je tome, zbog bojazni od novčanih gubitaka, u početku pristupala oprezno [71]. Usvajanjem Zajedničkog stava (engl. *Joint Position*) 2009. godine, farmaceutska je industrija prihvatila važnost pružanja točnih i potpunih podataka o kliničkim ispitivanjima obavezujući se na objavu rezultata u javno dostupnim registrima [72,73].

U Europi su 16. travnja 2014. godine, sukladno povećanim zahtjevima za unaprjeđenjem transparentnosti kliničkih ispitivanja, Europski parlament i Vijeće Europske unije (EU) predstavili Uredbu o kliničkim ispitivanjima lijekova za ljudsku primjenu (br. 536/2014)-temeljni regulatorni okvir kojim se uređuje planiranje, provedba, praćenje i transparentnost kliničkih ispitivanja unutar Europske unije. Njezinim donošenjem ukinuta je ranija Direktiva 2001/20/EZ koja je rezultirala neujednačenom provedbom propisa među državama članicama te administrativnim preprekama tijekom međunarodnih istraživanja. Prihvatanjem nove uredbe težilo se pojednostavljenju postupka odobravanja kliničkih ispitivanja, uspostavljanju jedinstvenog sustava prijave i, prvenstveno, jačanju zaštite prava i sigurnosti ispitanika. Naglašeno je i obvezno poštivanje načela informiranog pristanka, pravednosti i neškodljivosti uz posebnu zaštitu ranjivih skupina ispitanika [74]. Također, uvedena je i postupna zamjena dotadašnje Baze podataka kliničkih ispitivanja u EU (engl. *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*, EudraCT) novim, proširenim i integriranim Informacijskim sustavom za klinička ispitivanja (*Clinical Trials Information System*, CTIS). Za razliku od EudraCT-a, koji je služio prvenstveno kao regulatorna baza razmjene podataka među nacionalnim tijelima, CTIS predstavlja jedinstvenu platformu za upravljanje svim kliničkim ispitivanjima EU-a omogućujući cjelovito elektroničko podnošenje, procjenu, odobravanje i nadzor kliničkih ispitivanja u standardiziranom sustavu, uz javnu objavu svih odobrenih ispitivanja i njihovih rezultata, neovisno o ishodu. Time je stvoren središnji izvor podataka o kliničkim ispitivanjima u EU te je osigurana veća transparentnost i ujednačenost regulatornih postupaka među državama članicama

poštivanjem načela otvorene znanosti i odgovornog istraživanja [75-78]. CTIS-om upravlja Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA), koja je 2. listopada 2014. godine objavila konačnu inačicu nove politike o javnoj objavi podataka kliničkih ispitivanja lijekova za ljudsku upotrebu. Prema ovom stajalištu, djelomično podudarnom s FDAAA-om iz 2007. godine, odobrenjima za lijekove namijenjenima tržišnoj upotrebi, dostavljenima nakon 1. siječnja 2015. godine, mora uslijediti javna objava ključnih podataka o provedenim kliničkim ispitivanjima na mrežnim stranicama EMA-e 60 dana nakon regulatornog odobrenja i Europskog javnog izvješća o ocjeni (engl. *European Public Assessment Report*, EPAR) [79,80]. CTIS je službeno započeo s radom 31. siječnja 2022. godine omogućavajući javnu dostupnost rezultata te jedinstveno podnošenje i praćenje svih prijava rezultirajući punom primjenom Uredbe u novom razdoblju europske regulative kliničkih ispitivanja utemeljenom na načelima transparentnosti i etičke odgovornosti [78].

Osim navedenih zakonskih mjera u uspostavljanju čvršćeg pravnog okvira dosljednog, odgovornog i javno dostupnog izvještavanja, potporu pravovremenoj i valjanoj registraciji te unaprjeđenju objektivnog prikaza ishoda kliničkih ispitivanja pružaju i međunarodne inicijative poput strategije „Make it Public” [81] i inicijative „AllTrials” [82]. Također, preporuke međunarodnih organizacija i stručnih skupina dodatno naglašavaju važnost pravodobnog objavljivanja i javne dostupnosti rezultata kliničkih ispitivanja. Sve navedeno zajedno doprinosi promicanju etičkih načela u objavljivanju koja će se, primjenom na potpunost izvještavanja, posredno protezati i na ostale aspekte znanstvenog djelovanja. Tako će se, jačanjem svijesti o nužnosti otvorenog i odgovornog izvještavanja, ograničiti pristranost u objavljivanju rezultata i povećati kredibilitet autora znanstvenih publikacija. Krajnji ishod bit će unaprjeđenje kvalitete te jačanje snage i pouzdanosti medicinskih dokaza značajnih regulatornim tijelima, samim istraživačima, ali i svim krajnjim korisnicima zdravstvene zaštite [83,84].

Iako stalni porast broja novoregistriranih kliničkih ispitivanja potvrđuje pozitivan učinak navedenih mjera, primjeri iz literature i dalje svjedoče njihovoj nepotpunoj primjeni. Nekoliko autora je ustanovilo da registracija kliničkih ispitivanja često nije u potpunosti usklađena s propisanim odredbama, a odgoda unosa i obnavljanja podataka još uvijek predstavlja značajan izazov. Također, dokazan je i nezadovoljavajući postotak dovršenih kliničkih ispitivanja s objavljenim rezultatima, uz veću vjerojatnost objave pozitivnog ishoda, unatoč postojećim zakonskim okvirima i regulatornim mehanizmima pravovremenog i potpunog izvještavanja [85-89]. Ni predviđene novčane kazne u iznosu do 10 000 američkih dolara dnevno ukoliko se nepravilnosti u registraciji ne izmijene u zakonski propisanom roku od 30 dana, sukladno odredbama FDAAA regulative, nisu ostvarile željeni učinak zbog nedosljedne provedbe propisa [90]. Tek je prije 4 godine FDA prvi put izdala službeno upozorenje zbog neobjavljenih rezultata kliničkog ispitivanja u CT.gov registru 12 mjeseci od

njegova završetka, što ukazuje na sistemske nedostatke provođenja nadzornih mjera i ograničenu preventivnu učinkovitost postojećih sankcija [91]. Unatoč činjenici da je registracija kliničkih ispitivanja uvjet objave rezultata u časopisima čiji su urednici članovi ICMJE-a te da vodeći znanstveni časopisi zahtijevaju prospektivnu registraciju, brojna se istraživanja i dalje prijavljuju naknadno, a pojedina su publicirana i bez prethodne registracije [92,93]. Osim toga, niz primjera u literaturi upućuje na nejednakost registriranih protokola kliničkih ispitivanja i njihovih objavljenih inačica, čime se dodatno potvrđuje važnost dosljednog poštivanja načela odgovornog, potpunog i nedvosmislenog izvještavanja [85,86,94].

#### **1.4. CONSORT smjernice**

CONSORT smjernice, dostupne putem Međunarodne mreže za povećanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research Network*, EQUATOR Network), razvijene su s ciljem unaprjeđenja transparentnosti, potpunosti i metodološke jasnoće izvještavanja o randomiziranim kontroliranim ispitivanjima [95]. Predstavljene su kroz inicijativu unaprjeđenja transparentnosti, potpunosti i metodološke jasnoće prikazivanja podataka o planiranju, provedbi i rezultatima istraživanja, s ciljem učinkovitije procjene valjanosti, pouzdanosti i dosljednosti dokaza prikazanih u medicinskoj literaturi [96]. Prvo izdanje smjernica objavljeno je 1996. godine, kao odgovor na učestale metodološke nedostatke i pristranosti u izvještavanju randomiziranih ispitivanja [95]. Nakon početne primjene usmjerene na procjenu učinkovitosti i opravdanosti medicinskih intervencija, 2001. godine predstavljena je obnovljena inačica kojom je uveden standardizirani dijagram tijeka ispitanika uz dodatno pojašnjenje ključnih stavki definiranih zahtijevanim popisom [97]. Ponovnim unaprjeđenjem smjernica 2010. godine, razvijena je treća, potpunija i opsežnija inačica-CONSORT 2010, koja je doprinijela daljnjem poboljšanju strukture i jasnoće izvještavanja, a dijagram tijeka ispitanika zadržan je kao obvezna stavka svakog izvještaja o randomiziranim ispitivanjima, s naglaskom na prikaz različitih ishoda nasumično raspoređenih ispitanika. Tada su obuhvaćale 25 ključnih stavki koje je trebalo uključiti prilikom izvještavanja o kliničkom ispitivanju s ciljem osiguranja jasnog i vjerodostojnog prikaza cjelokupnog istraživačkog procesa [98]. Smjernice su službeno podržali ICMJE, WAME i Koncil znanstvenih urednika (engl. *Council of Science Editors*, CSE) što dodatno naglašava njihovu važnost u formiranju referentnog okvira izvještavanja i utjecaju na pouzdanost i reproducibilnost objavljenih rezultata [99]. Usuglašenim dogovorom međunarodnih stručnjaka, 2025. godine razvijena je aktualna inačica CONSORT smjernica čijim se proširenjem na ukupno 30 stavki preciznije definiraju već postojeći zahtjevi i uvode nova tematska područja izvještavanja koja se odnose na transparentno dijeljenje istraživačkih podataka i materijala u skladu s načelima otvorene znanosti, jasno navođenje

svih oblika sukoba interesa, sudjelovanje pacijenata i javnosti u planiranju i provedbi istraživanja suradničkim pristupom i prihvaćanjem etičke odgovornosti, definiranje čimbenika prihvatljivosti istraživačkih centara uz bolju procjenu stručnosti te sustavno prikupljanje podataka i detaljno izvještavanje o štetnim događajima i ostalim sigurnosnim ishodima [100].

Prema definiciji FDA-e, štetnim događajima (engl. *adverse events*, AEs) smatraju se nepovoljne promjene zdravstvenog stanja ispitanika (što uključuje i njihove laboratorijske nalaze), te pojava smrtnih ishoda tijekom ili nakon određenog razdoblja po završetku kliničkih ispitivanja, u ovisnosti ili ne s proučavanom intervencijom [101]. Štetni događaji predstavljaju važan javnozdravstveni problem, utječući na broj ambulantan pregleda i hospitalizacija i produljenje trajanja bolničkog liječenja uz značajno ekonomsko opterećenje zdravstvenog sustava. Ujedno se procjenjuje da su peti vodeći uzrok smrti u hospitaliziranih bolesnika [102-105].

Iako njihov klinički i javnozdravstveni značaj nije osporavan, u inačicama CONSORT smjernica iz 1996. i 2001. godine, prvenstveno je procjenjivana učinkovitost intervencijskih mjera, dok je sigurnosni aspekt ispitivanih ishoda bio zapostavljen [95,97]. Ovakav pristup, u kojem je uloga AE sporedna, očitovao se već u planiranju i provedbi istraživanja, a nastavljao se tijekom izvještavanja u znanstvenim publikacijama [106-108]. Revizijom prethodnih CONSORT smjernica, 2001. godine uvedena je stavka 19, kojom se zahtijevalo sustavno izvještavanje o štetnim događajima i neželjenim učincima čime je dodatno naglašena potreba transparentnog i potpunog prikazivanja sigurnosnog aspekta kliničkih ispitivanja u znanstvenoj literaturi [109]. Niz dokaza o selektivnom, pristranom i neujednačenom izvještavanju o neželjenim djelovanjima, kao i nerazmjern prikaz koristi i rizika ispitivanih intervencija, potaknuli su daljnji razvoj i dopunu smjernica s ciljem boljeg izvještavanja o štetnim učincima u kliničkim ispitivanjima [110]. Navedeno je rezultiralo prvim formalnim proširenjem (engl. *extension*) CONSORT smjernica koje se odnosilo isključivo na izvještavanje o štetnim učincima (engl. *CONSORT Extension for Harms*), poznato kao CONSORT Harms. Smjernice su objavljene 2004. godine, a zahtjevi pravilnog prikazivanja neželjenih komplikacija i drugih nepovoljnih ishoda izneseni su kroz ukupno 10 stavki osmišljenih s namjerom unaprjeđenja i standardizacije izvještavanja o sigurnosnim aspektima ispitivanja [110]. Iako su autori sada bili obvezni jasno navesti metode prikupljanja i procjene štetnih događaja, broj i vrstu zabilježenih AE-a, njihovu moguću povezanost s ispitivanom intervencijom, te način statističke analize i prikaza rezultata kako bi uravnoteženo prikazali odnos koristi i rizika, smanjili mogućnost iskrivljene interpretacije te učvrstili povjerenje javnosti i regulatornih tijela u rezultate kliničkih istraživanja [110], u brojnim je literaturnim primjerima i dalje bilo prisutno neujednačeno, pristrano i selektivno izvještavanje o štetnim učincima [111-114]. Autori CONSORT smjernica obnovili su i dopunili CONSORT Harms smjernice 2022. godine u skladu s postojećim znanstvenim i

regulatornim standardima. U odnosu na inačicu iz 2004. godine, kroz ukupno 15 smjernica uvedeno je obvezno navođenje izvora i načina prikupljanja sigurnosnih podataka, naglašeno je da AE treba prikazivati brojčano i opisno, uključene su preporuke slikovnog prikaza sigurnosnih podataka tablicama i grafikonima, dodan je zahtjev za transparentnim izvještavanjem o ozbiljnim štetnim događajima te je uvedena obveza jasnog, razgraničenog izvještavanja o AE-ima koji su povezani s ispitivanom intervencijom od onih koji to nisu [115]. Na tragu tog usmjerenog izdanja čiji je cilj bio dodatno poboljšati dosljednost i potpunost izvještavanja o neželjenim događajima čineći ga sastavnim dijelom cjelokupnog izvještavanja o rezultatima kliničkih ispitivanja [115], u posljednjoj inačici smjernica iz 2025. godine ostvarena je potpuna integracija sigurnosnih načela u glavni okvir CONSORT preporuka [100]. Time se nastojalo osigurati da izvještavanje o AE bude sastavni dio cjelokupnog izvještavanja o rezultatima kliničkih ispitivanja kako bi se izbjegao pogrešan dojam njihovog sporednog značaja [116]. Iako brojne medicinske publikacije kao uvjet objave rezultata kliničkih ispitivanja navode usklađenost s CONSORT smjernicama [117], unatoč postojanju ovih regulatornih okvira, potpuno izvještavanje o AE u znanstvenim člancima još uvijek predstavlja značajan izazov [118,119].

FDA je također prepoznala problem nepotpunog izvještavanja o AE u znanstvenim publikacijama, uvidjevši da uredničke smjernice i prostorna ograničenja tiskanih časopisa mogu dovesti do manjkavog prikaza sigurnosnih aspekata kliničkih ispitivanja. Kako bi osigurala dostupnost svih podataka o štetnim događajima, 2007. godine je propisala obvezu njihova prijavljivanja u sažetcima rezultata unutar CT.gov registra [66]. Tamo su AE definirani kao ozbiljni štetni događaji (engl. *serious adverse events*, SAEs) i ostali štetni događaji (engl. *other adverse events*, OAEs), a navodi se i pojam „smrtnost od svih uzroka“ (engl. *all-cause mortality*, ACM), kojim se može procijeniti ukupna smrtnost tijekom ispitivanja [120]. Mogućnost sustavnog razumijevanja i praćenja smrtnosti kao temeljnog pokazatelja sigurnosti, umanjivala je mogućnost proizvoljnog prijavljivanja ishoda povezanih s ACM skupinom.

Donošenjem Konačnog pravilnika 2017. godine uspostavljen je obvezni okvir standardiziranog izvještavanja o sigurnosnim ishodima i smrtnosti u registrima kliničkih ispitivanja. Tim su aktom istraživači postali obvezni dostavljati strukturirane i numerički prikazane podatke o tijeku ispitanika, štetnim događajima i ukupnoj smrtnosti čime je unaprijeđena transparentnost i omogućena pouzdanija procjena odnosa učinkovitosti i štetnosti ispitivanih medicinskih mjera istraživačima, kliničarima i regulatornim tijelima [68].

Sve navedene inicijative, djelovanjem kroz različite pokrete, smjernice i zakonske regulative, značajno su pridonijele unaprijeđenju metodologije i kvalitete izvještavanja u kliničkim ispitivanjima. Time su, potičući odgovornost autora, pokrovitelja i recenzenata znanstvenih radova u nepristranom

i jasnom prikazivanju cjelokupnih podataka, ojačale integritet i kredibilitet svih sudionika kliničkog istraživačkog procesa [121]. Poseban naglasak je stavljen na potpuno, jasno i dosljedno prikazivanje AE uvažavajući relevantnost sigurnosnog aspekta u procjeni ishoda ispitivanih mjera. Osiguravanje racionalne procjene odnosa djelotvornosti i štetnosti određenog lijeka, medicinskog proizvoda ili postupka predstavlja temeljno polazište za razumijevanje i primjenu načela medicine utemeljene na dokazima. Objektivno informiranje o neželjenim događajima nužno je u povećanju sigurnosti i korisnosti terapijskih postupaka, omogućavajući regulatornim tijelima, medicinskim stručnjacima te svim krajnjim korisnicima sustava zdravstvene zaštite, odlučivanje temeljeno na snažnim i pouzdanim dokazima [111,122].

Posljednjim izdanjem CONSORT smjernica, sigurnosni aspekti istraživanja po prvi su put potpuno integrirani u glavni kontrolni popis, čime je izvještavanje o štetnim događajima postalo obvezni i standardizirani dio svakog RCT-a. Ovakvim se pristupom postiže veća metodološka dosljednost i preciznost, uz istodobno poticanje primjene načela otvorene znanosti (engl. *Open science*) i transparentno dijeljenje istraživačkih podataka. Uspostavljanjem ravnoteže između učinkovitosti i sigurnosti, ova inačica CONSORT smjernica postavlja temelje etičkog i znanstveno utemeljenog sustava izvještavanja jačajući povjerenje u rezultate kliničkih istraživanja i korisno služeći zdravstvenoj praksi i društvu u cjelini [116].

### **1.5. Otvoreni pristup objavljenim člancima o kliničkim istraživanjima**

Pristup podacima ovisan o načinu financiranja predstavlja jednu od središnjih rasprava o budućnosti znanstvenog izdavaštva. Dva dominantna modela financiranja, otvoreni (engl. *open access*, OA) bez ograničenja pristupa i zatvoreni, odnosno pretplatnički, predstavljaju različite paradigme znanstvene komunikacije koje se razlikuju po načinu financiranja, dostupnosti podataka i odnosu između autora, izdavača i čitatelja. Pretplatnički model temelji se na naplati pristupa čitateljima ili njihovim institucijama, što dugoročno pridonosi održivosti i financijskoj stabilnosti izdavača, ali ograničava dostupnost znanstvenih informacija, osobito u zemljama ograničenih ekonomskih resursa i skromnijeg proračuna [123]. Otvoreni pristup nastoji znanje učiniti javnim dobrom dostupnim svima, ali taj ideal istodobno otvara složena pitanja o održivom financiranju, uredničkim standardima i kontroli kvalitete [124].

Najzastupljeniji model otvorenog pristupa počiva na novčanim iznosima kojima autori osobno, iz proračuna znanstvenih projekata ili uz podršku matičnih ustanova, podmiruju troškove recenzentskog postupka, a potom i objavljivanja znanstvenog istraživanja. Naknade za obradu članka (engl. *Article Processing Charges*, APC), iako omogućuju besplatan pristup čitateljima, prenošenjem troška na autore mogu iznjedrati nove oblike nejednakosti među istraživačima i institucijama [125].

Takav način financiranja može posebno nepovoljno utjecati na istraživače iz zemalja s nižim dohotkom, često potiskujući na marginu globalne znanstvene komunikacije autore s ograničenim akademskim resursima. Navedeni izazovi nastojali su se umanjiti razvijanjem tzv. dijamantnog modela otvorenog pristupa (engl. *Diamond OA*) u kojem znanstveni časopisi i izdavačke platforme ne zahtijevaju novčane naknade od autora ili čitatelja, već predstavljaju izdavačku inicijativu koju pokreće i vodi akademska zajednica financiranjem iz zaklada, javnih fondova te različitih programa potpore. Iako taj model promiče pravedniji koncept bibliografske raznolikosti, u praksi često ovisi o nesigurnim i vremenski ograničenim izvorima financiranja [126].

Pojedini izdavači primjenjuju hibridni model u kojem se preklapanjem otvorenog i zatvorenog pristupa objavljivanju, autori odlučuju žele li financirati slobodnu, neograničenu, dostupnost svojega članka, dok ostatak sadržaja biva zaštićen pretplatnom barijerom. Takav model, gdje se izdavači istovremeno financiraju pretplatama i naknadama za otvoreni pristup ostvarujući dvostruko naplaćivanje istog sadržaja (engl. *double dipping*), izazvao je brojne polemike [127]. Unatoč ograničenjima, pravilno organiziran i nadziran otvoreni pristup može značajno povećati vidljivost i citiranost znanstvenih radova. Istraživanja su pokazala češću uključenost slobodno dostupnih članaka u sekundarne izvore znanja, poput Wikipedije i otvorenih repozitorija, te brže dopiranje do šireg kruga korisnika [128]. Takav način objavljivanja, iako potiče suradnju, interdisciplinarnost i javnu uključenost u tijek znanstvenog djelovanja, istodobno potiče pojavu novih etičkih izazova.

Jedna od najozbiljnijih prijetnji integritetu znanstvenog sustava jest pojava tzv. predatorskih časopisa, u kojima se od autora zahtijevaju visoke naknade za objavljivanje, bez pružanja stvarnih uredničkih i recenzentskih usluga [129]. Takvo izdavaštvo, iskorištavajući pritisak istraživača, često potenciran dugotrajnim i zahtjevnim postupkom prihvaćanja rukopisa, nudi privid olakšanja i uspjeha jednostavnim i ubrzanim objavljivanjem [130]. Navedeno neizbježno rezultira narušavanjem vjerodostojnosti akademske zajednice, pri čemu se, gubitkom povjerenja u znanstvenu literaturu, ugrožavaju načela medicine utemeljene na dokazima. Prvi sustavni pokušaj kategorizacije predatorskih izdavača povezuje se s radom Jeffreyja Bealla, koji je 2008. godine sastavio popis sumnjivih izdavača temeljen na kriterijima netransparentnosti i loše uredničke prakse [131]. Iako Bealova lista više nije aktualna, sličnu ulogu danas preuzimaju baze poput Cabells' Predatory Reports [132], a pojedini izdavači, zbog niza nepravilnosti i posljedičnih pravnih postupaka, postaju sinonimima predatorskog djelovanja [133].

Brojni autori upozoravaju na porast učestalosti neetičnih praksi povezan s ubrzanim razvojem otvorenog publiciranja. Shen i Björk ističu dvoznačnu prirodu OA sustava: s jedne strane omogućuje slobodan pristup rezultatima istraživanja povećavajući njihovu vidljivost, dok s druge, financiranje putem naknada za objavljivanje stvara ekonomske poticaje povezane s razvojem predatorskog

djelovanja i mogućnošću novčanog iskorištavanja [134]. Aguzzi upozorava na fenomen djelomično otvorenog odnosno neodrživog modela objavljivanja (engl. *broken access*), koji nastaje kada sustav otvorenog pristupa formalno postoji, ali ne ispunjava temeljna načela transparentnosti, trajne dostupnosti i financijske pravednosti. U takvom su sustavu članci često dostupni samo djelomično, uz ograničenja pristupa i korištenja, dok izdavači zadržavaju visoke naknade za objavu bez jasne uredničke odgovornosti. Ovakav model dovodi do paradoksa u kojem se otvoreni pristup pretvara u selektivno dostupan, čime se narušava temeljna ideja znanja kao javno dostupnog dobra. Dugoročno, *broken access* narušava integritet publikacijskog postupka i ugrožava povjerenje u sustav otvorene znanosti stvarajući dodatne financijske prepreke i nejednakosti među istraživačima. Aguzzi stoga naglašava potrebu za jasnim regulatornim okvirom i neovisnim nadzorom nad praksama izdavača kako bi se očuvala transparentnost i pouzdanost znanstvenog objavljivanja [135]. Prema Røttingenu i Sweeneyu, prelazak na potpuni OA model zahtijeva nove načine financiranja i pravedniju raspodjelu troškova između autora, institucija i izdavača, pri čemu se, izbjegavanjem komercijalne zloupotrebe i nejednakosti među institucijama s različitim razinama financijske podrške, mora očuvati znanstvena kvaliteta i urednička neovisnost. Također ističu da je održivost te provedbe moguća samo kroz globalnu suradnju istraživačkih organizacija, sveučilišta i izdavača, uz istovremenu standardizaciju uredničkih postupaka i transparentno izvještavanje o troškovima [136].

Osim navedenog, poseban problem predstavljaju i tzv. tvornice znanstvenih članaka (engl. *paper mills*), pojam koji podrazumijeva organizirane strukture usmjerene na izradu, prodaju i distribuciju krivotvorenih rukopisa u svrhu stjecanja akademskog statusa, novčane koristi ili lažnih citata što često uključuje izmišljene podatke, autore ili afilijacije. Takve aktivnosti ozbiljno ugrožavaju integritet znanstvenog izdavaštva sustavno zaobilazeći recenzentske i etičke standarde. Istraživanja su pokazala značajan porast povlačenja radova povezanih s navedenom praksom, osobito u biomedicinskim časopisima s niskim do srednjim čimbenikom odjeka, ukazujući na nedostatke uredničkog sustava nadzora i ograničenja recenzentskog postupka [137]. Iako su pojedine analize pokazale strože recenzentske protokole i učinkovitije sustave provjere i detekcije krivotvorenih podataka u časopisima s višim čimbenicima odjeka, nekolicina uglednih izdavača bila je prisiljena povući diskreditirane članke [138], a sustavnim proučavanjem povučениh publikacija primijećeno je da su takvi radovi često povezani sa znanstvenim nepoštenjem, uključujući manipulativno upravljanje podacima [139].

Predatorsko publiciranje ne odnosi se samo na časopise, već i na srodno djelovanje lažnih konferencija (engl. *predatory conferences*) što predstavlja održavanje lažnih znanstvenih skupova na kojima se, nerelevantnim izlaganjima olakšava širenje neprovjerenih preporuka i primjena neistraženih postupaka u stručnoj i kliničkoj praksi. Na taj se način dodatno narušava akademska

vjerodostojnost s primarnim ciljem usmjerenim na ostvarivanje značajne novčane dobiti visokim naknadama za sudjelovanje i objavu nerecenziranih sažetaka [140].

Dodatni izazov u prepoznavanju predatorskih časopisa stvara i tzv. *fenomen rebrandinga*. Taj pojam, na kojega u svojem znanstvenom izlaganju upozoravaju Martinino i suradnici, označava namjerno zataškavanje predatorskog publiciranja pri kojem izdavači kompromitirani prethodnim neetičnim postupcima mijenjaju formalni okvir svojega djelovanja promjenom naziva, ISSN broja, internetske domene, uredničkog odbora ili izdavačke politike, kako bi izbjegli negativan publicitet ili regulatorne sankcije [141]. Na razini istraživačke prakse, Kurt iznosi iskustva autora koji su objavljivali u predatorskim časopisima, pri čemu značajan udio navodi poteškoće u njihovu prepoznavanju, što potvrđuje trajnu potrebu za edukacijom i unaprjeđenjem programa za otkrivanje, ograničavanje i nadzor predatorskog djelovanja [142].

