

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

ANTE KREŠO

GLAUKOMSKA TERAPIJA: OD VIDLJIVOSTI KLINIČKIH ISPITIVANJA DO
ISKUSTAVA PACIJENTA

Doktorski rad

Split, 2025.

Rad je izrađen na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu pod voditeljstvom Izv. prof. dr. sc. Ljube Znaora, dr.med.

VODITELJ RADA: Izv. prof. dr. sc. Ljubo Znaor, dr.med.

Objavljeni članci iz disertacije:

- Krešo, A., Grahovac, M., Znaor, L., & Marušić, A. (2024). Safety reporting in trials on glaucoma interventions registered in ClinicalTrials.gov and corresponding publications. *Scientific reports*, 14(1), 27762. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79394-z> (Impact factor 4.6)
- Krešo, A., Batistić, D., Vrdoljak, J., Znaor, L., & Marušić, A. (2025). How patients deal with side-effects of topical intraocular pressure-lowering medication in glaucoma: a cross-sectional study from a tertiary ophthalmology clinic. *International ophthalmology*, 45(1), 299. <https://doi.org/10.1007/s10792-025-03659-3> (Impact factor 1.4)

ZAHVALA

Mentoru izv. prof. dr. sc. Ljubi Znaoru na organizaciji, pomoći i podršci kroz cijeli proces.

Veliko hvala prof. dr. sc. Ani Marušić, na neograničenom strpljenju, bezbrojnim savjetima i velikoj podršci.

Hvala Marku i Josipu na pomoći u istraživanjima.

Hvala Dariji, Anđeli, Stelli i Julki na nesebičnoj pomoći pri skupljanju anketa.

Veliko hvala mojoj dragoj ženi Nini, koja je uz smješak uspješno bila mama, tata, učiteljica, animatorica, mirotvorac, kuhar, čistačica, vic majstor i psihologinja za tantrume Jakova i Karmen.

SADRŽAJ

1	UVOD	10
1.1	Glaukom	11
1.1.1	Glaukom – globalni zdravstveni izazov	11
1.1.2	Vrste glaukoma	11
1.1.3	Dijagnoza glaukoma	14
1.1.4	Liječenje glaukoma i nuspojave	14
1.1.5	Adherencija pacijenata u liječenju glaukoma	17
1.1.6	Prevenција glaukoma i budući izazovi	19
1.2	Registracija kliničkih ispitivanja	19
1.2.1	ICMJE	19
1.2.2	Svjetska zdravstvena organizacija i TRDS	20
1.2.3	Helsinška deklaracija	20
1.3	ClinicalTrials.gov	21
1.3.1	FDAAA 801 i Konačni pravilnik	22
1.3.2	Klinička ispitivanja na koja se primjenjuje FDAAA	23
1.4	Publiciranje kliničkih istraživanja	24
1.4.1	CONSORT smjernice	25
1.5	Registracija i objava kliničkih ispitivanja u praksi	26
2	CILJEVI I HIPOTEZE	28
2.1	Ciljevi istraživanja	29
2.2	Hipoteze istraživanja	30
3	MATERIJALI I METODE	31
3.1	Izveštavanje o sigurnosti u ispitivanjima intervencija za glaukom registriranim na ClinicalTrials.gov i odgovarajućim publikacijama	32
3.1.1	Ustroj	32
3.1.2	Ishodi	32
3.1.3	Razdoblje istraživanja i izvori podataka	33
3.1.4	Uzorak	33
3.1.5	Prikupljanje podataka i usporedbe	34
3.1.6	Statistički postupci	35
3.2	KAKO SE PACIJENTI NOSE S NUSPOJAVAMA LIJEKOVA KOD GLAUKOMA: PRESJEČNA STUDIJA IZ TERCIJARNOG CENTRA ZA OFTALMOLOGIJU	35
3.2.1	Ustroj	35
3.2.2	Ishodi	36
3.2.3	Razdoblje istraživanja i izvori podataka	36
3.2.4	Uzorak	36
3.2.5	Prikupljanje podataka i usporedbe	37

3.2.6	Statistički postupci	37
3.3	Etička načela	37
4	REZULTATI	39
4.1	Izveštavanje o sigurnosti u ispitivanjima intervencija za glaukom registriranim na ClinicalTrials.gov i odgovarajućim publikacijama	40
4.1.1	Opća obilježja	40
4.1.2	Razlike u izveštavanju SAE-ova između registra i publikacija	47
4.1.3	Razlike u izveštavanju OAE-ova između registra i publikacija	49
4.1.4	Razlike u izveštavanju o smrtnosti od svih uzroka između registra i publikacija	51
4.1.5	Utjecaj različitih čimbenika na transparentnost rezultata ispitivanja.....	52
4.2	Kako se pacijenti nose s nuspojavama lijekova kod glaukoma: presječna studija iz tercijarnog centra za oftalmologiju	64
4.2.1	Odabir uzorka i demografske karakteristike	64
4.2.2	Znanje i izvori informacija o lijekovima za glaukom	65
4.2.3	Iskustva s nuspojavama lijekova za glaukom.....	67
4.2.4	Zabrinutost i upravljanje nuspojavama	72
5	RASPRAVA	80
5.1	Izveštavanje o sigurnosti u ispitivanjima intervencija za glaukom registriranim na ClinicalTrials.gov i odgovarajućim publikacijama	81
5.1.1	PRIKAZ SAE-OVA.....	81
5.1.2	PRIKAZ OAE-OVA	82
5.1.3	PRIKAZ SMRTNIH ISHODA	83
5.1.4	TRANSPARENTNOST I DOSLJEDNOST U IZVJEŠTAVANJU	84
5.1.5	Snage i ograničenja studije	87
5.2	Kako se pacijenti nose s nuspojavama lijekova kod glaukoma: presječna studija iz tercijarnog centra za oftalmologiju	87
5.2.1	Snage i ograničenja studije	90
6	ZAKLJUČCI	91
7	SAŽETAK	93
8	LAIČKI SAŽETAK	96
9	SUMMARY	98
10	LAY SUMMARY	101
11	LITERATURA	103
12	ŽIVOTOPIS	116
13	DODATNI MATERIJALI	121

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACT	Primjenjivo kliničko ispitivanje (engl. Applicable Clinical Trial)
AE	Štetni događaj (engl. adverse event)
AI	Umjetne inteligencija (engl. Artificial intelligence)
CONSORT	smjernice za pisanje izvješća o kliničkom ispitivanju (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials)
EQUATOR	Organizacija za podizanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)
FD&C Act	Savezni zakon o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)
FDA	Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. US Food and Drug Administration)
FDAAA	Zakon o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Amendments Act)
GOK	Glaukom otvorenog kuta
GZK	Glaukom zatvorenog kuta
ICMJE	Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. International Committee of Medical Journal Editors)
ICTRP	Međunarodna platforma registara kliničkih ispitivanja (engl. International Clinical Trials Registry Platform)
IOT	Intraokularni tlak
MeSH	Kontrolirani rječnik za indeksiranje knjiga i članaka iz medicine
NCT	Jedinstveni broj ispitivanja dodijeljen od strane registra (engl. National Clinical Trial)
NIH	Nacionalni instituti za zdravlje (engl. National Institutes of Health)
NLM	Nacionalna medicinska knjižnica (engl. National Library of

	Medicine)
OAE	Drugi štetni događaj (engl. other adverse event)
RCT	Randomizirano kliničko ispitivanje (engl. randomized controlled trial)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAE	Ozbiljni štetni događaj (engl. serious adverse event)
STROBE	Smjernice za pisanje izvješća opažajnih studija (engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization, WHO)
TRDS	Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (engl. Trial Registration Data Set)
URM	Jedinstvene smjernice o zahtjevima kojima trebaju udovoljavati rukopisi poslani u biomedicinske časopise (engl. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)
WAME	Svjetska udruga medicinskih urednika (engl. World Association of Medical Editors)

1.1 GLAUKOM

1.1.1 GLAUKOM – GLOBALNI ZDRAVSTVENI IZAZOV

Bez obzira na značajni napredak u dijagnostici i liječenju, glaukom nastavlja biti veliki javnozdravstveni problem u svijetu. Istraživanja pokazuju da je drugi najčešći razlog gubitka vida u svijetu nakon katarakte(1) i najčešći uzrok ireverzibilnog gubitka vida u zapadnim zemljama(1–3). Glaukom je kronična progresivna optikoneuropatija karakterizirana strukturnim promjenama vidnog živca i progresivnim funkcionalnim gubitkom vidnog polja koje prati napredovanje bolesti, često povezana s povišenim intraokularnim tlakom (IOT)(4,5).

Prevalencija glaukoma raste s dobi, a bitne su razlike pristune između različitih regija svijeta (6). Glaukom otvorenog kuta (GOK) prevladava u zapadnim zemljama (6,7), a glaukom zatvorenog kuta (GZK) značajno je zastupljeniji u jugoistočnoj Aziji (7,8). Prevalencija glaukoma otvorenog kuta u Europi je 2.6% u populaciji iznad 40 godine života(9,10), dok je prevalencija glaukoma zatvorenog kuta bitno niža i iznosi 0.4%(11). Među čimbenike rizika spadaju dob, pozitivna obiteljska anamneza, rasa, povišen IOT te sustavne bolesti poput dijabetesa melitusa i hipertenzije(5,9,11). Procjenjuje se da je 2020. godine oko 76 milijuna ljudi u svijetu bolovalo od glaukoma i očekuje se porast broja na 112 milijuna do 2040. godine(7).

Visoka prevalencija glaukoma i kroničnost bolesti stavlja veliki financijski teret na zdravstvene sustave širom svijeta. Procjenjuje se da su godišnjim troškovi liječenja glaukoma u Sjedinjenim Američkim Državama 2.9 milijardi američkih dolara (12). Izravni i neizravni troškovi rastu s progresijom bolesti, budući da su uznapredovali stadiji glaukoma povezani s višim potrebama za liječenjem i socijalnom skrbi (12,13). U Europi je prosječni godišnji izravni trošak zdravstvene skrbi za slijepoću uzrokovanu glaukom je između 429 i 523 eura po pacijentu, a ukupni godišnji troškovi koji uključuju i troškove rehabilitacije i troškove obitelji se penju na 11758-19111 eura(13).

1.1.2 VRSTE GLAUKOMA

Glaukom može biti kongenitalni (razvoji) i stečeni, također možemo razlikovati GOK i GZK prema mehanizmu kojim je otežan otok očne vodice i konfiguraciji kuta prednje

očne sobice. Nadalje, glaukom možemo podijeliti na primarni i sekundarni glaukom. Sekundarni glaukom javlja kao posljedica drugih stanja ili bolesti oka, poput pseudoeksfolijacije, uveitisa, traumatskog oštećenja ili uzimanja kortikosteroida. Ovisno o brzini progresije simptoma, u kliničkoj se praksi koristi i podjela na akutni i kronični glaukom (14).

Glaukom je multifaktorijalna bolest s kompleksnim mehanizmima nastanka koji se razlikuju između pojedinih podvrsta bolesti, a uključuju djelovanja raznih genetskih, vaskularnih i biomehaničkih čimbenika. Krajnji rezultat neovisno o vrsti glaukoma je smrt ganglijskih stanica retine za koje se smatra da odumiru procesom programirane stanične smrti, apoptoze (14). Trenutno se povišeni IOT smatra jedinim modificirajućim čimbenikom u liječenju glaukoma (15), ali činjenica da se glaukom može razviti i kod bolesnika s normalnim vrijednostima IOT-a ukazuje na mogućnost i važnost drugih čimbenika poput vaskularne disfunkcije i mitohondrijskog oštećenja (16,17). Uloga genetskih čimbenika je predmet intenzivnih tekućih istraživanja, a do sada se najčešće spominjane mutacije povezane s rizikom razvoja glaukoma, mutacije u MYOC, OPTN i CYP1B1 genima (18).

Većina oboljelih u Europi imaju GOK, koji se uglavnom razvija bez simptoma i vidna oština nije oštećena osim u slučaju uznapredovale bolesti ili ako se u ranijim fazama bolesti razviju oštećenja centralnom vidnog polja (7,14). Iako je također najčešće asimptomatski, za razliku od GOK-a, GZK se može prezentirati s akutnom kliničkom slikom u kojoj dominira jaka bol, crvenilo oka, nagli gubitak vida i mučnina te zahtjeva hitno liječenje (14).

S obzirom na postepeni progresivni asimptomatski tijek bolesti, gubitak perifernog vida koji je najčešća značajka glaukoma, nastaje podmuklo, a često u trenutku postavljanja dijagnoze već mogu biti ograničene svakodnevne aktivnosti poput vožnje, a daljnim napredovanjem i funkcije poput čitanja i hodanja (19,20). Navedne posljedice se povezuju s češćim razvijanjem depresije, anksioznosti, poremećajima spavanja i smanjenom kvalitetom društvenog života. Istraživanja pokazuju da progresivni gubitak vida, dovodi do pada samopouzdanja, smanjene socijalne interakcije, osjećaja izoliranosti i bespomoćnosti (21,22).

Tablica 1. Podjela glaukoma prema mehanizmu nastanka ¹

Glaukom otvorenog kuta	
Primarni	Sekundarni
Primarni glaukom otvorenog kuta (POAG)	Pseudoeksfolijativni glaukom
Juvenilni glaukom otvorenog kuta (JOAG)	Pigmentni glaukom
Očna hipertenzija (OHT)	Glaukom induciran lećom
	Glaukom povezan s intraokularnim krvarenjem
	Uveitični glaukom
	Sek
	Traumatski glaukom nakon ozljede oka
	Glaukom povezan s tumorima
	Upalni glaukom
	Fakolitični glaukom
	Glaukom induciran kortikosteroidima
Glaukom zatvorenog kuta	
Primarni	Sekundarni
S blokom zjenice:	S blokom zjenice:
- Sumnja na glaukom zatvorenog kuta (PACS)	- Sumnja na glaukom zatvorenog kuta (PACS)
- Zatvoreni kut (PAC)	- Zatvoreni kut (PAC)
- Glaukom zatvorenog kuta (PACG):	- Glaukom zatvorenog kuta (PACG):
- Akutni	- Akutni
- Subakutni (intermitentni)	- Subakutni (intermitentni)
- Kronični	- Kronični
Bez bloka zjenice:	Bez bloka zjenice:
- Sindrom irisa u obliku platoa	- Sindrom irisa u obliku platoa

- Konfiguracija irisa u obliku platoa

- Konfiguracija irisa u obliku platoa

¹ Izvor: (23) Rozpędek-Kamińska W, Wojtczak R, Szaflik J, Szaflik J, Majsterek I. The Genetic and Endoplasmic Reticulum-Mediated Molecular Mechanisms of Primary Open-Angle Glaucoma. Int J Mol Sci. 2020 Jun 11;21:4171.

1.1.3 DIJAGNOZA GLAUKOMA

Dijagnoza glaukoma postavlja se kombinacijom kliničkih i dijagnostičkih kriterija, najčešće kombinacijom mjerenja IOT-a, analize vidnog polja, procjenu strukture optičkog diska i mjerenjem centralne debljine rožnice (3).

Osnovna dijagnostike glaukoma je tonometrija, odnosno mjerenje IOT-a (24), dok se za procjenu strukturnih promjena vidnog živca koriste fundoskopija, optička koherentna tomografija i stereo-fotografije optičkog diska (25,26). Analiziranje vidnog polja pomoću perimetrije ključno je za otkrivanje funkcionalnog gubitka vida (27). Mnoga stanja mogu oponašati funkcionalne glaukomske te je potrebno isključivanje drugih uzroka optičke neuropatije, poput ishemijske optičke neuropatije ili kompresivnih lezija (28).

1.1.4 LIJEČENJE GLAUKOMA I NUSPOJAVE

Trenutno su svi terapijski pokušaji liječenja glaukoma usmjereni na snižavanje IOT-a, jer je to jedini dokazani način usporavanja progresije bolesti i očuvanja vidne funkcije (15). Terapijske opcije uključuju farmakološke, laserske i kirurške metode, a izbor terapije ovisi o vrsti glaukoma, stupnju oštećenja, odgovorima na prethodnu terapiju te preferencijama pacijenta (29,30).

1.1.4.1 MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE GLAUKOMA

Medikamentozno liječenje glaukoma obuhvaća korištenje lokalnih i sustavnih lijekova koji smanjuju IOT. Najčešće korištene klase lijekova i njihove nuspojave su (31):

1. *Analozi prostaglandina* poboljšavaju otjecanje očne vodice kroz uveoskleralni put. Najučinkovitiji u snižavanju IOT-a i često su terapija prvog izbora. Nuspojave uključuju hiperemiju konjunktive, promjene pigmentacije šarenice i rasta trepavica te periokularnu pigmentaciju.
2. *Beta-blokatori* smanjuju proizvodnju očne vodice inhibicijom beta-adrenergičnih receptora u cilijarnom tijelu. Mogu uzrokovati sistemske nuspojave poput bradikardije, hipotenzije, bronhospazma i depresije, pa su kontraindicirani kod pacijenata s astmom ili srčanim bolestima, a najčešće lokalne nuspojave uključuju iritaciju oka, suhoću, alergijski konjunktivitis i keratitis.
3. *Inhibitori karboanhidraze* smanjuju proizvodnju očne vodice. Dostupni su kao lokalni pripravci (npr. dorzolamid) i sustavni lijekovi (npr. acetazolamid). Sustavni inhibitori karboanhidraze mogu uzrokovati nuspojave poput parestezija, gubitka apetita, umora i poremećaja elektrolita, dok lokalni inhibitori karboanhidraze mogu uzrokovati peckanje, iritaciju oka, alergijski konjunktivitis, suhoću oka i okus gorčine u ustima neposredno nakon primjene lijeka.
4. *Alfa-2 agonisti* smanjuju proizvodnju očne vodice i povećavaju uveoskleralnu drenažu. Najčešće lokalne nuspojave uključuju alergijski konjunktivitis, peckanje, svrbež, hiperemiju spojnice i suhoću oka, dok sistemske nuspojave uključuju pospanost i suha usta.
5. *Miotici* (npr. pilokarpin): Povećavaju trabekularnu drenažu, ali su manje korišteni zbog nuspojava poput mioze, zamagljenja vida, bolova u očima i glavobolje.