Uočavajući dinamiku porasta navedenih izazova, u novije vrijeme razvijaju se različite inicijative usmjerene na suzbijanje predatorskih obrazaca izdavaštva. Yoo ističe važnost usklađenog djelovanja međunarodnih uredničkih standarda kao što su unaprijeđene ICMJE smjernice, ali i regionalnih aktivnosti poput Udruženja azijsko-pacifičkih medicinskih urednika (engl. *Asia Pacific Association of Medical Journal Editors*, APAME) čijim se preporukama za primjenom standardiziranih popisa pouzdanih časopisa te različitih informatičkih i edukativnih alata nastoji olakšati procjena vjerodostojnosti izdavača i postići učinkovitiji etički nadzor i urednička transparentnost u objavljivanju [143]. Grudniewicz i suradnici upozoravaju da, bez jasne definicije i opće suglasnosti o kriterijima vjerodostojnosti, nije moguće učinkovito ograničiti djelovanje predatorskih časopisa [144], dok autori na čelu s Tennantom naglašavaju kako otvoreni pristup, osim akademskog i ekonomskog, demokratizacijom znanja, predstavlja i etički imperativ suvremene znanosti, čiji uspjeh ovisi o pravednom i transparentnom sustavu objavljivanja i vrednovanja znanstvenih radova [145].

## **1.6. Pokazatelji znanstvene valjanosti u kliničkoj primjeni**

Potpunost i točnost izvještavanja o protokolima i rezultatima kliničkih ispitivanja temeljni su pokazatelji znanstvene valjanosti, etičke vjerodostojnosti i kliničke korisnosti istraživanja. U kliničkoj praksi, kvaliteta izvještavanja izravno određuje primjenjivost rezultata istraživanja i utječe na unaprjeđenje dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Protokol, kao inicijalni dokument svakog kliničkog ispitivanja, mora jasno opisivati svrhu, metodologiju, mjerne ishode, način obrade i interpretacije prikupljenih podataka kao i sve ključne etičke te organizacijske aspekte. Samo potpuni i transparentni protokoli omogućuju procjenu prikazanih rezultata u ispravnom kontekstu izbjegavajući pogrešnu interpretaciju i, posljedično, neprimjereno kliničko djelovanje [146].

U širem kliničkom okruženju, pravilno izvještavanje o protokolima i rezultatima kliničkih ispitivanja postalo je sastavni dio međunarodno prihvaćenih standarda dobre kliničke prakse. U tom kontekstu, razvijene su brojne inicijative kojima se promiče potpunost izvještavanja u različitim vrstama istraživanja. Primjerice, SPIRIT preporukama za standardizirano izvještavanje u protokolima pokusnih istraživanja (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) definirane su 34 nužne stavke s namjerom uključivanja u protokol kliničkog ispitivanja kako bi se osigurao prikaz ključnih informacija o dizajnu, metodologiji, upravljanju podacima, statističkim razmatranjima, etičkim aspektima i organizaciji istraživanja [25,147,148]. Njihova primjena je višestruka, stoga, osim istraživačima prilikom izrade protokola, služe i etičkim odborima, financijskim agencijama, urednicima znanstvenih časopisa i regulatornim tijelima u standardiziranoj procjeni sadržaja dostavljenih protokola [149]. Smjernice se periodično obnavljaju kako bi odražavale najnovije dokaze, metodološki napredak i povratne informacije korisnika te je, dopunjujući prethodna izdanja, posljednja inačica razvijena 2025. godine [150,151]. Njihova primjena smanjuje pojavnost naknadnog mijenjanja ciljeva ili ishoda, a usklađenost s CONSORT smjernicama pomaže u uspostavljanju cjelovitog okvira potpunog, dosljednog i transparentnog izvještavanja tijekom čitavog istraživačkog procesa [152].

Uz CONSORT i SPIRIT, neizostavno je navesti i ulogu TIDieR smjernice (engl. *Template for Intervention Description and Replication*) koja putem sustavnog predloška od ukupno 12 točaka unaprjeđuje izvještavanje i reproducibilnost intervencija u zdravstvenim istraživanjima [153]. Nadopunjujući postojeće standarde SPIRIT i CONSORT smjernica, TIDieR zahtijeva potpun i precizan opis primjenjivanih intervencija, uključujući njihovu teorijsku osnovu, sadržaj, način, trajanje i kontekst provedbe, što omogućuje potpuniju procjenu učinkovitosti te bolje razumijevanje, ponovljivost i primjenjivost ispitivanih intervencija u kliničkoj praksi [154-156]. Predstavljajući sponu između istraživanja i implementacije stečenih znanja u svakodnevnom djelovanju, TIDieR pridonosi transparentnosti i dosljednosti čitavog istraživačkog procesa čime unaprjeđuje kvalitetu izvještavanja i jača snagu, integritet i korisnost znanstvenih dokaza [157,158].

Važnost pravilnog izvještavanja potvrđuju i međunarodno prihvaćene STROBE smjernice (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) osmišljene s ciljem unaprjeđenja kvalitete, potpunosti i transparentnosti izvještavanja u epidemiologiji. Razvijene zbog poboljšanja usporedivosti i točnosti rezultata opažajnih istraživanja, ne predstavljaju samo pomoćni alat u procjeni vjerodostojnosti promatranog učinka, već definirani popis od 22 stavke koje autori trebaju poštivati prilikom izvještavanja o znanstvenom radu. Obuhvaćajući sve ključne dijelove publikacije, STROBE zahtijeva jasan opis dizajna, obrazloženje veličine uzorka, precizno definiranje mjerenih varijabli i načina kontrole miješajućih čimbenika (engl. *confounding factors*) poticanjem

standardiziranog prikaza prikupljanja podataka, izvora i vrsta pristranosti kao i mjera poduzetih u njihovom ublažavanju [159,160]. Na taj način osigurava dovoljno informacija u kritičkoj interpretaciji istraživanja omogućavajući čitatelju bolju procjenu valjanosti, pouzdanosti i primjenjivosti rezultata, čime se značajno unaprjeđuje kvaliteta epidemioloških dokaza i olakšava njihova integracija u sustavne preglede i metaanalize [161,162].

Posebnoj vrsti smjernica, definirajući standard izvještavanja u kliničkom prikazu slučaja, pripada i CARE smjernica (engl. *CAsE REport guidelines*) koja putem 13 nužnih stavki za sustavno i informativno izvještavanje poboljšava kvalitetu i transparentnost prikaza pojedinačnih kliničkih slučajeva [163]. Obuhvaća osnovne elemente poput demografskih podataka, kliničke povijesti, dijagnostičkih postupaka, terapijskih odluka i ishoda, uz naglasak na etičke aspekte i obrazloženje kliničkog značaja. Primjena CARE smjernice strukturiranim, jasnim i razumljivim izvještavanjem, povećava vjerodostojnost, obrazovnu vrijednost, korisnost i primjenjivost medicinskih dokaza iz pojedinačnih prikaza u kliničkoj praksi olakšavajući njihovu usporedivost u sekundarnim analizama [164,165].

Navedene smjernice zajedno čine integrativan sustav promicanja kvalitete, dosljednosti i jasnoće znanstvene komunikacije. Jedinostvenom svrhom njihovog djelovanja nastoji se osigurati nepristrana procjena i usporedivost istraživanja [166]. Transparentno izvještavanje o cjelokupnom istraživačkom procesu temelj je znanstvene vjerodostojnosti i preduvjet pouzdane reproducibilnosti i primjenjivosti rezultata znanstvenog djelovanja u kliničkoj praksi [167]. Sustavna primjena smjernica za izvještavanje potiče odgovorno uredničko djelovanje te jačanjem pouzdanosti, unaprjeđuje vjerodostojnost, transparentnost i snagu dokaza znanstvenih publikacija [168].

Nedostatak potpunosti i dosljednosti u izvještavanju o protokolima i rezultatima kliničkih istraživanja ima dalekosežne znanstvene i etičke posljedice [169,170]. Selektivna objava povoljnih nalaza, neusklađenost između registriranih protokola i objavljenih ishoda, uz izostanak podataka o neočekivanim i štetnim učincima, mogu stvoriti iskrivljenu sliku o učinkovitosti i sigurnosti terapijskih postupaka [171,172].

Naknadno mijenjanje primarnih ishoda registriranih u protokolima prisutno je u gotovo trećini objavljenih kliničkih istraživanja. Takva neetična praksa, donošenjem neprimjerenih kliničkih odluka, može rezultirati nepovoljnim zdravstvenim ishodima, stvarajući pritom nepovjerenje javnosti u integritet kliničkog djelovanja i čitavog znanstveno-istraživačkog procesa [90,172,173]. Navedeno opravdano zahtijeva ograničavanje selektivnog izvještavanja unaprjeđenjem standarda transparentnosti nepristranim autorskim djelovanjem i formiranjem učinkovitijeg sustava nadzora recenzentsko-izdavačkog postupka [2,174,175].

Potpuno, točno i dosljedno izvještavanje ne pridonosi samo transparentnosti, već i dubljem razumijevanju stvarnog kliničkog učinka ispitivanih intervencija [176]. Usporedivost rezultata istraživanja omogućuje odgovarajuću sintezu dokaza u metaanalizama, predstavljajući temelj izrade standardiziranih smjernica [177,178]. Precizno, jasno i nepristrano izvještavanje o primarnim i sekundarnim ishodima olakšava procjenu odnosa učinkovitosti i štetnosti proučavanih terapijskih postupaka, čime se unaprjeđuje racionalnost i sigurnost kliničkog odlučivanja [178,179].

## **1.7. Cjelovitost izvještavanja u transfuzijskoj medicini**

U području transfuzijske medicine važnost pravilnog i potpunog izvještavanja dodatno je naglašena složenošću procesa transfuzijskog liječenja i neposrednom povezanošću sa sigurnošću bolesnika [180]. Tijekom prošlog stoljeća, ova grana medicine doživjela je niz paradigmatičkih promjena. Dinamika razvoja kretala se od empirijskog pristupa prema strogo nadziranom laboratorijskim i kliničkim postupcima što je dovelo do današnjeg poimanja transfuzijske medicine kao složenog i standardiziranog sustava biomedicinskog, organizacijskog, javnozdravstvenog, pravnog i ekonomskog djelovanja [181]. Stoga se, u suvremenom kontekstu, više ne promatra kroz prizmu ograničavajućeg odnosa darivatelja i primatelja krvi, već razvojem koji nadilazi okvire klasičnog transfuzijskog liječenja, postaje interdisciplinarno područje uspješno integrirajući biomedicinske znanosti, informacijsku tehnologiju i javno zdravstvo [182].

### **1.7.1. Sustav hemovigilancije**

Pravodobnoj i opravdanoj primjeni odgovarajućeg krvnog pripravka prethodi niz složenih postupaka koji uključuju odabir darivatelja krvi strogo definiranim kriterijima, napredne metode otkrivanja krvlju prenosivih bolesti, standardiziran sustav proizvodnje, pohrane i distribucije krvnih pripravaka, upravljanje rizicima te integraciju epidemioloških podataka i digitalne tehnologije [183-185]. Sve navedeno, zajedno s praćenjem ishoda liječenja pravovremenim sprječavanjem, uočavanjem i liječenjem neželjenih reakcija, postaje nezaobilazan sigurnosni temelj suvremene transfuzijske medicine [186]. Takav pristup ne bi bio moguć bez učinkovitog sustava osiguranja kvalitete koji dokumentiranim nadzorom, odnosno potpunim i točnim izvještavanjem o cjelokupnom transfuzijskom djelovanju, omogućuje sljedivost, reproducibilnost i provjerljivost svih aspekata transfuzijskog liječenja [187].

Potreba sustavnog praćenja cjelokupnog transfuzijskog lanca rezultirala je razvojem hemovigilancije. Taj organizirani sustav nadzora, prijavljivanja te proučavanja neželjenih događaja i reakcija povezanih s transfuzijom krvi i krvnih pripravaka, obuhvaćanjem čitavog transfuzijskog

djelovanja, ima za cilj spriječiti pogreške, unaprijediti postupke te povećati učinkovitost u svakodnevnom radu [188-190]. Sustav hemovigilancije i transparentno, potpuno i točno izvještavanje djeluju sinergistički u oblikovanju načela sigurnog i odgovornog liječenja, potičući, mehanizmom povratne sprege, neprekidno učenje primjerima iz vlastitog iskustva kao i usporedbom trendova drugih zemalja [191,192]. Naknadnom analizom učinkovitosti i pouzdanosti primjenjivanih postupaka, uz sprječavanje opetovanih pogreški kontinuiranom edukacijom osoblja, nastoji se, u skladu s načelima dobre kliničke i laboratorijske prakse osigurati racionalna, dokumentirana, sljediva i sigurnija primjena transfuzijskog liječenja [183,193,194].

### **1.7.2. Upravljanje kvalitetom u transfuzijskoj medicini**

Klinička ispitivanja u ovom području često uključuju heterogene skupine bolesnika, što uz biološku varijabilnost krvnih pripravaka, zahtijeva dosljedan i precizan opis metodologije i ishoda ispitivanih mjera uz transparentan prikaz štetnih djelovanja [195-197]. Primjerice, u istraživanjima kojima se uspoređuju liberalne i restriktivne transfuzijske strategije, jasnoća u prikazu transfuzijskih pragova, vremenskih točaka mjerenja i praćenja neželjenih učinaka, ključna je u interpretaciji učinkovitosti i sigurnosti transfuzijskog liječenja čime se potvrđuje mogućnost neodgovarajućeg kliničkog djelovanja slijedom nepreciznog ili nepotpunog izvještavanja [198-200].

Transparentnost izvještavanja u području transfuzijske medicine usko je povezana s načelima sustava kvalitete. Zahtjevi 9001 i 15189 Međunarodne organizacije za standardizaciju kvalitete i osposobljenosti medicinskih laboratorija (engl. *International Organization for Standardization, ISO*) te smjernice Vijeća Europe sadržane u krovnom dokumentu za kvalitetu lijekova i zdravstvene skrbi (engl. *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*), kao i Udruženja krvnih banaka Amerike (engl. *American Association of Blood Banks, AABB*), zahtijevaju potpunu dokumentaciju i sljedivost svih razina transfuzijskog djelovanja obuhvaćajući pravilno uzimanje i testiranje uzoraka, obradu, pohranu i raspodjelu krvnih pripravaka, njihovu opravdanu primjenu i ishode liječenja [201-204]. Direktive Europskog parlamenta o standardima kvalitete i sigurnosti za tvari ljudskog podrijetla namijenjene ljudskoj primjeni 2004/33/EC, 2005/61/EC i 2005/62/EC, kao i Smjernice dobre prakse (engl. *Good Practice Guidelines, GPG*) Vijeća Europe koji se periodično nadopunjavaju, obnavljaju i unaprjeđuju, dodatno standardiziraju zahtjeve sljedivosti, prijavljivanja ozbiljnih štetnih reakcija i događaja, validaciju proizvodnih procesa i upravljanje dokumentacijom [205-208]. Sustav kvalitete u transfuzijskoj medicini time nadilazi administrativni okvir i postaje instrument upravljanja rizikom pružajući dokaze o sukladnosti djelovanja s propisanim normama i standardima [209].

Zaključno, upravljanje kvalitetom i dokumentacijom u transfuzijskoj medicini ima ključnu ulogu u očuvanju sigurnosti i povjerenja u primijenjeno liječenje [210]. Svaki krvni pripravak mora biti sljediv od darivatelja do primatelja, a svi postupci precizno dokumentirani. Takav način vođenja dokumentacije, retrospektivnom analizom i usporedbom uz rano prepoznavanje mogućih odstupanja te provedbu korektivnih mjera, omogućuje kvalitetno upravljanje i transparentno izvještavanje stvarajući temelje trajnog poboljšanja i razvoja novih, sigurnijih transfuzijskih protokola [211]. Također, razvoj i primjena digitalnih sustava hemovigilancije podupiru integrirano praćenje transfuzijskih događaja, sustavno prikupljanje, analizu i razmjenu relevantnih podataka čime se, uz pravovremeno izvještavanje, dodatno unaprjeđuje klinička odgovornost u sigurnoj primjeni krvnih pripravaka [212]. Navedeno odbacuje stav o potpunom i pravilnom izvještavanju u protokolima i rezultatima kliničkih ispitivanja kao nužnoj tehničkoj formalnosti, prikazujući ga središnjim elementom znanstvene i profesionalne odgovornosti. U transfuzijskoj medicini, gdje svaka odluka ima izravne posljedice na život i zdravlje bolesnika, zahtjev za potpunim, istinitim i usporedivim izvještavanjem postaje temelj medicinske etike i regulatorne sukladnosti [213]. Sustavno, točno i transparentno izvještavanje preduvjet je razvoja novih znanstvenih spoznaja, unaprjeđenja kliničkog djelovanja i očuvanja sigurnosti bolesnika te ključan saveznik u poštivanju temeljnog etičkog načela-*primum non nocere* [168,214].

Navedene značajke čine transfuzijsku medicinu prikladnim područjem za istraživanje transparentnosti registracijskog postupka, potpunosti i dosljednosti izvještavanja o ishodima i sigurnosnim aspektima kliničkih ispitivanja te usklađenosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih znanstvenih publikacija.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi istraživanja**

Doktorski rad usmjeren je na dva glavna cilja kojima se proučava cjelovitost izvještavanja u kliničkim ispitivanjima:

1. procijeniti potpunost izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja u časopisima sa zahtijevanom pretplatom i usporediti ih sa sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja u časopisima sa slobodnim pristupom kako bi se utvrdilo utječe li, i u kojoj mjeri, model financiranja časopisa na kvalitetu dokaza u njima;
2. utvrditi potpunost registracijskih zapisa pri početnoj i konačnoj prijavi kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine prema odredbama WHO TRDS registracijskog skupa podataka unutar CT.gov baze podataka te ustanoviti postoje li razlike u izvještavanju između posljednjeg registracijskog zapisa i odgovarajuće publikacije, s posebnim osvrtom na potpunost i kvalitetu izvješća o dobivenim rezultatima.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

Postavljene su sljedeće hipoteze istraživanja:

1. Prema smjernicama CONSORT for Abstracts (CONSORT-A) za izvještavanje u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja, u časopisima s pretplatom postoji potpunije izvještavanje u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja u usporedbi sa časopisima slobodnog pristupa.
2. Registracijski podatci kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine prema 15 odrednica WHO TRDS registracijskog skupa podataka nisu potpuni.
3. Postoji razlika u potpunosti izvještavanja prijavljenih i dovršenih istraživanja iz područja transfuzijske medicine u bazi podataka CT.gov prema 14 odrednica WHO TRDS registracijskog skupa podataka između početnih i konačnih registracijskih zapisa.
4. Postoji razlika u potpunosti izvještavanja dovršenih istraživanja iz područja transfuzijske medicine u bazi podataka CT.gov prema 12 odrednica WHO TRDS registracijskog skupa podataka između posljednjih prijavljenih inačica unutar registra i odgovarajućih publikacija.
5. Izvještavanje o AE za klinička ispitivanja iz područja transfuzijske medicine je nepotpuno.
6. Podatci o AE u CT.gov registru za klinička ispitivanja iz područja transfuzijske medicine razlikuju se od onih objavljenih u odgovarajućim znanstvenim člancima.

### **3. METODE I MATERI JALI**

### **3.1. Usporedba izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja**

#### **3.1.1. Ustroj istraživanja**

Prvo istraživanje ovog doktorskog rada predstavlja opazajno presječno istraživanje usmjereno na usporedbu cjelovitosti izvještavanja prema CONSORT-A smjernicama u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenima u časopisima s pretplatom i slobodnim pristupom. U istraživanju su primijenjene STROBE smjernice za izvještavanje opazajnih studija [159,160].

#### **3.1.2. Ishodi istraživanja**

Primarni ishod ovog istraživanja je procjena potpunosti izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja proučavanjem sadržaja svakog sažetka prema CONSORT-A smjernicama, tj. brojem prikazanih podataka iz provjerne liste [3]. Potpunost izvještavanja pojedinih stavki određenih smjernicama usporedili smo između sažetaka istraživanja objavljenih u časopisima s otvorenim i zatvorenim pristupom.

#### **3.1.3. Uzorak i kriteriji uključenja**

Uzorak uključuje sve sažetke randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenih u tradicionalnim časopisima: *New England Journal of Medicine* (NEJM), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *Annals of Internal Medicine* (AIM) i *The Lancet* te dvije zbirke časopisa otvorenog pristupa: *BioMedCentral* (BMC series journals) i *The Public Library of Science* (PloS journals) od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine. Uzorku istraživanih časopisa nismo pridodali *British Medical Journal* (BMJ), u prošlosti potpuno otvorenog, a danas združenog pristupa objavljenim člancima [215].

Dva su autora neovisno pregledala rezultate i izdvojila sažetke istraživanja za koje su CONSORT smjernice prvotno razvijene-dvostruko slijepa, randomizirana istraživanja paralelnog ustroja s dvije skupine ispitanika. Odbačeni su rezultati koji nisu odgovarali navedenim zahtjevima predstavljajući unakrsna istraživanja, „klaster“ istraživanja, faktorsku analizu, pragmatička istraživanja, istraživanja superiornosti i inferiornosti, globalna istraživanja, sekvencijalna istraživanja, otvorena istraživanja, nezaslijepljena i jednostruko slijepa istraživanja, pilot istraživanja, sekundarne analize primarnih istraživanja te združena istraživanja (randomizirana kontrolirana istraživanja uz istraživanja različitih ustroja). Nakon toga je, također pojedinačno, potpunost izvještavanja provjerena u preostalim sažetcima s obzirom na 16 stavki CONSORT-A smjernica. Stavka „autori“, odnosno „podatci za pristup odgovarajućem autoru“, nije istraživana, s obzirom da je svojstvena samo kongresnim sažetcima [3].

### 3.1.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka

Pretraživanje literature, provedeno je u bazi podataka MEDLINE korištenjem OvidSP sučelja. Korištene su ukupno 4 strategije pretraživanja kako bi se, kombinacijom specifičnih pretraživačkih pojmova, u obje skupine časopisa (s otvorenim i zatvorenim pristupom), pronašla isključivo randomizirana kontrolirana istraživanja s ljudskim ispitanicima, u određenom vremenskom intervalu i pojedinačnim proučavanim časopisima.

#### **Strategija pretraživanja za pronalazak randomiziranih kontroliranih istraživanja objavljenih tijekom 2016. godine u časopisima otvorenog pristupa:**

1 (plos biology or plos computational biology or plos currents or plos genetics or "plos medicine public library of science" or plos neglected tropical diseases electronic resource or plos one electronic resource or plos pathogens).jn.

2 (bmc biochemistry or bmc bioinformatics or bmc biophysics or bmc biotechnology or bmc cell biology or bmc developmental biology or bmc ecology or bmc evolutionary biology or bmc genetics or bmc genomics or bmc immunology or bmc microbiology or bmc molecular biology or bmc neuroscience or bmc physiology or bmc plant biology or bmc structural biology or bmc systems biology or bmc veterinary research electronic resource).jn.

3 (bmc anesthesiology or bmc cancer or bmc cardiovascular disorders or bmc clinical pathology or bmc complementary & alternative medicine or bmc dermatology or bmc ear nose & throat disorders or bmc emergency medicine or bmc endocrine disorders or bmc family practice or bmc gastroenterology or bmc geriatrics or bmc health services research or bmc hematology or bmc infectious diseases or bmc international health & human rights or bmc medical education or bmc medical ethics or bmc medical genetics or bmc medical genomics electronic resource or bmc medical imaging or bmc medical informatics & decision making or bmc medical research methodology or bmc musculoskeletal disorders or bmc nephrology or bmc neurology or bmc nursing or bmc nutrition or bmc obesity or bmc ophthalmology or bmc oral health or bmc palliative care or bmc pediatrics or bmc pharmacology & toxicology or bmc pregnancy & childbirth or bmc psychiatry or bmc psychology or bmc public health or bmc pulmonary medicine or "bmc sports science medicine and rehabilitation" or bmc surgery or bmc urology or bmc womens health).jn. (50798)

4 1 or 2 or 3 (237003)

5 randomized controlled trial.pt. (137289)

6 controlled clinical trial.pt. (11139)

7 randomized.ab. (175064)

- 8 placebo.ab. (60676)
- 9 drug therapy.fs. (465980)
- 10 randomly.ab. (113002)
- 11 trial.ab. (189782)
- 12 groups.ab. (642271)
- 13 or/5-12 (1279859)
- 14 exp animals/ not humans.sh. (706663)
- 15 13 not 14 (1151238)
- 16 4 and 15 (48629)
- 17 limit 16 to yr="2016" (9678)

**Strategija pretraživanja za pronalazak randomiziranih kontroliranih istraživanja objavljenih tijekom 2017. godine u časopisima otvorenog pristupa:**

- 1 (plos biology or plos computational biology or plos currents or plos genetics or "plos medicine public library of science" or plos neglected tropical diseases electronic resource or plos one electronic resource or plos pathogens).jn. (227024)
- 2 (bmc biochemistry or bmc bioinformatics or bmc biophysics or bmc biotechnology or bmc cell biology or bmc developmental biology or bmc ecology or bmc evolutionary biology or bmc genetics or bmc genomics or bmc immunology or bmc microbiology or bmc molecular biology or bmc neuroscience or bmc physiology or bmc plant biology or bmc structural biology or bmc systems biology or bmc veterinary research electronic resource).jn. (42964)
- 3 (bmc anesthesiology or bmc cancer or bmc cardiovascular disorders or bmc clinical pathology or bmc complementary & alternative medicine or bmc dermatology or bmc ear nose & throat disorders or bmc emergency medicine or bmc endocrine disorders or bmc family practice or bmc gastroenterology or bmc geriatrics or bmc health services research or bmc hematology or bmc infectious diseases or bmc international health & human rights or bmc medical education or bmc medical ethics or bmc medical genetics or bmc medical genomics electronic resource or bmc medical imaging or bmc medical informatics & decision making or bmc medical research methodology or bmc musculoskeletal disorders or bmc nephrology or bmc neurology or bmc nursing or bmc nutrition or bmc obesity or bmc ophthalmology or bmc oral health or bmc palliative care or bmc pediatrics or bmc pharmacology & toxicology or bmc pregnancy & childbirth or bmc psychiatry or bmc psychology or bmc public health or bmc pulmonary medicine or "bmc sports science medicine and rehabilitation" or bmc surgery or bmc urology or bmc womens health).jn. (76867)
- 4 1 or 2 or 3 (346855)
- 5 randomized controlled trial.pt. (457131)

- 6 controlled clinical trial.pt. (92290)
- 7 randomized.ab. (407065)
- 8 placebo.ab. (187639)
- 9 drug therapy.fs. (2005209)
- 10 randomly.ab. (287700)
- 11 trial.ab. (422799)
- 12 groups.ab. (1779227)
- 13 or/5-12 (4171773)
- 14 exp animals/ not humans.sh. (4440009)
- 15 13 not 14 (3605151)
- 16 4 and 15 (64362)
- 17 limit 16 to yr="2017" (8333)

**Strategija pretraživanja za pronalazak randomiziranih kontroliranih istraživanja objavljenih tijekom 2016. godine u časopisima s pretplatom:**

- 1 "new england journal of medicine".jn. (76372)
- 2 "journal of the american medical association".jn. (10839)
- 3 jama.jn. (70144)
- 4 "annals of internal medicine".jn. (31888)
- 5 lancet.jn. (133711)
- 6 or/1-5 (322954)
- 7 randomized controlled trial.pt. (462857)
- 8 controlled clinical trial.pt. (94069)
- 9 randomized.ab. (404436)
- 10 placebo.ab. (189133)
- 11 drug therapy.fs. (1994553)
- 12 randomly.ab. (280875)
- 13 trial.ab. (423516)
- 14 groups.ab. (1730004)
- 15 or/7-14 (4107184)
- 16 exp animals/ not humans.sh. (4401774)
- 17 15 not 16 (3551514)
- 18 6 and 17 (57391)
- 19 limit 18 to yr="2016" (1511)

## **Strategija pretraživanja za pronalazak randomiziranih kontroliranih istraživanja objavljenih tijekom 2017. godine u časopisima s pretplatom:**

- 1 "new england journal of medicine".jn. (76150)
- 2 "journal of the american medical association".jn. (10837)
- 3 jama.jn. (70944)
- 4 "annals of internal medicine".jn. (32472)
- 5 lancet.jn. (134475)
- 6 or/1-5 (324878)
- 7 randomized controlled trial.pt. (457035)
- 8 controlled clinical trial.pt. (92285)
- 9 randomized.ab. (406922)
- 10 placebo.ab. (187596)
- 11 drug therapy.fs. (2004865)
- 12 randomly.ab. (287613)
- 13 trial.ab. (422641)
- 14 groups.ab. (1778615)
- 15 or/7-14 (4170619)
- 16 exp animals/ not humans.sh. (4439762)
- 17 15 not 16 (3604066)
- 18 6 and 17 (56718)
- 19 limit 18 to yr="2017" (818)

### **3.1.5. Prikupljanje podataka iz odgovarajućih znanstvenih članaka**

Glavna mjera ishoda ovog istraživanja bila je potpunost izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja proučavanjem sadržaja svakog sažetka s obzirom na 16 stavki CONSORT-A smjernica tj. brojem prikazanih podataka iz provjerne liste (**Tablica 3**). Potpunost izvještavanja pojedinih stavki određenih smjericama usporedili smo između sažetaka istraživanja objavljenih u časopisima s otvorenim i zatvorenim pristupom. Stavka 2 CONSORT-A smjernica-„Autori“, odnosno „Podatci za pristup odgovornom autoru“ kojom se zahtijeva navođenje imena, afilijacije te kontaktnih podataka odgovornog autora nije istraživana, s obzirom da je svojstvena isključivo kongresnim sažetcima [3].