Lokalna terapija je učinkovita u većini slučajeva, ali mnogi pacijenti imaju poteškoća s pridržavanjem liječenja zbog nuspojava, složenih režima liječenja, zaboravljivosti ili ne vide stvarnu opasnost bolesti jer promjene nastupaju sporo i uglavnom neprimjetno (32). Kombinirane formulacije koje uključuju dva aktivna sastojka smanjuju broj kapi potrebnih za primjenu i povećavaju pridržavanje terapiji (33,34).

1.1.4.2 LASERSKO LIJEČENJE GLAUKOMA

U novije vrijeme lasersko liječenje glaukoma postaje sve zastupljenije, a u nekim slučajevima se sve više propagira kao potencijalna prva linija liječenja glaukoma, jer pacijent nije ovisan o svakodnevnom kapanju antiglaukoske terapije, a rezultati su slični topikalnoj monoterapiji(35,36). Također su valjana opcija kod pacijenata koji ne podnose farmakološku terapiju ili imaju kontraindikacije za kirurški zahvat(36).

Najčešće korištene metode su:

1. *Selektivna laserska trabekuloplastika* (SLT) stimulira trabekularnu mrežu što dovodi do poboljšanog otjecanja očne vodice. Prednosti su minimalnu invazivnost, odsutnost teških nuspojava i mogućnost ponovljenih tretmana, dok nuspojave uključuju prolaznu upalu i prolazno povišenje IOT-a nakon zahvata (37,38).
2. *Argon laserska trabekuloplastika* (ALT) koristi toplinsku energiju za remodeliranje trabekularne mreže. Bez obzira na učinkovitost, danas se rijetko koristi jer uzrokuje ožiljne promjene na trabekularnoj mreži i okolnom tkivu (37).
3. *Periferna iridotomija* se koristi kod GZK sa zjeničnim blokom za stvaranje alternativnog puta drenaže očne vodice. Nuspojave uključuju prolazni povišeni IOT, upalu i privremeno zamagljenje vida (39).

1.1.4.3 KIRURŠKO LIJEČENJE GLAUKOMA

Kirurški zahvati koriste se kod pacijenata s uznapredovalim glaukomom, kod pacijenata kojima manje invazivni načini liječenja ne usporavaju progresiju bolesti ili kod pacijenata koji ne podnose lokalnu terapiju(40). Najčešći zahvati uključuju:

1. *Trabekulektomija* stvara novi drenažni kanal za otjecanje očne vodice. Učinkovita je u snižavanju IOT-a, ali nosi rizik od komplikacija poput infekcije, hipotenzije oka, formiranja ožiljaka i katarakte (41).
2. *Ugradnja drenažnih implantata* uključuje postavljanje cijevčica za odvodnju očne vodice. Implantati poput Ahmeda i Baerveldta često se koriste kod kompleksnih

slučajeva glaukoma. Rizici uključuju eroziju implantata, dvostruki vid i hipotoniju oka (42).

3. *Minimalno invazivna kirurgija glaukoma* obuhvaća brojne vrste postupaka (npr. iStent, Xen gel stent) na oku koji su manje invazivni, sigurniji i povezani s bržim oporavkom u usporedbi s tradicionalnim kirurškim tehnikama, a njihova učinkovitost je posebno značajna u liječenju blagih do umjerenih oblika glaukoma jer snižavaju IOT nešto manje od drugih kirurških tehnika (43).

1.1.4.4 EKSPERIMENTALNE I NAPREDNE TERAPIJE

Neuroprotekcija, regenerativne terapije i upotreba umjetne inteligencije su u zadnje vrijeme su u posebnom fokusu istraživanja u liječenju glaukoma.

Neuroprotektivni lijekovi poput alfa-agonista brimonidina i blokatora kalcijevih kanala štite mrežnične ganglijske stanice od daljnjeg oštećenja smanjivanjem oksidativnog stresa i neurodegenerativnog oštećenja (44,45).

Pod regenerativnu medicinu spadaju terapije matičnim stanicama i genske terapije, a zanimljive su zbog potencijala za obnovu struktura oštećenih u glaukomu, poput vidnog živca i mrežničnih ganglijskih stanica. Ove metode još se uvijek u eksperimentalnoj fazi, ali rezultati dosadašnjih istraživanja sugeriraju mogućnost buduće kliničke primjene (46,47).

Nadalje, traže se načini primjene sveprisutne umjetne inteligencije (AI) u personalizaciji terapije, ranom otkrivanju promjena i praćenju progresije bolesti, čime bi se poboljšala učinkovitost liječenja i skrb za pacijente (48).

Ova različita područja istraživanja nude nove perspektive u spriječavanju daljnjeg oštećenja vida i mogućnost potencijalne obnove funkcije vidnog sustava.

1.1.5 ADHERENCIJA PACIJENATA U LIJEČENJU GLAUKOMA

Adherencija pacijenata u liječenju glaukoma ključni je čimbenik za postizanje uspješne kontrole bolesti i prevenciju progresivnog gubitka vida. S obzirom da je glaukom kronična bolest, uglavnom zahtijeva dugotrajnu i često doživotnu terapiju, a većina

pacijenata se liječi lokalnim antiglaukoma kapima koje iziskuju svakodnevno korištenje. Unatoč dostupnosti učinkovitih terapija procjenjuje da samo 50% do 70% pacijenata pravilno koristi propisanu terapiju (49,50).

Brojni čimbenici utječu na adherenciju u liječenju glaukoma, najčešći psihosocijalni uzrok smanjenje adherencije je zaboravljivost, za koju se procjenjuje da je uzrok loše adherencije u čak do 71% pacijenata (51,52), a zatim slijede loša tehnika kapanja kapi, loše znanje o glaukomu i njegovim posljedicama, skepticizam o mogućem gubitku vida i fizikalne prepreke u korištenju terapije (51). Demografski čimbenici koji su povezani sa lošom adherencijom su starija životna dob, niska razina obrazovanja, financijske poteškoće i nedostatak podrške obitelji (32). Osim toga, kompleksni režimi terapije koji uključuju primjenu više lijekova u različitim vremenskim intervalima smanjuju vjerojatnost pravilnog pridržavanja liječenja (52). Terapijske nuspojave, poput crvenila, peckanja i suhoće oka, također su česti razlozi za prestanak terapije (53,54). Pacijenti koji ne razumiju prirodu glaukoma i važnost redovitog liječenja često podcjenjuju ozbiljnost bolesti, posebice jer glaukom u ranoj fazi obično nema simptoma (55).

Loša adherencija izravno utječe na kontrolu intraokularnog tlaka, čime se povećava rizik od progresije bolesti i gubitka vida (15,56). Studije su pokazale da pacijenti s niskom adherencijom imaju značajno veći rizik razvoja ozbiljnijih oštećenja vidnog polja u usporedbi s onima koji pravilno slijede terapijski plan (57).

Poboljšanje adherencije u liječenju glaukoma zahtijeva sveobuhvatan pristup usmjeren na edukaciju pacijenata, prilagođene terapijske strategije i aktivnu podršku zdravstvenih djelatnika. Edukacija "licem u lice" između pacijenata i liječnika, uključujući detaljne informacije o nuspojavama i tehnikama primjene kapi, pokazala se učinkovitim načinom povećanja adherencije (58–60). Ljekarnici također mogu igrati ključnu ulogu demonstracijom pravilnog načina primjene lijekova i pružanjem vizualnih materijala (61). Uvođenje telemedicine dodatno olakšava pristup informacijama i omogućuje rješavanje manjih nuspojava bez potrebe za učestalim dolascima na preglede (62,63).

Osim toga, personalizirani pristupi terapiji, koji uzimaju u obzir preferencije pacijenata i njihovu spremnost na kompromis između učinkovitosti i nuspojava, mogu dodatno potaknuti adherenciju.

1.1.6 PREVENCIJA GLAUKOMA I BUDUĆI IZAZOVI

Prevenција glaukoma uključuje rano otkrivanje i praćenje rizičnih skupina kroz redovite oftalmološke preglede, osobito kod osoba starijih od 40 godina ili onih s obiteljskom poviješću bolesti [47]. Edukacija javnosti o važnosti ranog prepoznavanja simptoma ključna je za smanjenje učestalosti i posljedica bolesti.

Budući izazovi u liječenju glaukoma uključuju razvoj novih biomarkera za ranu dijagnozu, bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama te implementaciju personalizirane medicine [48]. Digitalna tehnologija, poput umjetne inteligencije, ima potencijal za revoluciju u dijagnostici i praćenju bolesti [49].

Glaukom je bolest koja zahtijeva interdisciplinarni pristup i kontinuirano unapređenje znanja kako bi se poboljšali ishodi za oboljele i smanjili globalni tereti bolesti.

1.2 REGISTRACIJA KLINIČKIH ISPITIVANJA

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, klinička ispitivanja su pažljivo osmišljena istraživanja u kojima ljudi dobrovoljno sudjeluju kako bi se kroz četiri faze procijenila sigurnost i učinkovitost novih medicinskih intervencija prije i nakon odobrenja za široku primjenu (64). Od iznimne je važnosti da podaci iz takvih kliničkih ispitivanja budu potpuni i usklađeni u svim dostupnim izvorima kako bi pružili vjerodostojne, dokazima utemeljene informacije koje mogu koristiti pacijenti, liječnici, istraživači i stručne organizacije za poboljšanje liječenja, izradu i unapređenje smjernica te drugih intervencija(65–68).

1.2.1 ICMJE

Kako bi se osigurala veća transparentnost cijelog procesa, Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (ICMJE) od srpnja 2005. godine uvjetuje registraciju kliničkih ispitivanja kao obavezan korak za objavu u svojim časopisima, a ranije navedenu definiciju kliničkog ispitivanja preuzeo je od Svjetske zdravstvene organizacije 2007. godine(64,69).

ICMJE djeluje od 1978. godine, kada je skupina urednika vodećih medicinskih časopisa u Vancouveru standardizirala format rukopisa za svoje časopise. Prve smjernice, poznate kao "Uniform Requirements (URM)" ili Vancouverski stil, objavljene su 1979. i prihvaćene od brojnih biomedicinskih časopisa (70).

Obavezna registracija ispitivanja prvi put je uvedena u izdanju URM-a iz 2005. godine, a dokument je preimenovan u kolovozu 2013. te sada nosi naziv *Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i publiciranje znanstvenog rada u medicinskim časopisima* (engl. *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*), skraćeno ICMJE preporuke (71). ICMJE trenutno čine urednici 14 medicinskih časopisa, predstavnici Nacionalne znanstvene knjižnice SAD-a i Svjetske udruge medicinskih urednika (WAME). Mnogi časopisi tvrde da slijede ICMJE preporuke, a njihov popis dostupan je na službenoj mrežnoj stranici ICMJE-a (72).

1.2.2 SVJETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA I TRDS

SZO je 2006. godine napravila sljedeći iskorak u standardizaciji registracije ispitivanja razvijajući Skup podataka za registraciju kliničkih ispitivanja (engl. *Trial Registration Data Set*, TRDS)(73). TRDS SZO-e predstavlja skup osnovnih i obaveznih informacija o kliničkom ispitivanju, čiju su cjelovitost zahtijevali SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) i ICMJE, postavljajući ga kao uvjet za pravovaljanu registraciju i objavu u časopisima članicama ICMJE-a (74–76), a sadržava 24 stavke otkad je proširen u studenom 2017. godine(77). Popis i objašnjenje svake od stavki TDRS-a nalaze na mrežnim stranicama WHO-a (78).

1.2.3 HELSINŠKA DEKLARACIJA

Helsinška deklaracija, nakon svoje šeste revizije iz 2008. godine, podržava obaveznu prospektivnu registraciju ispitivanja. U točki 19 zahtijeva registraciju svih ispitivanja koja uključuju ljudske ispitanike prije njihova početka. Također, točka 30 ističe etičku obvezu istraživača, autora i sponzora, kao i urednika i izdavača, da osiguraju objavu i

diseminaciju rezultata ispitivanja, koji trebaju biti potpuni, točni i dostupni javnosti, bez obzira na prirodu rezultata. U znanstvenim radovima potrebno je jasno navesti izvor financiranja, institucionalnu povezanost te potencijalne sukobe interesa. Radovi koji nisu usklađeni s načelima deklaracije ne bi trebali biti prihvaćeni za objavu. U aktualnoj reviziji deklaracije iz 2013. godine, ove su točke preimenovane u točke 35 i 36(79).

1.3 CLINICALTRIALS.GOV

ClinicalTrials.gov je najveća internetska baza podataka registar, a koju je uspostavila američka Nacionalna medicinska knjižnica (NLM) koja je dio Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH). Osnovana 2000. godine, posljedično na članak 113 Zakona o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA) iz 1997. godine. Istraživači i sponzori mogu registrirati svoja klinička ispitivanja u skladu s međunarodnim i regulatornim standardima, poput Helsinške deklaracije i zakonskih zahtjeva u SAD-u, uključujući članak 801 Zakona o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Amendments Act 801; FDAAA 801). ClinicalTrials.gov omogućuje pristup podacima o ispitivanjima, uključujući njihove ciljeve, metode, sudionike, vremenske okvire i rezultate. Registracija i objava rezultata promiču odgovornost i transparentnost u istraživanju. Baza podataka sadrži informacije o aktivnim, završenim i zaustavljenim studijama te objavljuje rezultate ispitivanja bez obzira na njihov ishod, čime se izbjegava pristranost u objavljivanju. Ova platforma ima ključnu ulogu u osiguravanju dostupnosti informacija pacijentima, liječnicima, istraživačima i regulatornim tijelima, čime potiče etičku provedbu kliničkih ispitivanja i osigurava da rezultati budu javno dostupni(80).

Klinička ispitivanja koja ispunjavaju definiciju SZO-a i ICMJE-a potrebno je registrirati u jednom od primarnih registara SZO-a ili u registru koji priznaje ICMJE, kako bi se osigurala usklađenost s načelima transparentnosti i objavljivanja koje propisuje SZO (69,81). Primarni registri SZO-a uključuju nacionalne i međunarodne registre u kojima su dostupni podaci o kliničkim ispitivanjima te ispunjavaju sve zahtjeve SZO-a koji se odnose na sadržaj, kvalitetu, valjanost, dostupnost, jedinstvenu identifikaciju, tehničke kapacitete, kao i upravljanje i administraciju(81). Godine 2007. SZO je uspostavila Međunarodnu platformu registara kliničkih ispitivanja (engl. International Clinical Trials

Registry Platform, ICTRP), koja uključuje navedene primarne registre (82). Iste godine ICMJE je prihvatio sve primarne registre ICTRP-a, uz dodatnih šest registara, među kojima je i ClinicalTrials.gov(69). ICTRP uključuje portal za pretraživanje koji omogućuje pristup ispitivanjima registriranim u svojim primarnim registrima, kao i u drugim registrima, uključujući mogućnost pretraživanja baze ClinicalTrials.gov(82).

Trenutno je na platformi ClinicalTrials.gov registrirano ukupno 517.838 kliničkih ispitivanja s lokacijama u svih 50 američkih saveznih država i 223 zemlje širom svijeta. Od ožujka 2021. godine, ova baza podataka mjesečno bilježi oko 4,5 milijuna posjetitelja. U početku su na platformi ClinicalTrials.gov bile registrirane isključivo studije provedene u Sjedinjenim Američkim Državama. Danas većina registriranih studija dolazi izvan SAD-a, s 55% ispitivanja provedenih isključivo u drugim zemljama, dok 30% čine ispitivanja provedena samo u SAD-u, za ostatak nije specificirano ili su registrirane i u SAD-u i u inozemstvu(83).

1.3.1 FDAAA 801 I KONAČNI PRAVILNIK

Usvajanjem Zakona o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA) 27. rujna 2007. godine, prošireni su zahtjevi za registraciju kliničkih ispitivanja na ClinicalTrials.gov, uključujući obvezu registracije šireg spektra ispitivanja, pružanje dodatnih informacija te objavu rezultata određenih ispitivanja unutar jedne godine od njihova završetka [101,102]. Isti pravni akt također obavezuje istraživače da od 27. rujna 2009. godine prijavljuju sve očekivane i neočekivane ozbiljne nuspojave, druge štetne događaje te smrtne ishode u tabličnom formatu na registru ClinicalTrials.gov [103,104]. FDAAA 801 propisao je sankcije za kršenje zakonskih odredbi, uključujući uskraćivanje financiranja od strane NIH-a i novčane kazne do 10.000 dolara dnevno za odgovorne osobe, ako nepravilnosti u registraciji nisu ispravljene u roku od 30 dana, a te povrede obuhvaćaju nepodnošenje potrebnih informacija o kliničkom ispitivanju, podnošenje netočnih ili lažnih podataka te neprijavljivanje primarnih i sekundarnih ishoda ispitivanja [101].

Gotovo deset godina nakon stupanja na snagu FDAAA 801, 18. siječnja 2017., usvojen je Konačni pravilnik (Final Rule), koji je od 18. travnja 2017. obavezujući za odgovorne strane (sponzora ili glavnog istraživača), a njegovim donošenjem dodatno su prošireni i

precizirani zahtjevi iz FDAAA 801 za podnošenje registracijskih podataka i prikaz rezultata u registru ClinicalTrials.gov [105]. Konačni pravilnik je pravni akt kojim se provodi članak 402 Zakona o javnom zdravstvu, a koji uključuje izmjene i dopune Saveznog zakona o hrani, lijekovima i kozmetici (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act) uvedene Zakonom FDAAA iz 2007. godine [105,106].

1.3.2 KLINIČKA ISPITIVANJA NA KOJA SE PRIMJENJUJE FDAAA

Konačni pravilnik jasno definira koja klinička ispitivanja pripadaju kategoriji primjenjivih ispitivanja (*Applicable Clinical Trials*, ACT) i podliježu proširenim zahtjevima, dok su kriteriji za određivanje njihove primjenjivosti prije usvajanja ovog pravilnika bili navedeni u dokumentu iz ožujka 2009. pod nazivom „Elaboration of Definitions of Responsible Party and Applicable Clinical Trial” (84,85). Kriteriji primjenjivosti odnosili su se na ispitivanja započeta prije 18. siječnja 2017., uključujući ona koja su još bila u tijeku 26. prosinca 2007., pod uvjetom da su zadovoljavala ostale kriterije primjenjivosti (86). Klinička ispitivanja iz tog vremenskog okvira ACT moraju biti registrirana na platformi ClinicalTrials.gov unutar 21 dana od novačenja prvog ispitanika. Ako je datum primarnog završetka ispitivanja bio prije 18. siječnja 2017., odgovorne strane dužne su objaviti osnovne rezultate ispitivanja u roku od godinu dana od njegova završetka (87). Datum početka ACT-a odnosi se na trenutak kada prvi ispitanik ili njegov skrbnik, nakon proučavanja informiranog pristanka, pristane na sudjelovanje u ispitivanju, dok datum primarnog završetka označava dan kada je posljednji ispitanik podvrgnut pregledu ili intervenciji radi prikupljanja podataka za primarni ishod ispitivanja(88,89).

Unaprijeđeni kriteriji primjenjivosti kliničkog ispitivanja, primjenjivi na ispitivanja započeta 18. siječnja 2017. ili kasnije, sadržani su u dokumentu „Checklist and Elaboration for Evaluating Whether a Clinical Trial or Study is an Applicable Clinical Trial“ od 27. lipnja 2018., koji je izrađen nakon usvajanja Konačnog pravilnika (87,88). Sukladno zahtjevima Konačnog pravilnika, za ACT-ove iz navedenog vremenskog okvira odgovorne strane moraju prilikom registracije u ClinicalTrials.gov osigurati detaljnije informacije te prikazati rezultate ispitivanja u roku od godine dana nakon njegova završetka (87). Sukladno zahtjevima Konačnog pravilnika, odgovorne strane

ACT-ova iz navedenog vremenskog okvira moraju prilikom registracije u ClinicalTrials.gov pružiti detaljnije informacije i prikazati rezultate ispitivanja u roku od godine dana nakon njegova završetka, a ova obveza vrijedi i za ACT-ove pokrenute prije 18. siječnja 2017. ako im je primarni datum završetka bio nakon tog datuma (86,87).

Prema dokumentu „Checklist and Elaboration for Evaluating Whether a Clinical Trial or Study is an Applicable Clinical Trial“, ispitivanje se smatra ACT-om ako su zadovoljena sva četiri uvjeta, pri čemu je unutar točke 2 dovoljno ispuniti barem jedan od tri navedena kriterija kako bi cijela točka bila priznana (89).

Navedeni uvjeti su:

- 1) intervencijsko istraživanje ili kliničko ispitivanje;
- 2) istraživanje koje:
 - a. ima barem jedno istraživačko mjesto unutar SAD-a ili na teritorijima pod upravom SAD-a (npr. Američka Samoa, Guam, Sjeverno Marijansko otočje, Portoriko, Djevičanski otoci SAD-a i sl.),
 - b. je provedeno na temelju zahtjeva FDA SAD-a za istraživanje novog lijeka ili izuzeće istraživnog uređaja, ili
 - c. uključuje lijek, biološki proizvod ili uređaj proizveden i izvezen iz SAD-a ili njegovih teritorija za potrebe istraživanja u drugoj zemlji;
- 3) istraživanje procjenjuje barem jedan lijek, biološki proizvod ili uređaj koji regulira FDA SAD-a;
- 4) istraživanje ne uključuje ispitivanja faze 1 za lijekove i/ili biološke proizvode ili studije izvedivosti uređaja.

1.4 PUBLICIRANJE KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA

Čin publikacije ključan je ishod svakog kliničkog ispitivanja, jer objavljivanje rezultata u znanstvenim časopisima relevantnog biomedicinskog područja omogućuje njihovu dostupnost široj javnosti, a time se stvara prilika za kritičku procjenu ishoda ispitivane intervencije od strane stručne zajednice (90). Klinička ispitivanja, koja se smatraju zlatnim standardom za procjenu učinkovitosti intervencija, pružaju ključne dokaze za oblikovanje budućih opcija liječenja, a rezultati randomiziranih kontroliranih studija (*randomized controlled trials*, RCT) služe kao temelj za sustavne preglede i meta-

analize, koje doprinose razvoju novih kliničkih smjernica (91,92). Stoga nije potrebno dodatno objašnjavati važnost objave rezultata kliničkih ispitivanja na cjelovit, transparentan i dosljedan način, uz usklađenost s podacima u registru, a kako bi se to osiguralo, razvijene su smjernice za izradu izvješća o kliničkim ispitivanjima (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, CONSORT) (93).

1.4.1 CONSORT SMJERNICE

Međunarodna organizacija „EQUATOR Network“ (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*), koja skoro 17 godina okuplja sudionike iz različitih faza istraživačkog i izdavačkog procesa s ciljem poboljšanja kvalitete medicinske literature i istraživanja, razvila je smjernice CONSORT (94). Svoj cilj postižu promicanjem ovih smjernica i poticanjem transparentnog i preciznog izvještavanja o svim zdravstvenim istraživanjima (93).

Smjernice CONSORT prvi su put objavljene 1996. godine kao rezultat suradnje dviju skupina urednika i istraživača, koji su kasnije ponovno surađivali u okviru organizacije EQUATOR Network (95,96). Nakon prvog izdavanja, smjernice CONSORT ubrzo su stekle globalno prihvaćanje, uz službenu podršku više od 400 vodećih biomedicinskih časopisa, kao i organizacija poput ICMJE, WAME i Council of Science Editors (95). Tijekom godina smjernice su nekoliko puta revidirane, a trenutno važeća verzija datira iz 2010. godine, kada je istovremeno objavljena u devet znanstvenih časopisa (94).

Mnogi znanstveni časopisi danas zahtijevaju pridržavanje smjernica CONSORT kao uvjet za objavu rezultata kliničkih ispitivanja(90). Smjernice CONSORT obuhvaćaju popis od 25 ključnih stavki koje treba uključiti u izvješća o ispitivanjima, kao i dijagram tijeka koji prikazuje kretanje ispitanika kroz sve faze ispitivanja(95). Uz osnovni popis stavki, smjernice CONSORT uključuju i brojna specijalizirana proširenja (*extensions*) prilagođena različitim vrstama i aspektima kliničkih ispitivanja, poput proširenja za poboljšano izvještavanje o štetnim događajima (94,95).

1.5 REGISTRACIJA I OBJAVA KLINIČKIH ISPITIVANJA U PRAKSI

Prema Robert M. Califf, povjereniku za hranu i lijekove iz FDA, transparentnost informacija o kliničkim ispitivanjima putem ClinicalTrials.gov ključna je za napredak medicine jer ispunjava obveze prema sudionicima istraživanja, povećava povjerenje javnosti i osigurava sveobuhvatan javni zapis intervencijskih kliničkih ispitivanja, što u konačnici doprinosi medicini utemeljenoj na dokazima (97). EQUATOR Network je nastao na istom principu kao prvi koordinirani pokušaj sustavnog rješavanja problema neadekvatnog izvještavanja kliničkih ispitivanja na globalnoj razini (93).

Osim neadekvatnog izvještavanja, velik problem predstavlja i neizvještavanje, što potvrđuju podaci koji pokazuju da se 20% do 40% provedenih ispitivanja nikada ne objavi, pri čemu je vjerojatnost objave značajno manja kada su ishodi ispitivanja negativni (98–100). Studije već godinama ističu značajnu učestalost neadekvatno registriranih kliničkih ispitivanja (101–104), uz često nedosljedan prikaz podataka u objavljenim radovima (101–103,105–107). Također, navodi se postojanje neregistriranih ispitivanja, čija je učestalost bila znatno veća prije nego što su uvedeni zahtjevi ICMJE-a, SZO-a, Helsinške deklaracije i pravne regulative u SAD-u (99,103,108), a problem je i nepostojanje adekvatnih poveznica u publikacijama na lokaciju registracije istraživanja (109).

Dana 15. travnja 2015. godine, SZO je proširila svoj zahtjev za obveznu registraciju kliničkih ispitivanja dodavanjem obveze objave njihovih rezultata, bilo u javnom registru ili kroz publikacije, unutar godine dana od završetka ispitivanja. Ova obveza odnosi se i na starija, neobjavljena ispitivanja, a temelji se na člancima 35. i 36. Helsinške deklaracije (110). Svako kliničko ispitivanje, neovisno o ishodima, trebalo bi biti objavljeno kako bi se ispunila etička obveza autora i izbjegla publikacijska ili diseminacijska pristranost. Takva pristranost može dovesti do dezinformiranja istraživača, kliničara i pacijenata te negativno utjecati na donošenje regulatornih i javnozdravstvenih odluka (110,111). Inicijative poput Cochrane, AllTrials i OPEN Consortium (To Overcome Failure to Publish Negative Findings) snažno zagovaraju registraciju kliničkih ispitivanja, objavu rezultata bez obzira na ishode te veću transparentnost u izvještavanju (110).

Necjelovit i nedosljedan prikaz štetnih događaja u publikacijama u usporedbi s podacima iz registra čest je problem i protivan je CONSORT smjernicama (107,112–115). Takve

neusklađenosti mogu proizlaziti iz ograničenja prostora u časopisima, lošeg planiranja ispitivanja ili namjernog skrivanja nepovoljnih podataka (116–118), što može dovesti do iskrivljenog dojma o sigurnosti medicinskih intervencija i netočne procjene omjera koristi i rizika tih intervencija (112,119). Usvajanjem FDAAA 801 povećala se učestalost registracije kliničkih ispitivanja i objave njihovih rezultata u registru ClinicalTrials.gov, kao i njihova publikacija (120–123). Međutim, i dalje su prisutni problemi s necjelovitim registracijama i nedosljednim prikazom podataka, uključujući štetne događaje, u odgovarajućim publikacijama (107,112,123).

2 CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- 1) Procijeniti potpunost podataka o neželjenim događajima u ClinicalTrials.gov za ispitivanja o glaukomoj terapiji.
- 2) Usporediti informacije o neželjenim događajima između podataka iz ClinicalTrials.gov i odgovarajućih znanstvenih članaka za ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju u liječenju glaukoma.
- 3) Procijeniti znanja i stavove pacijenata s glaukomom o uobičajenim nuspojavama lijekova putem ankete.
- 4) Identificirati područja u kojima je moguće poboljšati edukaciju pacijenata te ih uključiti u proces donošenja odluka o liječenju, što potencijalno može poboljšati pridržavanje antiglaukomske terapije i kvalitetu života.

2.2 HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Hipoteza 1: Ne postoji razlika u potpunosti podataka o štetnim događajima završenih ispitivanja u bazi podataka ClinicalTrials.gov registriranih od 27. rujna 2009. do 1. listopada 2023. između posljednje registracije i bilo koje objave.

Hipoteza 2: Pacijenti koji duže boluju od glaukoma i tvrde da su dobro informirani o mogućim nuspojavama imat će više nuspojava i negativniji dojam o nuspojavama.

Hipoteza 3: Pacijenti koji duže boluju od glaukoma i tvrde da su dobro informirani o mogućim nuspojavama rjeđe će preskakati terapiju.

3 MATERIJALI I METODE

3.1 IZVJEŠTAVANJE O SIGURNOSTI U ISPITIVANJIMA INTERVENCIJA ZA GLAUKOM REGISTRIRANIMA NA CLINICALTRIALS.GOV I ODGOVARAJUĆIM PUBLIKACIJAMA

3.1.1 USTROJ

Prva studija je opazajno presječno istraživanje koje procjenjuje cjelovitost prikaza AE-ova (štetni učinci, engl. Adverse events) te njihov opis kod završenih, FDAAA primjenjivih, ispitivanja o glaukomu koja su registrirana u registru ClinicalTrials.gov najranije 27. rujna 2009. i ažuriranih najkasnije do 1. studenog 2023. Slijedeći smjernice za izvještavanje opazajnih studija (engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE), studija uspoređuje navedene podatke iz registra s onima u pripadajućim publikacijama (124).

3.1.2 ISHODI

Primarni ishodi uključivali su procjenu cjelovitosti prikaza ozbiljnih štetnih događaja (SAE-ova, engl. Serious adverse events) u posljednjoj registraciji u registru ClinicalTrials.gov i pripadajućim publikacijama, kao i prikaz drugih štetnih događaja (OAE-ova, engl. Other adverse events), smrtnih ishoda te opisa AE-ova. Cjelovitost prikaza u registru procjenjivala se na temelju postojanja ili nepostojanja podataka u predviđenim kategorijama, dok su se u publikacijama analizirali tablični prikazi AE-ova ili eksplicitni navodi o AE-ovima. Mjere ishoda za opis AE-ova obuhvaćale su razlike u prikazanim vrstama i broju AE-ova između registra i publikacija.

Sekundarni ishodi odnosili su se na fazu ispitivanja, sponzorstvo, broj ispitanika koji su odustali zbog AE-ova te prag učestalosti prikaza OAE-ova u posljednjoj registraciji i pripadajućoj publikaciji. Također, analizirano je trajanje ispitivanja te proteklo vrijeme između objave rezultata u registru i njihove publikacije, pri čemu je medijan proteklog vremena izražen u mjesecima. Dodatni sekundarni ishod bio je dvogodišnji čimbenik odjeka časopisa u kojem su rezultati ispitivanja objavljeni. Mjere ishoda za prag učestalosti za prijavu štetnih događaja odnosile su se na brojčane unose i njihove razlike

između registra i publikacija, dok su se za fazu ispitivanja, sponzorstvo i čimbenik odjeka koristili skupni prikazi kohorti ispitivanja prema obilježjima iz prve i posljednje registracije te pripadajućih publikacija.

3.1.3 RAZDOBLJE ISTRAŽIVANJA I IZVORI PODATAKA

Početni datum pretrage ispitivanja (27.09.2009.) određen je kao najraniji datum kada su ispitivanja trebala biti registrirana u registru ClinicalTrials.gov. Taj datum označava početak obveze prikaza AE-ova u registru, dok krajnji datum (01.11.2023) osigurava autorima više od 14 godina za obvezno izvještavanje o AE-ovima.

Ispitivanja smo pretraživali u ClinicalTrials.gov koristeći ključnu riječ: "glaucoma". MeSH pojmovi za intervencije nisu korišteni.

Za pripadajuće publikacije ispitivanja s poveznicom u registru ClinicalTrials.gov uzimali smo u obzir samo one koje prikazuju rezultate dovršenih ispitivanja. Kod ispitivanja bez poveznice pretražili smo baze podataka PubMed, Web of Science, Scopus i Google Scholar koristeći jedinstveni broj ispitivanja dodijeljen od strane registra (engl. National Clinical Trial, NCT) broj pod kojim je ispitivanje registrirano u ClinicalTrials.gov, a koji je obično naveden u sažetku ili tekstu publikacije. Ako ni na taj način nismo pronašli odgovarajuću publikaciju, pretragu smo nastavili koristeći ime glavnog istražitelja ili naslov ispitivanja. Za analizu su uzete u obzir samo potpune publikacije koje su uspoređene s registriranim podacima. Datumi publiciranja određeni su prema datumu online objave za članke koji su bili dostupni prije tiska.

3.1.4 UZORAK

Uzorak je obuhvaćao klinička ispitivanja vezana uz glaukom koja su bila u skladu s kriterijima FDAAA 801, dovršena, registrirana u ClinicalTrials.gov najranije 27. rujna 2009., i ažurirana s rezultatima najkasnije do 1. studenog 2023. godine. Kriteriji za primjenjivost kliničkih ispitivanja prema FDAAA 801 definirani su dokumentom "Elaboration of definitions of responsible party and applicable clinical trial" od 9. ožujka 2009. za ispitivanja započeta nakon 27. rujna 2007., dok su ispitivanja započeta nakon

18. siječnja 2017. procjenjivana prema smjernicama sadržanim u dokumentu "Checklist for evaluating whether a clinical trial or study is an ACT" (84).

3.1.5 PRIKUPLJANJE PODATAKA I USPOREDBE

Primarno smo procijenili cjelovitost i dosljednost prikaza AE-ova u registru ClinicalTrials.gov i pripadajućim publikacijama. Prema Konačnom pravilniku FDAAA (84), cjeloviti prikaz AE-ova u registru uključivao je tablice s brojem ispitanika pod rizikom i brojem ispitanika pogođenih određenim AE-om. S obzirom na to da stavka "All-cause Mortality" nije bila obvezna prije usvajanja navedenog pravilnika u siječnju 2017., ona nije analizirana za ispitivanja s primarnim datumom završetka prije tog razdoblja. Za takva ispitivanja, podaci o smrtnim ishodima analizirani su iz drugih kategorija ishoda, prvenstveno SAE-ova.