**Tablica 3.** Stavke CONSORT-A smjernica korištene u procjeni cjelovitosti izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja<sup>a</sup>

Redni broj	Stavke CONSORT-A smjernica korištene u procjeni cjelovitosti izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja
1	Naslov
3	Dizajn ispitivanja
4	Sudionici
5	Intervencije
6	Cilj ispitivanja
7	Ishod
8	Randomizacija
9	Zasljepljivanje
10	Broj randomiziranih ispitanika
11	Novačenje
12	Proučavani ispitanici
13	Rezultati
14	Štetni događaji
15	Zaključak
16	Registracija ispitivanja
17	Financiranje

<sup>a</sup>Prilagođeno prema CONSORT-A smjernicama [3]. Stavka „Autori“ nije proučavana jer se odnosi isključivo na kongresne sažetke.

### 3.1.6. Statistička analiza

Potpunost izvještavanja pojedinih stavki CONSORT-A smjernica prikazana je prosječnim postotkom u obje skupine istraživanih časopisa uz izražen 95%-tni interval pouzdanosti (confidence interval CI), medijanom (95% CI) unutar pojedinačne skupine i srednjom razlikom (95% CI) između sažetaka objavljenih unutar dvije uzastopne godine (2016. i 2017.) Rezultati su uspoređeni hi-kvadrat testom, t testom i Mann-Whitney testom. Razlike su smatrane značajnima pri  $P < 0,05$ . Svi statistički izračuni izvedeni su statističkim programom MedCalc Statistical Software (Ostend, Belgium).

## 3.2. Potpunost podataka kliničkih ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* i odgovarajućih publikacija

### 3.2.1. Ustroj istraživanja

Drugo istraživanje predstavlja opazajno presječno istraživanje usmjereno na procjenu potpunosti, informativnosti i značajnih promjena u izvještavanju prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka u kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine, s posebnim osvrtom na cjelovitost i kvalitetu izvješća o dobivenim rezultatima i mogućim neželjenim djelovanjima. Podatci su prikupljeni iz CT.gov registra i uspoređeni s odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima. CT.gov je odabran kao najveći registar koji pruža strukturirane i standardizirane podatke kroz sve stadije registracije kliničkih ispitivanja, uz jasno definirane zakonske zahtjeve za prijavu sigurnosnih podataka. U istraživanju su primijenjene STROBE smjernice s ciljem osiguravanja transparentnog, strukturiranog i cjelovitog prikaza metodologije i rezultata ovog opazajnog istraživanja [159,160].

### **3.2.2. Ishodi istraživanja**

Primarni ishod ovog istraživanja bio je cjelovitost registracije kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru. Za procjenu potpunosti registracijskog procesa korištene su kategorije iz WHO TRDS registracijskog skupa podataka [46].

Sekundarni ishodi ovog istraživanja bili su:

1. promjene u stavkama WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnih unosa i posljednjih prijava kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru;
2. promjene u stavkama WHO TRDS registracijskog skupa podataka između konačnih registracijskih zapisa u CT.gov registru i odgovarajućih znanstvenih članaka kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine;
3. potpunost izvještavanja kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine o štetnim događajima u posljednjim prijavama unutar CT.gov registra i odgovarajućim publikacijama;
4. dosljednost podataka kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine o štetnim događajima između konačnih registracijskih zapisa unutar CT.gov registra i odgovarajućih publikacija.

### **3.2.3. Uzorak i kriteriji uključenja**

Uzorak je uključivao klinička ispitivanja iz područja transfuzijske medicine objavljena u registru CT.gov preuzeta pomoću pojma za pretraživanje "transfusion" (transfuzija), koja su zadovoljavala sljedeće čimbenike uključenja: 1) datum registracije 1. siječnja 2009. ili nakon; 2) poznat registracijski broj u CT.gov registru (NCT broj-jedinstveni nacionalni identifikacijski broj kliničkog ispitivanja); 3) registracija dovršena i zatvorena do 31. svibnja 2019. godine. Dodatni čimbenici uključenja primijenjeni su odabirom ponuđenih ograničenja unutar samog registra kako

bismo dobili uzorak dovršenih (engl. *Completed*) intervencijskih kliničkih ispitivanja dostupnih rezultata. Na taj smo način obuhvatili ispitivanja kojima se procjenjuju specifične intervencije omogućivši da su rezultati i sigurnosni podatci bili u potpunosti prikupljeni i dostupni za usporedbu s odgovarajućim publikacijama. Isključena su istraživanja nepoznatog statusa i neobjavljenih rezultata, nedovršena istraživanja te ona u kojima se zapravo ne proučava područje transfuzijske medicine. Tijekom ručne provjere prihvatljivosti registracijskih zapisa dodatno smo isključili ispitivanja u nedefiniranom (engl. *Phase N/A*) i stadiju 1, kako bismo omogućili metodološki ujednačeniju usporedbu izvještavanja između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija, posebice o štetnim događajima. Takva ispitivanja uglavnom su se odnosila na intervencije povezane s medicinskim uređajima i tehničkim postupcima prilikom obrade krvnih pripravaka te su se metodološki razlikovala od klasičnih terapijskih ispitivanja podijeljenih prema različitim stadijima. Nismo upotrebljavali MeSH odrednice (engl. *Medical Subject Headings*), a registar smo pretražili pomoću ključne riječi kako bismo obuhvatili podskup ispitivanja povezanih s transfuzijskom medicinom, a ne sveobuhvatan ili globalno reprezentativan uzorak ispitivanja iz ovog područja. Povijesti svih promjena registracijskih elemenata pristupili smo korištenjem arhive prethodnih inačica registracijskih zapisa (engl. *Study Record Versions*). Proučavali smo početni registracijski zapis i posljednju dostupnu inačicu svih uključenih ispitivanja.

### **3.2.4. Identifikacija odgovarajućih znanstvenih članaka**

Posljednje pretraživanje za identifikaciju odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima provedeno je 15. studenog 2025. godine. Nekoliko godina odmaka od završetka kliničkog ispitivanja omogućilo je dovoljno vremena za objavu rezultata u međunarodnim časopisima. Odgovarajući znanstveni članci za neka od uključenih kliničkih ispitivanja bili su dostupni pod podnaslovom „Publications“ ili „Descriptive information“ u CT.gov registru. Uključeni su samo radovi koji su prikazivali rezultate kliničkog ispitivanja iz područja transfuzijske medicine, dok su publikacije koje su sadržavale isključivo povezane pozadinske informacije isključene. Za klinička ispitivanja bez dostupnih publikacija u registrima, provedeno je ručno pretraživanje u elektroničkim bibliografskim bazama podataka PubMed/MEDLINE, SCOPUS/EMBASE, Web of Science i Google Scholar pomoću NCT identifikacijskog broja pod kojim je ispitivanje prijavljeno u CT.gov registru, a obično je naveden u sažetku ili tekstu objavljenog članka [216]. Ukoliko ni na taj način nije pronađena odgovarajuća publikacija, pretraživanje je prošireno korištenjem imena vodećeg autora, naziva ispitivanja, trajanja ispitivanja i zemlje provedbe istraživanja. Smatrali smo da publikacija odgovara registriranom istraživanju ako postoji podudarnost u pet od sljedećih šest zahtjeva: 1) ustroj istraživanja; 2) primijenjene intervencije; 3) primarni ishodi istraživanja; 4)

proučavano zdravstveno stanje ili problem; 5) veličina istraživanja i 6) mjesto provedbe istraživanja. Usporedbe između registracijskih zapisa i publikacija provedene su na temelju cjelovitih članaka, uključujući dodatne materijale.

U slučajevima kada je podudarnost između registracijskog zapisa i publikacije ostala nejasna, zapise su zajednički pregledali istraživači te je konačna odluka donesena konsenzusom.

Proučavane su isključivo cjelovite publikacije s rezultatima objavljenima u međunarodnim znanstvenim časopisima, dok predrecenzijske publikacije (engl. *preprint publications*) i publikacije protokola nisu bile uključene u analizu. Za ispitivanja s više navedenih publikacija unutar registra, uključena je samo prva cjelovita publikacija koja je prikazivala glavne rezultate ispitivanja povezane s primarnim ishodom. Ovakav pristup primijenjen je kako bi se obuhvatilo inicijalno i primarno izvještavanje o nuspojavama za svako ispitivanje. Sekundarne publikacije nisu uključene kako bi se procijenila dosljednost i potpunost izvještavanja rezultata između registarskog zapisa i primarne publikacije rezultata.

### **3.2.5. Prikupljanje podataka iz CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka**

Od ukupno 24 stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka inačice 1.3.1 [46], glavni ishod ovog istraživanja, odnosno prikaz potpunosti registracijskog postupka kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru, procijenjen je pomoću njih 15 (**Tablica 4**): identifikacijski broj ispitivanja, primarni pokrovitelj, javni naslov, znanstveni naslov, zemlje novačenja, proučavano zdravstveno stanje ili problem, intervencije, čimbenici uključanja i isključenja, vrsta ispitivanja, datum prvog uključanja ispitanika, veličina uzorka, ključni primarni ishodi, ključni sekundarni ishodi te datum završetka studije. WHO TRDS v1.3.1 korišten je kao strukturirani opisni okvir za procjenu potpunosti i dosljednosti izvještavanja između registracijskih zapisa i publikacija, a ne kao formalni kriterij regulatorne usklađenosti za sva uključena ispitivanja.

Treba napomenuti da stavka „Izjava o dijeljenju IPD-a” nije bila proučavana za klinička ispitivanja započeta prije 6. studenog 2017. godine i objavljena prije 1. srpnja 2018. godine, budući da su ta ispitivanja prethodila njezinoj obveznoj implementaciji [217] te je procijenjena samo kada je to bilo primjenjivo. S obzirom da su sva ispitivanja preuzeta iz registra CT.gov, stavka „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja“ prikazana je kao NCT identifikator. Iako se automatski dodjeljuje u registru, uključen je u analizu kako bi se procijenilo je li registracijski broj ispitivanja dosljedno naveden u odgovarajućim publikacijama.

**Tablica 4.** Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka korištene za procjenu potpunosti kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima<sup>a</sup>

<b>Redni broj</b>	<b>Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka korištene u procjeni potpunosti registracijskog postupka kliničkih ispitivanja u CT.gov registru</b>
1	Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja
5	Primarni pokrovitelj
9	Javni naslov
10	Znanstveni naslov
11	Zemlje novačenja
12	Proučavano zdravstveno stanje ili problem
13	Intervencija
14	Čimbenici uključenja i isključenja
15	Vrsta ispitivanja
16	Datum prvog uključenja
17	Veličina uzorka
19	Primarni ishod(i)
20	Sekundarni ishod(i)
22	Datum završetka
24	Izjava o dijeljenju IPD-a

<sup>a</sup> Prilagođeno prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka [46]. Stavke „Datum registracije u primarni registar“, „Status uključenja“, „Kontakt za opće upite“, „Kontakt za znanstvene upite“, „Sekundarni identifikacijski brojevi“, „Sekundarni pokrovitelj(i)“, „Izvor(i) novčane ili materijalne potpore“, „Etički pregled“ nisu uključene u procjenu zbog metodoloških obilježja ispitivanja, nedostupnosti podataka ili neprimjenjivosti za cilj istraživanja.

Nekoliko stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka nije proučavano. Stavka „Datum registracije u primarni registar“ automatski se generira pri registraciji kliničkih ispitivanja stoga je uvijek ispunjena i nije podložna promjenama. S obzirom na čimbenike uključenja, proučavana su isključivo već završena klinička ispitivanja stoga stavka „Status uključenja“ nije procjenjivana. Kategorije „Kontakt za opće upite“ i „Kontakt za znanstvene upite“ također nisu proučavane jer navedene informacije nisu rutinski dostupne za završena ispitivanja. Stavke „Sekundarni identifikacijski brojevi“ i „Sekundarni pokrovitelj(i)“ nisu bile predmet procjene budući da se zbog svoje neobvezne prirode ne mogu dosljedno uspoređivati između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija te ne predstavljaju ključne podatke relevantne za procjenu kliničkog ispitivanja. Nadalje, stavka „Izvor(i) novčane ili materijalne potpore“ nije proučavana jer se podatci

o financijskoj ili materijalnoj potpori u CT.gov registru ne prikazuju kao zasebna i dosljedno dostupna WHO TRDS odrednica.

U skladu s okvirom WHO TRDS-a, ključni kriteriji uključenja i isključenja smatraju se jednom TRDS stavkom; međutim, gdje je bilo primjereno, izdvojeni su i prikazani zasebno kako bi se omogućila detaljnija procjena njihove potpunosti te sukladnosti ili neslaganja između registarskog zapisa i odgovarajuće publikacije. Kategorija „Etički pregled“ nije prisutna u CT.gov registru, zbog čega nije mogla biti uključena u procjenu kliničkih ispitivanja preuzetih iz tog registra.

Jedan od sekundarnih ishoda ovog istraživanja, odnosno promjene u stavkama WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog registracijskog zapisa za klinička ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru, procijenjen je na temelju njih 14 (**Tablica 5**), s obzirom da NCT broj koji u ovom istraživanju predstavlja početnu stavku registracijskog skupa podataka dodjeljuje registar te ostaje nepromijenjen tijekom obnavljanja inačica registracijskih zapisa. Nazivnik u proučavanim promjenama stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka bio je promjenjiv sukladno stavkama koje su nedostajale u jednoj ili obje inačice registracijskog zapisa stoga su promjene procijenjene samo za ona ispitivanja u kojima je odgovarajuća stavka bila dostupna za usporedbu. Neslaganja između registracijskih zapisa kategorizirana su kao promijenjeni, dodani ili izostavljeni podatci. Manje razlike u formulaciji koje nisu mijenjale značenje podataka, poput semantičkih ili stilskih razlika, nisu smatrane neslaganjima.

**Tablica 5.** Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka korištene za procjenu dosljednosti postupka registracije kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru<sup>a</sup>

<b>Redni broj</b>	<b>Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka korištene u procjeni dosljednosti registracijskog postupka kliničkih ispitivanja u CT.gov registru</b>
5	Primarni pokrovitelj
9	Javni naslov
10	Znanstveni naslov
11	Zemlje novačenja
12	Proučavano zdravstveno stanje ili problem
13	Intervencija
14	Čimbenici uključenja i isključenja
15	Vrsta ispitivanja
16	Datum prvog uključenja
17	Veličina uzorka
19	Primarni ishod(i)
20	Sekundarni ishod(i)

22	Datum završetka
24	Izjava o dijeljenju IPD-a

<sup>a</sup> Prilagođeno prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka [46]. Stavke „Datum registracije u primarni registar“, „Status uključivanja“, „Kontakt za opće upite“, „Kontakt za znanstvene upite“, „Sekundarni identifikacijski brojevi“, „Sekundarni pokrovitelj(i)“, „Izvor(i) novčane ili materijalne potpore“ i „Etički pregled“ nisu uključene u procjenu zbog metodoloških obilježja ispitivanja, nedostupnosti podataka ili neprimjenjivosti za cilj istraživanja. „Identifikacijski broj ispitivanja“ dodjeljuje registar te ostaje nepromijenjen tijekom obnavljanja inačica registracijskih zapisa.

Sljedeći sekundarni ishod, odnosno usporedba stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka u konačnim registracijskim zapisima i odgovarajućim znanstvenim člancima kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru provedena je temeljem 12 odabranih stavki (**Tablica 6**). Stavke „Javni naslov“ i „Znanstveni naslov“ nisu proučavane jer se obično ne navode u publikacijama ili se mijenjaju tijekom uredničke obrade rukopisa.

**Tablica 6.** Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka korištene u procjeni dosljednosti konačnih registracijskih zapisa u CT.gov registru i odgovarajućih znanstvenih članaka kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine<sup>a</sup>

Redni broj	Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka korištene u procjeni dosljednosti konačnih registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija
5	Primarni pokrovitelj
11	Zemlje novačenja
12	Proučavano zdravstveno stanje ili problem
13	Intervencija
14	Čimbenici uključivanja i isključenja
15	Vrsta ispitivanja
16	Datum prvog uključivanja
17	Veličina uzorka
19	Primarni ishod(i)
20	Sekundarni ishod(i)
22	Datum završetka
24	Izjava o dijeljenju IPD-a

<sup>a</sup> Prilagođeno prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka [46]. Stavke „Datum registracije u primarni registar“, „Status uključivanja“, „Kontakt za opće upite“, „Kontakt za znanstvene upite“, „Sekundarni identifikacijski brojevi“, „Sekundarni pokrovitelj(i)“, „Izvor(i) novčane ili materijalne potpore“ i „Etički pregled“ nisu uključene u procjenu zbog metodoloških obilježja ispitivanja, nedostupnosti podataka ili neprimjenjivosti za cilj istraživanja. „Identifikacijski broj ispitivanja“ dodjeljuje registar te ostaje nepromijenjen tijekom obnavljanja inačica registracijskih zapisa. Stavke „Javni naslov“ i „Znanstveni naslov“ nisu proučavane jer se obično ne navode u publikacijama ili se mijenjaju tijekom uredničke obrade rukopisa.

Stavka „Sažetak rezultata“ WHO TRDS registracijskog skupa podataka prema definiciji podrazumijeva nekoliko različitih dijelova: datum objave sažetka rezultata u registru, datum prve objave rezultata u znanstvenom časopisu, URL poveznice na rezultate i publikacije, osnovna obilježja sudionika, tijek sudionika kroz pojedine dijelove istraživanja, prijavljeni štetni događaji uključujući ozbiljne nuspojave i smrtne ishode, rezultate primarnih i sekundarnih ishoda s pripadajućim mjerama preciznosti i statističkim analizama, poveznice na protokol istraživanja s naznačenim inačicama i pripadajućim datumima te kratak sažetak rezultata istraživanja. Jedan od sekundarnih ishoda ovog istraživanja, potpunost i kvaliteta izvješća o štetnim događajima u posljednjoj prijavi unutar CT.gov registra i odgovarajućoj publikaciji iz područja transfuzijske medicine, procijenjen je proučavanjem dijela „Štetni događaji“ unutar navedene stavke razvrstavanjem odgovarajućih podataka u tri podskupine: „ACM“, „SAE“ i „OAE“. Podatci o štetnim događajima prikupljeni su iz dijela „Rezultati“ (engl. *Results*) CT.gov registra, uključujući modul „Štetni događaji“ (engl. *Adverse Events*), polje „Smrtnost od svih uzroka“ (engl. *All-Cause Mortality*) te podatke navedene unutar rezultata ishoda i tijeka sudionika kroz istraživanje. Navedena podjela preuzeta je iz CT.gov registra, čime se osigurala njihova usporedivost i usklađenost s međunarodnim standardima. Izvještavanje o štetnim događajima procijenjeno je korištenjem komplementarnih pokazatelja, uključujući broj zahvaćenih sudionika i ukupan broj događaja, kako bi se procijenio i udio ispitanika s nuspojavama i ukupna učestalost događaja. Usporedbe između registracijskih zapisa i publikacija uključivale su broj sudionika s nuspojavama, ukupan broj prijavljenih nuspojava, opis i terminologiju nuspojava te, kada je bilo primjenjivo, prag učestalosti korišten za prijavu nuspojava u publikacijama. Neslaganja su kategorizirana kao razlike u broju zahvaćenih sudionika, broju prijavljenih događaja, opisima događaja ili izostavljanju događaja u publikaciji. Kada publikacije nisu sadržavale dovoljno podataka za određivanje broja zahvaćenih sudionika ili događaja, rezultat je klasificiran oznakom „nije primjenjivo“ (engl. *Not applicable; N/A*). Potpunost podataka „ACM“ skupine proučavana je isključivo u istraživanjima čija je mjera primarnog ishoda ispunjena nakon 18. siječnja 2017. godine, u skladu s obvezama implementacije prema Konačnom pravilniku [68] te je prikazana zasebno u odnosu na ostale proučavane stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka. Za ispitivanja završena prije 18. siječnja 2017. godine smrtni slučajevi smatrani su prijavljenima samo ako su bili izričito navedeni bilo gdje u dijelu „Rezultati“ CT.gov registra. Ako broj zahvaćenih sudionika nije bio jasno prijavljen kao 0 ili  $\geq 1$  u ACM polju ili drugdje u dijelu „Rezultati“, smatralo se da ACM nije prijavljen. Ozbiljne nuspojave (SAE) i ostale nuspojave (OAE) smatrane su prijavljenima samo kada su izričito navedene kao 0 ili s učestalošću  $\geq 1$  u registru ClinicalTrials.gov i publikacijama. Ispitivanja koja nisu izričito navodila vrijednost 0 u tim kategorijama smatrana su ispitivanjima bez prijavljenih podataka o odsutnosti nuspojava ili smrtnih slučajeva. Za procjenu neslaganja između

registra i publikacija oznaka „nije primjenjivo” korištena je kada su SAE, OAE ili ACM bili prijavljeni samo u jednom izvoru, što je onemogućavalo izravnu usporedbu. Dva istraživača neovisno su i paralelno prikupljala podatke iz cjelokupnog uzorka ispitivanja i odgovarajućih publikacija kako bi se smanjio rizik subjektivne interpretacije podataka. Međuispitivačka pouzdanost procijenjena je Cohenovim kappa koeficijentom. Neslaganja među istraživačima razriješana su konsenzusom.

### **3.2.6. Analiza podataka**

Podatci preuzeti iz CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih publikacija uneseni su u proračunsku tablicu u obliku unaprijed definiranih kodova radi dosljednije procjene istraživanih stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka. Za opis podataka korištene su deskriptivne statističke metode. Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutne frekvencije i postotci. Kontinuirane varijable koje nisu slijedile normalnu raspodjelu prikazane su medijanom s interkvartilnim rasponom (IQR) te rasponom ili medijanom s 95%-tnim intervalom pouzdanosti (CI), prema potrebi. Razlike u izvještavanju o sigurnosnim ishodima između konačnih registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija procijenjene su korištenjem kategorijskih varijabli koje označavaju prisutnost ili odsutnost prijavljenih događaja. Kada dostupni podatci nisu omogućavali kategorizaciju, grupirani su oznakom „nije moguće odrediti” odnosno „u publikaciji nije prijavljena nijedna vrijednost veća od 0”, uz navođenje razloga za nemogućnost kategorizacije.

### **3.3. Etička načela**

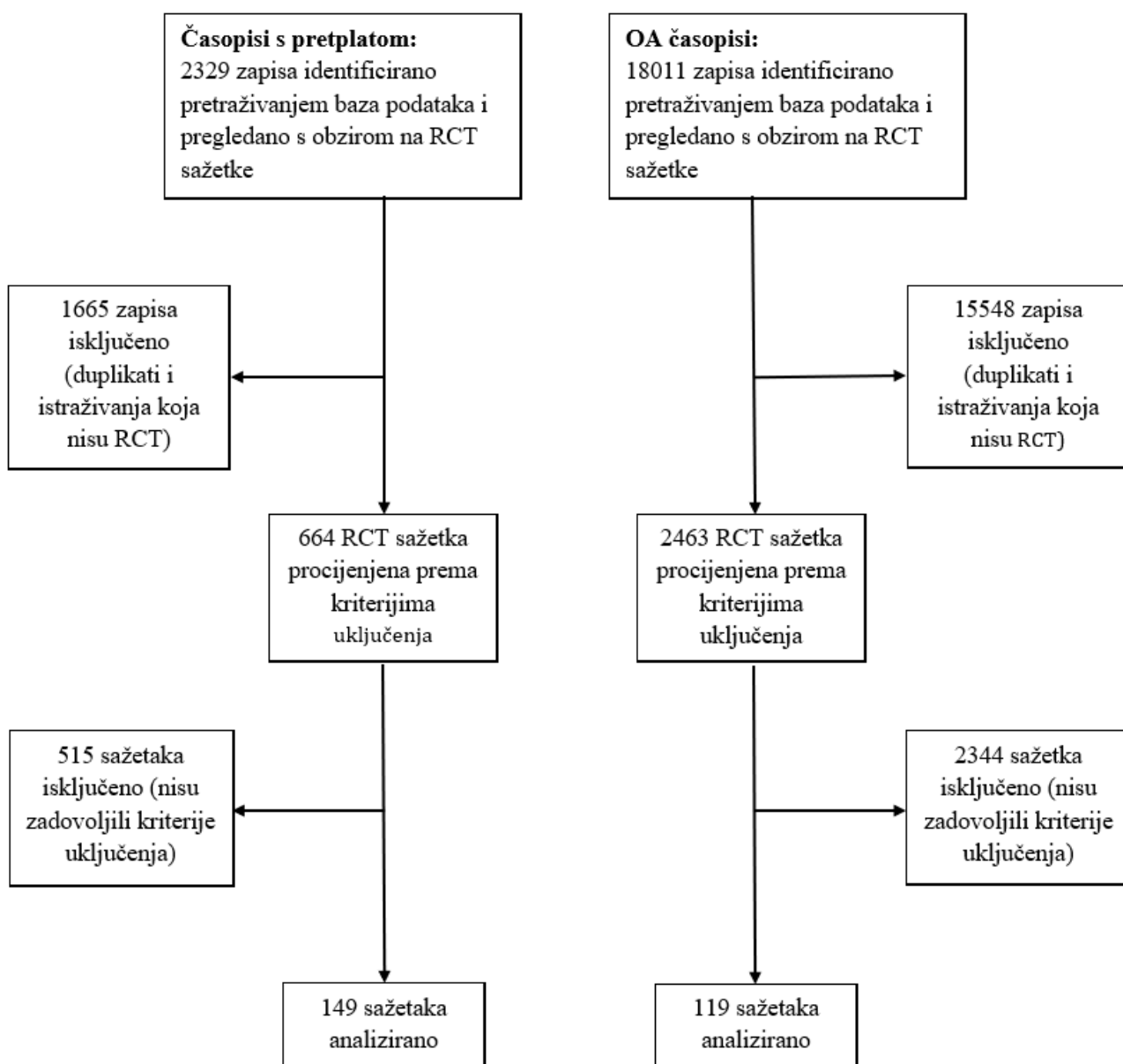
Odobrenje Etičkog povjerenstva nadležne ustanove za provedbu oba istraživanja unutar ovog doktorskog rada nije bilo potrebno, s obzirom da su proučavani javno dostupni podatci već dovršenih kliničkih ispitivanja iz registara kliničkih ispitivanja te odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u časopisima međunarodne vidljivosti. Istraživanja nisu uključivala izravno sudjelovanje ispitanika niti korištenje životinja te se nisu temeljila na analizi neobrađenih podataka drugih istraživanja. Proučavani podatci objavljeni u registrima i znanstvenim člancima već su bili anonimizirani, stoga nije bilo potrebe za uklanjanjem ili izmjenom identifikatora.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Usporedba izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja

Pretraživanjem MEDLINE baze podataka identificirano je ukupno 2329 zapisa iz pretplatničkih časopisa te 18 011 zapisa iz časopisa otvorenoga pristupa koji su potom pregledani radi identifikacije odgovarajućih sažetaka randomiziranih kontroliranih ispitivanja (**Slika 1**).

**Slika 1.** Dijagram odabira sažetaka randomiziranih kontroliranih ispitivanja



Nakon početnog probira isključeno je 1665 zapisa iz pretplatničkih časopisa te 15 548 zapisa iz časopisa otvorenoga pristupa jer su predstavljali duplikate ili dizajnom nisu odgovarali randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Time su 664 sažetka iz pretplatničkih časopisa i 2463 sažetka iz časopisa otvorenoga pristupa uključena u procjenu prema unaprijed definiranima čimbenicima uključenja.

U sljedećem stadiju probira dodatno je, zbog nesukladnosti s čimbenicima uključenja, odbačeno 515 sažetaka iz pretplatničkih časopisa te 2344 sažetka iz časopisa otvorenoga pristupa. Nakon dovršetka postupka probira u konačnu je procjenu uključeno 149 sažetaka iz pretplatničkih časopisa i 119 sažetaka iz časopisa otvorenoga pristupa. Među uključenim sažetcima iz pretplatničkih časopisa, 63 (42%) sažetka objavljena su u NEJM-u, 44 (30%) u The Lancetu, 36 (24%) u JAMA-i te 6 (4%) u časopisu Annals of Internal Medicine. Raspodjela sažetaka objavljenih u časopisima otvorenoga pristupa obuhvaćala je 56 (47%) sažetaka iz časopisa BMC serije te 63 (53%) iz PLoS časopisa.

Potom je proučavana potpunost izvještavanja uključenih sažetaka prema pojedinim stavkama kontrolnog popisa CONSORT-A, pri čemu je uspoređena razina izvještavanja između pretplatničkih časopisa i časopisa otvorenoga pristupa (**Tablica 7**).

U objema skupinama časopisa među najpotpunije prijavljenim stavkama bila je „Novačenje”. U pretplatničkim časopisima potpuno su bile prijavljene i stavke „Sudionici”, „Intervencije”, „Zaključak” i „Registracija ispitivanja”, dok su u časopisima otvorenoga pristupa najviše razine izvještavanja zabilježene za stavke „Cilj ispitivanja”, „Intervencije”, „Ishod”, „Novačenje” i „Zaključak”. S druge strane, najniža razina izvještavanja metodoloških stavki u objema skupinama časopisa zabilježena je za stavku „Randomizacija”.

Razlike između skupina časopisa bile su posebno izražene za pojedine stavke iz domene rezultata istraživanja. Sažetci objavljeni u pretplatničkim časopisima češće su sadržavali podatke o „Broju randomiziranih ispitanika”, „Proučavanim ispitanicima”, „Rezultatima ishoda” i „Štetnim događajima” nego sažetci objavljeni u časopisima otvorenoga pristupa.

Na razini pojedinačnih stavki CONSORT-A kontrolnog popisa, statistički značajno potpunije izvještavanje u pretplatničkim časopisima zabilježeno je za stavke „Sudionici”, „Intervencije”, „Broj randomiziranih ispitanika”, „Proučavani ispitanici”, „Rezultati ishoda”, „Štetni događaji”, „Registracija ispitivanja” i „Financiranje” ( $P < 0,05$  za sve usporedbe). Nasuprot tomu, stavke „Naslov” i „Cilj ispitivanja” bile su statistički značajno češće prijavljene u časopisima otvorenoga pristupa.

Sveukupno, sažetci objavljeni u pretplatničkim časopisima sadržavali su u prosjeku 79% stavki kontrolnog popisa CONSORT-A (95% CI, 77–81%), u usporedbi sa 65% (95% CI, 63–67%) sažetaka objavljenih u časopisima otvorenoga pristupa ( $P < 0,001$ ; hi-kvadrat test). Pritom su sažetci u pretplatničkim časopisima imali medijan od 13 (95% CI, 12–13) prijavljenih stavki, dok su sažetci u časopisima otvorenoga pristupa imali medijan od 11 (95% CI, 10–11) prijavljenih stavki CONSORT-A kontrolnog popisa ( $P < 0,001$ ; Mann–Whitneyjev test).

**Tablica 7.** Usporedba izvještavanja između RCT sažetaka pretplatničkih i časopisa otvorenoga pristupa prema CONSORT-A kontrolnom popisu

CONSORT-A stavka	Pretplatnički časopisi (n=149) Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)	Časopisi otvorenoga pristupa (n=119) Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)	P vrijednost ( $\chi^2$ test)
<b>Naslov</b>	86 (58, 49–66)	95 (80, 72–87)	0,001
<b>Dizajn ispitivanja</b>	141 (95, 89–97)	110 (92, 86–96)	0,465
<b>Metode</b>			
Sudionici	149 (100, 97–100)	113 (95, 89–98)	0,006
Intervencije	149 (100, 97–100)	115 (97, 91–99)	0,024
Cilj ispitivanja	132 (89, 82–93)	115 (97, 91–99)	0,015
Ishod	146 (98, 94–99)	111 (93, 87–97)	0,054
Randomizacija	46 (31, 24–39)	46 (39, 30–48)	0,183
Zasljepljivanje	130 (87, 81–92)	97 (82, 73–88)	0,196
<b>Rezultati</b>			
Broj randomiziranih ispitanika	87 (58, 50–66)	53 (45, 36–54)	0,024
Novačenje	149 (100, 97–100)	117 (98, 93–100)	0,113
Proučavani ispitanici	71 (48, 39–56)	29 (24, 17–33)	0,001
Ishod	64 (43, 35–52)	15 (13, 7–20)	<0,001
Štetni događaji	114 (77, 69–83)	33 (28, 20–37)	<0,001
<b>Zaključak</b>	149 (100, 97–100)	116 (97, 92–99)	0,052
<b>Registracija ispitivanja</b>	149 (100, 97–100)	100 (84, 76–90)	<0,001
<b>Financiranje</b>	112 (75, 68–81)	2 (2, 0–7)	<0,001

Nije utvrđena statistički značajna razlika u potpunosti izvještavanja među proučavanim skupinama časopisa s obzirom na godine objave: 2016. (ukupno n = 145 sažetaka) i 2017. (ukupno n = 123 sažetka). U pretplatničkim časopisima srednja razlika iznosila je –4,1% (95% CI, –8,1% do –0,0%; P = 0,05), dok je u časopisima otvorenoga pristupa iznosila 4,0% (95% CI, –0,3% do 8,3%; P = 0,069).

U nastavku su prikazani rezultati usklađenosti proučavanih RCT sažetaka s CONSORT-A kontrolnim popisom prema pojedinim časopisima (**Tablice 8–13**).

RCT sažetke objavljene u časopisu *New England Journal of Medicine* karakterizirala je visoka usklađenost s većinom metodoloških stavki CONSORT-A kontrolnog popisa. Potpuno su bile prijavljene stavke „Sudionici”, „Intervencije”, „Novačenje”, „Zaključak” i „Registracija ispitivanja”, dok su među najrjeđe prijavljenim stavkama bili „Naslov”, „Randomizacija”, „Broj randomiziranih ispitanika”, „Proučavani ispitanici” i „Rezultati ishoda” (**Tablica 8**).

**Tablica 8.** Usklađenost RCT sažetaka objavljenih u časopisu *New England Journal of Medicine* s CONSORT-A kontrolnim popisom (n = 63)

CONSORT-A stavka	Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)
<b>Naslov</b>	2 (3, 1–12)
<b>Dizajn ispitivanja</b>	56 (89, 78–95)
<b>Metode</b>	
Sudionici	63 (100, 94–100)
Intervencije	63 (100, 94–100)
Cilj ispitivanja	47 (75, 63–84)
Ishod	61 (98, 89–99)
Randomizacija	3 (5, 2–13)
Zasljepljivanje	47 (75, 63–84)
<b>Rezultati</b>	
Broj randomiziranih ispitanika	11 (17, 9–30)
Novačenje	63 (100, 94–100)
Proučavani ispitanici	17 (27, 18–39)
Ishod	15 (24, 15–36)
Štetni događaji	51 (81, 70–89)
<b>Zaključak</b>	63 (100, 94–100)
<b>Registracija ispitivanja</b>	63 (100, 94–100)
<b>Financiranje</b>	62 (98, 90–100)

U časopisu *The Lancet* zabilježena je visoka razina usklađenosti za gotovo sve stavke CONSORT-A kontrolnog popisa, pri čemu je većina metodoloških i administrativnih stavki bila prijavljena u svim ili gotovo svim sažetcima. Među stavkama koje su se odnosile na rezultate istraživanja najnižu učestalost prijavljivanja imali su „Rezultati ishoda” i „Proučavani ispitanici” (**Tablica 9**).

**Tablica 9.** Usklađenost RCT sažetaka objavljenih u časopisu *The Lancet* s CONSORT-A kontrolnim popisom (n = 44)

CONSORT-A stavka	Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)
<b>Naslov</b>	44 (100, 92–100)
<b>Dizajn ispitivanja</b>	44 (100, 92–100)
<b>Metode</b>	
Sudionici	44 (100, 92–100)
Intervencije	44 (100, 92–100)
Cilj ispitivanja	43 (98, 88–100)
Ishod	43 (98, 88–100)
Randomizacija	39 (87, 76–95)
Zasljepljivanje	44 (100, 92–100)
<b>Rezultati</b>	
Broj randomiziranih ispitanika	41 (93, 82–98)
Novačenje	44 (100, 92–100)

Proučavani ispitanici	33 (75, 61–85)
Ishod	26 (59, 44–72)
Štetni događaji	41 (93, 82–98)
<b>Zaključak</b>	44 (100, 92–100)
<b>Registracija ispitivanja</b>	44 (100, 92–100)
<b>Financiranje</b>	44 (100, 92–100)

RCT sažetke objavljene u časopisu *JAMA* također je obilježila visoka razina usklađenosti za većinu metodoloških stavki CONSORT-A kontrolnog popisa. Niže razine izvještavanja zabilježene su za pojedine stavke koje su se odnosile na rezultate istraživanja, dok su „Randomizacija” i „Financiranje” bile među najrjeđe prijavljenim stavkama (**Tablica 10**).

**Tablica 10.** Usklađenost RCT sažetaka objavljenih u časopisu *JAMA* s CONSORT-A kontrolnim popisom (n = 36)

CONSORT-A stavka	Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)
<b>Naslov</b>	34 (94, 80–99)
<b>Dizajn ispitivanja</b>	35 (97, 86–100)
<b>Metode</b>	
Sudionici	36 (100, 90–100)
Intervencije	36 (100, 90–100)
Cilj ispitivanja	36 (100, 90–100)
Ishod	36 (100, 90–100)
Randomizacija	1 (3, 0–14)
Zasljepljivanje	35 (97, 86–100)
<b>Rezultati</b>	
Broj randomiziranih ispitanika	31 (86, 71–94)
Novačenje	36 (100, 90–100)
Proučavani ispitanici	19 (53, 37–68)
Ishod	23 (64, 48–78)
Štetni događaji	18 (50, 34–66)
<b>Zaključak</b>	36 (100, 90–100)
<b>Registracija ispitivanja</b>	36 (100, 90–100)
<b>Financiranje</b>	0 (0, 0–12)

U časopisu *Annals of Internal Medicine* većina stavki CONSORT-A kontrolnog popisa bila je prijavljena u svim analiziranim sažetcima. Niže razine izvještavanja zabilježene su za stavke „Randomizacija”, „Zasljepljivanje”, „Broj randomiziranih ispitanika” i „Proučavani ispitanici”, dok stavka „Rezultati ishoda” nije bila prijavljena ni u jednom sažetku (**Tablica 11**).

**Tablica 11.** Usklađenost RCT sažetaka objavljenih u časopisu *Annals of Internal Medicine* s CONSORT-A kontrolnim popisom (n = 6)

CONSORT-A stavka	Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)
<b>Naslov</b>	6 (100, 61–100)
<b>Dizajn ispitivanja</b>	6 (100, 61–100)
<b>Metode</b>	
Sudionici	6 (100, 61–100)
Intervencije	6 (100, 61–100)
Cilj ispitivanja	6 (100, 61–100)
Ishod	6 (100, 61–100)
Randomizacija	2 (33, 10–70)
Zasljepljivanje	4 (67, 30–90)
<b>Rezultati</b>	
Broj randomiziranih ispitanika	4 (67, 30–90)
Novačenje	6 (100, 61–100)
Proučavani ispitanici	2 (33, 10–70)
Ishod	0 (0, 0–39)
Štetni događaji	5 (83, 44–97)
<b>Zaključak</b>	6 (100, 61–100)
<b>Registracija ispitivanja</b>	6 (100, 61–100)
<b>Financiranje</b>	6 (100, 61–100)

RCT sažetke objavljene u časopisima serije *BioMedCentral* karakterizirala je visoka usklađenost za većinu metodoloških stavki te za stavke „Zaključak” i „Registracija ispitivanja”. S druge strane, među najrjeđe prijavljenim stavkama bile su „Randomizacija”, „Financiranje”, „Rezultati ishoda” i „Proučavani ispitanici”, dok je prijavljivanje štetnih događaja bilo znatno rjeđe od većine ostalih stavki CONSORT-A kontrolnog popisa (**Tablica 12**).

**Tablica 12.** Usklađenost RCT sažetaka objavljenih u časopisima serije *BioMedCentral* s CONSORT-A kontrolnim popisom (n = 56)

CONSORT-A stavka	Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)
<b>Naslov</b>	43 (77, 63–87)
<b>Dizajn ispitivanja</b>	51 (91, 80–97)
<b>Metode</b>	
Sudionici	56 (100, 94–100)
Intervencije	55 (98, 91–100)
Cilj ispitivanja	55 (98, 91–100)
Ishod	55 (98, 91–100)
Randomizacija	2 (4, 1–12)
Zasljepljivanje	45 (80, 68–87)
<b>Rezultati</b>	
Broj randomiziranih ispitanika	28 (50, 37–63)

Novačenje	55 (98, 91–100)
Proučavani ispitanici	11 (20, 11–32)
Ishod	8 (14, 7–26)
Štetni događaji	19 (34, 23–47)
<b>Zaključak</b>	56 (100, 94–100)
<b>Registracija ispitivanja</b>	56 (100, 94–100)
<b>Financiranje</b>	1 (2, 0–9)

U *PLoS* časopisima nije zabilježena potpuna usklađenost ni za jednu proučavanu stavku CONSORT-A kontrolnog popisa. Unatoč tome, većina metodoloških stavki bila je prijavljena u velikom udjelu sažetaka. Kao i u časopisima serije *BioMedCentral*, među najrjeđe prijavljenim stavkama bile su „Randomizacija”, „Financiranje”, „Rezultati ishoda” i „Proučavani ispitanici”, dok je stavka „Registracija ispitivanja” bila prijavljena u približno dvije trećine sažetaka (**Tablica 13**).

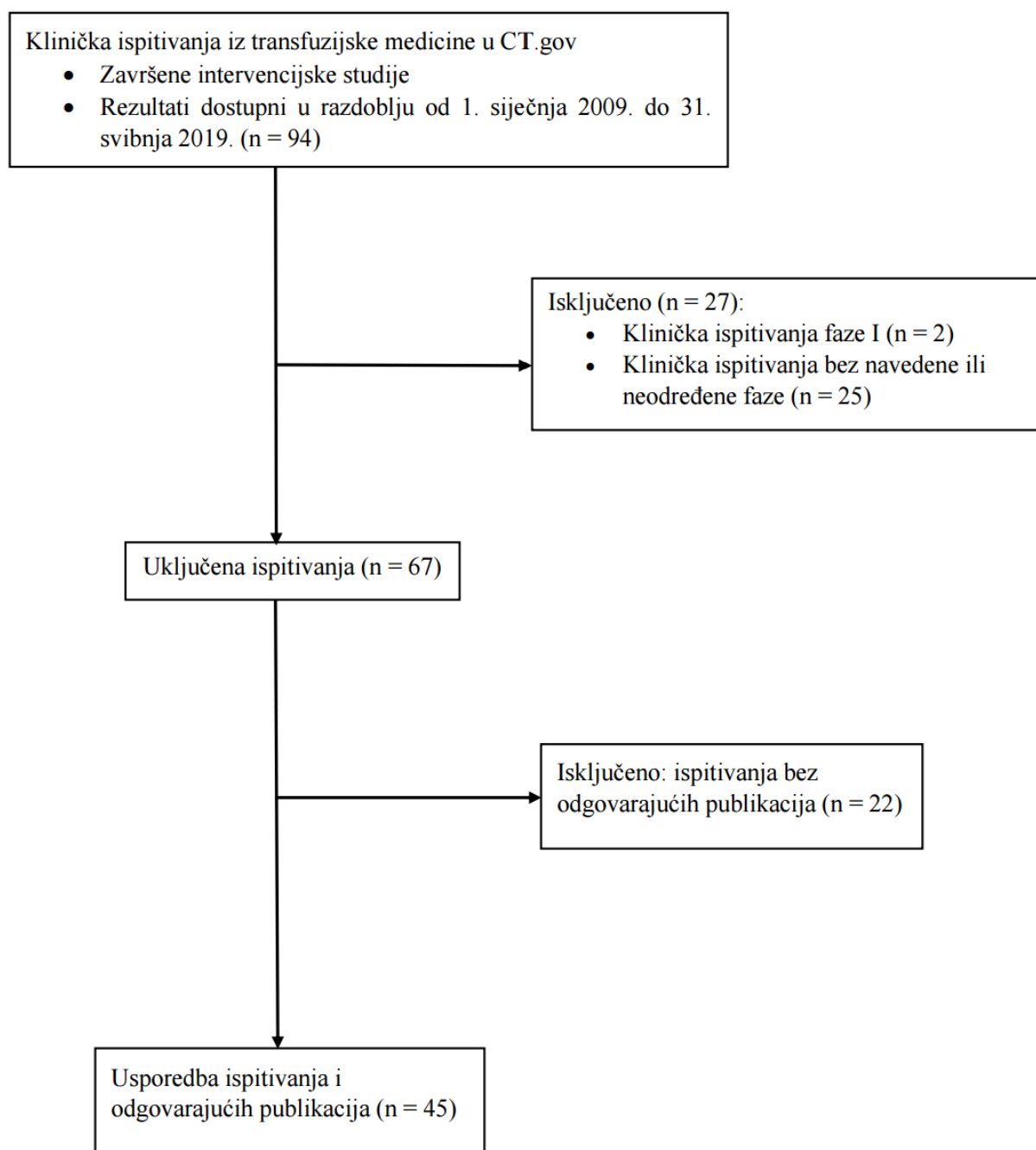
**Tablica 13.** Usklađenost RCT sažetaka objavljenih u *PLoS* časopisima s CONSORT-A kontrolnim popisom (n = 63)

CONSORT-A stavka	Broj prijavljenih stavki (postotak, 95% CI)
<b>Naslov</b>	52 (83, 71–90)
<b>Dizajn ispitivanja</b>	59 (94, 85–96)
<b>Metode</b>	
Sudionici	57 (90, 81–96)
Intervencije	60 (95, 87–98)
Cilj ispitivanja	60 (95, 87–98)
Ishod	56 (89, 79–95)
Randomizacija	2 (3, 1–11)
Zasljepljivanje	53 (84, 73–91)
<b>Rezultati</b>	
Broj randomiziranih ispitanika	25 (40, 29–52)
Novačenje	62 (98, 92–100)
Proučavani ispitanici	18 (29, 19–41)
Ishod	7 (11, 5–21)
Štetni događaji	16 (25, 16–37)
<b>Zaključak</b>	60 (95, 87–98)
<b>Registracija ispitivanja</b>	44 (70, 58–80)
<b>Financiranje</b>	1 (2, 0–8)

## 4.2. Potpunost podataka kliničkih ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* i odgovarajućih publikacija

Od ukupno 94 klinička ispitivanja iz područja transfuzijske medicine koja su zadovoljila unaprijed definirane čimbenike uključenja, odbačena su ona s neodgovarajućim stadijima istraživanja, nakon čega je preostalo 67 ispitivanja (**Slika 2**). Odgovarajuće znanstvene publikacije pronađene su za 45 (67%) ispitivanja, koja su potom uključena u usporedne analize.

**Slika 2.** Dijagram odabira kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru



Opće značajke kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine registriranih u CT.gov prikazane su u **Tablici 14**. Većina ispitivanja bila je stadija 2 (42%) ili 3 (30%), bez zasljepljivanja (51%), s usporednim dizajnom (61%) te randomizirana (69%). Najčešći primarni pokrovitelji bili su sveučilišta (43%) i farmaceutska industrija (40%). Intervencije su se najčešće odnosile na lijekove (58%), dok su ostale kombinacije intervencija bile rjeđe zastupljene. Primarna svrha većine ispitivanja bila je liječenje (84%), dok su prevencija (10%) i ostale svrhe bile znatno rjeđe zastupljene.

**Tablica 14.** Osnovne značajke kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru

Osnovne značajke	Broj ispitivanja (%) <sup>a</sup>
<b>Stadij ispitivanja:</b>	
1/2	5 (7)
2	28 (42)
2/3	4 (6)
3	20 (30)
4	10 (15)
<b>Zasljepljivanje<sup>b</sup>:</b>	
Bez zasljepljivanja (otvoreno ispitivanje)	34 (51)
Jednostruko slijepo	9 (13)
Dvostruko slijepo	7 (10)
Trostruko slijepo	7 (10)
Četverostruko slijepo	10 (15)
<b>Intervencijski model:</b>	
Usporedni	41 (61)
S jednom skupinom	22 (33)
Križni	4 (6)
<b>Primarni pokrovitelj<sup>c</sup>:</b>	
Nacionalni zdravstveni instituti (NIH)	2 (3)
Farmaceutska industrija	27 (40)
Neprofitna organizacija	9 (13)
Sveučilište	29 (43)
<b>Vrsta intervencije:</b>	
Lijek	39 (58)
Lijek i postupak	5 (7)
Lijek i biološki proizvod	1 (1)
Lijek i zračenje	1 (1)
Lijek i drugi ispitivani proizvodi	3 (4)
Postupak	5 (7)
Postupak i biološki proizvod	1 (1)
Biološki proizvod	9 (13)
Biološki proizvod i drugi ispitivani proizvodi	1 (1)

Biološki proizvod i medicinski uređaj	1 (1)
Ostali ispitivani proizvodi	1 (1)
<b>Raspodjela<sup>d</sup>:</b>	
Nerandomizirana	10 (15)
Randomizirana	46 (69)
Nije primjenjiva	11 (16)
<b>Primarna svrha:</b>	
Liječenje	56 (84)
Prevenција	7 (10)
Potporna skrb	1 (1)
Temeljna znanost	1 (1)
Ostalo	1 (1)
Nije navedena	1 (1)

<sup>a</sup> Postotci su izračunati koristeći ukupan broj uključenih ispitivanja kao nazivnik ( $n = 67$ ) i zbog zaokruživanja ne moraju ukupno iznositi 100%.

<sup>b</sup> Kategorije su definirane prema CT.gov i unesene u registar od strane autora. Nije provedena provjera definicija tipova zasljepljivanja.

<sup>c</sup> Kategorizacija se temeljila na podacima iz registra CT.gov.

<sup>d</sup> Kategorija „nije primjenjiva” odnosila se na istraživanja u kojima randomizacija ili model raspodjele nije bio primjenjiv.

Ispitivanja su dodatno razvrstana u unaprijed definirane tematske skupine kako bi se pružio uvid u istraživačke prioritete u području transfuzijske medicine (**Tablica 15**). Raspodjela ispitivanja bila je neujednačena, uz nekoliko dominantnih skupina. Najzastupljenije su bile intervencije povezane s upravljanjem krvlju bolesnika (36%), kelacijom i preopterećenjem željezom (22%) te primjenom krvnih pripravaka (19%). Intervencije povezane s hemostazom i koagulacijom činile su 15% ispitivanja, dok su istraživanja iz područja imunohematologije (4%) i transplantacije (3%) bila najmanje zastupljena. Ukupna raspodjela pokazuje da su istraživanja u području transfuzijske medicine bila prvenstveno usmjerena na intervencije povezane s optimizacijom primjene krvi i smanjenjem potrebe za transfuzijom, dok su druga područja bila znatno rjeđe zastupljena.

**Tablica 15.** Raspodjela kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru

Skupine kliničkih ispitivanja <sup>a</sup>	Broj ispitivanja (%) <sup>b</sup>
Krvni pripravci	13 (19)
Hemostaza i koagulacija	10 (15)
Imunohematologija	3 (4)
Upravljanje krvlju bolesnika (PBM) <sup>c</sup>	24 (36)
Kelacija i preopterećenje željezom	15 (22)
Transplantacija	2 (3)

<sup>a</sup> Ispitivanja su dodijeljena jednoj glavnoj kategoriji na temelju dominantne intervencije navedene u registru CT.gov, čak i ako su obuhvaćala više transfuzijskih komponenti.

<sup>b</sup> Postotci su izračunati koristeći ukupan broj uključenih ispitivanja kao nazivnik ( $n = 67$ ) i zbog zaokruživanja ne moraju ukupno iznositi 100%.

<sup>c</sup> Kategorija Upravljanje krvlju bolesnika (Patient Blood Management, PBM) uključuje farmakološka i nefarmakološka djelovanja usmjerena na smanjenje izloženosti transfuziji te obuhvaća transfuzijske pragove, sredstva za stimulaciju eritropoeze, imunomodulatorne lijekove i različite postupke resuscitacije.

Medijani vremenskih intervala između ključnih stadija registracije, provedbe i objave rezultata uključenih kliničkih ispitivanja ukazuju na to da su ispitivanja u pravilu bila pravodobno registrirana, odnosno u trenutku započinjanja (**Tablica 16**), pri čemu je medijan razlike između datuma početne registracije u CT.gov registru i datuma početka ispitivanja iznosio 0,00 mjeseci (95% CI 0,00–0,00). Ukupno trajanje ispitivanja, definirano kao razdoblje od uključivanja prvog sudionika do prikupljanja posljednje točke podataka za sve mjere ishoda posljednjeg sudionika, imalo je medijan od 38,00 mjeseci (95% CI 33,00–49,71).

Nakon završetka prikupljanja podataka rezultati su u registru CT.gov najčešće objavljeni s vremenskim odmakom, pri čemu je medijan intervala između datuma ispunjenja mjere primarnog ishoda i objave rezultata u registru iznosio 19,77 mjeseci (95% CI 15,55–25,87). S druge strane, medijan intervala između završetka ispitivanja i objave odgovarajuće publikacije iznosio je 12,43 mjeseci (95% CI 8,97–21,18).