Cjeloviti prikaz AE-ova u publikacijama uključivao je eksplicitne izjave o pojavi SAE-ova, smrtnih ishoda i OAE-ova ili njihove tablične prikaze, prema dodatcima smjernicama CONSORT za bolje izvještavanje o štetnosti u kliničkim ispitivanjima (113).

Bilo kakve razlike u cjelovitosti, broju pogođenih ispitanika, broju AE-ova ili njihovom opisu između registra i publikacija klasificirane su kao nedosljedan prikaz AE-ova. Također su analizirana dodatna obilježja ispitivanja, poput faze ispitivanja, sponzorstva, specifičnih datuma (početak i završetak ispitivanja te datum publikacije) i dvogodišnjeg čimbenika odjeka časopisa u kojem su rezultati objavljeni. Ovi podaci su dostupni u registru ClinicalTrials.gov.

Kako bi se izbjegla pristranost u tumačenju, dva istraživača (AK i MG) neovisno su vadila podatke o cjelovitosti i dosljednosti prikaza AE-ova iz cijele kohorte ispitivanja. Pouzdanost između promatrača za prikaz SAE-ova između registra i publikacija bila je visoka (kappa raspon 0,83–1,00). Slična pouzdanost zabilježena je i za prikaz OAE-ova između dva izvora (kappa raspon 0,69–1,00). Razlike u tumačenju broja SAE-ova i OAE-ova riješene su diskusijom i konsenzusom, uključujući slučajeve gdje su testovi pouzdanosti imali niže kappa vrijednosti, poput broja različitih nuspojava u publikaciji (kappa vrijednost 0,74; 95% CI 0,57–0,92).

3.1.6 STATISTIČKI POSTUPCI

Podaci iz registra uneseni su u proračunsku tablicu i kodirani. Postotci, medijani i pripadajući interkvartilni rasponi korišteni su za prikaz neparametarskih varijabli kao što su broj OAE-ova, frekvencijski prag i proteklo vrijeme od početka do završetka ispitivanja te od prikaza rezultata u registru do publikacije.

Dihotomne kategoričke varijable (da ili ne) uključivale su: različit opis SAE-ova, prikaz SAE-ova u publikaciji, prikaz SAE-ova u publikaciji kao nula, prikaz OAE-ova u publikaciji kao štetnih događaja nastalih tijekom ispitivanja (engl. Treatment-emergent AEs, TEAEs) i/ili kao štetnih događaja povezanih s ispitivanjem (engl. Treatment-related AEs, TRAEs), nuspojave lijekova (engl. adverse drug reactions, ADR). Kategorijske binarne varijable korištene su za prikaz razlika u opisima AE-ova. Ako rezultat iz dostupnih podataka nije mogao biti kategoriziran, označili smo ga kao "n/k" (nije kategorizirano) i naveli razlog nekategorizacije.

Razlike između registra i publikacija testirane su korištenjem hi-kvadrat testa/Fisherova egzaktna testa ili Mann-Whitney U testa. Statističke analize provedene su pomoću softvera JASP38, a značajnost je određena na razini $P < .05$.

3.2 KAKO SE PACIJENTI NOSE S NUSPOJAVAMA LIJEKOVA KOD GLAUKOMA: PRESJEČNA STUDIJA IZ TERCIJARNOG CENTRA ZA OFTALMOLOGIJU

3.2.1 USTROJ

Druga studija je presječno anketno istraživanje koje procjenjuje znanje, stavove i iskustva pacijenata s glaukomom o nuspojavama antiglaukomskih lijekova, s naglaskom na utjecaj tih čimbenika na pridržavanje terapije.

3.2.2 ISHODI

Primarni ishodi su bili razina adherencije pacijenata prema terapiji za glaukom, uključujući učestalost pridržavanja terapijskog režima i razloge za eventualno preskakanje ili prekid terapije zbog nuspojava. Također, ispitivana je razina zabrinutosti pacijenata u vezi s mogućim nuspojavama antiglaukumskih lijekova te kako ta zabrinutost utječe na njihovu adherenciju. Dodatno, procijenjena je razina znanja pacijenata o nuspojavama lijekova, s posebnim naglaskom na to kako razumijevanje ovih nuspojava utječe na suradljivost pacijenata u terapiji.

Sekundarni ishodi su bili analiza izvora informacija o terapiji za glaukom, uključujući liječnike, farmaceute, online izvore i upute uz lijekove, te njihova povezanost s razinom znanja pacijenata. Ispitivani su i utjecaji demografskih i kliničkih faktora, poput dobi, spola, trajanja bolesti, broja propisanih lijekova i učestalosti godišnjih oftalmoloških pregleda, na adherenciju i zabrinutost pacijenata. Također, sekundarni ishodi uključivali su učestalost i prirodu nuspojava koje pacijenti doživljavaju, kao i njihov utjecaj na promjenu terapije, te strategije kojima se pacijenti koriste za upravljanje nuspojavama, uključujući konzultacije s liječnicima, promjene načina života i traženje informacija iz drugih izvora.

3.2.3 RAZDOBLJE ISTRAŽIVANJA I IZVORI PODATAKA

Proveli smo presječno anketno istraživanje na Klinici za oftalmologiju Kliničkog bolničkog centra Split, Hrvatska, od 15. siječnja 2024. do 31. travnja 2024. godine. Podatci su prikupljeni na dobrovoljnim sudionicima, prilikom redovitih kontrolnih pregleda na ambulantni za glaukom.

3.2.4 UZORAK

Pacijenti stariji od 18 godina koji su bili na antiglaukumskoj terapiji najmanje 6 mjeseci i dolazili na redovite kontrolne preglede pozvani su na sudjelovanje. Uzimajući u obzir da je godišnji broj pacijenata koji dolaze u oftalmološku kliniku oko 5 tisuća,

procijenjena reprezentativna veličina uzorka iznosila je 358, s razinom pouzdanosti od 95%, marginom pogreške od $\pm 0,05\%$ i očekivanim udjelom uzorka od 0,5.

3.2.5 PRIKUPLJANJE PODATAKA I USPOREDBE

Koristili smo papirnatu verziju ankete s 22 pitanja koja su obuhvaćala demografske podatke pacijenata, povijest bolesti, znanje i stavove o lijekovima za glaukom i njihovim nuspojavama, iskustva s nuspojavama te njihov utjecaj na pridržavanje terapije. Anketa je uključivala zatvorena pitanja s unaprijed definiranim odgovorima i otvorena pitanja za kvalitativne odgovore. Anketa je bila na hrvatskom jeziku i pacijenti su je ispunjavali tijekom redovitih posjeta oftalmološkoj klinici. Tekst ankete je dostupan je u **Dodatku 1.**

3.2.6 STATISTIČKI POSTUPCI

Odgovori iz ankete uneseni su u bazu podataka i analizirani pomoću najnovije verzije IBM SPSS statističkog softvera, verzija 28.0.1.0. (New Orchard Road, Armonk, New York 10504-1722, Sjedinjene Američke Države). Sve ankete s više od 15% (3) neodgovorenih pitanja isključene su iz statističke analize. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetičke sredine i standardne devijacije, dok su kategorijske varijable prikazane kao frekvencije i postoci. Povezanosti između varijabli procijenjene su korištenjem odgovarajućih statističkih testova, ovisno o vrsti i distribuciji podataka: chi-square test korišten je za kategorijske varijable, t-test ili ANOVA za kontinuirane varijable, a ordinalna logistička regresijska analiza za ordinalne varijable. Statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$ za sve analize. Nedostajući podaci obrađeni su primjenom metode parcijalnog brisanja kako bi se maksimalno povećala dostupnost podataka za svaku analizu.

3.3 ETIČKA NAČELA

Za prvo istraživanje nije bilo potrebno odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu jer se radilo o presječnom istraživanju temeljenom na

podacima iz već završenih ispitivanja. Nismo uključivali pacijente niti provodili eksperimentalne postupke. Štoviše, svi korišteni podaci bili su javno dostupni putem registra ClinicalTrials.gov, pa nije bilo potrebno posebno dopuštenje za njihov pristup. Ova studija nije uključivala niti analizirala neobrađene podatke drugih istraživanja, već je koristila podatke koji su već registrirani u ClinicalTrials.gov i objavljeni u znanstvenim časopisima dostupnima javnosti, čime nije bilo potrebe za dodatnim dopuštenjima. Podatke iz drugih istraživanja koje smo analizirali njihovi su autori već anonimizirali, tako da dodatna anonimizacija u našoj studiji nije bila potrebna.

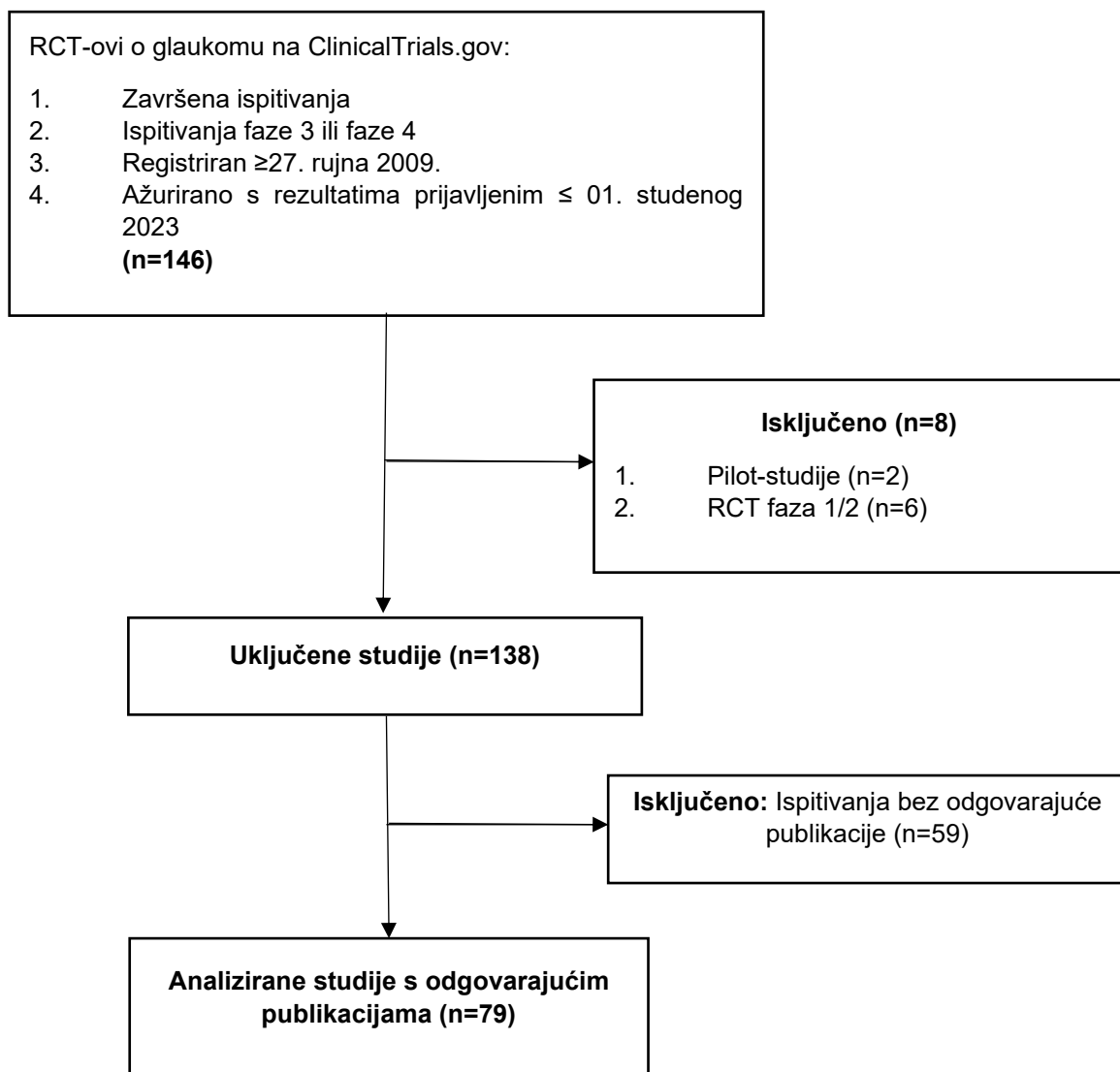
Drugo istraživanje je provedeno u skladu s načelima Deklaracije iz Helsinkija. Odobreno je od strane Etičkog povjerenstva bolnice (Klasa: 500-03/23-1/254, Urbroj: 2181-147/01/06/Lj.Z.-23-02). Sudjelovanje je bilo dobrovoljno i anonimno. U anketi je objašnjen cilj istraživanja. Nastavkom ispunjavanja ankete, sudionici su pristali na sudjelovanje u istraživanju, uz mogućnost da u bilo kojem trenutku odustanu od dovršetka ankete. Anonimizacija je postignuta činjenicom da anketa ne uključuje identifikacijske podatke o pacijentu, kao što su ime i prezime, ili osobni identifikacijski broj.

4 REZULTATI

4.1 IZVJEŠTAVANJE O SIGURNOSTI U ISPITIVANJIMA INTERVENCIJA ZA GLAUKOM REGISTRIRANIMA NA CLINICALTRIALS.GOV I ODGOVARAJUĆIM PUBLIKACIJAMA

4.1.1 OPĆA OBILJEŽJA

Od 138 registriranih ispitivanja koja su ispunjavala kriterije uključivanja (**Slika 1**), 79 (57,2%) imalo je odgovarajuće publikacije u znanstvenim časopisima. Popis svih registriranih ispitivanja sa NCT-om i godinom početka, dostupan je u **Dodatku 2**. njihove karakteristike su prikazane u **Tablici 2**. Za ispitivanja uključena u studiju, medijan dvogodišnjeg čimbenika odjeka za časopise koji su objavili ova ispitivanja iznosio je 3,4 (IQR 2,2–4,2) (**Tablica 3**). Većina registriranih ispitivanja bila su faze 3, završena prije stupanja na snagu konačnog pravila FDAA o obveznom izvještavanju o nuspojavama i smrtnosti (22), sponzorirana od strane industrije i s posljednjom izmjenom na ClinicalTrials.gov prije objave. Najčešće registrirane intervencije bile su fiksne kombinacije kapi za oči ili kapi za oči s analogima prostaglandina (63%).



Slika 1. Dijagram tijeka studije o potpunosti registracije i selekcija kliničkih ispitivanja o glaukomu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i odgovarajućih publikacija.

Tablica 2. Opće značajke svih prihvatljivih istraživanja o intervencijama u slučaju glaukoma s podacima u ClinicalTrials.gov

	Posljednja registracija (ClinicalTrials.gov), br. (%)
RCT faza	
1/2	6 (4.1)
2	41 (28.1)
3	52 (35.6)
4	47 (32.2)
Maskiranje	
Nema (otvorena oznaka)	37 (25.3)
Jednostruko slijepo	24 (16.4)
Dvostruko slijepo	38 (26.0)
Trostruko slijepo	24 (16.4)
Četverostruko slijep	23 (15.8)
Kontrola	
Bez kontrole	27 (18.5)
Aktivna	91 (62.3)
Placebo	17 (11.7)
Aktivna i placebo	11 (7.5)
Model intervencije	
Paralelno dodjeljivanje	111 (76.0)
Pojedinačna dodjela	28 (19.2)
Crossover dodjela	7 (4.8)
Vrsta intervencije	
Fiksna kombinacija lijekova - kapi za oči	47 (32.2)
Prostaglandinski analozi - kapi za oči	29 (19.7)
Rho-inhibitor - kapi za oči	12 (8.3)
Lijekovi s produljenim otpuštanjem	19 (13.1)
Kirurgija	6 (4.2)
Lijekovi protiv VEGF-a	3 (2.2)

Eksperimentalni lijekovi	16 (11.1)
Inhibitor karboanhidraze – kapi za oči	3 (2.2)
Ostalo ^a	10 (7.0)

Ukupno	146 (100.0)
--------	-------------

Kratice: RCT- Randomizirano kontrolno ispitivanje (engl. Randomized control trial),
 VEGF – vaskularni endotelijalni faktor rasta (engl. Vascular endothelial growth factor)

^a kategorizirano u Ostalo ako su dostupne manje od 3 studije

Tablica 3. Opće karakteristike istraživanja o intervencijama glaukoma (n=79) s rezultatima u ClinicalTrials.gov i odgovarajućim publikacijama

	Broj (%)
Primarni završetak	
Prije FDAA ^a konačnog pravila	58 (73)
Nakon konačnog pravila FDAA	21 (27)
Faza RCT-a:	
2	16 (20)
3	34 (43)
4	29 (37)
Maskiranje	
Nema (otvorena oznaka)	23 (29.1)
Jednostruko slijepo	11 (13.9)
Dvostruko slijepo	22 (27.9)
Trostruko slijepo	12 (15.2)
Četverostruko slijep	11 (13.9)
Kontrola	
Bez kontrole	16 (20.3)
Aktivna	50 (63.3)
Placebo	8 (10.1)
Aktivna i placebo	5 (6.3)
Model intervencije	
Usporedna raspodjela	57 (72.2)
Pojedinačna raspodjela	17 (21.5)
Križna raspodjela	5 (6.3)
Industrija kao sponzor	
Da	72 (91)
Ne	7 (9)
Objava prije posljednjeg ažuriranja na ClinicalTrials.gov	
Da	30 (37)
Ne	49 (62)
Vrsta intervencije	

Fiksna kombinacija lijekova - kapi za oči	28 (35)
Prostaglandinski analozi - kapi za oči	22 (27)
Rho-inhibitor - kapi za oči	7 (9)
Lijekovi s produljenim otpuštanjem	9 (11)
Kirurgija	4 (5)
Lijekovi protiv VEGF-a	3 (4)
Eksperimentalni lijekovi ^b	3 (4)
Ostalo ^c	3(4)

Kratice: RCT- Randomizirano kontrolno ispitivanje (engl. Randomized control trial), VEGF – vaskularni endotelijalni faktor rasta (engl. Vascular endothelial growth factor)

^a FDAA konačno pravilo, 18. siječnja 2017., koje zahtijeva izvještavanje o svim očekivanim i neočekivanim štetnim događajima i podacima o smrtnosti od svih uzroka u tabličnim sažecima(125).