Usporedba vremena objave rezultata u registru i publikacije pokazala je da su publikacije najčešće prethodile objavi rezultata u CT.gov registru. Medijan razlike između datuma objave rezultata u registru i datuma publikacije iznosio je -3,77 mjeseci (95% CI -16,52 – 3,50), što upućuje na to da su publikacije u prosjeku objavljivane približno četiri mjeseca prije unosa rezultata u registar.

**Tablica 16.** Vrijeme (u mjesecima) proteklo između različitih vremenskih točaka za uključena klinička ispitivanja registrirana u CT.gov registru

Različite vremenske točke uključenih kliničkih ispitivanja	Medijan u mjesecima (95% CI)
Datum početne registracije u CT.gov - Datum početka ispitivanja <sup>a</sup>	0,00 (0,00 – 0,00)
Datum početka ispitivanja <sup>a</sup> - Datum završetka ispitivanja <sup>b</sup>	38,00 (33,00 – 49,71)
Datum ispunjenja mjere primarnog ishoda - Datum objavljanja rezultata u CT.gov <sup>a</sup>	19,77 (15,55 – 25,87)
Datum završetka ispitivanja <sup>b</sup> - Datum publiciranja <sup>c</sup>	12,43 (8,97 – 21,18)
Datum objavljanja rezultata u CT.gov - Datum publiciranja <sup>c</sup>	-3,77 (-16,52 – 3,50)

<sup>a</sup> Datum uključivanja prvog sudionika u kliničko ispitivanje ( $n = 67$ ).

<sup>b</sup> Datum prikupljanja posljednje točke podataka za sve mjere ishoda posljednjeg sudionika (n = 67).

<sup>c</sup> Izračunato za ispitivanja s objavljenim rezultatima i odgovarajućom publikacijom (n = 45).

Manjkavost podataka prema WHO TRDS registracijskom skupu proučavana je u tri vremenske točke: pri inicijalnom i konačnom unosu registracijskog zapisa (n = 67), te u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima (n = 45) (**Tablica 17**).

Osam od proučavanih 15 stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka nedostajalo je pri inicijalnom unosu u CT.gov registar, dvije pri konačnom ažuriranju registracije te šest u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u recenziranim časopisima, dok „Izjava o dijeljenju individualnih podataka”, primjenjiva na 8 publikacija, nije bila navedena u 2 (25%) slučaja.

Pri inicijalnom unosu u CT.gov registar najčešće su nedostajali „Datum završetka ispitivanja” u 22 (33%) ispitivanja, „Sekundarni ishodi” u 17 (25%) ispitivanja, „Primarni ishodi” u 10 (15%) ispitivanja, „Zemlje novačenja” u 9 (13%) ispitivanja te „Datum prvog uključenja” u 9 (13%) ispitivanja, pri čemu je djelomično naveden datum zabilježen u 4 ispitivanja.

U posljednjoj inačici registracije ukupni broj nepotpunih stavki bio je manji. Najčešće su nedostajali „Sekundarni ishodi” u 12 (18%) ispitivanja, dok stavka „Zemlje novačenja” nije bila navedena u 3 (4%) ispitivanja.

Nasuprot tomu, u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima najčešće su nedostajali „Datum završetka ispitivanja” u 29 (64%) publikacija i „Datum prvog uključenja” u 25 (56%) publikacija, pri čemu je djelomično naveden datum zabilježen u 3, odnosno 2 publikacije. Nadalje, nedostajali su i „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja” u 6 (13%) publikacija, „Primarni pokrovitelj” u 4 (9%) publikacija te „Zemlje novačenja” u 4 (9%) publikacija. „Vrsta ispitivanja” nedostajala je u 18 (40%) publikacija, a nepotpunost se odnosila na izostanak podataka o stadiju ispitivanja. Stavka „Javni naslov” nije proučavana u odgovarajućim znanstvenim člancima s obzirom na to da se rutinski ne navodi prilikom njihove objave.

**Tablica 17.** Stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka koje nedostaju pri početnom i konačnom zapisu u CT.gov registru te odgovarajućim znanstvenim člancima

WHO TRDS stavke koje nedostaju	Početan unos n (%) (n = 67)	Konačan zapis n (%) (n = 67)	Znanstveni članci n (%) (n = 45)
Identifikacijski broj ispitivanja	0 (0)	0 (0)	6 (13)
Primarni pokrovitelj	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Javni naslov <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)	–
Znanstveni naslov	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Zemlje novačenja	9 (13)	3 (4)	4 (9)

Proučavano zdravstveno stanje	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Intervencija	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Čimbenici uključenja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Čimbenici isključenja	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Vrsta ispitivanja <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	18 (40)
Datum prvog uključenja	9 (13) <sup>c</sup>	0 (0)	25 (56) <sup>d</sup>
Veličina uzorka	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Primarni ishod(i)	10 (15)	0 (0)	0 (0)
Sekundarni ishod(i)	17 (25)	12 (18)	0 (0)
Datum završetka	22 (33) <sup>e</sup>	0 (0)	29 (64) <sup>f</sup>
Izjava o dijeljenju IPD-a <sup>g</sup>	–	–	2 (25)

<sup>a</sup> Stavka „Javni naslov“ nije proučavana u odgovarajućim znanstvenim člancima s obzirom da se rutinski izostavlja prilikom njihove objave.

<sup>b</sup> Nesukladnosti su odražavale izostavljanje informacija o fazi ispitivanja.

<sup>c</sup> Djelomično prijavljen datum uočen je u 4 ispitivanja.

<sup>d</sup> Djelomično prijavljen datum uočen je u 3 ispitivanja.

<sup>e</sup> Djelomično prijavljen datum uočen je u 1 ispitivanju.

<sup>f</sup> Djelomično prijavljen datum uočen je u 2 ispitivanja.

<sup>g</sup> Izjava o dijeljenju IPD-a odnosi se na izjavu o namjeri dijeljenja deidentificiranih individualnih podataka ispitanika iz kliničkih ispitivanja. Prema WHO TRDS-u, ova je stavka postala obvezna za znanstvene članke objavljene nakon 1. srpnja 2018., stoga je bila primjenjiva na 8 publikacija u ovom istraživanju. Nije bila primjenjiva na registracijske zapise, budući da su sva klinička ispitivanja započela prije 6. studenoga 2017., kada je uvedena obveza ispunjenja ove stavke unutar registra.

Pri početnom unosu, među kliničkim ispitivanjima s potpunim WHO TRDS izvještavanjem u CT.gov registru (n = 22), njih 5 (23%) je novčano podržala farmaceutska industrija, a 14 (64%) ih je bilo prospektivno registrirano. U konačnom registracijskom zapisu, od ukupno 52 klinička ispitivanja s potpunim podacima, 25 (48%) je sponzorirala farmaceutska industrija, dok ih je 28 (54%) bilo prospektivno registrirano (**Tablica 18**).

**Tablica 18.** Izvor novčane potpore i vrijeme registracije među kliničkim ispitivanjima s potpunim WHO TRDS izvještavanjem u CT.gov registru

Registracijski unos	Ispitivanja s potpunim WHO TRDS stavkama <sup>a</sup> , n	Industrijski podržana, n (%)	Prospektivno registrirana, n (%)
Početan	22	5 (23)	14 (64)
Konačan	52	25 (48)	28 (54)

Kada se promatraju promjene u izvještavanju stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka između inicijalnog unosa i konačnog ažuriranja registracije u CT.gov registru, najveći broj promjena zabilježen je u stavkama „Sekundarni ishodi” (89%), „Datum završetka” (89%), „Veličina uzorka” (87%) i „Primarni ishodi” (86%) (**Tablica 19**). Visok udio promjena zabilježen je i u stavci „Intervencija” (67%).

Promjene su također zabilježene u stavkama „Čimbenici uključenja” (40%), „Datum prvog uključenja” (34%), „Čimbenici isključenja” (29%), „Javni naslov” (28%), „Zemlje novačenja” (25%), „Znanstveni naslov” (22%) i „Proučavano zdravstveno stanje ili problem” (22%). Najmanji broj promjena zabilježen je u stavci „Primarni pokrovitelj” (16%), dok promjene nisu zabilježene u stavci „Vrsta ispitivanja”.

**Tablica 19.** Izmijenjene stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka pri početnom i konačnom CT.gov registracijskom zapisu

Izmijenjene WHO TRDS stavke	Usporedba početnog i konačnog registracijskog zapisa n (%) <sup>a</sup>
Primarni pokrovitelj	11/67 (16)
Javni naslov	19/67 (28)
Znanstveni naslov	14/63 (22)
Zemlje novačenja	14/57 (25)
Proučavano zdravstveno stanje	15/67 (22)
Intervencija	45/67 (67)
Čimbenici uključenja	27/67 (40)
Čimbenici isključenja	19/65 (29)
Vrsta ispitivanja	0 (0)
Datum prvog uključenja	20/58 (34)
Veličina uzorka	55/63 (87)
Primarni ishod(i)	49/57 (86)
Sekundarni ishod(i)	41/46 (89)
Datum završetka	40/45 (89)
Izjava o dijeljenju IPD-a	–

<sup>a</sup> Nazivnici su se razlikovali među proučavanim WHO TRDS stavkama s obzirom da su promjene procjenjivane samo za ispitivanja u kojima je odgovarajuća stavka bila prijavljena pri početnom i konačnom registracijskom zapisu. Izjava o dijeljenju IPD-a nije proučavana jer je ta stavka uvedena nakon početka uključenih ispitivanja.

Nedosljednosti u izvještavanju prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka između konačnog registracijskog zapisa i odgovarajućih znanstvenih članaka objavljenih u međunarodnim časopisima, zabilježene su u većem broju proučavanih stavki (**Tablica 20**). Najčešće su zabilježene

u stavkama „Čimbenici isključenja” (78%), „Čimbenici uključenja” (69%) i „Sekundarni ishod(i)” (67%). Nadalje, nedosljednosti su uočene u polovici ispitivanja za stavke „Datum prvog uključenja” i „Datum završetka”, dok su u stavci „Vrsta ispitivanja” zabilježene u 49% ispitivanja. Nedosljednost stavke „Primarni pokrovitelj” zabilježena je u 44% ispitivanja, a stavke „Veličina uzorka” u 38% ispitivanja. Manji udio promjena zabilježen je u stavkama „Primarni ishod(i)” (18%) i „Zemlje novačenja” (15%), dok su promjene rijetko zabilježene u stavkama „Proučavano zdravstveno stanje” i „Intervencija” (2%). U stavci „NCT broj” promjene nisu zabilježene. Nepodudarnosti u stavci „Vrsta ispitivanja” najčešće su se odnosile na izostanak podataka o stadiju ispitivanja u publikaciji. U stavkama „Primarni ishod(i)” i „Sekundarni ishod(i)” nedosljednosti su uključivale novouvedene ili izostavljene ishode te promjene njihove klasifikacije između primarnih i sekundarnih ishoda.

**Tablica 20.** Izmijenjene stavke WHO TRDS registracijskog skupa podataka u konačnom CT.gov registracijskom zapisu i odgovarajućem znanstvenom članku

Izmijenjene WHO TRDS stavke	Usporedba konačnog registracijskog zapisa i odgovarajućeg znanstvenog članka n (%) <sup>a</sup>
NCT broj	0/39 (0)
Primarni pokrovitelj <sup>b</sup>	18/41 (44)
Zemlje novačenja	6/41 (15)
Proučavano zdravstveno stanje	1/45 (2)
Intervencija	1/45 (2)
Čimbenici uključenja	31/45 (69)
Čimbenici isključenja	35/45 (78)
Vrsta ispitivanja <sup>c</sup>	22/45 (49)
Datum prvog uključenja <sup>d</sup>	10/20 (50)
Veličina uzorka	17/45 (38)
Primarni ishod(i) <sup>e</sup>	8/44 (18)
Sekundarni ishod(i) <sup>f</sup>	30/45 (67)
Datum završetka <sup>g</sup>	8/16 (50)

<sup>a</sup> Nazivnici su se razlikovali među proučavanim WHO TRDS stavkama jer su nepodudarnosti procjenjivane samo za ispitivanja u kojima je odgovarajuća stavka bila dostupna za usporedbu između registracijskog zapisa i publikacije.

<sup>b</sup> U 6/18 nepodudarnih slučajeva prijavljen je izvorni sponzor umjesto sponzora navedenog u završnom unosu registra.

<sup>c</sup> Nepodudarnosti su uključivale nedostatak informacija o fazi ispitivanja u publikaciji (18/45), promjene u dizajnu ispitivanja (3/45) te druge promjene, poput dodavanja dizajna neinferiornosti u publikaciji (1/45). U jednoj publikaciji identificirane su dvije različite promjene koje su kodirane zasebno.

<sup>d</sup> Nepodudarnosti su uključivale kasnije datume navedene u publikaciji (6/20) i ranije datume navedene u publikaciji (4/20).

<sup>e</sup> Nepodudarnosti su uključivale novouvedene ishode (1/44), izostavljanje registriranih ishoda (2/44), zamjenu primarnih i sekundarnih ishoda (4/44) te razlike u vremenskim okvirima ishoda (1/44).

<sup>f</sup> Nepodudarnosti su uključivale novouvedene ishode (15/45), izostavljanje registriranih ishoda (13/45), novouvedene ishode prijavljene kao sekundarne (1/45) te kombinacije novouvedenih i izostavljenih ishoda (1/45).

<sup>g</sup> Nepodudarnosti su uključivale kasnije datume navedene u publikaciji (3/16) i ranije datume navedene u publikaciji (5/16).

Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine prikazano je u **Tablici 21**. Među 45 ispitivanja s dostupnim podacima o štetnim događajima, SAE su bili prijavljeni u 31 (69%) ispitivanju u CT.gov registru i u 26 (58%) odgovarajućih znanstvenih članaka, dok su OAE bili prijavljeni u 32 (71%) ispitivanja u CT.gov registru i u 29 (64%) publikacija. Nadalje, SAE i OAE nisu bili zasebno prikazani ili jasno prijavljeni u 1 (2%) registracijskom zapisu te u 9 (20%) publikacija. Smrtni ishodi bili su prijavljeni u 20 (44%) ispitivanja u CT.gov registru i u 27 (60%) odgovarajućih znanstvenih članaka. Time je vidljivo da je izvještavanje o štetnim događajima bilo češće u registracijskim zapisima nego u publikacijama za SAE i OAE, dok su smrtni ishodi češće bili navedeni u odgovarajućim znanstvenim člancima.

Razlike su zabilježene i u načinu prikaza pojedinih kategorija štetnih događaja između uspoređivanih izvora. Unutar registra, smrtni ishodi bili su prijavljeni u različitim dijelovima registracijskog zapisa, uključujući polje ACM u 8 (40%) ispitivanja, rezultate ishoda ili tijekom ispitanika u 8 (40%) ispitivanja te modul za štetne događaje u 4 (20%) ispitivanja.

Podskup ispitivanja izričito je prijavio izostanak štetnih događaja. Izostanak SAE prijavljen je u 12 (27%) ispitivanja u CT.gov registru i u 4 (9%) odgovarajućih publikacija, dok je izostanak OAE prijavljen u 11 (24%) ispitivanja u registru i u 5 (11%) publikacija. Izostanak smrtnih ishoda prijavljen je u 6 (13%) registracijskih zapisa i u 3 (7%) znanstvena članka, dok u 19 (42%) registracijskih zapisa i 15 (33%) publikacija smrtni ishodi nisu bili prijavljeni.

Broj ispitanika sa štetnim događajima po ispitivanju znatno je varirao. Za SAE medijan broja zahvaćenih ispitanika po ispitivanju iznosio je 17 u CT.gov registru i 16 u publikacijama, uz raspon od 0–365 odnosno 0–1025 ispitanika. Za OAE medijan broja zahvaćenih ispitanika po ispitivanju iznosio je 33 u registru i 40 u publikacijama, uz raspon do 607 ispitanika po ispitivanju u oba izvora.

**Tablica 21.** Izvještavanje o štetnim događajima (AE) u kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine u CT.gov registru i odgovarajućim znanstvenim člancima

Izvještavanje o štetnim događajima	CT.gov registar n (%)	Znanstveni članci n (%)
<b>Prijavljeni štetni događaji (n = 45)<sup>a</sup></b>		
SAE	31 (69)	26 (58)
OAE	32 (71)	29 (64)
SAE i OAE bez jasne klasifikacije	1 (2) <sup>b</sup>	9 (20) <sup>c</sup>
Smrtni ishodi	20 (44)	27 (60)
<b>Način prijave smrtnih ishoda u CT.gov registru (n = 20)</b>		
ACM odjeljak	8 (40)	–
Rezultati ishoda ili tijek ispitanika	8 (40)	–
Modul za štetne događaje	4 (20)	–
<b>Prijavljen izostanak štetnih događaja (n = 45)</b>		
SAE	12 (27)	4 (9)
OAE	11 (24)	5 (11)
Smrtni ishodi	6 (13)	3 (7)
Smrtni ishodi nisu prijavljeni	19 (42)	15 (33)
<b>Broj ispitanika sa štetnim događajima po ispitivanju (medijan, IQR/raspon)<sup>d, e</sup></b>		
SAE	17, 0–72 / 0–365	16, 3–66 / 0–1025
OAE	33, 0–130 / 0–607	40, 0–168 / 0–607

<sup>a</sup> Unutar svakog izvora (CT.gov registar i publikacije) postotci za SAE, OAE i smrtne ishode izračunati su u odnosu na ukupan broj ispitivanja (n = 45). Kategorije nisu međusobno isključive. Obrasci izvještavanja između izvora (primjerice događaji prijavljeni samo u jednom izvoru) nisu prikazani kao zasebne kategorije, već su uključeni u ukupne skupine izvještavanja.

<sup>b</sup> NCT00529152 – štetni događaji bili su prijavljeni samo unutar ishoda bez zasebne klasifikacije SAE i OAE.

<sup>c</sup> Publikacije u kojima SAE i OAE nisu bili zasebno razlikovani: NCT00529152, NCT00838331, NCT01178281, NCT01227005, NCT01370406, NCT01545232, NCT01611935, NCT01651806 i NCT01736683.

<sup>d</sup> ACM nije bila dosljedno prikazana kao izravno usporediva učestalost između ispitivanja; stoga su procijenjeni samo obrasci izvještavanja na razini izvora.

<sup>e</sup> NCT00529152 isključeno je iz izračuna medijana za SAE jer su štetni događaji bili prijavljeni samo unutar ishoda.

Nepodudarnosti u izvještavanju o SAE prikazane su u **Tablici 22**. U 21 (47%) od 45 ispitivanja utvrđene su nepodudarnosti u broju ispitanika sa SAE, dok ih je 13 (29%) bilo podudarno. U preostalih 11 (24%) procjena nije bila moguća zbog zbirnog i nerazlučivog prikaza štetnih događaja ili zbog izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u odgovarajućim znanstvenim člancima.

Među 21 ispitivanjem s utvrđenim nepodudarnostima u broju ispitanika sa SAE, u 12 je (57%) veći broj ispitanika bio prijavljen u CT.gov registru, dok je u njih 9 (43%) veći broj ispitanika bio prijavljen u publikacijama. Nepodudarnosti u broju prijavljenih SAE između izvora zabilježene su u 24 (53%) ispitivanja, a 11 (24%) ih je bilo podudarno. U preostalih 10 (22%) usporedba nije bila moguća. Od 24 ispitivanja s utvrđenim nepodudarnostima, u 19 je (79%) veći broj SAE bio prijavljen u registru, a u njih 5 (21%) u odgovarajućim znanstvenim člancima. Nepodudarnosti u opisu SAE uočene su u 21 (47%) ispitivanju, dok je u njih 8 (18%) izvještavanje bilo dosljedno. U preostalih 16 (35%) usporedba nije bila moguća zbog nedostatnog, zbirnog ili nerazlučivog prikaza štetnih događaja.

Izostavljanje jednog ili više SAE registriranih u CT.gov registru iz odgovarajućih publikacija zabilježeno je u 14 (31%) ispitivanja, dok u 22 (49%) takva izostavljanja nisu uočena. Za preostalih 9 (20%) ispitivanja nije bilo moguće procijeniti postojanje izostavljanja.

**Tablica 22.** Nepodudarnosti u izvještavanju o ozbiljnim štetnim događajima (SAE) u kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine između CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka

<b>Nepodudarnosti u SAE izvještavanju</b>	<b>Broj ispitivanja (%)</b>
<b>Nepodudarnosti u broju ispitanika sa SAE</b>	
<b>(n = 45)</b>	
Da	21 (47)
Ne	13 (29)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>a</sup>	11 (24)
<b>Ispitivanja s nepodudarnostima</b>	
<b>(n = 21)</b>	
Veći broj prijavljen u registru	12 (57)
Veći broj prijavljen u publikaciji	9 (43)
<b>Nepodudarnosti u broju SAE među izvorima</b>	
<b>(n = 45)</b>	
Da	24 (53)
Ne	11 (24)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>b</sup>	10 (22)
<b>Ispitivanja s nepodudarnostima</b>	
<b>(n = 24)</b>	
Veći broj prijavljen u registru	19 (79)

Veći broj prijavljen u publikaciji	5 (21)
<b>Nepodudarnosti u opisu SAE (n = 45)</b>	
Da	21 (47)
Ne	8 (18)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>c</sup>	16 (35)
<b>Izostavljanje jednog ili više registriranih SAE iz odgovarajućih publikacija (n = 45)</b>	
Da	14 (31)
Ne	22 (49)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>d</sup>	9 (20)

<sup>a</sup> Nije moguće procijeniti zbog zbirnog i nerazlučivog prikaza štetnih događaja (n = 6) ili izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u publikacijama (n = 5).

<sup>b</sup> Nije moguće procijeniti zbog neinterpretabilnih vrijednosti (n = 5) ili izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u publikacijama (n = 5).

<sup>c</sup> Nije moguće procijeniti zbog zajedničkog prikaza SAE i OAE (n = 5) ili izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u publikacijama (n = 11).

<sup>d</sup> Nije moguće procijeniti zbog zajedničkog prikaza SAE i OAE (n = 1) ili izostanka izvještavanja (nije primjenjivo) (n = 8).

Nepodudarnosti u izvještavanju o OAE bile su česte (**Tablica 23**). U 13 (29%) od 45 ispitivanja utvrđene su nepodudarnosti u broju ispitanika s OAE, dok ih je 9 (20%) bilo podudarno. U preostalih 23 (51%) usporedba nije bila moguća zbog izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u odgovarajućim znanstvenim člancima ili zbog zbirnog i nerazlučivog prikaza štetnih događaja.

Od 13 ispitivanja s utvrđenim nepodudarnostima u broju ispitanika s OAE, u 4 (31%) veći broj ispitanika bio je prijavljen u CT.gov registru, dok je u njih 9 (69%) veći broj bio prijavljen u publikacijama.

Nepodudarnosti u broju prijavljenih OAE između izvora zabilježene su u 14 (31%) ispitivanja, dok ih je 9 (20%) bilo podudarno. U preostalih 22 (49%) usporedba nije bila moguća. Od 14 ispitivanja s utvrđenim nepodudarnostima, u 8 (57%) veći broj OAE bio je prijavljen u registru, dok je u njih 6 (43%) veći broj bio prijavljen u publikacijama.

Razlike u opisu OAE uočene su u 14 (31%) ispitivanja, dok je u njih 7 (16%) izvještavanje bilo dosljedno. U preostalih 24 (53%) usporedba nije bila moguća zbog nedostatnog, zbirnog ili nerazlučivog prikaza štetnih događaja. Izostavljanje jednog ili više OAE registriranih u CT.gov registru iz odgovarajućih publikacija zabilježeno je u 18 (40%) ispitivanja, dok u 15 (33%) takva izostavljanja nisu uočena. U preostalih 12 (27%) procjena nije bila moguća.

Prema obilježjima izvještavanja, OAE su najčešće bili prikazani kao štetni događaji s broječanim vrijednostima u 30 (67%) ispitivanja. Izvještavanje bez brojećanih vrijednosti zabilježeno je u 10 (22%) ispitivanja, isključivo kao TEAE u 4 (9%), a isključivo kao ADR u 1 (2%) ispitivanju. Prag izvještavanja rijetko je bio podudaran između izvora, pri čemu u 40 (89%) publikacija nije bio naveden. Među ispitivanjima s izostavljenim registriranim OAE (n = 18), izvještavanje uz primjenu praga učestalosti bilo je prisutno u 4 (22%) ispitivanja, a izvještavanje isključivo kao TEAE u 6 (33%) ispitivanja.

**Tablica 23.** Nepodudarnosti u izvještavanju o ostalim štetnim događajima (OAE) u kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine između CT.gov registra i odgovarajućih znanstvenih članaka

<b>Nepodudarnosti u OAE izvještavanju</b>	<b>Broj ispitivanja (%)</b>
<b>Nepodudarnosti u broju ispitanika s OAE (n = 45)</b>	
Da	13 (29)
Ne	9 (20)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>a</sup>	23 (51)
<b>Ispitivanja s nepodudarnostima (n = 13)</b>	
Veći broj prijavljen u registru	4 (31)
Veći broj prijavljen u publikaciji	9 (69)
<b>Nepodudarnosti u broju OAE među izvorima (n = 45)</b>	
Da	14 (31)
Ne	9 (20)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>b</sup>	22 (49)
<b>Ispitivanja s nepodudarnostima (n = 14)</b>	
Veći broj prijavljen u registru	8 (57)
Veći broj prijavljen u publikaciji	6 (43)
<b>Nepodudarnosti u opisu OAE (n = 45)</b>	
Da	14 (31)
Ne	7 (16)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>c</sup>	24 (53)
<b>Način izvještavanja (n = 45)</b>	
Prijavljeni kao AE s broječanim vrijednostima	30 (67)
Prijavljeni kao AE bez brojećanih vrijednosti	10 (22)
Prijavljeni isključivo kao TEAE	4 (9)
Prijavljeni isključivo kao ADR	1 (2)
<b>Prag izvještavanja</b>	

<b>(n = 45)</b>	
Jednak u oba izvora	2 (4)
Viši u registru	1 (2)
Viši u publikaciji	2 (4)
Nije naveden u publikacijama	40 (89)
<b>Izostavljanje jednog ili više registriranih OAE iz odgovarajućih publikacija (n = 45)</b>	
Da	18 (40)
Ne	15 (33)
Nije moguće procijeniti ili nije primjenjivo <sup>d</sup>	12 (27)
<b>Ispitivanja s izostavljanjem (n = 18)</b>	
Izveštavanje uz primjenu praga učestalosti	4 (22)
Bez izveštavanja uz primjenu praga učestalosti	14 (77)
Izveštavanje isključivo kao TEAE	6 (33)
Bez izveštavanja isključivo kao TEAE	12 (66)

<sup>a</sup> Nije moguće procijeniti zbog zajedničkog prikaza najčešćih OAE i TEAE u publikaciji (n = 12) ili izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u publikacijama (n = 11).

<sup>b</sup> Nije moguće procijeniti zbog zajedničkog prikaza OAE i SAE (n = 10) ili izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u publikacijama (nije primjenjivo) (n = 12).

<sup>c</sup> Nije moguće procijeniti zbog zajedničkog prikaza OAE i SAE (n = 4) ili izostanka prijavljenih vrijednosti većih od nule u publikacijama (nije primjenjivo) (n = 20).

<sup>d</sup> Nije moguće procijeniti zbog zajedničkog prikaza OAE i SAE.

## **5. RASPRAVA**

Istraživanja u ovoj disertaciji pokazala su da, unatoč regulatornim zahtjevima i međunarodnim inicijativama usmjerenima na povećanje transparentnosti kliničkih ispitivanja, potpunost i dosljednost izvještavanja još uvijek nije zadovoljavajuća. Budući da transparentna registracija kliničkih ispitivanja, precizan prikaz rezultata te usklađenost između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija predstavljaju temelj vjerodostojnosti medicinskih dokaza, odgovornost svih sudionika istraživačkog procesa jest osigurati cjelovito i transparentno izvještavanje. Time se umanjuje selektivnost koja može utjecati na pogrešnu interpretaciju podataka i donošenje nepouzdanih zaključaka, ograničavajući njihovu primjenjivost u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zbog navedenog je bilo važno sagledati cjelokupan tijek kliničkih ispitivanja, obuhvaćajući potpunost registracijskih zapisa i njihove izmjene te dosljednost prikaza metodologije, rezultata i sigurnosnih ishoda u znanstvenoj literaturi.

### **5.1. Usporedba izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja**

U ovom je istraživanju utvrđeno da su sažetci članaka o randomiziranim kontroliranim ispitivanjima objavljeni u pretplatničkim medicinskim časopisima imali veću potpunost izvještavanja u skladu s CONSORT-A smjernicama u usporedbi sa sažetcima objavljenima u časopisima otvorenoga pristupa. Najizraženije razlike između skupina časopisa uočene su u stavkama koje se odnose na rezultate istraživanja, osobito u izvještavanju o ishodima i štetnim događajima, koji su znatno češće bili primjereno opisani u pretplatničkim nego u časopisima otvorenoga pristupa. Međutim, čak ni u pretplatničkim časopisima nije dosegnuta razina potpunog izvještavanja, budući da je samo 43% sažetaka u potpunosti opisivalo ishode, a 77% štetne događaje. Nedovoljno ili selektivno izvještavanje o ishodima dobro je poznat problem u medicinskoj literaturi, osobito kada se izostavljaju podatci o neželjenim nuspojavama ili sigurnosnim aspektima [218,219]. Takva praksa može imati važne posljedice jer otežava pravilno tumačenje odnosa između koristi i rizika istraživane intervencije. Budući da su sažetci često prvi, a ponekad i jedini dio rada koji čitatelji pročitaju, nepotpuno izvještavanje ključnih informacija može utjecati na razumijevanje i interpretaciju rezultata istraživanja [220]. Pojedine metodološke stavke, poput dizajna ispitivanja i zasljepljivanja, bile su relativno često prijavljene u objema skupinama časopisa, dok je stavka randomizacije bila među najslabije prijavljenima neovisno o vrsti časopisa. S obzirom da opis postupka randomizacije predstavlja jedan od ključnih elemenata procjene metodološke kvalitete randomiziranih kontroliranih ispitivanja, nedostatan izvještavanje može otežati procjenu unutarnje valjanosti istraživanja. Važnost potpunog i jasnog izvještavanja u sažetcima dodatno se može razumjeti u širem kontekstu razvoja medicinskog znanstvenog izdavaštva. U uvjetima dominacije tiskanih medicinskih časopisa sažetci su imali ključnu ulogu u prijenosu novih medicinskih spoznaja [221]. U usporedbi s ograničenim pristupom cjelovitim publikacijama bili su znatno dostupniji široj stručnoj zajednici te su čitateljima

omogućavali brz uvid u svrhu, metodologiju i rezultate istraživanja [222]. Istodobno su izdavačima služili kao važno sredstvo širenja znanstvenog sadržaja putem bibliografskih baza podataka, čime su znatno povećavali vidljivost i dostupnost objavljenih istraživanja [223]. Vrijednost dokaza iznesenih u sažetcima često je predstavljala polazišnu točku znanstvenog zaključivanja i daljnjeg medicinskog djelovanja, osobito u situacijama kada cjeloviti tekst rada nije bio lako dostupan [224]. U razdoblju prije široke dostupnosti elektroničkih časopisa i otvorenog pristupa znanstvenoj literaturi sažetci su nerijetko bili jedini dostupni izvor informacija o provedenim istraživanjima. To je bilo osobito izraženo u slučaju sažetaka s konferencija, koji su često prethodili potpunoj publikaciji rezultata istraživanja ili su u nekim slučajevima predstavljali jedini javno dostupni zapis o provedenom istraživanju [225,226]. U takvim okolnostima sažetci su ponekad korišteni i kao izvor podataka u sustavnim pregledima i meta-analizama, unatoč ograničenjima koja proizlaze iz njihove sažete strukture i ograničenog prostora za prikaz metodoloških pojedinosti i rezultata [227]. Upravo su zbog toga kvaliteta i potpunost izvještavanja u sažetcima imale važnu ulogu u osiguravanju pravilne interpretacije rezultata istraživanja i njihove primjene u svakodnevnom kliničkom djelovanju [228]. Međutim, praksa oslanjanja na informacije dostupne isključivo u sažetcima postupno se mijenja uvođenjem međunarodnih politika transparentnosti u kliničkim istraživanjima [229]. U posljednja dva desetljeća uvedena je obveza registracije kliničkih ispitivanja u javno dostupnim registrima te objavljivanja osnovnih informacija o istraživanjima i njihovim rezultatima [230]. Ove su inicijative pokrenute kako bi se smanjila pristranost objavljivanja i selektivno izvještavanje o rezultatima istraživanja te osigurala veća dostupnost podataka o provedenim kliničkim ispitivanjima [231]. Posebno važan korak u tom procesu bila je odluka ICMJE-a iz 2005. godine, kojom je registracija kliničkih ispitivanja postala uvjet za objavu rezultata u vodećim medicinskim časopisima [37]. Dodatni korak prema većoj transparentnosti predstavljalo je i uvođenje obveze objavljivanja sažetaka rezultata istraživanja u registrima kliničkih ispitivanja, čime je istraživačkoj zajednici omogućen izravan pristup informacijama o rezultatima provedenih istraživanja neovisno o njihovoj publikaciji u znanstvenim časopisima [232]. Iako su ove promjene značajno poboljšale dostupnost informacija o kliničkim istraživanjima, sažetci znanstvenih radova i dalje imaju važnu ulogu kao najčešće čitan dio publikacije i nerijetko predstavljaju prvi kontakt čitatelja s rezultatima istraživanja, stoga kvaliteta i potpunost izvještavanja u sažetcima ostaju važan element transparentnosti i vjerodostojnosti medicinske znanstvene literature [233]. U skladu s tim, rezultati našeg istraživanja pokazuju da su obje skupine časopisa u velikoj mjeri slijedile politiku registracije kliničkih ispitivanja. Svi sažetci objavljeni u pretplatničkim časopisima sadržavali su broj registracije ispitivanja, dok je u časopisima otvorenoga pristupa taj podatak bio naveden u 84 posto sažetaka. Ovaj nalaz ukazuje na visoku razinu usklađenosti s međunarodnim zahtjevima za registraciju kliničkih ispitivanja. S druge strane, znatno veća razlika zabilježena je u izvještavanju o izvorima financiranja. Dok je u pretplatničkim

časopisima izvor financiranja bio naveden u 75 posto sažetaka, u časopisima otvorenoga pristupa ta je informacija bila prisutna u samo 2 posto sažetaka. Budući da su samo dva sažetka iz skupine časopisa otvorenoga pristupa sadržavala podatke o financiranju, teško je donositi čvrste zaključke o uzrocima ove razlike. Unatoč tome, rezultati upućuju na višu razinu transparentnosti u izvještavanju o financiranju u pretplatničkim časopisima. Transparentnost u pogledu izvora financiranja važan je element procjene potencijalnih sukoba interesa i vjerodostojnosti znanstvenih istraživanja [234]. Važno je naglasiti kako u našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u potpunosti izvještavanja između dviju analiziranih godina objave, 2016. i 2017., ni u jednoj skupini časopisa što upućuje na to da uočeni obrasci izvještavanja vjerojatno ne odražavaju kratkoročne vremenske promjene, već predstavljaju relativno stabilnu praksu izvještavanja u promatranom razdoblju. Jedno od mogućih objašnjenja uočenih razlika u potpunosti izvještavanja moglo bi biti da pretplatnički časopisi raspolažu razvijenijim uredničkim postupcima ili pružaju veću uredničku potporu autorima u procesu pripreme rukopisa. Međutim, takvo objašnjenje ne može se jednoznačno potvrditi jer su časopisi otvorenoga pristupa uključeni u ovo istraživanje dobro etablirani međunarodni časopisi velikih izdavačkih platformi. Časopisi PLoS pokrenuti su uz značajnu financijsku potporu [235], dok časopise iz serije BMC objavljuje izdavačka skupina Springer Nature, jedan od najvećih znanstvenih izdavača [236]. Naknade za objavu članka u tim časopisima također su visoke i dosežu nekoliko tisuća američkih dolara po članku [237,238]. Ipak, dostupni podaci o prihodima znanstvenih časopisa su ograničeni, pa je teško izravno usporediti financijske modele pretplatničkih i časopisa otvorenoga pristupa [239]. Svi časopisi uključeni u istraživanje selektivni su i zaprimaju velik broj rukopisa, uz stopu prihvaćanja od približno 5% za pretplatničke časopise [240–243]. U skupini OA časopisa, PLoS Medicine ima stopu prihvaćanja od 3% [244], dok časopisi iz serije BMC imaju višu stopu prihvaćanja (45–55%), pri čemu neki od njih imaju stopu prihvaćanja manju od 10% [245]. Nemamo razloga pretpostaviti da OA časopisi uključeni u istraživanje nisu imali resurse potrebne za odgovarajuću primjenu smjernica za izvještavanje i osiguravanje transparentnosti objavljenih sažetaka. Vjerojatnije je da uočene razlike proizlaze iz različitih uredničkih postupaka, načina provedbe recenzijskog postupka ili razini kontrole usklađenosti rukopisa sa smjernicama za izvještavanje, jer, iako se može tvrditi da su isključivo autori odgovorni za potpunost izvještavanja svojih istraživanja, pokazano je da uredničke intervencije nakon prihvaćanja rukopisa značajno poboljšavaju kvalitetu sažetaka [246]. Časopisi su stoga u dobroj poziciji da osiguraju pridržavanje smjernica za izvještavanje, izravno pomažući autorima podržavanjem alata razvijenih za poboljšanje potpunosti izvještavanja, poput mrežnog alata za pisanje temeljenog na CONSORT smjernicama (COnsort-Based WEB tool-COBWEB) [247]. Mreža EQUATOR također je razvila niz alata i predložaka koji uredništvima časopisa mogu pomoći u provedbi smjernica za izvještavanje uključujući alat za donošenje odluka Penelope [248]. Alat je testiran u četiri časopisa iz serije BMC

tijekom 2016. godine, gdje je istraživačima predstavljen kao integrirani element u sustavu za predaju rukopisa [249]. S jedne strane, to upućuje na činjenicu da su časopisi otvorenoga pristupa spremni prihvaćati inovacije za poboljšanje izvještavanja te da, u tom pogledu, mogu biti napredniji od pretplatničkih časopisa. S druge strane, pretplatnički časopisi tradicionalno nude potpunu uredničku podršku autorima u poboljšanju njihovih rukopisa prije objave, uključujući i sažetke [249,250].

Iako svi časopisi uključeni u ovo istraživanje u svojim uputama autorima navode da slijede međunarodne smjernice za izvještavanje, ovi rezultati pokazuju da formalno prihvaćanje takvih smjernica ne mora nužno osigurati njihovu dosljednu primjenu u objavljenim radovima. Naši zaključci dodatno naglašavaju važnost aktivne uloge uredništva i recenzenata u osiguravanju potpune i transparentne prezentacije rezultata kliničkih istraživanja. Time se dodatno potvrđuje važnost dosljedne primjene CONSORT-A smjernica, čija je svrha osigurati da sažetci randomiziranih kontroliranih ispitivanja sadrže ključne informacije potrebne za pravilnu interpretaciju metodologije i ishoda istraživanja.

### **5.1.1. Ograničenja istraživanja**

Ograničenja ovog istraživanja odnose se na činjenicu da smo proučavali poznate tradicionalne i časopise otvorenoga pristupa, zbog čega dobiveni rezultati mogu odražavati najbolje prakse izvještavanja te potencijalno precijeniti razinu adekvatnog izvještavanja u medicinskim časopisima općenito. Primijenjeni su vrlo strogi kriteriji uključenja, pri čemu je usporedba ograničena isključivo na randomizirana kontrolirana ispitivanja s dvjema skupinama ispitanika, dvostrukim zasljepljivanjem i paralelnim dizajnom, čime su iz analize isključeni brojni drugi istraživački dizajni. Budući da su CONSORT smjernice izvorno i razvijene za opisani standardni dvogrupni paralelni dizajn, te da su CONSORT-A smjernice za sažetke temeljene na toj inačici kontrolnog popisa, odabir spomenutog dizajna smatra se metodološki opravdanim. Ipak, moguće je da se časopisi uključenih skupina razlikuju u vrstama i složenosti objavljenih ispitivanja, što može predstavljati izvor pristranosti. Istraživani časopisi pretežno su opći medicinski časopisi objavljeni u razvijenim zemljama, zbog čega rezultati možda nisu u potpunosti reprezentativni za ukupnu populaciju medicinskih časopisa. Nadalje, procjenjivana je isključivo potpunost izvještavanja u sažetcima, a ne u cjelovitim tekstovima radova. Odabir sažetaka temeljio se na činjenici da su oni dostupni u bibliografskim bazama podataka, koje često predstavljaju primarni izvor informacija za mnoge zdravstvene djelatnike [251].

## 5.2. Potpunost podataka kliničkih ispitivanja u registru ClinicalTrials.gov i odgovarajućih publikacija

Ovo je istraživanje pokazalo da se u kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine često pojavljuju nesukladnosti u izvještavanju ključnih stavki WHO TRDS registracijskog skupa podataka i sigurnosnih ishoda tijekom različitih stadija kliničkih ispitivanja. Iako se potpunost registracijskih zapisa znatno poboljšala između inicijalne registracije i konačnog registracijskog zapisa, uočeni napredak se nije dosljedno odrazio u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u recenziranim časopisima, što je sukladno s objavljenim nalazima u literaturi [252,253]. Perzistentne razlike između registracijskih zapisa i odgovarajućih znanstvenih članaka i dalje predstavljaju prethodno prepoznat izazov u osiguravanju transparentnosti i cjelovitosti izvještavanja o kliničkim ispitivanjima u različitim medicinskim područjima [254]. Pri razmatranju ranijih stadija kliničkih ispitivanja, nepotpune stavke WHO TRDS skupa podataka pri inicijalnoj registraciji najčešće su se odnosile na vremenske odrednice istraživanja i podatke o ishodima. Slični nedostaci tijekom početnih registracijskih zapisa opisani su i u drugim područjima kliničkih istraživanja, unatoč dugogodišnjim zahtjevima za prospektivnim prijavljivanjem kliničkih ispitivanja kao preduvjetom za objavu rezultata [85]. Usporedbe registriranih protokola, registracijskih zapisa kliničkih ispitivanja i objavljenih izvješća ukazuju na mogućnost pojave nesukladnosti tijekom nekoliko različitih stadija kliničkih ispitivanja, u različitim terapijskim područjima [255]. U našem uzorku, nepotpunost podataka u publikacijama najčešće se odnosila na datum prvog uključenja ispitanika te završetka ispitivanja, dok su nesukladnosti bile česte i u čimbenicima prihvatljivosti te definicijama ishoda. Navedene manjkavosti mogu ograničiti tumačenje, ponovljivost i opću primjenjivost dobivenih rezultata, posebice ukoliko se odnose na značajke samih ishoda ili vremenske okvire njihove procjene [256].

Nepodudarnosti između konačnih registracijskih zapisa i odgovarajućih znanstvenih članaka nisu bile ograničene samo na administrativne podatke, već su obuhvaćale i ključna metodološka obilježja, uključujući čimbenike prihvatljivosti, opis ustroja istraživanja te izvještavanje o ishodima. Razlike su dijelom mogle odražavati opravdane izmjene protokola, odnosno nadopune tijekom provedbe ispitivanja i prikupljanja podataka, stoga sve uočene nepodudarnosti ne moraju nužno upućivati na nedostatan izvještavanje. Nasuprot tome, promjene koje zahvaćaju ključne metodološke elemente, poput primarnih ishoda ili veličine uzorka, zahtijevaju pažljiviju procjenu s obzirom da mogu biti povezane s nepotpunim i pristranim izvještavanjem. Stoga je, bez transparentnog dokumentiranja takvih preinaka, u publikacijama teško razlikovati opravdane izmjene od mogućeg selektivnog izvještavanja, zbog čega je nužno uočene razlike tumačiti u kontekstu njihova mogućeg podrijetla i vremenske pojavnosti.

Opsežni empirijski dokazi ukazali su na postojanje selektivnog izvještavanja o ishodima i posljedičnog pristranog izvještavanja o tijeku randomiziranih kliničkih ispitivanja [173,257,258]. Rezultati istraživanja različitih kliničkih područja dodatno naglašavaju učestalost nesukladnosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija u ključnim metodološkim stavkama, što upućuje na to da navedeni problem nije ograničen određenom medicinskom strukom ili vrstom primijenjene intervencije [259].

Osim metodoloških obilježja, nepodudarnosti su uočene i u izvještavanju o sigurnosnim aspektima kliničkih ispitivanja. Iako je ukupna učestalost izvještavanja o ozbiljnim štetnim događajima bila približno usporediva između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija, zapisi su u proučavanim izvorima nerijetko sadržavali veći broj i detaljniji prikaz ozbiljnih nuspojava, dok su publikacije češće izostavljale ili pojednostavljivale navedene podatke. Prethodne sustavne procjene pokazale su znatnu varijabilnost u cjelovitosti, strukturi i razini detalja izvještavanja o neželjenim događajima u randomiziranim kliničkim ispitivanjima [17,111]. Takva su ograničenja izravno potaknula razvoj posebnih smjernica za izvještavanje, uključujući CONSORT proširenje za štetne događaje (engl. *CONSORT Extension for Harms*) i PRISMA kontrolni popis za izvještavanje o štetnim učincima (engl. *PRISMA-Harms*), čiji je cilj poboljšati transparentnost i potpunost izvještavanja o sigurnosnim aspektima primjenjivanih mjera [110,260]. Uz navedeno, značajan dio kliničkih ispitivanja nismo mogli izravno usporediti zbog objedinjenog, odnosno nedovoljno razlučenog prikaza štetnih učinaka, primjerice, zajedničkog prikaza SAE/OAE ili OAE/TEAE podataka, ili zbog izostanka prijavljenih vrijednosti većih od 0, što je dodatno ograničilo tumačenje uočenih nalaza. Neujednačeni obrasci izvještavanja i različiti pragovi učestalosti pridonijeli su heterogenosti među izvorima. Znanstveni članci često prikazuju nuspojave iznad unaprijed definiranih pragova učestalosti, što može doprinijeti razlikama u razini detalja u odnosu na registracijske zapise. Nadalje, smrtni ishodi bili su nedosljedno prijavljivani u različitim dijelovima registracijskih zapisa i publikacija, otežavajući njihovo objektivno prepoznavanje i usporedbu. Time djelomično možemo objasniti zašto su smrtni ishodi bili češće navedeni u publikacijama, unatoč opsežnijem izvještavanju o ozbiljnim štetnim događajima u registracijskim zapisima. Ovakva su ograničenja osobito važna u transfuzijskoj medicini gdje se terapijske odluke uglavnom odnose na klinički složene i visokorizične skupine bolesnika. Točno izvještavanje o neželjenim učincima ključno je za osiguravanje pouzdanosti sigurnosnih i metodoloških podataka tijekom uravnotežene procjene učinkovitosti i štetnosti predmnijevanih mjera [195]. Ipak, nesukladnosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija ponajprije treba tumačiti u kontekstu transparentnog izvještavanja i dosljednosti među različitim izvorima dokaza, a ne kao izravan pokazatelj manjkavosti regulatornog nadzora sigurnosti. I izvan okvira transfuzijskog djelovanja, prisutne nepodudarnosti mogu otežati ispravno tumačenje i primjenu kliničkih dokaza u

različitim medicinskim područjima te posljedično utjecati na donošenje dijagnostičkih i terapijskih odluka tijekom svakodnevne zdravstvene skrbi [261]. Različitosti među podacima iznesenima u registrima i odgovarajućim publikacijama mogu otežati odabir mjerodavnog izvora autorima sustavnih pregleda i kliničkih smjernica te time narušiti vjerodostojnost i pouzdanost sinteze prikazanih dokaza [262]. Na široj razini, empirijska istraživanja upućuju na trajne infrastrukturne i regulatorne zapreke potpunoj i pravodobnoj objavi rezultata kliničkih ispitivanja u registrima, što pridonosi rasipanju istraživačkih resursa i neučinkovitosti medicine utemeljene na dokazima [87]. Konačno, naši nalazi upućuju na trajni jaz između regulatornih očekivanja u izvještavanju i stvarnih podataka prikazanih u znanstvenim člancima iz recenziranih časopisa [177,252]. Unatoč dostupnosti strukturiranih okvira i smjernica za izvještavanje, uključujući i zahtjeve WHO TRDS registracijskog skupa podataka te CONSORT preporuke za izvještavanje o štetnim događajima, postizanje podudarnosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija još uvijek predstavlja izazov u svakodnevnoj istraživačkoj praksi, što potvrđuju i empirijske analize izvještavanja o rezultatima kliničkih ispitivanja i vremenu njihove objave [232]. Uočene nesukladnosti mogu djelomično odražavati i raspodijeljenu odgovornost različitih sudionika uključenih u izvještavanje o kliničkim ispitivanjima. Standardizirano izvještavanje o sigurnosti kao i tehničku provedbu istraživanja te uredničke postupke pri objavljivanju znanstvenih radova nadzire se na različitim razinama, bez formalno uspostavljenog mehanizma za rutinsku provjeru podudarnosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija. Urednici časopisa i recenzenti mogu pridonijeti poboljšanju dosljednog izvještavanja poticanjem provjere sukladnosti dostavljenih rukopisa s podacima dostupnima u registrima kliničkih ispitivanja. Viši stupanj podudarnosti među registrima i odgovarajućim publikacijama, osobito u području izvještavanja o štetnim događajima i transparentnosti sigurnosnih aspekata, mogao bi se postići dosljednom primjenom smjernica za izvještavanje i provođenjem učinkovitijeg nadzora tijekom uredničko-recenzentskog procesa [110,260,263].

U budućim istraživanjima fokus bi trebalo usmjeriti na provedbu dodatnih strukturiranih usporedbi, primjerice prema stadiju kliničkog ispitivanja, vrsti pokrovitelja ili skupini istraživanih intervencija, kako bi se omogućio detaljniji uvid u cjelovitost dostupnih podataka te obrasce povezane s manjkavostima i nesukladnostima između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija.

### **5.2.1. Ograničenja istraživanja**

Iako nalazi ovog istraživanja dodatno upućuju na mogućnost doprinosa nepodudarnog i pristranog izvještavanja u stvaranju neistovjetnosti među različitim izvorima dokaza, potrebno je

uzeti u obzir i nekoliko objektivnih metodoloških ograničenja. Uzorak smo ograničili na klinička ispitivanja prijavljena isključivo u CT.gov registru, a retrospektivna procjena registracijskih zapisa i odgovarajućih znanstvenih članaka mogla je dovesti do određene razine subjektivnosti u određivanju i stupnjevanju nesukladnosti. Ipak, primjena unaprijed definiranih pravila kodiranja i neovisno prikupljanje podataka od strane iskusnih procjenitelja smanjili su rizik sustavne pogrešne kategorizacije, što je u skladu s empirijskim dokazima o nesukladnostima između registriranih i objavljenih podataka o kliničkim ispitivanjima [264]. Klasifikacijski okvir primijenjen u ovom istraživanju bio je usmjeren na prepoznavanje razlika između početnih i konačnih registracijskih zapisa te odgovarajućih publikacija, ali nije omogućavao razlučivanje nepodudarnosti nastale zbog opravdanih izmjena protokola, unaprjeđivanja sustava registracijskih prijava, uredničkih prilagodbi ili mogućeg selektivnog izvještavanja. Osim toga, usmjerenost na isključivo jedan registar mogla je ograničiti mogućnost zaključivanja o potpunosti izvještavanja u kliničkim ispitivanjima prijavljenima u ostalim primarnim registrima [55]. Također, važno je naglasiti da pojedinačne stavke uvedene ili izmijenjene u kasnijim inačicama WHO TRDS registracijskog skupa podataka, možda nisu bile primjenjive na istraživanja registrirana u samom početku promatranog razdoblja. Nadalje, rezultate je potrebno tumačiti u kontekstu primijenjene strategije pretraživanja, koja je mogla utjecati na reprezentativnost uzorka. Ovaj je pristup odabran s ciljem postizanja što veće osjetljivosti pretraživanja unutar samog CT.gov registra; međutim, oslanjanje na jednu ključnu riječ i pojedinačan registar, moglo je dovesti i do uključivanja kliničkih ispitivanja šireg područja interesa (primjerice, istraživanja u transfuzijski ovisnim skupinama bolesnika), kao i do izostavljanja relevantnih ispitivanja opisanih drugačijom terminologijom. Usmjerenost na istraživanja s dostupnim registracijskim rezultatima također je mogla dovesti do odabira administrativno usklađene podskupine kliničkih ispitivanja s većom vjerojatnošću objavljivanja rezultata. Osim toga, usporedba s registracijskim zapisom primijenjena je isključivo na prvu dostupnu cjelovitu publikaciju u kojoj se uglavnom prikazuju vodeći zaključci kliničkog ispitivanja. Budući da podatci o neželjenim štetnim događajima mogu biti dodatno prikazani u sekundarnim publikacijama te naknadnim praćenjima ispitanika, ovakav je pristup mogao dovesti do podcjenjivanja razine izvještavanja o sigurnosnim ishodima u znanstvenim radovima. Naposljetku, relativno malen uzorak uključenih kliničkih ispitivanja mogao je ograničiti mogućnost generalizacije dobivenih rezultata, dok potencijalni klinički utjecaj uočenih nesukladnosti nije bio predmet ovog istraživanja.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Provedenim istraživanjima uočene su značajne manjkavosti u potpunosti i dosljednosti izvještavanja kliničkih ispitivanja, kako u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja tako i u registracijskim zapisima te odgovarajućim publikacijama, što upućuje na trajne izazove u transparentnosti medicinske znanstvene literature.
2. Sažetci randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljeni u pretplatničkim medicinskim časopisima pokazali su višu razinu usklađenosti s CONSORT-A smjernicama u usporedbi sa sažetcima objavljenima u časopisima otvorenoga pristupa, osobito u izvještavanju o ishodima istraživanja, štetnim događajima i izvorima financiranja.
3. Unatoč višoj razini potpunosti izvještavanja u pretplatničkim časopisima, niti jedna proučavana skupina časopisa nije pokazala potpuno i dosljedno pridržavanje CONSORT-A smjernica, pri čemu su pojedine metodološke stavke, osobito randomizacija i rezultati ishoda, bile nedostatno prikazane neovisno o vrsti časopisa.
4. U kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine registriranim u CT.gov registru utvrđena je nepotpunost izvještavanja prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka već pri inicijalnoj registraciji, osobito u stavkama koje su se odnosile na vremenske odrednice istraživanja i podatke o ishodima.
5. Potpunost registracijskih zapisa značajno se poboljšala između početnog i konačnog registracijskog unosa u CT.gov registru, međutim navedena poboljšanja nisu se dosljedno odrazila u odgovarajućim znanstvenim člancima objavljenima u međunarodnim časopisima.
6. Promjene između početnih i konačnih registracijskih zapisa najčešće su zahvaćale ključne metodološke elemente kliničkih ispitivanja, uključujući primarne i sekundarne ishode, veličinu uzorka, intervencije i vremenske odrednice istraživanja, što potvrđuje da se podatci o kliničkim ispitivanjima značajno mijenjaju tijekom različitih stadija njihova provođenja i izvještavanja.
7. Usporedbom konačnih registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija utvrđene su nesukladnosti u čimbenicima uključenja i isključenja, definicijama ishoda, veličini uzorka, vremenskim odrednicama i obilježjima ustroja istraživanja, što može otežati pravilno tumačenje, ponovljivost i vjerodostojnost objavljenih rezultata.
8. Značajan udio nepodudarnosti odnosio se na promjene u primarnim i sekundarnim ishodima, uključujući novouvedene ishode, izostavljanje prethodno registriranih ishoda te zamjene između primarnih i sekundarnih ishoda, što zahtijeva oprez pri tumačenju zbog mogućnosti selektivnog i pristranog izvještavanja.
9. Nepodudarnosti su utvrđene i u izvještavanju o sigurnosnim aspektima kliničkih ispitivanja. Registracijski zapisi nerijetko su sadržavali detaljnije i opsežnije podatke o ozbiljnim štetnim događajima od odgovarajućih publikacija, dok su razlike u terminologiji, pragovima učestalosti i načinu prikaza neželjenih događaja dodatno ograničavale izravnu usporedivost među izvorima.