^b Oftalmološke solucije pod ispitivane pod interni kodnim nazivom MGV354 (donor dušikovog oksida), DE-117 QD (omidenepag izopropil) , NCX 470 0.021 (dvojni donor dušikovog oksida i bimatoprost)

^c Kategorizirano kao "ostalo" ako su dostupne manje od 3 studije. Tri studije testirale su fentolamin, flutikazon i oralni lijek acetazolamid/deksametazon

Otkrili smo nepodudarnosti u izvještavanju o nuspojavama između registra i odgovarajućih publikacija za svih 79 publikacija. Dok je izvještavanje o OAE-ovima bilo slično između registra i publikacija, SAE-ovi su češće su bile prijavljeni u registru. S druge strane, više ispitivanja prijavilo je u registru da nema OAE-ova, ali su u publikacijama imali različite brojke za nuspojave ili broj pacijenata s nuspojavama (**Tablica 4**). Nije bilo statistički značajnih razlika u izvještavanju o smrtnim slučajevima (**Tablica 4**).

Tablica 4. Izvještavanje o nuspojavama za ispitivanja glaukoma (n=79) u ClinicalTrials.gov i odgovarajućoj publikaciji

	ClinicalTrials.gov	Publikacija	P-vrijednost
Stopa prijavljivanja (n, %)			
SAE	79 (100)	65 (82)	< .001 ^a
OAE	79 (100)	78 (99)	0.32 ^a
Smrti	37 (47)	26 (33)	0.07 ^a
AE-ovi prijavljene kao nula (n, %)			
SAE	20 (25)	27 (34)	0.22 ^a
OAE	16 (20)	3 (4)	0.001 ^a
Smrti	26 (33)	18 (23)	0.37 ^a
Broj različitih AE-ova prijavljenih po istraživanju (medijan, IQR/raspon)			
SAE	3 (0–8/0–74)	1 (1–4/0–23)	0.22 ^b
OAE	4 (1–9/0–64)	10.5 (6–15/0–47)	0.001 ^b
Smrti	0 (0–0/0–4)	0 (0–1/0–5)	0.37 ^b
Broj bolesnika s AE-ovima po ispitivanju (medijan, IQR/raspon)			
SAE	2 (0–7/0–74)	2 (1–6/0–74)	0.93 ^b
OAE	27 (5–95.5/0–507)	53 (120.3–124.7/0–555)	0.02 ^b
Smrti	0 (0–0/0–4)	0 (0–1/0–5)	0.53 ^b

Kratice: AE – štetni događaj, SAE – ozbiljan štetni događaj, OAE – ostali štetni događaji, IKR – interkvartilni raspon

^a Hi-kvadrat test.

^b Mann-Whitneyjev test.

Većina publikacija (n = 74, 94%) eksplicitno je navela broj povlačenja sudionika zbog AE-ova, za razliku od podataka u registru (n = 60, 75%) ($\chi^2 = 9,629$, P = 0,002). Za 11 ispitivanja (14%) koja su izvijestila o povlačenju pacijenata zbog AE-ova, brojke u publikaciji razlikovale su se od onih u registru; kod 8 tih ispitivanja broj u publikaciji bio je veći nego u registru.

Nije bilo moguće istražiti razlike između ispitivanja farmakoloških i kirurških intervencija za glaukom jer su bila samo 4 kirurška ispitivanja (NCT04352660, NCT02006693, NCT03654885, NCT01228149). Najčešća intraoperativna komplikacija u kirurškim ispitivanjima bilo je krvarenje u prednju očnu sobicu (NCT02006693, NCT03654885), dok su postoperativne nuspojave uključivale hipotenziju u svim ispitivanjima, hiphemu i povišeni intraokularni tlak (NCT02006693, NCT03654885), lom uređaja (NCT02006693) ili smanjenu vidnu oštrinu (≥ 2 linije u bilo kojem trenutku) (NCT03654885). U publikaciji iz jedne studije (NCT02016898) nuspojave su navedene, ali ne i njihova učestalost, osim za hipotenziju.

4.1.2 RAZLIKE U IZVJEŠTAVANJU SAE-OVA IZMEĐU REGISTRA I PUBLIKACIJA

U 50 od 79 analiziranih kliničkih ispitivanja (63%) pojavila se barem jedna nedosljenost u prijavljivanju SAE-ova. Prijavljeni broj bolesnika sa SAE-ovima (**Tablica 5**) razlikovao se u 16 publikacija (20%) u usporedbi s podacima u registru. Prijavljeno je više SAE-ova nego u publikaciji (69% naspram 31%). Od 14 (18%) publikacija u kojima nisu spomenute SAE-ovi u registru (**Tablica 4**), 8 studija izvijestilo je u registru da je broj SAE-ova nula, dok 6 studija nije izvijestilo o SAE-ovima u registru. U 26 publikacija (33%) izostavljen je opis barem jednog specifičnog SAE-a (**Tablica 5**).

Slično kao i kod broja bolesnika sa SAE-ovima, pronađena su odstupanja u izvještavanju o specifičnim SAE-ovima, s više SAE-ova prijavljenih u registru. Opisi određenih SAE-ova bili su različiti u 38% publikacija (**tablica 5**).

Tablica 5. Izvještavanje o SAE-ovima i OAE-ovima za ispitivanja o glaukomu (n=79) u ClinicalTrials.gov. i publikacijama

	Broj (%)
Različit broj pacijenata sa SAE-ovima:	
Da	16 (20)
Ne	49 (62)
Ostalo ^a	14 (18)
Ukoliko je različit broj pacijenata sa SAE-ovima (n=16):	
Više u registru	11 (69)
Više u publikaciji	5 (31)
Različit ukupan broj različitih SAE-ova:	
Da	19 (24)
Ne	38 (48)
Ostalo ^b	22 (28)
Ukoliko je različit ukupan broj različitih SAE-ova:	
Više u registru	14 (74)
Više u publikaciji	5 (26)
Različit opis SAE-ova između registra i publikacije:	
Da	14 (18)
Ne	30 (38)
Ostalo ^c	35 (44)
Opis izostavljen u publikaciji za 1 ili više prijavljenih SAE-ova u registru:	
Da	26 (33)
Ne	45 (57.0)
Ostalo ^d	8 (10.1)
Ukupno	79(100.0)

Kratice: SAE – ozbiljan štetni događaj (engl. serious adverse events)

^a Zbog nedostajućih podataka u publikaciji (n=14).

^b Zbog nedostajućih podataka u publikaciji (n=22).

^c Zato što je prijavljeno nula SAEs (n=19) i/ili zbog nedostajućih podataka u publikaciji (n=16).

^d Prijavljeno nula u registru, i ne spominje se u publikaciji.

4.1.3 RAZLIKE U IZVJEŠTAVANJU OAE-OVA IZMEĐU REGISTRA I PUBLIKACIJA

U vezi s izvještavanjem o OAE-ovima (**Tablica 6**), svih 79 ispitivanja prijavilo je OAE-ove u registru, ali se u 69 publikacija (87%) prijavljeni broj OAE-ova razlikovao od odgovarajućeg broja u registru. Isto je vrijedilo i za prijavljeni broj pacijenata s OAE-ovima (82% ispitivanja s razlikom). U oba slučaja broj prijavljenih OAE-ova bio je češće veći u publikacijama nego u registru. U 21 publikaciji (27%) opis OAE-ova razlikovao se od onoga u registru.

Razlike u opisu OAE-ova između registra i publikacija pronađene su kod znatnog broja ispitivanja, pri čemu je većina ispitivanja OAE-ove prijavila kao AEs te s višim pragom učestalosti u publikacijama nego u registru. Većina ispitivanja OAE-ove je prijavila samo kao AE-ove, a zatim slijedi kombinacija dviju vrsta izvještavanja.

Medijan prijavljenog praga učestalosti u registru iznosio je 5% (IQR 2–5%), dok je u publikacijama iznosio 1% (IQR 1–3%). Nadalje, 51 publikacija (64,6%) imala je drugačiji prag učestalosti, pri čemu je većina (n=45, 88%) prijavila niže pragove nego u registru (**Tablica 6**). Za 13 publikacija (16,5%) nije bilo moguće utvrditi prag učestalosti jer nije bio prijavljen ili specificiran. Nije bilo statistički značajne razlike ovisno o tome je li prag učestalosti jednak ili manji u publikaciji ($\chi^2=0,29$, $P=0,58$, odnosno $\chi^2=0,50$, $P=0,48$). Publikacije su također imale detaljnije prijavljene OAEs, bez statistički značajnih razlika s obzirom na vrstu izvještavanja ($\chi^2=2,789$, $P=0,59$). Slični rezultati pronađeni su i za broj pacijenata s OAEs ($\chi^2=3,399$, $P=0,49$).

Tablica 6. Izvještavanje o OAE-ovima u ispitivanjima o glaukomu (n=79) na ClinicalTrials.gov i u publikacijama

	Broj (%)
Različit broj pacijenata sa OAE-ovima	
Da	65 (82.3)
Ne	13 (16.4)
Ostalo ^a	1 (1.3)
Ukoliko je različit broj pacijenata sa OAE-ovima	
Više u registru	10 (15.2)
Više u publikaciji	56 (84.8)
Različit ukupan broj različitih OAE-ova	
Yes	69 (87.3)
No	9 (11.4)
n/k ^b	1 (1.3)
Ukoliko je različit ukupan broj različitih OAE-ova	
Više u registru	15 (21.7)
Više u publikaciji	54 (78.3)
Različit opis OAE-ova između regista i publikacije	
Da	21 (26.6)
Ne	43 (54.4)
n/k ^c	15 (19.0)
Vrsta izvještavanja	
Prijavljeno kao AE	23 (29.1)
Prijavljeno kao TEAE	13 (16.5)
Prijavljeno kao TRAE	15 (19.0)
Prijavljeno kao ADR	5 (6.3)
Prijavljeno kao kombinacija dva tipa izvještavanja	18 (22.8)
n/k ^d	5 (6.3)
Stopa prijavljivanja	
Ista u registru i publikaciji	15 (20.0)
Veća u registru	45 (57.0)
Veća u publikaciji	6 (7.6)

n/k ^e	13 (16.4)
Ukupno	79(100.0)

Kratice: OAE – (engl. other adverse events), n/k – nije kategorizirano, TEAE – (engl. treatment-emergent adverse events), TRAE – (engl. Treatment-related adverse events), ADR – (engl. adverse drug reactions)

^a Zbog nedostajućih podataka u publikaciji (n=1).

^b Zbog nedostajućih podataka u publikaciji (n=1).

^c Zato što je broj prijavljenih OAE-ova u registru nula (n=15), ili zato što je broj prijavljenih OAE-ova u publikaciji nula (n=1).

^d Zbog nedostajućih podataka u publikaciji (n=3), ili što nisu prijavljeni AEs u publikaciji (n=2).

^e Stopa prijavljivanja izostavljena u publikaciji (n=13).

4.1.4 RAZLIKE U IZVJEŠTAVANJU O SMRTNOSTI OD SVIH UZROKA IZMEĐU REGISTRA I PUBLIKACIJA

Od 79 ispitivanja, 58 (73%) ih je dovršeno prije implementacije konačnog FDAA pravila (Final Rule), 21 ispitivanje (27%) nakon njegove implementacije (**Tablica 7**). Sveukupno gledano, više ispitivanja prijavilo je smrtne ishode u registru nego u publikacijama. Od 58 ispitivanja dovršenih prije konačnog FDAA pravila, 27 ih je prijavilo smrtnost od svih uzroka: 16 ih je prijavilo u registru i publikaciji, a 18 samo u publikaciji. Samo je 7 studija prijavilo smrtnost i u registru i u publikaciji. Nasuprot tomu, sva ispitivanja dovršena nakon konačnog FDAA pravila prijavila su nuspojave u registru, dok je to vrijedilo samo za trećinu odgovarajućih publikacija.

Nepodudarnosti u izvještavanju o smrtnim slučajevima analizirane su za 37 (46,8%) objavljenih ispitivanja koja su prijavila smrtne ishode u registru. Otprilike polovica njih (n=15) prijavila je smrtne ishode i u odgovarajućim publikacijama. S druge strane, od 26 ispitivanja koja su prijavila smrtnost u publikaciji, otprilike polovica (n=15) prijavila je smrtnost i u registru. Broj prijavljenih smrtnih ishoda razlikovao se u samo 2 od 19 publikacija koje su imale prijavljene smrtne ishode u registru (jedno ispitivanje s jednim smrtnim slučajem više u registru i drugo ispitivanje s jednim smrtnim slučajem više u publikaciji).

Tablica 7. Izvještavanje o smrtnosti od svih uzroka u kliničkim ispitivanjima o glaukomu (n=79) na ClinicalTrials.gov i u publikacijama

	ClinicalTrials.gov, No. (%)	Publikacija, No. (%)	P- vrijednost
Ukupan broj ispitivanja koja prijavljuju smrtnost od svih uzroka	37 (47)	26 (33)	0.07 ^a
Ispitivanja završena prije Final Rule ^b (n=58)	16 (28)	18 (31)	0.56 ^a
Ispitivanja završena poslije Final Rule ^b (n=21)	21 (100)	8 (38)	<.001 ^c

^a Hi-kvadrat test.

^b FDA Final rule, 18. siječnja 2017. stupila je na snagu obveza izvještavanja o svim očekivanim i neočekivanim nuspojavama te smrtnosti od svih uzroka u tabličnim sažecima.

^c Fisherov egzaktni test.

4.1.5 UTJECAJ RAZLIČITIH ČIMBENIKA NA TRANSPARENTNOST REZULTATA ISPITIVANJA

Industrijski sponzorirane studije pokazuju veću dosljednost dijagrama tijekom između registra i publikacije, ali češće izostavljaju ili mijenjaju opise SAE-ova i OAE-ova u publikacijama (**Tablica 8.**). S druge strane, publikacije u časopisima s višim IF-om češće imaju nedostatke u prijavljivanju ili razlike u opisu OAE između registra i publikacije (**Tablica 9.**), baš kao i publikacije objavljene prije zadnjeg ažuriranja u registru (**Tablica 10.**).

Tablica 8. Analiza razlika između registriranih i objavljenih podataka o ozbiljnim i drugim štetnim učincima kod industrijski sponzoriranih i nespnszoriranih kliničkih ispitivanja

	Ispitivanje sponzorirano ili nesponzorirano od industrije	
	Statistička vrijednost	P-vrijednost
Dijagram tijeka isti u registru i publikaciji ^a	3120	0,601
Dijagram tijeka prisutan u registru ^a	2769	0,007
Dijagram tijeka prisutan u publikacij ^a i	3315	0,102
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji ^b	-1,30474	0,195
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji ^c	4,60919	<0.001
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ^a	4992	<0.001
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u publikaciji ^a	4797	<0.001
Različit apsolutni broj pacijenata sa SAE u registru i publikaciji ^c	3,797552	<0.001
Različit apsolutni broj različitih SAE u registru i publikaciji from available data ^b	1,1258	0,263
OAE izostavljeni u publikaciji ^a	5772	<0.001
Različit apsolutni broj pacijenata s OAE u registru i publikaciji ^b	1,154201	0,250
OAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ili publikaciji ^c	4,898363	<0.001
Različit apsolutni broj različitih OAE u registru i publikaciji ^b	0,25195	0,801

Opis OAE u registru razlikuje se od publikacije ^b	2,703511	0,008
Smrtni slučajevi prisutni u registru ^a	2402	<0.001
Smrtni slučajevi prisutni u publikaciji ^a	1880,5	<0.001
Razlika u opisu uzroka smrti između registra i publikacije ^a	479	<0.001
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u registru ^a	4212	<0.001
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u publikaciji ^a	3783	<0.001
Smrtni slučajevi prijavljeni kao nula (nema smrti u publikaciji) ^a	4367,5	<0.001

Kratice: SAE – ozbiljni štetni učinci (engl. Serious adverse events); OAE - drugi štetni učinci (engl. Other adverse events)

^a Mann-Whitney U Test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je U-statistika)

^b Welchov T-test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je t-statistika)

^c Independent T-Test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je t-statistika)

Tablica 9. Analiza razlika između registriranih i objavljenih podataka o ozbiljnim i drugim štetnim učincima u odnosu na čimbenik odjeka časopisa u kojem je publicirano ispitivanje

	Publiciran u časopisu sa IF ispod ili iznad medijana analiziranih publikacija	
	Statistička vrijednost	P-vrijednost
Dijagram tijeka isti u registru i publikaciji ^a	1521	<0.001
Dijagram tijeka prisutan u registru ^a	1170	<0.001
Dijagram tijeka prisutan u publikacij ^a i	1716	<0.001
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji ^b	-5,69661	<0.001
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji ^c	-1,48852	0,139
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ^a	3393	0,126
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u publikaciji ^a	3198	0,507
Različit apsolutni broj pacijenata sa SAE u registru i publikaciji ^c	-1,59284	0,113
Različit apsolutni broj različitih SAE u registru i publikaciji from available data ^b	-3,66689	<0.001
OAE izostavljeni u publikaciji ^a	4173	<0.001
Različit apsolutni broj pacijenata s OAE u registru i publikaciji ^b	-6,46444	<0.001
OAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ili publikaciji ^c	-0,35251	0,725
Različit apsolutni broj različitih OAE u registru i publikaciji ^b	-7,55929	<0.001