10. Uočene nesukladnosti između registracijskih zapisa i publikacija mogu otežati pravilnu procjenu koristi i rizika istraživanih intervencija, narušiti vjerodostojnost sinteze dokaza te utjecati na donošenje dijagnostičkih i terapijskih odluka u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

11. Prikazani rezultati potvrđuju važnost dosljedne primjene međunarodnih smjernica za izvještavanje, uključujući CONSORT-A preporuke i WHO TRDS registracijski skup podataka, kao i potrebu za aktivnijom ulogom uredništava časopisa, recenzenata i istraživača u osiguravanju transparentnog, cjelovitog i metodološki usklađenog izvještavanja o kliničkim istraživanjima.

12. Dodatno unaprjeđenje transparentnosti i pouzdanosti kliničkih istraživanja zahtijeva razvoj učinkovitijih postupaka provjere podudarnosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija, s ciljem jačanja vjerodostojnosti kliničkih dokaza i njihove sigurnije primjene u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## **7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU**

## **Cjelovitost izvještavanja u sažetcima članaka i registriranim kliničkim ispitivanjima**

**UVOD:** Transparentno i cjelovito izvještavanje kliničkih istraživanja predstavlja temelj medicine utemeljene na dokazima te omogućuje pravilno tumačenje, procjenu i primjenu rezultata istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Unatoč postojećim međunarodnim smjernicama i regulatornim zahtjevima, brojna istraživanja i dalje ukazuju na manjkavosti u izvještavanju metodoloških i sigurnosnih podataka u publikacijama i registrima kliničkih ispitivanja.

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Ciljevi ove disertacije bili su procijeniti potpunost izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja prema CONSORT-A smjernicama te ispitati potpunost i dosljednost izvještavanja kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine u registru ClinicalTrials.gov i odgovarajućim znanstvenim publikacijama prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka, s posebnim osvrtom na izvještavanje o sigurnosnim ishodima.

**MATERIJALI I METODE:** Disertacija obuhvaća dva opažajna istraživanja. U prvom istraživanju analizirana je potpunost izvještavanja u sažetcima randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenima u časopisima s pretplatom i časopisima otvorenoga pristupa prema CONSORT-A smjernicama. U drugom istraživanju analizirane su potpunost i dosljednost izvještavanja kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine registriranih u ClinicalTrials.gov registru usporedbom početnih i konačnih registracijskih zapisa te odgovarajućih publikacija prema WHO TRDS registracijskom skupu podataka. Dodatno su analizirane nesukladnosti u izvještavanju o ozbiljnim i ostalim štetnim događajima između registracijskih zapisa i publikacija.

**REZULTATI:** Sažetci randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljeni u pretplatničkim časopisima pokazali su višu razinu usklađenosti s CONSORT-A smjernicama u usporedbi sa sažetcima objavljenima u časopisima otvorenoga pristupa. Unatoč tomu, niti jedna proučavana skupina časopisa nije pokazala potpuno i dosljedno pridržavanje CONSORT-A smjernica, pri čemu su metodološke stavke, osobito randomizacija, rezultati ishoda i štetni događaji, često bile nepotpuno prikazane. U istraživanju kliničkih ispitivanja iz područja transfuzijske medicine utvrđena je nepotpunost registracijskih podataka već pri inicijalnoj registraciji u ClinicalTrials.gov registru, osobito u stavkama koje su se odnosile na vremenske odrednice istraživanja i podatke o ishodima. Iako se potpunost registracijskih zapisa poboljšala tijekom konačnog ažuriranja registracije, navedena poboljšanja nisu se dosljedno odrazila u odgovarajućim znanstvenim publikacijama. Usporedbom registracijskih zapisa i publikacija utvrđene su nesukladnosti u ključnim metodološkim elementima kliničkih ispitivanja, uključujući kriterije uključenja i isključenja, ishode istraživanja, veličinu uzorka, vremenske odrednice i obilježja ustroja istraživanja. Značajan udio nepodudarnosti odnosio se na promjene primarnih i sekundarnih ishoda, uključujući novouvedene ishode, izostavljanje prethodno registriranih ishoda i zamjene između primarnih i sekundarnih ishoda. Registracijski zapisi često su sadržavali detaljnije podatke o

ozbiljnim štetnim događajima u odnosu na publikacije, dok su razlike u terminologiji, pragovima učestalosti i načinu prikaza neželjenih događaja dodatno ograničavale usporedivost među izvorima.

**ZAKLJUČAK:** Rezultati ove disertacije ukazuju na postojanje značajnih manjkavosti u potpunosti, dosljednosti i transparentnosti izvještavanja kliničkih istraživanja tijekom različitih stadija njihova planiranja, provođenja i objavljivanja. Uočene nesukladnosti između registracijskih zapisa i odgovarajućih publikacija mogu otežati pravilno tumačenje i sintezu kliničkih dokaza te utjecati na procjenu koristi i rizika istraživanih intervencija. Dobiveni nalazi potvrđuju važnost dosljedne primjene međunarodnih smjernica za izvještavanje i potrebu za učinkovitijim postupcima provjere podudarnosti između registracijskih zapisa i znanstvenih publikacija radi unaprjeđenja pouzdanosti kliničkih dokaza i transparentnosti medicinske znanstvene literature.

**KLJUČNE RIJEČI:** *randomizirana kontrolirana ispitivanja; CONSORT-A; WHO TRDS; ClinicalTrials.gov; transparentnost izvještavanja; štetni događaji; transfuzijska medicina*

## **8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU**

Klinička ispitivanja ključna su za razvoj novih lijekova i medicinskih postupaka. Kako bi liječnici, istraživači i pacijenti mogli vjerovati rezultatima tih istraživanja, važno je da informacije o njima budu potpune, jasne i dosljedno prikazane u znanstvenim člancima i registrima kliničkih ispitivanja. Iako postoje međunarodne smjernice koje propisuju kako izvještavati o rezultatima istraživanja, brojna istraživanja i dalje upozoravaju na nedostatke u prikazu važnih podataka.

U ovoj disertaciji provedena su dva istraživanja koja su ispitivala kvalitetu izvještavanja o kliničkim ispitivanjima. U prvom dijelu analizirani su sažetci randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljeni u časopisima otvorenoga i pretplatničkog pristupa kako bi se procijenilo koliko se pridržavaju međunarodnih CONSORT-A smjernica za izvještavanje. U drugom dijelu uspoređeni su podaci iz registra ClinicalTrials.gov i znanstvenih publikacija o kliničkim ispitivanjima iz područja transfuzijske medicine.

Rezultati su pokazali da informacije o kliničkim ispitivanjima često nisu potpune te da se podaci u registrima i znanstvenim člancima ponekad razlikuju. Sažetci objavljeni u pretplatničkim časopisima uglavnom su sadržavali više preporučenih informacija nego oni u časopisima otvorenoga pristupa, ali ni jedna skupina časopisa nije u potpunosti slijedila smjernice za izvještavanje. Usporedbom registracijskih zapisa i publikacija utvrđene su razlike u prikazu važnih podataka, poput ishoda istraživanja, broja uključenih sudionika i trajanja istraživanja. Također, registri su često sadržavali detaljnije podatke o ozbiljnim štetnim događajima nego znanstveni članci.

Nedostaci i razlike u izvještavanju mogu otežati pravilno tumačenje rezultata istraživanja i procjenu sigurnosti medicinskih postupaka. Poboljšanje transparentnosti i dosljednosti izvještavanja važno je za donošenje kvalitetnih kliničkih odluka, jačanje povjerenja u medicinske dokaze i sigurniju zdravstvenu skrb za pacijente.

## **9. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU**

## **Completeness of Reporting in Article Abstracts and Registered Clinical Trials**

**BACKGROUND:** Transparent and complete reporting of clinical research is essential for evidence-based medicine and enables proper interpretation, evaluation, and implementation of research findings in everyday clinical practice. Despite existing international reporting guidelines and regulatory requirements, numerous studies continue to demonstrate deficiencies in the reporting of methodological and safety-related data in publications and clinical trial registries.

**OBJECTIVES:** The aims of this dissertation were to assess the completeness of reporting in abstracts of randomized controlled trials according to the CONSORT-A guidelines and to evaluate the completeness and consistency of reporting in clinical trials in transfusion medicine registered in ClinicalTrials.gov and corresponding scientific publications according to the WHO Trial Registration Data Set (WHO TRDS), with particular focus on safety outcome reporting.

**MATERIALS AND METHODS:** This dissertation included two observational studies. The first study assessed the completeness of reporting in abstracts of randomized controlled trials published in subscription-based and open-access journals according to the CONSORT-A guidelines. The second study evaluated the completeness and consistency of reporting in clinical trials in transfusion medicine registered in CT.gov by comparing initial and final registry records with corresponding scientific publications according to the WHO TRDS. In addition, discrepancies in reporting serious and other adverse events between registry records and publications were analyzed.

**RESULTS:** Abstracts of randomized controlled trials published in subscription-based journals demonstrated a higher level of adherence to the CONSORT-A guidelines compared with abstracts published in open-access journals. Nevertheless, neither journal group demonstrated complete and consistent adherence to the CONSORT-A recommendations, and methodological items, particularly randomization, outcome results, and adverse events, were frequently incompletely reported.

In clinical trials in transfusion medicine, incomplete registry data were identified already at the stage of initial registration in CT.gov, particularly for items related to study timelines and outcome data. Although the completeness of registry records improved during final registry updates, these improvements were not consistently reflected in corresponding scientific publications. Comparisons between registry records and publications revealed discrepancies in key methodological elements, including eligibility criteria, study outcomes, sample size, study timelines, and study design characteristics. A substantial proportion of discrepancies involved primary and secondary outcomes, including newly introduced outcomes, omission of previously registered outcomes, and switching between primary and secondary outcomes. Registry records frequently contained more detailed information on serious adverse events than corresponding publications.

**CONCLUSION:** The findings of this dissertation indicate substantial deficiencies in the completeness, consistency, and transparency of reporting in clinical research throughout different

stages of study conduct and publication. Discrepancies between registry records and corresponding publications may complicate interpretation and synthesis of clinical evidence and influence assessment of benefits and risks of investigated interventions. These findings emphasize the importance of consistent implementation of international reporting guidelines and more effective procedures for verifying concordance between registry records and scientific publications to improve reliability of clinical evidence and transparency in the medical scientific literature.

**KEYWORDS:** *randomized controlled trials; CONSORT-A; WHO TRDS; ClinicalTrials.gov; reporting transparency; adverse events; transfusion medicine*

## **10. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU**

Clinical trials are an important part of modern medicine because they help evaluate the effectiveness and safety of new diagnostic and therapeutic approaches. In order for the results of such studies to be reliable and useful for physicians and patients, information about clinical trials should be presented in a complete, clear, and consistent manner in scientific publications and clinical trial registries. International guidelines and regulatory requirements define which information should be available to researchers, healthcare professionals, and the public; however, numerous studies continue to highlight deficiencies and insufficient transparency in reporting. This dissertation included two studies aimed at assessing the quality of reporting in clinical research. The first study analyzed abstracts of randomized controlled trials published in subscription-based and open-access medical journals in order to evaluate their adherence to the international CONSORT-A reporting guidelines. The second study investigated clinical trials in transfusion medicine registered in the ClinicalTrials.gov registry by comparing registry records with corresponding scientific publications.

The findings demonstrated incomplete and inconsistent reporting of information related to clinical trials. Abstracts published in subscription-based journals contained more complete information compared with those published in open-access journals; however, neither journal group fully adhered to the recommended reporting guidelines. Comparisons between registry records and publications revealed differences in the presentation of important data, including study outcomes, sample size, and study timelines. In addition, registry records often contained more detailed information on serious adverse events than published scientific articles.

Overall, the identified deficiencies and inconsistencies in reporting may complicate the interpretation of research findings and assessment of the safety of medical interventions. Improving transparency and consistency in reporting is important for strengthening confidence in medical evidence, supporting informed clinical decision-making, and ensuring safer healthcare for patients.

## **11. LITERATURA**

1. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002;359(9300):57-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07283-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07283-5).
2. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887-1892. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507>.
3. Kennedy HL. The importance of randomized clinical trials and evidence-based medicine: a clinician's perspective. *Clin Cardiol*. 1999;22(1):6-12. <https://doi.org/10.1002/clc.4960220106>.
4. Zhang H, Jiang X. Importance of clinical trials and contributions to contemporary medicine: commentary. *Ann Med*. 2025;57(1):2451190. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2451190>.
5. National Institutes of Health. NIH Clinical Research Trials and You [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health [pristupljeno 21. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/basics>.
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>.
7. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, i sur.; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5(1):e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050020>.
8. Zarin DA, Tse T. Medicine. Moving toward transparency of clinical trials. *Science*. 2008;319(5868):1340-1342. <https://doi.org/10.1126/science.1153632>.
9. Logvinov I. Clinical trials transparency and the Trial and Experimental Studies Transparency (TEST) Act. *Contemp Clin Trials*. 2014;37(2):219-224. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2014.01.001>.
10. Hudson KL, Lauer MS, Collins FS. Toward a new era of trust and transparency in clinical trials. *JAMA*. 2016;316(13):1353-1354. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.14668>.
11. Pitkin RM, Branagan MA, Burmeister LF. Accuracy of data in abstracts of published research articles. *JAMA*. 1999;281(12):1110-1111. <https://doi.org/10.1001/jama.281.12.1110>.
12. Taddio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Ilersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the *British Medical Journal*, the *Canadian Medical Association Journal* and the *Journal of the American Medical Association*. *CMAJ*. 1994;150(10):1611-1615. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1336964/>.
13. Berwanger O, Ribeiro RA, Finkelsztejn A, Watanabe M, Suzumura EA, Duncan BB, i sur. The quality of reporting of trial abstracts is suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(4):387-392. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.05.013>.

14. Chinnock P, Siegfried N, Clarke M. Is evidence-based medicine relevant to the developing world? Systematic reviews have yet to achieve their potential as a resource for practitioners in developing countries. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005;2(3):321-324. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh114>.
15. Hopewell S, Eisinga A, Clarke M. Better reporting of randomized trials in biomedical journal and conference abstracts. *J Inf Sci.* 2008;34(2):162-173. <https://doi.org/10.1177/0165551507080415>.
16. Froom P, Froom J. Presentation deficiencies in structured medical abstracts. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(7):591-594. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90029-Z](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90029-Z).
17. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA.* 2001;285(4):437-443. <https://doi.org/10.1001/jama.285.4.437>.
18. Rennie D. How to report randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* 1996;276(8):649. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1996.03540080071033>.
19. Ghimire S, Kyung E, Kang W, Kim E. Assessment of adherence to the CONSORT statement for quality of reports on randomized controlled trial abstracts from four high-impact general medical journals. *Trials.* 2012;13:77. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-77>.
20. The PLoS Medicine Editors. The impact of open access upon public health. *PLoS Med.* 2006;3(5):e252. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030252>.
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al.; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.10.001>.
22. Wong EKC, Lachance CC, Page MJ, Watt J, Veroniki AA, Straus SE, et al. Selective reporting bias in randomised controlled trials from two network meta-analyses: comparison of clinical trial registrations and their respective publications. *BMJ Open.* 2019;9(9):e031138. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031138>.
23. Talebi R, Redberg RF, Ross JS. Consistency of trial reporting between ClinicalTrials.gov and corresponding publications: one decade after FDAAA. *Trials.* 2020;21(1):675. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04603-9>.
24. Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA.* 2004;292(11):1359-1362. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1359>.
25. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-207. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.
26. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA.* 2003;290(4):516-523. <https://doi.org/10.1001/jama.290.4.516>.

27. Sim I, Chan AW, Gülmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*. 2006;367(9523):1631-1633. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68708-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68708-4).
28. Harriman SL, Patel J. When are clinical trials registered? An analysis of prospective versus retrospective registration. *Trials*. 2016;17:187. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1310-8>.
29. Krleža-Jerić K. Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO, and the Ottawa Group. *PLoS Med*. 2005;2(11):e378. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020378>.
30. U.S. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA). Public Law 105-115 [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 1997 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.congress.gov/105/plaws/publ115/PLAW-105publ115.pdf>.
31. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2779-2787. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa053234>.
32. ClinicalTrials.gov. About ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>.
33. ClinicalTrials.gov. History of the ClinicalTrials.gov site [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history>.
34. ClinicalTrials.gov. Trends & charts [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/about-site/trends-charts>.
35. Van der Weyden MB. The ICMJE and URM: providing independent advice for the conduct of biomedical research and publication. *Mens Sana Monogr*. 2007;5(1):15-25. <https://doi.org/10.4103/0973-1229.32145>.
36. Huth EJ, Case K. The URM: twenty-five years old. *Sci Edi*. 2004;27(1):17-21. <https://www.icmje.org/recommendations/archives/summary78-04.pdf>.
37. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, i sur.; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1250-1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMe048225>.
38. Steinbrook R. Registration of clinical trials—voluntary or mandatory? *N Engl J Med*. 2004;351(18):1820-1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048264>.
39. Haug C, Gøtzsche PC, Schroeder TV. Registries and registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2811-2812. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058280>.

40. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DAB. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA*. 2007;297(19):2112-2120. <https://doi.org/10.1001/jama.297.19.2112>.
41. Zarin DA, Keselman A. Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2007;131(3):909-912. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2450>.
42. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S. Trial reporting in ClinicalTrials.gov—The Final Rule. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1998-2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1611785>.
43. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, i sur.; International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2436-2438. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058127>.
44. International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trials [Internet]. Philadelphia (PA): ICMJE [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>.
45. World Health Organization. WHO trial registration data set (Version 1.2.1 – archived) [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set/archived/1-2-1>.
46. World Health Organization. WHO trial registration data set (Version 1.3.1) [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>.
47. International Committee of Medical Journal Editors. ICMJE ceases list of journals claiming to follow its recommendations [Internet]. Philadelphia (PA): ICMJE; 2025 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: [https://www.icmje.org/news-and-editorials/updated\\_recommendations\\_apr2025.html](https://www.icmje.org/news-and-editorials/updated_recommendations_apr2025.html).
48. World Health Organization. Fifty-eighth World Health Assembly: Ministerial Summit on Health Research [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2005 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha58/a58\\_22-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha58/a58_22-en.pdf).
49. World Health Organization. Fifty-eighth World Health Assembly: Resolutions and Decisions, Annexes [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2005 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58-REC3/A58\\_REC3-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC3/A58_REC3-en.pdf).
50. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F, i sur. Clinical trial registration—looking back and moving ahead. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2734–2736. <https://doi.org/10.1056/NEJMe078110>.

51. Namiot ED, Smirnovová D, Sokolov AV, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. The international clinical trials registry platform (ICTRP): data integrity and the trends in clinical trials, diseases, and drugs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1228148.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1228148>.
52. World Health Organization. About Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2024 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/about>.
53. World Health Organization. The WHO Registry Network [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2024 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network>.
54. Chalmers TC. Randomize the first patient! *N Engl J Med.* 1977;296(2):107.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM197701132960214>.
55. World Health Organization. Primary registries in the WHO registry network [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2024 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>.
56. World Health Organization. Registry criteria [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2024 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/registry-criteria>.
57. World Health Organization. Partner registries [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2023 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/partner-registries>.
58. Venugopal N, Saberwal G. A comparative analysis of important public clinical trial registries, and a proposal for an interim ideal one. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251191.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251191>.
59. World Health Organization. Data providers [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>.
60. ClinicalTrials.gov. Home [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov>.
61. Saberwal G. Clinical trial registries: the good, and the not so good. *J Biosci.* 2024;49:90.  
<https://doi.org/10.1007/s12038-024-00477-0>.
62. Mikita JS, Mitchel J, Gatto NM, Laschinger J, Tchong JE, Zeitler EP, i sur. Determining the suitability of registries for embedding clinical trials in the United States: a project of the Clinical Trials Transformation Initiative. *Ther Innov Regul Sci.* 2020;55(1):6-18.  
<https://doi.org/10.1007/s43441-020-00185-5>.

63. Moja LP, Moschetti I, Nurbhai M, Compagnoni A, Liberati A, Grimshaw JM, i sur. Compliance of clinical trial registries with the World Health Organization minimum data set: a survey. *Trials*. 2009;10:56. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-56>.
64. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Public Law 110-85 [Internet]. Washington (DC): U.S. Government Publishing Office; 2007 [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>.
65. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Update on registration of clinical trials in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009;136(1):304-305. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1219>.
66. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting “basic results” in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009;136(1):295-303. <https://doi.org/10.1378/chest.08-3022>.
67. Zarin DA, Tse T, Sheehan J. The proposed rule for U.S. clinical trial registration and results submission. *N Engl J Med*. 2015;372(2):174-180. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1414226>.
68. ClinicalTrials.gov. FDAAA 801 and the Final Rule [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [pristupljeno 23. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>.
69. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects (Seoul revision, 2008) [Internet]. Ferney-Voltaire (FR): World Medical Association; 2008 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
70. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects (Fortaleza revision, 2013). *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
71. Herxheimer A. Open access to industry's clinically relevant data: urgently needed, but when will we get it, and in what form? *BMJ*. 2004;329(7457):64-65. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7457.64>.
72. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases [Internet]. Geneva (CH): IFPMA; 2009 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.efpia.eu/media/25015/joint-position-on-the-disclosure-of-clinical-trial-information-via-clinical-trial-registries-and-databases-november-2009.pdf>.

73. Ross JS, Gross CP, Krumholz HM. Promoting transparency in pharmaceutical industry–sponsored research. *Am J Public Health*. 2012;102(1):72-80.  
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300187>.
74. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC [Internet]. *Off J Eur Union*. 2014 May 27;L158:1-76 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>.
75. European Medicines Agency. EU Trial results: modalities and timing of posting [Internet]. London (UK): European Medicines Agency; 2020 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na:  
[https://eudract.ema.europa.eu/docs/guidance/Trial%20results\\_Modality%20and%20timing%20of%20posting.pdf](https://eudract.ema.europa.eu/docs/guidance/Trial%20results_Modality%20and%20timing%20of%20posting.pdf).
76. European Medicines Agency. Clinical Trials Regulation [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-regulation>.
77. European Medicines Agency. EudraCT – European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2023 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://eudract.ema.europa.eu>.
78. European Medicines Agency. Clinical Trials Information System (CTIS) [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2023 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>.
79. Groves T. Big strides in Europe towards clinical trial transparency. *BMJ*. 2014;349:g6276.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.g6276>.
80. European Medicines Agency. Background: clinical data publication policy [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency; 2023 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/clinical-data-publication/background-clinical-data-publication-policy>.
81. Research Transparency Strategy Group. Make it public: transparency and openness in health and social care research [Internet]. London (UK): Health Research Authority; 2020 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/make-it-public-transparency-and-openness-health-and-social-care-research>.

82. Brown T. It's time for all trials registered and reported. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4):ED000057. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000057>.
83. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny MP. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med.* 2015;12(4):e1001819. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001819>.
84. Meerpohl JJ, Schell LK, Bassler D, Gallus S, Kleijnen J, Kulig M, et al.; OPEN project consortium. 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.* 2015;5(5):e006666. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006666>.
85. Viergever RF, Ghersi D. The quality of registration of clinical trials. *PLoS One.* 2011;6(2):e14701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014701>.
86. Viergever RF, Karam G, Reis A, Ghersi D. The quality of registration of clinical trials: still a problem. *PLoS One.* 2014;9(1):e84727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084727>.
87. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ.* 2012;344:d7373. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7373>.
88. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000144. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000144>.
89. Ross JS, Tse T, Zarin DA, Xu H, Zhou L, Krumholz HM. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ.* 2012;344:d7292. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7292>.
90. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10221):361-369. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33220-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33220-9).
91. Tanne JH. US drug regulator issues its first ever non-compliance notice for not posting trial results. *BMJ.* 2021;373:n1384. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1384>.
92. Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT. 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.* 2015;10(8):e0133718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133718>.
93. Maxwell C. Clinical trials, reviews, and the Journal of Negative Results. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(1):15-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01095.x>.

94. Speich B, Gloy VL, Klatt K, Gryaznov D, Taji Heravi A, Ghosh N, i sur.; Adherence to SPIRIT Recommendations (ASPIRE) Study Group. Reliability of trial information across registries for trials with multiple registrations: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2128898. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28898>.
95. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, i sur. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-639. <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.637>.
96. EQUATOR Network. What we do and how we are organised [Internet]. Oxford (UK): EQUATOR Network; 2025 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.equator-network.org/about-us/equator-network-what-we-do-and-how-we-are-organised/>.
97. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, i sur.; CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):663-694. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00012>.
98. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev*. 2012;1:60. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-60>.
99. Altman DG. Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions for authors. *BMJ*. 2005;330(7499):1056-1057. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7499.1056>.
100. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, i sur. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. *PLoS Med*. 2025;22(4):e1004587. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004587>.
101. U.S. Food and Drug Administration. IND Application: Reporting Safety Reports [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2024 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-application-reporting-safety-reports>.
102. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):977-989. <https://doi.org/10.1345/aph.1P627>.
103. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-453. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>.
104. Starfield B. Is US health really the best in the world? *JAMA*. 2000;284(4):483-485. <https://doi.org/10.1001/jama.284.4.483>.

105. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther.* 1998;20 Suppl C:C40-4. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80007-6).
106. Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials.* 2012;13:138. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-138>.
107. Tsang R, Colley L, Lynd LD. Inadequate statistical power to detect clinically significant differences in adverse event rates in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(6):609-16. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.08.005>.
108. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG. Reporting of safety data from randomised trials. *Lancet.* 1998;352(9142):1752-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79825-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79825-1).
109. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9263):1191-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04337-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04337-3).
110. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, i sur. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009>.
111. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med.* 2016;13(9):e1002127. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002127>.
112. Sivendran S, Latif A, McBride RB, Stensland KD, Wisnivesky J, Haines L, i sur. Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. *J Clin Oncol.* 2014;32(2):83-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2219>.
113. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open.* 2019;9(2):e024537. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024537>.
114. Maggi CB, Griebeler IH, Dal Pizzol TS. Information on adverse events in randomised clinical trials assessing drug interventions published in four medical journals with high impact factors. *Int J Risk Saf Med.* 2014;26(1):9-22. <https://doi.org/10.3233/JRS-140609>.
115. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, i sur. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ.* 2023;381:e073725. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073725>.
116. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, i sur. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomized trials. *Nat Med.* 2025;31(6):1776-1783. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03635-5>.

117. Shamseer L, Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Update on the endorsement of CONSORT by high impact factor journals: a survey of journal "Instructions to Authors" in 2014. *Trials*. 2016;17(1):301. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1408-z>.
118. Madi K, Flumian C, Olivier P, Sommet A, Montastruc F. Quality of reporting of adverse events in clinical trials of covid-19 drugs: systematic review. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000352. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000352>.
119. Shi X, Du J. Constructing a finer-grained representation of clinical trial results from ClinicalTrials.gov. *Sci Data*. 2024;11(1):41. <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02869-7>.
120. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov: Adverse Event Information [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2025 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/policy/results-definitions#adverseEventInformation>.
121. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, urednici. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. Section 12, Adverse Event Detection, Processing, and Reporting. [pristupljeno 24. veljače 2026.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208615/>.
122. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards IR, Fernandez AM, i sur. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):581-7. <https://doi.org/10.1002/pds.1399>.
123. Suber P. Open Access Overview: Focusing on open access to peer-reviewed research articles and their preprints [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Open Access Project; 2004 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <http://legacy.earlham.edu/~peters/fos/overview.htm>.
124. Budapest Open Access Initiative. Read the Budapest Open Access Initiative [Internet]. Budapest (HU): Open Society Institute; 2002 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read>.
125. Solomon DJ, Björk BC. A study of open access journals using article processing charges. *J Am Soc Inf Sci Technol*. 2012;63(8):1485-1495. <https://doi.org/10.1002/asi.22673>.
126. Fuchs C, Sandoval M. The Diamond Model of Open Access Publishing: Why policy makers, scholars, universities, libraries, labour unions and the publishing world need to take non-commercial, non-profit open access serious. *tripleC: Communication, Capitalism & Critique*. 2013;11(2):428-443. <https://doi.org/10.31269/triplec.v11i2.502>.
127. Pinfield S, Salter J, Bath PA. The "total cost of publication" in a hybrid open-access environment: institutional approaches to funding journal article-processing charges in combination with subscriptions. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2015;67(7):1751-66. <https://doi.org/10.1002/asi.23446>.

128. Teplitskiy M, Lu G, Duede E. Amplifying the impact of open access: Wikipedia and the diffusion of science. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2017;68(9):2116-2127.  
<https://doi.org/10.1002/asi.23687>.
129. Shamseer L, Moher D, Maduekwe O, Turner L, Barbour V, Burch R, et al. Potential predatory and legitimate biomedical journals: can you tell the difference? A cross-sectional comparison. *BMC Med*. 2017;15(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0785-9>.
130. Cobey KD, Lalu MM, Skidmore B, Ahmadzai N, Grudniewicz A, Moher D. What is a predatory journal? A scoping review. *F1000Res*. 2018;7:1001.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.15256.2>.
131. Beall J. Predatory publishers are corrupting open access. *Nature*. 2012;489(7415):179.  
<https://doi.org/10.1038/489179a>.
132. Cabells Scholarly Analytics. Predatory Reports [Internet]. Beaumont (TX): Cabells; 2020 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www2.cabells.com/about-predatory>.
133. U.S. Federal Trade Commission. Court rules in FTC's favor against predatory academic publisher OMICS Group; imposes \$50.1 million judgment [Internet]. Washington (DC): Federal Trade Commission; 2019 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2019/04/court-rules-ftcs-favor-against-predatory-academic-publisher-omics-group-imposes-501-million-judgment>.
134. Shen C, Björk BC. 'Predatory' open access: a longitudinal study of article volumes and market characteristics. *BMC Med*. 2015;13:230. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0469-2>.
135. Aguzzi A. 'Broken access' publishing corrodes quality. *Nature*. 2019;570(7760):139.  
<https://doi.org/10.1038/d41586-019-01787-2>.
136. Røttingen JA, Sweeney D. Financing open-access publication after 2024. *Nature*. 2019;572(7771):586. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02547-y>.
137. Candal-Pedreira C, Ross JS, Ruano-Ravina A, Egilman DS, Fernández E, Pérez-Ríos M. Retracted papers originating from paper mills: a cross sectional study. *BMJ*. 2022;379:e071517.  
<https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071517>.
138. Brainard J, You J. What a massive database of retracted papers reveals about science publishing's 'death penalty' [Internet]. Washington (DC): Science; 2018 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.science.org/content/article/what-massive-database-retracted-papers-reveals-about-science-publishing-s-death-penalty>.
139. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(42):17028–17033.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1212247109>.

140. Cortegiani A, Manca A, Giarratano A. Predatory journals and conferences: why fake counts. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(2):192–197.  
<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000829>.
141. Martinino A, Chatterjee S, Smeenk FW, Pouwels S. Rebranding of predatory journals and conferences: understanding its implication and prevention strategy. *Cureus.* 2023;15(6):e40126.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.40126>.
142. Kurt S. Why do authors publish in predatory journals? *Learn Publ.* 2018;31(2):141–147.  
<https://doi.org/10.1002/leap.1150>.
143. Yoo JH. How to cope with predatory journals. *J Korean Med Sci.* 2025;40(2):e78.  
<https://doi.org/10.3346/jkms.2025.40.e78>.
144. Grudniewicz A, Moher D, Cobey KD, Bryson GL, Cukier S, Allen K, i sur. Predatory journals: no definition, no defence. *Nature.* 2019;576(7786):210–212. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-03759-y>.
145. Tennant JP, Waldner F, Jacques DC, Masuzzo P, Collister LB, Hartgerink CHJ. The academic, economic and societal impacts of open access: an evidence-based review. *F1000Res.* 2016;5:632. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8460.3>.
146. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, i sur. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>.
147. The SPIRIT Group. SPIRIT Statement: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials [Internet]. Toronto (CA): The SPIRIT Group; 2013 [ažurirano 20. svibnja 2024.; pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.spirit-statement.org/>.
148. The SPIRIT Group. SPIRIT 2013 checklist: recommended items to address in a clinical trial protocol [Internet]. Toronto (CA): The SPIRIT Group; 2013 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>.
149. Blanco D, Donadio MVF, Cadellans-Arróniz A. Enhancing reporting through structure: a before and after study on the effectiveness of SPIRIT-based templates to improve the completeness of reporting of randomized controlled trial protocols. *Res Integr Peer Rev.* 2024;9:6. <https://doi.org/10.1186/s41073-024-00147-7>.
150. Chan AW, Boutron I, Hopewell S, Moher D, Schulz KF, Collins GS, i sur. SPIRIT 2025 statement: updated guideline for protocols of randomized trials. *Nat Med.* 2025;31:1784–1792.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03668-w>.

151. Hróbjartsson A, Boutron I, Hopewell S, Moher D, Schulz KF, Collins GS, i sur. SPIRIT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for protocols of randomised trials. *BMJ*. 2025;389:e081660. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081660>.
152. SPIRIT–CONSORT Group. SPIRIT 2025 statement: updated guideline for protocols of randomised trials [Internet]. Toronto (CA): SPIRIT–CONSORT Group; 2025 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.consort-spirit.org/published-statements>.
153. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, i sur. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>.
154. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, i sur. TIDieR checklist and guide [Internet]. EQUATOR Network; 2014 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tidier/>.
155. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Moseley AM, Hoffmann TC, Elkins MR, i sur. The TIDieR (template for intervention description and replication) checklist will benefit the physiotherapy profession. *Man Ther*. 2016;24:v–vi. <https://doi.org/10.1016/j.math.2016.05.002>.
156. Signal N, Gomes E, Olsen S, Alder G, i sur. Enhancing the reporting quality of rehabilitation interventions through an extension of the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR): the TIDieR-Rehab checklist and supplementary manual. *BMJ Open*. 2024;14(11):e084320. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084320>.
157. Campbell M, Katikireddi SV, Hoffmann TC, Armstrong R, Waters E, Craig P. TIDieR-PHP: a reporting guideline for population health and policy interventions. *BMJ*. 2018;361:k1079. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1079>.
158. Cao L, Liu W, Yao L, He W, Yin Z, Tam W. Evaluating intervention reporting in nursing journal RCTs using the TIDieR checklist: a cross-sectional study. *J Adv Nurs*. 2025;81(24):5963–5972. <https://doi.org/10.1111/jan.16744>.
159. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, i sur. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806–808. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>.
160. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, i sur. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805–835. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>.
161. Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JPA, Kirsch-Volders M, i sur. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology – Molecular

- Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. *PLoS Med.* 2011;8(10):e1001117. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001117>.
162. Dewidar O, Shamseer L, Melendez-Torres GJ, Akl EA, Ramke J, Wang X, i sur. Improving the reporting on health equity in observational research (STROBE-Equity): extension checklist and elaboration. *JAMA Netw Open.* 2025;8(9):e2532512. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.32512>.
163. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, i sur. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.003>.
164. EQUATOR Network. CARE: case report guidelines [Internet]. Oxford (UK): EQUATOR Network; 2013 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>.
165. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, i sur. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:218–235. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>.
166. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(1):35–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02234.x>.
167. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, i sur. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet.* 2014;383(9913):267–276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62228-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62228-X).
168. Moher D, Glasziou P, Chalmers I, Nasser M, Bossuyt PMM, Korevaar DA, i sur. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening? *Lancet.* 2016;387(10027):1573–1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00307-4).
169. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291(20):2457-2465. <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2457>.
170. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA.* 2009;302(9):977-984. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1242>.
171. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Med.* 2015;13:282. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0520-3>.

172. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779>.
173. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias—an updated review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>.
174. Altman DG, Simera I. Using reporting guidelines effectively to ensure good reporting of health research. In: Moher D, Altman DG, Schulz KF, Simera I, Wager E, editors. *Guidelines for reporting health research: a user's manual*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014. p. 32–40. <https://doi.org/10.1002/9781118715598.ch4>.
175. Simera I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Hoey J. Guidelines for reporting health research: the EQUATOR network's survey of guideline authors. *PLoS Med*. 2008;5(6):e139. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050139>.
176. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
177. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with results reporting at ClinicalTrials.gov. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1031-1039. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1409364>.
178. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database—update and key issues. *N Engl J Med*. 2011;364(9):852-860. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1012065>.
179. Page MJ, Sterne JAC, Higgins JPT, Egger M. Investigating and dealing with publication bias and other reporting biases in meta-analyses of health research: A review. *Res Synth Methods*. 2021;12(2):248-259. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1468>.
180. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-417. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>.
181. Garraud O, Vuk T, Lozano M, Tissot JD. Transfusion medicine: overtime paradigm changes and emerging paradoxes. *Transfus Clin Biol*. 2020;27(4):262-267. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.10.001>.
182. Hudson KE, Zimring JC. Transfusion medicine in the 21st century: beyond rebalancing the humors. *Transfus Med Rev*. 2022;36(4):173-174. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2022.09.003>.
183. Kim HJ, Ko DH. Transfusion-transmitted infections. *Blood Res*. 2024;59:14. <https://doi.org/10.1007/s44313-024-00014-w>.

184. Hervig T, Kaada SH, Seghatchian J. Storage and handling of blood components – perspectives. *Transfus Apher Sci.* 2014;51(2):103-106. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.10.001>.
185. Politis C, Vuk T, Richardson C, Politi L, Garraud O. The role and importance of epidemiology in transfusion medicine. *Transfus Clin Biol.* 2024;31(2):108-113. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2024.01.004>.
186. Dehghan Nayeri N, Nadali J, Divani A, Hatefimoadab N. Ways to enhance blood transfusion safety: a systematic review. *Florence Nightingale J Nurs.* 2022;30(3):288-300. <https://doi.org/10.5152/FNJJN.2022.21214>.
187. Vuk T, Seidl C, Bust L, Qiu Y, Ertuğrul Örüç N; ISBT Quality Management Working Party. Quality indicators for blood establishments and hospital blood banks: a report by the ISBT Quality Management Working Party. *Vox Sang.* 2025;120(7):734-745. <https://doi.org/10.1111/vox.70036>.
188. Faber JC. Worldwide overview of existing haemovigilance systems. *Transfus Apher Sci.* 2004;31(2):99-110. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2004.07.004>.
189. de Vries RRP, Faber JC, Strengers PFW; Board of the International Haemovigilance Network. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang.* 2011;100(1):60-67. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01442.x>.
190. Bolton-Maggs PHB, Wood EM, Wiersum-Osselton JC. Wrong blood in tube – potential for serious outcomes: can it be prevented? *Br J Haematol.* 2015;168(1):3-13. <https://doi.org/10.1111/bjh.13137>.
191. de Jonge LL, Wiersum-Osselton JC, Bokhorst AG, Schipperus MR, Zwaginga JJ. Haemovigilance: current practices and future developments. *Ann Blood.* 2022;7:23. <https://doi.org/10.21037/aob-22-2>.
192. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013;163(3):303-314. <https://doi.org/10.1111/bjh.12547>.
193. Murphy MF, Stanworth SJ, Yazer MH. Transfusion practice and safety: current status and possibilities for improvement. *Vox Sang.* 2011;100(1):46-59. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01366.x>.
194. World Health Organization. Good practices for blood establishments. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: Seventy-fourth report. WHO Technical Report Series, No. 1060, Annex 4 [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization; 2025 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1060---annex-4--good-practices-for-blood-establishments>.

195. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113(15):3406-3417. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-167643>.
196. Orlov D, Karkouti K. The pathophysiology and consequences of red blood cell storage. *Anaesthesia*. 2015;70(Suppl 1):29-37. <https://doi.org/10.1111/anae.12891>.
197. Heddle NM, Fung M, Hervig T, Szczepiorkowski ZM, Torretta L, Arnold E, i sur. Challenges and opportunities to prevent transfusion errors: a Qualitative Evaluation for Safer Transfusion (QUEST). *Transfusion*. 2012;52(8):1687-1695. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03514.x>.
198. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, i sur; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2453-2462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012452>.
199. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, i sur.; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-1391. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406617>.
200. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, i sur. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1351>.
201. International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 Quality management systems – Requirements [Internet]. Geneva (CH): International Organization for Standardization; 2015 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.iso.org>.
202. International Organization for Standardization. ISO 15189:2022 Medical laboratories – Requirements for quality and competence [Internet]. Geneva (CH): International Organization for Standardization; 2022 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/76677.html>.
203. Council of Europe. Good Practice Guidelines (GPG) for Blood Establishments. In: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components [Internet]. 21st ed. Strasbourg (FR): European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2023 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>.
204. Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB). Standards for Blood Banks and Transfusion Services [Internet]. 34th ed. Bethesda (MD): AABB; 2024 [pristupljeno

24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.aabb.org/standards-accreditation/standards/blood-banks-and-transfusion-services>.
205. European Parliament and Council of the European Union. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components. Off J Eur Union. 2004;L91:25-39 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004L0033>.
206. European Parliament and Council of the European Union. Commission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events. Off J Eur Union. 2005;L256:32-40 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005L0061>.
207. European Parliament and Council of the European Union. Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments. Off J Eur Union. 2005;L256:41-48 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32005L0062>.
208. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2024/1938 of 13 June 2024 on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC. Off J Eur Union. 2024;L (2024/1938) [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32024R1938>.
209. International Organization for Standardization. ISO 31000:2018 Risk management – Guidelines [Internet]. Geneva (CH): International Organization for Standardization; 2018 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/65694.html>.
210. Vuk T. The future of quality management in transfusion medicine – from the new SoHO regulation and beyond. *Transfus Clin Biol*. 2025;32(3):321-324. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2025.07.001>.
211. Ashford P, Butch S, Barhoush AO, Bolton W, Cusmai M, Espensen L, i sur. International Society for Blood Transfusion Guidelines for Traceability of Medical Products of Human Origin. *Vox Sang*. 2023;118(7):587-597. <https://doi.org/10.1111/vox.13473>.
212. Villamin C, Bates T, Mescher B, Benitez S, Martinez F, Knopfelmacher A, i sur. Digitally enabled hemovigilance allows real time response to transfusion reactions. *Transfusion*. 2022;62(5):1010-1018. <https://doi.org/10.1111/trf.16882>.

213. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1). 2016 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na:  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
214. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001;91(11):1776-1782.  
<https://doi.org/10.2105/ajph.91.11.1776>.
215. Delamothe T, Smith R. Open access publishing takes off: the dream is now achievable. *BMJ*. 2004;328(7430):1-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7430.1>.
216. U.S. National Library of Medicine. Clinical trial registry numbers in PubMed/MEDLINE records [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (NLM); 2005 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na:  
[https://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/mj05/mj05\\_ct\\_beta.html](https://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/mj05/mj05_ct_beta.html).
217. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, i sur. Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA*. 2017;317(24):2491–2492. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6514>.
218. Tang E, Ravaud P, Riveros C, Dechartres A, Boutron I, Perrodeau E, i sur. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles. *BMC Med*. 2015;13:189. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0430-4>.
219. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schwabe U, Köpcke W, Schulz-Hardt S, i sur. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*. 2010;11:37. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-37>.
220. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med*. 1990;113(1):69–76. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-1-69>.
221. Ripple AM, Mork JG, Knecht LS, Humphreys BL. A retrospective cohort study of structured abstracts in MEDLINE, 1992–2006. *J Med Lib Assoc*. 2011 Apr;99(2):160–3.  
<https://doi.org/10.3163/1536-5050.99.2.009>.
222. Hartley J. Current findings from research on structured abstracts. *J Med Libr Assoc*. 2004;92(3):368–371.
223. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008;22(2):338–342.  
<https://doi.org/10.1096/fj.07-9492LSF>.
224. Scherer RW, Saldanha IJ. How should systematic reviewers handle conference abstracts? A view from the trenches. *Syst Rev*. 2019;8(1):264. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1188-0>.
225. Saric L, Vucic K, Dragicevic K, Vrdoljak M, Jakus D, Vuka I, i sur. Comparison of conference abstracts and full-text publications of randomized controlled trials presented at four consecutive

- World Congresses of Pain: Reporting quality and agreement of results. *Eur J Pain*. 2019;23(1):107–116. <https://doi.org/10.1002/ejp.1289>.
226. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):MR000005. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000005.pub3>.
227. Hackenbroich S, Kranke P, Meybohm P, Weibel S. Include or not to include conference abstracts in systematic reviews? Lessons learned from a large Cochrane network meta-analysis including 585 trials. *Syst Rev*. 2022;11:178. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02048-6>.
228. Hays M, Andrews M, Wilson R, Callender D, O'Malley PG, Douglas K i sur. Reporting quality of randomised controlled trial abstracts among high-impact general medical journals: a review and analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e011082. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011082>.
229. Hartley J. Current findings from research on structured abstracts: an update. *J Med Libr Assoc*. 2014;102(3):146–148. <https://doi.org/10.3163/1536-5050.102.3.002>.
230. Weibel S, Elia N, Kranke P. The transparent clinical trial: Why we need complete and informative prospective trial registration. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(2):72–74. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000392>.
231. Bian ZX, Wu TX. Legislation for trial registration and data transparency. *Trials*. 2010;11:64. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-64>.
232. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P, i sur. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001566. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001566>.
233. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I i sur. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001419>.
234. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Med*. 2010;7:e1000354. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000354>.
235. Pimm J. Open access publishing – a quiet revolution. *Psychiatr Bull*. 2014;38(1):1–2. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.114.046813>.
236. Publishers Weekly. The World's 54 Largest Publishers, 2018 [Internet]. New York (NY): Publishers Weekly; 2018 [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.publishersweekly.com/pw/by-topic/industry-news/publisher-news/article/78036-pearson-is-still-the-world-s-largest-publisher.html>.

237. PLOS. Publication fees [Internet]. San Francisco (CA): PLOS; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.plos.org/publication-fees>.
238. BMC Medicine. Fees and funding: article-processing charges [Internet]. London (UK): Springer Nature; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/submission-guidelines/fees-and-funding>.
239. Larivière V, Haustein S, Mongeon P. The oligopoly of academic publishers in the digital era. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127502>.
240. New England Journal of Medicine. NEJM author center [Internet]. Waltham (MA): Massachusetts Medical Society; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.nejm.org/author-center/home>.
241. JAMA Network. JAMA Network for Authors: About JAMA [Internet]. Chicago (IL): American Medical Association; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/for-authors#fa-about>.
242. The Lancet. Information for Authors [Internet]. London (UK): Elsevier; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/lancet-information-for-authors.pdf>.
243. Annals of Internal Medicine. Author info [Internet]. Philadelphia (PA): American College of Physicians; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://annals.org/aim/pages/authors>.
244. PLOS Medicine. Journal information [Internet]. San Francisco (CA): PLOS; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosmedicine/s/journal-information>.
245. BioMed Central. About open access publishing [Internet]. London (UK): BioMed Central; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.biomedcentral.com/about/open-access>.
246. Wager E, Middleton P. Effects of technical editing in biomedical journals: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(21):2821–2824. <https://doi.org/10.1001/jama.287.21.2821>.
247. Barnes C, Boutron I, Giraudeau B, Porcher R, Altman DG, Ravaud P. Impact of an online writing aid tool for writing a randomized trial report: the COBWEB (Consort-based WEB tool) randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:221. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0460-y>.
248. EQUATOR Network. Tools and templates for implementing reporting guidelines [Internet]. Oxford (UK): EQUATOR Network; [pristupljeno 24. veljače 2026.]. Dostupno na: <https://www.equator-network.org/toolkits/using-guidelines-in-journals/tools-and-templates-for-implementing-reporting-guidelines/#wizard>.
249. Pitkin RM, Branagan MA, Burmeister LF. Effectiveness of a journal intervention to improve abstract quality. *JAMA*. 2000;283(4):481. <https://doi.org/10.1001/jama.283.4.481-a>.

250. Winker MA. The need for concrete improvement in abstract quality. *JAMA*. 1999;281(12):1129–1130. <https://doi.org/10.1001/jama.281.12.1129>.
251. Borrego Á, Anglada L. Faculty information behaviour in the electronic environment: attitudes towards searching, publishing and libraries. *New Libr World*. 2016;117(3–4):173–185. <https://doi.org/10.1108/NLW-11-2015-0089>.
252. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M, i sur. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):477–483. <https://doi.org/10.7326/M13-0480>.
253. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, i sur. Publication and reporting of clinical trial results: Cross-sectional analysis across academic medical centers. *BMJ*. 2016;352:i637. <https://doi.org/10.1136/bmj.i637>.
254. Trinquart L, Dunn AG, Bourgeois FT. Registration of published randomized trials: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2018;16:173. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1168-6>.
255. Li G, Abbade LPF, Nwosu I, Jin Y, Leenus A, Maaz M, i sur. A systematic review of comparisons between protocols or registrations and full reports in primary biomedical research. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:9. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0465-7>.
256. Smyth RMD, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*. 2011;342:c7153. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7153>.
257. Wandalkar P, Gandhe P, Pai A, Limaye M, Chauthankar S, Gogtay NJ, i sur. A study comparing trial registry entries of randomized controlled trials with publications of their results in a high impact factor journal: The Journal of the American Medical Association. *Perspect Clin Res*. 2017;8(4):167–171. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.215978>.
258. Chan AW, Krleža-Jerić K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004;171(7):735–740. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041086>.
259. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, i sur. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010;340:c365. <https://doi.org/10.1136/bmj.c365>.
260. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JPA, Golder S, Santaguida P, Altman DG, i sur. PRISMA harms checklist: Improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*. 2016;352:i157. <https://doi.org/10.1136/bmj.i157>.
261. Ioannidis JPA. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol*. 2018;16:e2005468. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005468>.

262. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, i sur. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: Comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med. 2013;10:e1001526. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001526>.
263. Goldacre B, Drysdale H, Dale A, Milosevic I, Slade E, Hartley P, i sur. COMPare: A prospective cohort study correcting and monitoring 58 misreported trials in real time. Trials. 2019;20:118. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3173-2>.
264. Mathieu S, Bouillon-Minois JB, Renard Triché L, Coudeyre E, De Chazeron I, Finotto T, i sur. Protocol publication rate and comparison between article, registry and protocol in RCTs. BMC Med Res Methodol. 2025;25:31. <https://doi.org/10.1186/s12874-025-02471-y>.

## **12. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Iva Jerčić Martinić-Cezar

**Elektronička pošta:** ijercic@kbsplit.hr

**Državljanstvo:** hrvatsko

## **IZOBRAZBA**

2024. – Položen specijalistički ispit iz transfuzijske medicine, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske

2023./2024. – Poslijediplomski specijalistički studij Transfuzijska medicina, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2017. – 2024. Specijalističko usavršavanje iz transfuzijske medicine, Klinički bolnički centar Split

2015. – Temeljna časnička izobrazba, Ministarstvo obrane Republike Hrvatske

2014. – Poslijediplomski doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE), Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2014. – Položen stručni ispit za doktora medicine, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske

2012. – 2013. Pripravnički staž u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

2006. – 2012. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, smjer doktor medicine

## **RADNO ISKUSTVO**

2024. – Specijalistica transfuzijske medicine, Zavod za transfuzijsku medicinu KBC-a Split

2017. – 2024. Specijalizantica iz područja transfuzijske medicine, Zavod za transfuzijsku medicinu KBC-a Split

2015. – 2017. Liječnica u Institutu za pomorsku medicinu u Splitu

2014. – 2015. Asistentica pri Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

2012. – 2013. Liječnica pripravnica pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

## **NAGRADE I POSEBNA POSTIGNUĆA**

2013. Rektorova nagrada za izvrsnost tijekom integriranog preddiplomskog i diplomskog studija, Sveučilište u Splitu

2013. Dekanova pohvalnica najuspješnijim diplomiranim redovitim studentima s ukupnom prosječnom ocjenom od najmanje 4,5, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2007. – 2012. Dobitnica stipendije grada Splita za uspješne studente

## MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

## STRANI JEZICI

Engleski jezik

Njemački jezik

## OBJAVLJENI ZNANSTVENI RADOVI

- Generalić Mekinić I, Blažević I, Mudnić I, Burčul F, Grga M, Skroza D, **Jerčić I**, Ljubenković I, Boban M, Miloš M, Katalinić V. Sea fennel (*Crithmum maritimum* L.): phytochemical profile, antioxidative, cholinesterase inhibitory and vasodilatory activity. *J Food Sci Technol*. 2016;53(7):3104-3112. <https://doi.org/10.1007/s13197-016-2283-z>.
- Milat AM, Mudnić I, Grković I, Ključević N, Grga M, **Jerčić I**, Jurić D, Ivanković D, Benzon B, Boban M. Effects of White Wine Consumption on Weight in Rats: Do Polyphenols Matter? *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8315803. <https://doi.org/10.1155/2017/8315803>.
- **Jerčić Martinić-Cezar I**, Marušić A. Completeness of reporting in abstracts of randomized controlled trials in subscription and open access journals: cross-sectional study. *Trials*. 2019;20(1):669. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3781-x>.
- Zjačić Puljiz D, Delić Jukić IK, Puljiz M, Vicelić Čutura L, **Jerčić Martinić-Cezar I**, Božić D, Podrug K, Puljiz Ž. Which factors influence liver stiffness measured by real-time two dimensional shear wave elastography in patients on maintenance hemodialysis? *Croat Med J*. 2021;62(1):34-43. <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.34>.
- **Jerčić Martinić-Cezar I**, Pranić SM, Tavra A, Marušić A. Consistency Between Clinical Trial Registry Entries and Journal Publications in Transfusion Medicine: An Observational Study. *J Clin Med*. 2026;15(10):3981. <https://doi.org/10.3390/jcm15103981>.