Opis OAE u registru razlikuje se od publikacije ^b	-2,56606	0,011
Smrtni slučajevi prisutni u registru ^a	1623	0,318
Smrtni slučajevi prisutni u publikaciji ^a	1245	0,776
Razlika u opisu uzroka smrti između registra i publikacije ^a	315	0,965
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u registru ^a	2613	0,078
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u publikaciji ^a	2184	<0.001
Smrtni slučajevi prijavljeni kao nula (nema smrti u publikaciji) ^a	2994	0,061

Kratice: IF – čimbenik odjeka (engl. Impact factor) SAE – ozbiljni štetni učinci (engl. Serious adverse events); OAE - drugi štetni učinci (engl. Other adverse events)

^a Mann-Whitney U Test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je U-statistika)

^b Welchov T-test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je t-statistika)

^c Independent T-Test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je t-statistika)

Tablica 10. Analiza razlika između registriranih i objavljenih podataka o ozbiljnim i drugim štetnim učincima u odnosu na je li pripadajuća publikacija objavljena poslije ili prije zadnjeg ažuriranja rezultata na clinicaltrials.gov

Publiciran poslije ili prije zadnjeg ažuriranja rezultata na clinicaltrials.gov		
	Statistička vrijednost	P-vrijednost
Dijagram tijeka isti u registru i publikaciji ^a	1872	<0.001
Dijagram tijeka prisutan u registru ^a	1521	<0.001
Dijagram tijeka prisutan u publikacij ^a i	2067	<0.001
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji ^b	-4,6812	<0.001
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji ^c	-0,26807	0,789
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ^a	3744	0,003
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u publikaciji ^a	3549	0,036
Različit apsolutni broj pacijenata sa SAE u registru i publikaciji ^c	-0,48628	0,627
Različit apsolutni broj različitih SAE u registru i publikaciji from available data ^b	-2,61756	0,010
OAE izostavljeni u publikaciji ^a	4524	<0.001
Različit apsolutni broj pacijenata s OAE u registru i publikaciji ^b	-4,76814	<0.001

OAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ili publikaciji ^c	0,699947	0,485
Različit apsolutni broj različitih OAE u registru i publikaciji ^b	-5,75141	<0.001
Opis OAE u registru razlikuje se od publikacije ^b	-1,45494	0,148
Smrtni slučajevi prisutni u registru ^a	1794	0,033
Smrtni slučajevi prisutni u publikaciji ^a	1384,5	0,173
Razlika u opisu uzroka smrti između registra i publikacije ^a	351	0,509
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u registru ^a	2964	0,751
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u publikaciji ^a	2535	0,035
Smrtni slučajevi prijavljeni kao nula (nema smrti u publikaciji) ^a	3295,5	0,001

Kratice: SAE – ozbiljni štetni učinci (engl. Serious adverse events); OAE - drugi štetni učinci (engl. Other adverse events)

^a Mann-Whitney U Test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je U-statistika)

^b Welchov T-test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je t-statistika)

^c Independent T-Test korišten za statističku analizu (prikazana statistička vrijenost je t-statistika)

Analizom različitih faza RCT-a pokazale su se statistički značajne razlike u prijavljivanju štetnih učinaka i smrti, posebno za prijavljivanje podataka kao nula, izostavljanje podataka i nesklad u broju pacijenata (**Tablica 11.**). Također, uočene su značajne razlike u prijavljivanju smrtnih slučajeva u registrima i publikacijama. Rezultati post-hoc analize za razlike između pojedinih faza RCT-a su prikazane u **Tablici 12.** Ispitivana u fazi 4 pokazuje veći nesklad u broju pacijenata s OAE, kao i češće izostavljanje smrtnih slučajeva u registrima i publikacijama.

Tablica 11. Razlike u cjelovitosti prijavljivanja OAEs, SAEs i smrti u ovisnosti o fazi RCT-a (faza 2, faza 3, faza 4)

	F- vrijednost a	P- vrijednost a
Dijagram tijeka isti u registru i publikaciji	1,71 2	0,18 7
Dijagram tijeka prisutan u registru Dijagram tijeka prisutan u registru	n/a ^b	n/a ^b
Dijagram tijeka prisutan u publikaciji	0,23 0	0,79 5
Opis barem jednog SAE u registru razlikuje se od publikacije	0,58 9	0,55 7
Opis izostavljen za jedan ili više SAE u publikaciji	1,12 2	0,33 1
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru	10,4 97	<0,0 01
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u publikaciji	4,38 8	0,01 6
Različit apsolutni broj pacijenata sa SAE u registru i publikaciji	0,65 9	0,52 0
Različit apsolutni broj različitih SAE u registru i publikaciji	1,30 6	0,27 7
OAE prisutni u registru	n/a ^b	n/a ^b
OAE izostavljeni u publikaciji	0,85 9	0,42 8
Različit apsolutni broj pacijenata s OAE u registru i publikaciji	5,92 4	0,00 4
OAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ili publikaciji	3,34 4	0,04 1
Različit apsolutni broj različitih OAE u registru i publikaciji	4,22 6	0,01 8

Opis OAE u registru razlikuje se od publikacije	4,14	0,02
	5	0
Smrtni slučajevi prisutni u registru	0,70	0,50
	6	1
Smrtni slučajevi prisutni u publikaciji	3,74	0,03
	2	6
Razlika u opisu uzroka smrti između registra i publikacije	0,80	0,49
	9	6
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u registru	8,93	<0,0
	7	01
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u publikaciji	2,86	0,06
	9	3
Smrtni slučajevi prijavljeni kao nula (nema smrti u publikaciji)	3,33	0,04
	9	2

Kratice: RCT – kontrolirano kliničko ispitivanje (engl. Randomized controled trial); SAE – ozbiljni štetni učinci (engl. Serious adverse events); OAE - drugi štetni učinci (engl. Other adverse events)

^a ANOVA test korišten za analizu razlika između različitih faza RCT-a

^b Sva ispitivanja imaju prijavljene rezultate u registru

Tablica 12. Post hoc analiza statistički značajni rezultata ANOVA testom za različite varijable u ovisnosti o fazi RCT-a

Varijable za koje ANOVA pokazuje tatistički značajnu razliku^a	Faza RCT- a	Faza RCT-a	Razlika medijana ^a	P- vrijed nost^a
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru	2	3	-0,408	0,003
	2	4	0,011	0,996
	3	4	0,419	<0,001
SAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u publikaciji	2	3	-0,199	0,331
	2	4	0,142	0,581
	3	4	0,341	0,012
Različit apsolutni broj pacijenata s OAE u registru i publikaciji	2	3	0,349	0,008
	2	4	0,369	0,006
	3	4	0,019	0,977
OAE prijavljen kao nula ili nije prisutan u registru ili publikaciji	2	3	-0,015	0,998
	2	4	0,474	0,146
	3	4	0,489	0,048
Različit apsolutni broj različitih OAE u registru i publikaciji	2	3	0,283	0,016
	2	4	0,244	0,052
	3	4	-0,040	0,884
Opis OAE u registru razlikuje se od publikacije	2	3	-0,059	0,964
	2	4	0,466	0,124
	3	4	0,524	0,020
Smrtni slučajevi prisutni u publikaciji	2	3	-0,667	0,060
	2	4	-0,800	0,029
	3	4	-0,133	0,733
Smrtni slučajevi izostavljeni (bez spomena) u registru	2	3	0,434	0,007
	2	4	0,599	<0,001
	3	4	0,165	0,331
Smrtni slučajevi prijavljeni kao nula (nema smrti u publikaciji)	2	3	0,357	0,033
	2	4	0,222	0,256
	3	4	-0,135	0,451

Kratice: RCT – kontrolirano kliničko ispitivanje (engl. Randomized controled trial);
SAE – ozbiljni štetni učinci (engl. Serious adverse events); OAE - drugi štetni učinci
(engl. Other adverse events)

^a Tukey HSD test korišten za post hoc analizu između različitih faza RCT-a za koje je ANOVA test pokazao da postoji statistički značajna razlik

4.2 KAKO SE PACIJENTI NOSE S NUSPOJAVAMA LIJEKOVA KOD GLAUKOMA: PRESJEČNA STUDIJA IZ TERCIJARNOG CENTRA ZA OFTALMOLOGIJU

4.2.1 ODABIR UZORKA I DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

Prikupili smo ukupno 464 odgovora iz ankete. Od toga je 66 isključeno iz statističke analize: 38 jer su imale više od 15% neodgovorenih pitanja, 15 ispitanika koristilo je kapi za oči kraće od 6 mjeseci, a 13 je bilo pod nadzorom zbog očne hipertenzije, a ne na terapiji za glaukom.. Za analizu je ostalo 398 anketa (**Dodatak 3**, prikazuje broj odgovora na sva pitanja), od kojih je 221 (55,5%) bilo od žena, a 177 (44,5%) od muškaraca, kao što je prikazano u **Tablici 13**. Medijan dobi iznosio je 72 godine (95% CI: 70–73 godine). Prosječno trajanje od postavljanja dijagnoze glaukoma iznosilo je 12,2 godine (SD=11,1). Većina ispitanika koristila je samo jedan lijek te su oftalmologa posjećivali dvaput godišnje.

Tablica 13. Opće karakteristike ispitanika

Parametar	Vrijednost
Dob u godinama (medijan; n=398)	72 (95% CI 71–73)
Spol (n=398)	
Žensko	237 (59,6%)
Muško	161 (40,4%)
Godine od dijagnoze glaukoma (medijan, n=397)	10,0 (95% CI 8,9–11,1)
Broj lijekova za glaukom (n=397):	
1	255 (64,3%)
2	102 (25,7%)
3 ili više	40 (10,1%)
Godišnji oftalmološki pregledi (n=396)	
1 ili manje	99 (25,0%)
2	221 (55,8%)
3	45 (11,4%)
4 ili više	31 (7,8%)

Skraćenice: 95%CI – 95% interval pouzdanosti

4.2.2 ZNANJE I IZVORI INFORMACIJA O LIJEKOVIMA ZA GLAUKOM

Većina pacijenata nije dobila informacije o nuspojavama pri propisivanju lijeka (**Tablica 14**). Većina je ispitanika ocijenila svoje znanje o mogućim nuspojavama kao umjereno (ocjena 3 na ljestvici od 1 do 5). Primarni izvor informacija za većinu bio je liječnik, zatim upute u pakiranju lijeka i ljekarnici.

Tablica 14. Znanje i izvori informacija o lijekovima za glaukom

Parametar	Broj (%)
Dobivanje informacija o nuspojavama (n=394)	394
a Pitanje: Jeste li ikada bili informirani o mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekom za glaukom kada vam je propisan?	
Da	142 (36,0%)
Ne	252 (64,0%)
Znanje o nuspojavama (n=390)	390
b Pitanje: Kako biste ocijenili svoje znanje o mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekom za glaukom?	
1 vrlo loše	67 (17,2%)
2	67 (17,2%)
3	121 (31,0%)
4	72 (18,5%)
5 vrlo dobro	63 (16,2%)
Izvor informacija o lijeku i nuspojavama (n=394)	394
Liječnik	259 (65,7%)
Ljekarnik	53 (13,5%)
Internetski izvori	43 (10,9%)
Edukativni materijali za pacijente	10 (2,5%)
Upute u pakiranju lijeka	56 (14,2%)
Ostalo ^c	3 (0,8%)
Izjave koje ispitanici smatraju točnima	396 (99,5%)
Visoki očni tlak najveći je čimbenik rizika za gubitak vida	314 (79,3%)
Važno je znati točnu vrijednost očnog tlaka svaki put kada se mjeri	209 (52,8%)
Očni tlak je vrlo važan, i želim koristiti kapi koje ga drže niskim čak i ako privremeno uzrokuju crvenilo očiju kao nuspojavu	203 (51,3%)
Moj liječnik nije dovoljno razgovarao sa mnom o očnom tlaku	69 (17,4%)
Stav prema terapiji za glaukom	388 (97,5%)

Želim kapi koje najviše snižavaju očni tlak, čak i ako uzrokuju crvenilo očiju na nekoliko tjedana	169 (43,6%)
Želim kapi koje ne uzrokuju crvenilo očiju, čak i ako ne snižavaju očni tlak toliko koliko neke druge kapi	42 (10,8%)
Niti jedna izjava ne opisuje moje stavove	177 (45,6%)

^aPitanje: Jeste li ikada bili informirani o mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekom za glaukom prilikom njegovog propisivanja?

^bPitanje: Kako biste ocijenili svoje znanje o mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekom za glaukom?

^c 2 sudionika izjavila su da informacije dobivaju od obitelji, a 1 da u knjizi o narodnoj medicini pronalazi dodatne informacije o lijekovima.

Većina ispitanika smatrala je da je povišeni očni tlak najveći čimbenik rizika za gubitak vida. Mnogi su smatrali važnim znati točnu vrijednost očnog tlaka pri svakom mjerenju te su bili spremni koristiti kapi za oči koje očni tlak drže niskim, čak i ako to privremeno uzrokuje crvenilo očiju kao nuspojavu. Relativno mali, ali zamjetan broj ispitanika (n=69 od 396, 17,4%) smatrao je da njihov liječnik nije dovoljno razgovarao s njima o očnom tlaku.

Na pitanje o preferencijama za terapiju glaukoma, mnogi su sudionici izrazili sklonost kapima za oči koje značajno snižavaju očni tlak, čak i ako uzrokuju crvenilo očiju nekoliko tjedana. Manja skupina (42 od 388 odgovora, 10,8%) preferirala je kapi koje ne uzrokuju crvenilo, čak i ako su manje djelotvorne u snižavanju očnog tlaka. Preostali ispitanici nisu se prepoznali ni u jednoj od tih izjava.

4.2.3 ISKUSTVA S NUSPOJAVAMA LIJEKOVA ZA GLAUKOM

Većina ispitanika (267 od 392, 68,1%) prijavila je da je iskusila nuspojave svojih lijekova za glaukom, dok 125 (31,9%) nije iskusilo nikakve nuspojave.

Što se tiče promjena terapije zbog nuspojava, 112 ispitanika (28,3% od 386 odgovora) izjavilo je da su mijenjali terapiju, dok 284 ispitanika (71,7% od 386) nije mijenjalo terapiju. Od 126 ispitanika koji su odgovorili na sljedeće pitanje o tome koliko su puta promijenili lijek za glaukom zbog nuspojava, 68 (54,0%) je to učinilo jednom, 34 (27,0%) dvaput, a 24 (19,0%) tri ili više puta.

Najčešće prijavljene nuspojave (**Tablica 15**) uključuju замуćen vid, crvenilo očiju, suhoću očiju i svrbež očiju. Najrjeđa nuspojava bila je mučnina, prijavljena kod malog broja pacijenata. Tri najčešća razloga za promjenu lijeka (**Tablica 15**) bila su crvenilo očiju, svrbež očiju i iritacija ili nelagoda u očima. Otprilike trećina ispitanika koji su promijenili lijek (55 od 161 odgovor) nije znala razlog za promjenu, osim da je liječnik promijenio terapiju. U otvorenom dijelu ankete neki su ispitanici prijavili gubitak dlaka iznad oka, crvenilo kože, tamne podočnjake i pigmentaciju, loše snove te gubitak trepavica ili kose.

Tablica 15. Iskustva s nuspojavama lijekova za glaukom

Nuspojava	Ukupan broj prijavljenih iskustava (n, %)	Promijenjen liječ (n, %)	Ukupno ocijenjeno 1– 5 (n)^a	Medijan ocjene (95% CI)^b
Zamućen vid	111 (27,9%)	20 (22,0%)	149	2 (2–3)
Crvenilo očiju	107 (27,3%)	53 (58,2%)	144	2 (2–3)
Iritacija, bol ili nelagoda u očima	84 (21,4%)	32 (35,2%)	106	2 (2–3)
Suhoća očiju	102 (26,0%)	25 (27,5%)	122	2 (2–3)
Glavobolje	34 (8,7%)	9 (9,9%)	44	2 (1–3)
Mučnina	4 (1,0%)	2 (2,2%)	11	2 (1–3)
Poteškoće s disanjem	14 (3,6%)	9 (9,9%)	21	2 (1–3)
Povećana osjetljivost na svjetlo	50 (12,8%)	9 (9,9%)	87	2 (1–3)
Promjene u debljini ili duljini trepavica	30 (7,7%)	6 (6,6%)	54	2 (1–3)
Svrbež očiju	97 (24,7%)	42 (26,1%)	112	2 (1–3)

Skraćenice: 95% CI – 95% interval pouzdanosti

^aUkupan broj sudionika koji su na pitanje 16 (Ocijenite svoje iskustvo s navedenim nuspojavama na ljestvici od 1 do 5, gdje je 1 “Uopće me ne smeta” i 5 “Izrazito me smeta”. Ako nikada niste imali određenu nuspojavu, zaokružite 0.) odgovorili ocjenama

1–5.

^bOcjene se kreću od 1 (u potpunosti se ne slažem) do 5 (u potpunosti se slažem) na pitanje 16. Detaljni odgovori za svaku nuspojavu navedeni su u **Tablici 16**.

Sveukupno, iskustva pacijenata s nuspojavama varirala su, no zamućen vid i crvenilo očiju posebno su se često spominjali kao problematične nuspojave. Konkretno, zamućen vid je mnogima bio umjeren do izrazito neugodan. Crvenilo očiju također je istaknuto kao značajan problem, a znatan broj ispitanika ocijenio ga je umjereno do izrazito neugodnim. Detaljni prikaz dan je u **Tablici 16**.

Tablica 16. Broj odgovora na pitanje 16

Nuspojava	Ukupno ocijenjenih 1–5 (n)^a	1 – Uopće me ne smeta (n, %)	2 – Malo me smeta (n, %)	3 – Umjereno me smeta (n, %)	4 – Prilično me smeta (n, %)	5 – Izrazito me smeta (n, %)
Zamućen vid	149	15 (10,1%)	66 (44,3%)	44 (29,5%)	13 (8,7%)	5 (3,4%)
Crvenilo očiju	144	20 (13,9%)	46 (31,9%)	38 (26,4%)	26 (18,1%)	14 (9,7%)
Iritacija, bol ili nelagoda u očima	106	15 (14,2%)	31 (29,2%)	29 (27,4%)	24 (22,6%)	7 (6,6%)
Suhoća očiju	122	15 (12,3%)	39 (32,0%)	34 (27,9%)	28 (23,0%)	6 (4,9%)
Glavobolje	44	7 (15,9%)	12 (27,3%)	13 (29,5%)	11 (25,0%)	1 (2,3%)
Mučnina	11	4 (36,4%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)
Poteškoće s disanjem	21	6 (28,6%)	5 (23,8%)	4 (19,0%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)
Povećana osjetljivost na svjetlo	87	12 (13,8%)	26 (29,9%)	26 (29,9%)	15 (17,2%)	8 (9,2%)
Promjene u debljini ili duljini trepavica	54	17 (31,5%)	18 (33,3%)	12 (22,2%)	2 (3,7%)	5 (9,3%)
Svrbež očiju	112	16 (14,3%)	31 (27,7%)	32 (28,6%)	20 (17,9%)	13 (11,6%)

^aUkupan broj sudionika koji su na pitanje 16 (Ocijenite svoje iskustvo s navedenim nuspojavama na ljestvici od 1 do 5, gdje je 1 “Uopće me ne smeta” i 5 “Izrazito me smeta”) odgovorili ocjenama 1–5. Ako nikada niste imali određenu nuspojavu, zaokružite 0.

4.2.4 ZABRINUTOST I UPRAVLJANJE NUSPOJAVAMA

Većina sudionika izjavila je da ih potencijalne nuspojave njihove terapije za glaukom uopće ne zabrinjavaju (ocjena 1), a većina je navela da njihova zabrinutost nuspojavama nimalo ne utječe na pridržavanje terapije (**Tablica 17**). Također, većina ispitanika izjavila je da nikada ne preskače dozu lijeka zbog nuspojava. Kako bi se nosili sa svojim zabrinutostima, većina se obratila liječniku i osjećala da ima dovoljno podrške u upravljanju nuspojavama.

Tablica 17. Zabrinutost i upravljanje nuspojavama

Parametar	Broj odgovora
Razina zabrinutosti (n=391)	
^a Pitanje: Koliko ste zabrinuti zbog mogućih nuspojava prilikom uzimanja lijekova za glaukom?	
1 (Uopće nisam zabrinut/a)	121 (31,0%)
2	75 (19,2%)
3	91 (23,3%)
4	59 (15,1%)
5 (Izrazito sam zabrinut/a)	45 (11,5%)
Utjecaj zabrinutosti na pridržavanje terapije (n=388)	
^b Pitanje: U kojoj mjeri zabrinutost zbog nuspojava utječe na vaše pridržavanje uzimanja terapije za glaukom?	
1 (Uopće ne utječe)	206 (53,1%)
2	68 (17,5%)
3	61 (15,7%)
4	25 (6,4%)
5 (Jako utječe)	28 (7,2%)
Učestalost preskakanja lijeka zbog nuspojava (n=387)	
^c Pitanje: Koliko često preskačete korištenje lijekova za glaukom zbog nuspojava?	
1 (Nikada)	296 (76,5%)
2	59 (15,3%)
3	21 (5,4%)
4	8 (2,1%)
5 (Vrlo često)	3 (0,8%)
Strategije upravljanja nuspojavama (n=366)	
^d Pitanje: Na koji se način nosite s brigama ili iskustvima vezanim uz nuspojave vašeg lijeka za glaukom?	
Razgovaram s liječnikom	300 (75,4%)
Informacije tražim na internetu	65 (16,3%)

Pridružujem se grupama podrške	2 (0,5%)
Mijenjam stil života	17 (4,3%)
Ostalo e	11 (3,0%)
Percepcija podrške u upravljanju nuspojavama (n=376)	
^f Pitanje: Imate li osjećaj da imate dovoljno podrške pri upravljanju mogućim nuspojavama povezanim s lijekom za glaukom?	
Da	268 (71,3%)
Ne	108 (28,7%)

^aPitanje: Koliko ste zabrinuti zbog mogućih nuspojava prilikom uzimanja lijeka za glaukom?

^bPitanje: U kojoj mjeri zabrinutost zbog nuspojava utječe na vaše pridržavanje režima terapije za glaukom?

^cPitanje: Koliko često preskačete korištenje lijekova za glaukom zbog nuspojava?

^dPitanje: Kako se nosite sa zabrinutošću ili iskustvima vezanim uz nuspojave vašeg lijeka za glaukom?

e 5 sudionika je izjavilo da ništa ne poduzimaju, 4 da nisu zabrinuti, 1 je naveo da nema problema, a 1 da o tome ne razmišlja.

^fPitanje: Smatrate li da imate dovoljno podrške u upravljanju mogućim nuspojavama vašeg lijeka za glaukom?

Ordinalna logistička regresijska analiza provedena je kako bi se istražile moguće korelacije između demografskih i kliničkih parametara (dob, spol, godine od postavljanja dijagnoze glaukoma, broj godišnjih oftalmoloških pregleda te samoprocijenjeno znanje o nuspojavama, doživljene nuspojave) i zabrinutosti pacijenata o mogućim nuspojavama prilikom uzimanja lijeka za glaukom, pridržavanja terapije zbog zabrinutosti o nuspojavama te preskakanja doza zbog nuspojava. Pacijenti s duljim trajanjem bolesti bili su zabrinutiji zbog nuspojava (koef. =0,0178, P=0,037), a pacijenti s boljim samoprocijenjenim znanjem o nuspojavama lijekova za glaukom bili su manje zabrinuti zbog mogućih nuspojava (koef.= -0,1636, P=0,048).

Žene su pokazale statistički značajno niže pridržavanje terapije zbog zabrinutosti o nuspojavama u usporedbi s muškarcima (koef.=-0,4333, P=0,038). Isto vrijedi i za pacijente s lošijom samoprocijenjenom razinom znanja o nuspojavama lijekova za glaukom (koef.=-0,1749, P=0,046). Pacijenti koji u tvrdili da nisu imali nuspojava bilo kakve vrste statistički značajno više su se pridržavali terapije (koef. =-0,9047, P=0,004). Konačno, pacijenti s boljim samoprocijenjenim znanjem o nuspojavama imali su manju vjerojatnost da će preskakati terapiju zbog nuspojava (koef.=-0,2376, P=0,026).

Logističku regresijsku analizu smo proveli kako bismo utvrdili povezanost broja korištenih lijekova i informiranosti o lijekovima prilikom propisivanja sa zabrinutošću zbog nuspojava, pridržavanjem režima liječenja i učestalošću preskakanja lijekova kod pacijenata s glaukomom. Nismo pronašli statistički značaju povezanost između broja korištenih antiglaukoskih lijekova ili informiranosti o lijekovima prilikom propisivanja, sa zabrinutošću zbog nuspojava, pridržavanjem režima liječenje i učestalosti preskakanja lijekova kod pacijenata s glaukomom (**Tablica 18.**). Međutim ispitanici koji su zabrinuti zbog nuspojava se manje pridržavaju terapijskog režima (koef.=0,626, P<0.001) i češće preskaču antiglaukomsku terapiju (koef.= - koef.=0,384, P<0.001).

Tablica 18. Povezanost broja korištenih lijekova i informiranosti o lijekovima prilikom propisivanja sa zabrinutosti zbog nuspojava, pridržavanjem režima liječenja i učestalosti preskakanja lijekova kod pacijenata s glaukomom

Usporedba	Koeficijent	R- kvadrat	P- vrijednost
Zabrinutost zbog mogućih nuspojava pri uzimanju lijekova za glaukom (Pitanje 17 ^a)			
Broj lijekova (Pitanje 4 ^b)	0.071	0.003	0.714
Informacije o lijekovima (Pitanje 6 ^c)	-0.115	<0.001	0.538
Pridržavanje terapijskog režima (Pitanje 18 ^d)	0.626	0.334	<0.001
Preskakanje lijekova (Pitanje 19 ^e)	0.384	0.044	<0.001
Pridržavanje terapije zbog zabrinutosti za nuspojave (Pitanje 18)			
Broj lijekova (Pitanje 4)	0.071	0.006	0.714
Informacije o lijekovima (Pitanje 6)	-0.115	<0.001	0.538
Preskakanje lijekova (Pitanje 19)	0.384	0.044	<0.001
Preskakanje lijekova zbog nuspojava (Pitanje 19)			
Broj lijekova (Pitanje 4)	0.045	0.001	0.635
Informacije o lijekovima (Pitanje 6)	0.047	<0.001	0.729

^a Koliko ste zabrinuti zbog mogućih nuspojava pri uzimanju lijekova za glaukom?
(zaokružite broj 1-5)

^b Koliko različitih lijekova za glaukom trenutno koristite?

^c Jeste li ikada primili informacije o mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekovima za glaukom prilikom njihovog propisivanja?

^d U kojoj mjeri zabrinutost zbog nuspojava utječe na vaše pridržavanje terapijskog režima za glaukom? (zaokružite broj)

^e Koliko često preskačete uzimanje lijekova za glaukom zbog nuspojava? (zaokružite broj)

Također smo proveli logističku regresijsku analizu kako bi se istražile moguće korelacije između pojedinih nuspojava) i zabrinutosti pacijenata o mogućim nuspojavama prilikom uzimanja lijeka za glaukom, pridržavanja terapije zbog zabrinutosti o nuspojavama te preskakanja doza zbog nuspojava. Mučnina, zamagljen vid, suhe oči i povećana osjetljivost na svjetlost najznačajnije povećavaju zabrinutost, smanjuju pridržavanje terapije i povećavaju učestalost preskakanja lijekova kod pacijenata s glaukomom (**Tablica 19**).

Tablica 19. Utjecaj specifičnih nuspojava na zabrinutost, pridržavanje terapije i preskakanje lijekova kod pacijenata s glaukomom

Nuspojava	Koeficijent t (Zabrinutost) ^a	P- vrijednost (Zabrinutost) ^a	Koeficijent (Adherencija) ^b	P- vrijednost (Adherencija) ^b	Koeficijent t (Preskakanje) ^c	P- vrijednost (Preskakanje) ^c
Iritacija, bol ili nelagoda oka	0.176	0.073	0.256	0.017	0.384	0.001
Zamagljen vid	0.310	0.001	0.350	0.008	0.421	0.001
Suhe oči	0.288	0.003	0.332	0.009	0.401	0.001
Glavobolje	0.258	0.012	0.297	0.012	0.387	0.001
Teškoće u disanju	0.150	0.272	0.290	0.013	0.379	0.001
Crvenilo oka	0.293	0.003	0.372	0.005	0.416	0.001
Svrbež očiju	0.254	0.011	0.362	0.007	0.398	0.001
Promjene u debljini/dužini trepavica	0.245	0.014	0.352	0.009	0.393	0.001
Povećana osjetljivost na svjetlost	0.354	0.001	0.362	0.007	0.402	0.001
Mučnina	0.592	<0.001	0.372	0.005	0.417	0.001

^a korelacija između nuspojava koje su sudionici iskusili (pitanje 12) i zabrinutosti zbog nuspojava (pitanje 18)

^b korelacija između nuspojava koje su sudionici iskusili (pitanje 12) i pridržavanja terapijskog režima zbog zabrinutosti zbog nuspojava (pitanje 18)

^c korelacija između nuspojava koje su sudionici iskusili (pitanje 12) i preskakanja lijekova zbog nuspojava (pitanje 19)

Istraživanja provedena u ovom doktoratu ukazala su na nesustavno i nedosljedno izvještavanje o neželjenim događajima u kliničkim ispitivanjima terapijskih intervencija za glaukom, kao i na ograničeno poznavanje nuspojava među pacijentima, što može utjecati na sigurnost i ishode liječenja.

5.1 IZVJEŠTAVANJE O SIGURNOSTI U ISPITIVANJIMA INTERVENCIJA ZA GLAUKOM REGISTRIRANIMA NA CLINICALTRIALS.GOV I ODGOVARAJUĆIM PUBLIKACIJAMA

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su u gotovo svim analiziranim kliničkim ispitivanjima intervencija za glaukom zabilježene neusklađenosti u prijavljivanju nuspojava između registra ClinicalTrials.gov i objavljenih radova. SAE-ovi su češće prijavljeni u registru nego u publikacijama, dok su OAE-ovi često bile detaljnije opisani u objavljenim radovima. Također, iako nije bilo statistički značajnih razlika u prijavljivanju smrtnosti, opažene su varijacije u načinima izvještavanja. Ove neusklađenosti ukazuju na potrebu za poboljšanjem transparentnosti i dosljednosti u prijavljivanju rezultata kliničkih ispitivanja.

5.1.1 PRIKAZ SAE-OVA

Otkrivena su odstupanja u izvještavanju o SAE-ovima između podataka iz registra ClinicalTrials.gov i odgovarajućih znanstvenih publikacija za čak dvije trećine analiziranih ispitivanja. SAE-ovi su češće bili prijavljeni u registru nego u publikacijama. Naime, sva ispitivanja su imala prijavljene SAE-ove u registru, dok je u publikacijama izostalo prijavljivanje SAE-ova u gotovo petini ispitivanja. Iako bez statistički značajne razlike, broj ispitivanja koja su prijavila da nema SAE-ova bio je veći u publikacijama u odnosu na registar (34% naspram 25%).

Broj prijavljenih SAE-ova također se razlikovao između registra i publikacija. U petini publikacija broj prijavljenih bolesnika sa SAE-ovima nije odgovarao podacima iz registra. Od toga je u 69% slučajeva prijavljeno više SAE-ova u registru nego u publikaciji, dok je u preostalih 31% slučajeva publikacija sadržavala veći broj SAE-ova od registra. Također, četvrtina ispitivanja je imala neslaganja u ukupnom broju različitih prijavljenih SAE-ova, pri čemu je u 74% slučajeva registar sadržavao veći

broj SAE-ova nego publikacija. Nadalje, 18% publikacija imalo je različite opise SAE-ova u usporedbi s registrom, dok je u trećini publikacija izostavljen opis barem jednog prijavljenog SAE-a koji se nalazio u registru.

Ukupno kod SAE-ova, uočen je trend prema češćem i detaljnijem prijavljivanju u registru u usporedbi s publikacijama. Ovaj obrazac može biti rezultat regulatornih zahtjeva koji obvezuju sponzore ispitivanja na prijavu svih ozbiljnih štetnih događaja u registre, dok se u publikacijama često selektivno prikazuju podaci, naglašavajući one nalaze koji su klinički ili statistički relevantni. Slični obrasci već su ranije uočeni u istraživanjima koja su uspoređivala prijavljivanje SAE-ova u registrima i objavljenim radovima, pri čemu su registri često sadržavali potpunije i detaljnije informacije o nuspojavama (112,126,127). Također, varijabilnost u definiranju i kategorizaciji SAE-ova može doprinijeti nepodudarnostima između izvora (128). Različiti istraživači i sponzori kliničkih ispitivanja mogu koristiti neujednačene kriterije za određivanje što se smatra ozbiljnim štetnim događajem, što dovodi do razlika u prijavljivanju između registra i publikacija. Dok registri poput ClinicalTrials.gov zahtijevaju prijavu svih ozbiljnih nuspojava prema širokim regulatornim definicijama, autori znanstvenih radova često prikazuju samo one događaje koje smatraju klinički značajnima ili relevantnima za primarni cilj studije(126). Takve razlike u izvještavanju smanjuju konzistentnost sigurnosnih podataka i mogu otežati procjenu stvarnog rizika terapijskih intervencija.

5.1.2 PRIKAZ OAE-OVA

Izvještavanje o OAE-ovima pokazalo je određena neslaganja između registra ClinicalTrials.gov i odgovarajućih publikacija u 78 od 79 analiziranih ispitivanja (99%). Iako su gotovo sva ispitivanja prijavila OAE-ove u oba izvora (100% u registru i 99% u publikacijama), razlike su pronađene u detaljima izvještavanja.

U čak 87% publikacija prijavljeni broj različitih OAE-ova nije se podudarao s podacima u registru. Nadalje, u četiri petine ispitivanja broj pacijenata s OAE-ovima i broj različitih OAE-ova bio je različit u publikacijama u odnosu na registar, uglavnom viši u publikacijama u odnosu na registar.

Razlike su također pronađene u načinu opisivanja OAE-ova, u četvrtini publikacija opis OAE-ova razlikovao se od onoga u registru. Također, dvije trećine ispitivanja su koristila različite pragove učestalosti za prijavu OAE-ova, pri čemu je u 88% slučajeva prag bio niži u publikacijama (median 5%) nego u registru (median 1%).

OAE-ovi su također različito kategorizirani u registru i publikacijama. Dok je za sve studije u registru korišten termin OAE, u publikacijama su i više od pola ispitivanja prikazani kao štetni događaji povezani s liječenjem (TRAE, kao neželjene reakcije na lijekove (ADR) ili je korištena je kombinacija dviju vrsta izvještavanja.

Ukupno, iako su OAE-ovi bili prijavljeni u registru i publikacijama, detalji izvještavanja pokazali su značajne razlike, pri čemu su publikacije češće prijavljivale veći broj OAE-ova, veći broj pacijenata s OAE-ovima te su koristile različiti opis OAE-ova u odnosu na registar. Ovakvi nalazi su u skladu s prethodnim istraživanjima koja su pokazala da su objavljeni radovi skloni uključivanju šireg spektra nuspojava, često bez jasno definirane povezanosti s terapijom (127). Moguće objašnjenje ovakvog trenda jest razlika u pragovima učestalosti za prijavu OAE-ova, pri čemu su publikacije koristile niže pragove u usporedbi s registrom. Osim toga, različita terminologija i kategorizacija OAE-ova dodatno kompliciraju usporedbu između izvora, što može otežati donošenje zaključaka o sigurnosnom profilu terapija. Na primjer, dok se u registru svi neželjeni događaji bilježe unutar standardiziranih kategorija prema regulatornim smjernicama, u publikacijama su nuspojave često klasificirane prema individualnim kriterijima autora, što može dovesti do preklapanja, nedosljednosti i različitog tumačenja podataka.

5.1.3 PRIKAZ SMRTNIH ISHODA

Rezultati analize izvještavanja o smrtnim ishodima pokazuju da je više kliničkih ispitivanja prijavilo smrtne slučajeve u registru ClinicalTrials.gov nego u odgovarajućim publikacijama, razlika je maginalno statistički značajna.

Kada se analiziraju ispitivanja prema vremenu završetka u odnosu na implementaciju konačnog FDA pravila iz 2017. godine, uočava se da su sva ispitivanja završena nakon implementacije pravila prijavila smrtnost u registru, dok je samo trećina njih to učinila i

u publikacijama .Kod ispitivanja završenih prije ovog pravilnika, nema statistički značajne razlike u prijavljivanju smrtnosti između registra i publikacije.

Analiza nepodudarnosti u izvještavanju o smrtnosti pokazala je da je samo oko polovice ispitivanja koja su prijavila smrtnost u registru je to učinilo i u publikacijama. Slično tome, od 26 ispitivanja koja su prijavila smrtnost u publikacijama, polovica ih je to učinila i u registru. Razlike u broju prijavljenih smrtnih ishoda bile su minimalne, moguće zbog generalno malog broj smrti u svim studijama. U samo dva ispitivanja zabilježene su razlike u borju smrtnih slučajeva između izvora podataka.

Kada je riječ o smrtnim ishodima, iako je neslaganje između izvora podataka manje izraženo nego kod SAE-ova i OAE-ova, ipak su uočene razlike, osobito u ispitivanjima završenima prije implementacije FDAA pravila iz 2017. godine. Slične neskladnosti između registara i publikacija ranije su identificirane i u drugim područjima kliničkih istraživanja, gdje su smrtni ishodi nerijetko prijavljeni nedosljedno ili nepotpuno u objavljenim radovima u odnosu na regulatorne baze podataka (112,126). Ovi nalazi naglašavaju važnost regulatornih okvira u poboljšanju transparentnosti i dosljednosti izvještavanja. Naime, obveza prijavljivanja svih smrtnih slučajeva u registrima značajno je poboljšala dostupnost ovih podataka, čime se smanjuje mogućnost selektivnog izvještavanja i potencijalne pristranosti u objavljenim rezultatima. Unatoč tome, činjenica da i nakon uvođenja pravila postoje neskladnosti sugerira da još uvijek postoje izazovi u implementaciji i provedbi ovih smjernica.

5.1.4 TRANSPARENTNOST I DOSLJEDNOST U IZVJEŠTAVANJU

Nedosljednost između registriranih i prijavljenih nuspojava te njihovo općenito nedostatan izvještavanje u publikacijama predstavljaju ozbiljan problem, što je već prikazano i u drugim područjima medicine. Najprije, te nedosljednosti stvaraju pogrešnu sliku o sigurnosti terapijskih intervencija za glaukom, dovodeći do podcjenjivanja potencijalnih rizika ili precjenjivanja njihove sigurnosti. Time se narušava ravnoteža između koristi i rizika, s potencijalnim posljedicama za sve dionike u zdravstvenom sustavu. Liječnici mogu donositi terapijske odluke na temelju nepotpunih podataka, što može dovesti neadekvatnog upravljanja nuspojavama ili odabirom terapije koja ne

predstavlja najbolji izbor za pacijenta. Pacijenti, koji se oslanjaju na informacije dobivene od liječnika i službenih izvora, mogu biti izloženi većem riziku od nuspojava jer nisu u potpunosti informirani o mogućim negativnim ishodima liječenja. Nadalje, budući da je glaukom bolest s visokim zdravstvenim i ekonomskim teretom (129), potpuno, transparentno i točno izvještavanje o rezultatima nužno je za donošenje odluka utemeljenih na dokazima. Konačno, razlike u izvještavanju o nuspojavama u registrima i publikacijama otežavaju sintezu dokaza, poput onih u sustavnim pregledima i smjernicama kliničke prakse, jer nije jasno koji su podaci točni, oni u registru ili oni u publikaciji. Dugoročno, ovakva nesustavna praksa može smanjiti povjerenje u medicinska istraživanja i regulatorne procese, čime se ugrožava integritet i vjerodostojnost sustava zdravstvene skrbi. Naše iskustvo iz ove studije pokazuje da je vrlo teško provjeriti pojedinačne nuspojave uspoređujući podatke iz publikacije i registra. Riječ je o iznimno zahtjevnom dodatnom zadatku koji bi značajno produžio proces izrade sustavnih pregleda.

Čest razlog za nedovoljno prijavljivanje nuspojava jest ograničen prostor u časopisima (116) i/ili nepostojanje nuspojava (koje se onda ne prijavljuju ako je broj nula) (106,116,130). Ograničenje prostora ne može biti valjano objašnjenje jer većina časopisa objavljuje dodatne (supplementary) informacije uz članke, gdje se informacije o nuspojavama mogu prikazati čak i ako nisu glavni rezultat studije (131). Također, moguće je da se rezultati promijene od vremena prijavljivanja u registru do pisanja članka, ali tada bi autori trebali revidirati rezultate u registru. Većina ispitivanja u našoj studiji objavljena je u časopisima s visokim čimbenikom odjeka (high-impact factor), koji bi trebali slijediti smjernice za izvještavanje i provjeravati usklađenost prijavljivanja između registra i publikacije, u skladu sa široko prihvaćenim standardima ICMJE (132). S druge strane, usporedba rezultata u publikacijama s onima u registru za vrijeme recenzijskog postupka zahtjevan je zadatak za koji mnogi časopisi nemaju dovoljno resursa te bi značajno produljio proces objavljivanja.

Nedosljedno izvještavanje o nuspojavama nije specifično samo za ispitivanja intervencija za glaukom. Razlike su pronađene i u ispitivanjima interakcija između dvaju lijekova (106), alergijskog rinitisa (130) te antidepresivnih/antipsihotičnih lijekova (133). U našoj studiji, prekomjerno prijavljivanje OAE-ova nije ovisilo o vrsti izvještavanja, za razliku od rezultata za intervencije kod alergijskog rinitisa, gdje je zabilježeno nedovoljno izvještavanje o OAE-ovima ako su prijavljene kao TRAE-ovi (130).

Zbog malog broja ispitivanja koja su proučavala kirurške intervencije za glaukom, nismo mogli donijeti zaključke o mogućim razlikama u odnosu na ispitivanja farmakoloških intervencija. To bi trebalo biti predmet budućih istraživanja jer kirurška inovacija slijedi drukčiji proces razvoja i kliničkog testiranja od farmakoloških intervencija, s različitim fazama inovacije koje zahtijevaju različite standarde za registraciju i izvještavanje (134).

Što se može preporučiti kako bi se riješio problem nedosljednog izvještavanja o nuspojavama u ispitivanjima intervencija za glaukom? Budući da taj problem nije specifičan isključivo za ispitivanja intervencija za glaukom, potrebno je snažnije angažiranje svih dionika kako bi se osiguralo valjano, pouzdano i vjerodostojno izvještavanje o rezultatima kliničkih ispitivanja. Uobičajena preporuka je da bi časopisi trebali strože provoditi već postojeće standarde izvještavanja. Točka 19 na kontrolnom popisu za izvještavanje CONSORT (135) zahtijeva izvještavanje o “svim važnim štetama ili neželjenim učincima u svakoj skupini”, a 2022. godine razvijena je i CONSORT nadopuna za štetne događaje (136). Dokle god su te smjernice samo preporuke, vjerojatno neće imati značajan učinak na kvalitetu publikacija, što je vidljivo i iz naše studije. Važnost obveznih propisa ilustrira se nalazom naše studije da su ispitivanja dovršena nakon Konačnog Pravila sva prijavila smrtnost u registru, za razliku od samo 28% prijavljivanja u ispitivanjima dovršenima prije uvođenja Konačnog Pravila. Za ispitivanja prije i poslije Konačnog Pravila, izvještavanje o smrtnosti u publikacijama bilo je slično (33% i 31% prije i poslije Konačnog Pravila). Čini se da su istraživači slijedili regulatorne zahtjeve za registar, ali nisu održali jednaku razinu kvalitete izvještavanja u publikacijama. Časopisi sami ne mogu poboljšati vjerodostojnost objavljenih rezultata ispitivanja. Mogu provesti već razvijene i validirane alate za strukturirano izvještavanje (137), premda se pokazalo da njihova primjena u praksi nije donijela koristi (138). Smatramo da bi dobro rješenje bilo jedinstveno izvještavanje o najvažnijim sigurnosnim parametrima i u registru i u publikaciji. Kao najbolji primjer iz naše studije ističe se prag učestalosti nuspojava (frequency threshold), koji je tipično viši u registru nego u odgovarajućim publikacijama, što dovodi do znatnih razlika u prijavljenom broju OAE-ova između publikacije i registra. Drugi dionici, poput financijera i istraživačkih/akademskih ustanova, mogli bi imati veći utjecaj na provedbu mandata za cjelovito izvještavanje rezultata ispitivanja: financijeri razvojem alata za provjeru objavljenih rezultata iz dodijeljenih sredstava, a istraživačke ustanove pružanjem nadzora putem svojih etičkih povjerenstava i odbora za institucionalnu

reviziju (Institutional Review Boards, IRB). Konačno, pacijenti i njihove obitelji imaju snažan glas u zahtjevu za poštenim izvještavanjem kao jednim načinom osiguravanja sigurnosti pacijenata.

5.1.5 SNAGE I OGRANIČENJA STUDIJE

Naše rezultate treba razmatrati uz nekoliko ograničenja. Prvo, proučavali smo ispitivanja registrirana u samo jednom registru. Iako postoji 20 registara uključenih u SZO ICTRP (139), ClinicalTrials.gov je najveći, obuhvaća mnoga ispitivanja iz drugih registara i ima visoke protokole za osiguranje kvalitete podataka (140). Moguće je da smo propustili neka ispitivanja zbog strategije pretraživanja, da je broj ispitivanja s objavljenim rezultatima bio prilično malen te da nismo uspjeli identificirati sve relevantne publikacije. Ipak, objavljena ispitivanja činila su 57% pronađenih ispitivanja u registru, što je bilo dovoljno da se dobije realan uvid u cjelovitost i transparentnost izvještavanja o nuspojavama za ispitivanja glaukoma. Prednosti naše studije uključuju promatrano razdoblje dulje od 14 godina, obuhvaćanje ispitivanja koja podliježu FDAA mandatu o izvještavanju o nuspojavama te korištenje nekoliko bibliografskih baza za traženje publikacija u časopisima. Na kraju, imali smo visoku pouzdanost među ocjenjivačima (inter-rater reliability) prilikom ekstrakcije podataka.

5.2 KAKO SE PACIJENTI NOSE S NUSPOJAVAMA LIJEKOVA KOD GLAUKOMA: PRESJEČNA STUDIJA IZ TERCIJARNOG CENTRA ZA OFTALMOLOGIJU

Naša je studija pokazala da su pacijenti s glaukomom koji smatraju da imaju višu razinu znanja o nuspojavama lijekova za glaukom bili manje zabrinuti zbog tih nuspojava, pokazali su veću razinu pridržavanja režima liječenja zbog manje zabrinutosti oko nuspojava te su rjeđe preskakali terapiju.

Dok neke studije također pokazuju da pacijenti s višom razinom znanja iskazuju manju zabrinutost oko nuspojava (52,141), naši rezultati su u suprotnosti sa studijama koje su pokazale negativnu povezanost između razine znanja i pridržavanja terapije (49,53).

Jedno moguće objašnjenje za ovu diskrepanciju može biti da su pacijenti s višom razinom znanja o nuspojavama skloniji realističnom sagledavanju terapije i spremniji su tolerirati nuspojave jer razumiju dugoročne koristi terapije (142)

Čini se da bolje informiranje o lijekovima za glaukom utječe na sve aspekte terapije, uključujući, najvažnije, pridržavanje režima liječenja. To dovodi do trajnije kontrole IOT-a i sporije progresije glaukoma, budući da pacijenti aktivno sudjeluju u donošenju odluka o liječenju. Ovaj je nalaz osobito važan s obzirom na to da je u našoj studiji, neovisno o činjenici da su zdravstveni djelatnici bili primarni izvor informacija, većina pacijenata navela da nije bila informirana o mogućim nuspojavama pri propisivanju lijeka. Bez obzira na to što je većina sudionika prepoznala IOT kao ključan čimbenik rizika za gubitak vida, oko četvrtine ispitanika osjećalo je da nisu dovoljno informirani od strane liječnika o kontroli IOT-a. Nedostatak informacija vjerojatno dovodi do srednje razine samoprocjenog znanja o nuspojavama te je prethodno zabilježen kod pacijenata s glaukomom (52,53,141,143) i u brojnim drugim anketama o nuspojavama liječenja različitih bolesti (144,145). To naglašava važnu ulogu liječnika i ljekarnika u pružanju relevantnih informacija pacijentima u odgovarajućem formatu i u pravo vrijeme, kako bi se poboljšali željeni ishodi liječenja. Edukacija licem-u-lice između liječnika i pacijenta o glaukomu (58–60) te edukacijske intervencije ljekarnika, poput demonstracije tehnike ukapavanja kapi za oči, vizualnih materijala i mjera opreza (61), učinkovite su u poboljšanju pridržavanja terapije. Dodatno, digitalne platforme koje pružaju interaktivne edukativne module o glaukomu pokazale su se korisnima za pacijente, jer omogućuju kontinuiranu edukaciju i podsjetnike o terapiji (146).

Unatoč visokoj učestalosti nuspojava, oko tri četvrtine pacijenata u našoj studiji izjavilo je da nikada ne preskače terapiju zbog tih problema. Otprilike tri četvrtine pacijenata svoje su brige prvenstveno rješavali konzultirajući se s liječnikom, što naglašava važnost aktivne podrške zdravstvenih djelatnika tijekom terapije. Ipak, četvrtina ispitanika smatrala je da nema dovoljno podrške u upravljanju nuspojavama, što upućuje na potrebu za poboljšanjem u organizaciji terapije glaukoma, dok su uspješno upravljanje nuspojavama i nastavak terapije ključni za uspješno liječenje glaukoma, bolesti koja zahtijeva dugotrajnu, pa čak i doživotnu terapiju (147). S obzirom na to da je zdravstveni sustav preopterećen brojem pacijenata, a liste čekanja su iznimno duge, trebalo bi razmotriti alternativna rješenja za poboljšanje podrške pacijentima. Telemedicina se nameće kao dobro kompromisno rješenje jer ubrzava pristup medicinskim

informacijama, smanjuje vrijeme čekanja (148) na pregled te pacijentu omogućuje da se barem s manje ozbiljnim nuspojavama nosi bez velike zabrinutosti o sigurnosti i učinkovitosti (62). Korištenje chatbotova u okviru telemedicinskih aplikacija pokazalo je potencijal za poboljšanje adherencije, jer pacijentima pruža brze odgovore na česta pitanja o terapiji i nuspojavama (149).

Iako nema istraživanja o pacijentima s glaukomom i upravljanju nuspojavama, primjena AI-a u korištenju kronične terapije pokazuje obećavajuće rezultate i može značajno poboljšati pridržavanje terapije (63,150). Osim toga, pametni dozatori kapi s digitalnim bilješkama o primjeni lijeka mogu pružiti objektivne podatke o adherenciji i upozoriti pacijenta na potencijalne pogreške u primjeni (151). Sigurno je da ćemo u bliskoj budućnosti imati na raspolaganju preciznije i pouzdanije alate koji će služiti kao pomoć u upravljanju nuspojavama.

U našoj studiji činilo se da je većina ispitanika spremna na kompromise u liječenju glaukoma, budući da je najpopularnija izjava o stavovima prema terapiji glaukoma bila „Želim kapi koje najviše snižavaju očni tlak, čak i ako uzrokuju crvenilo očiju nekoliko tjedana“. Ova sklonost ukazuje na njihovu spremnost da podnesu privremenu nelagodu radi dugoročnih koristi (152), što dodatno podupire naš nalaz da viša razina educiranosti smanjuje zabrinutost oko nuspojava i poboljšava pridržavanje terapije. Samo je manji broj pacijenata izabrao tvrdnju da žele kapi koje ne uzrokuju crvenilo očiju, čak i ako nisu jednako učinkovite kao druge kapi za glaukom. Gotovo polovica ispitanika nije pokazala nikakvu preferenciju vezano uz ovu nuspojavu, što upućuje na varijabilnost prioriteta pacijenata i potrebu za individualiziranim planovima liječenja.

Otpriblike dvije trećine sudionika iskusilo je nuspojave prilikom korištenja lijekova za glaukom, pri čemu su zamućen vid, crvenilo očiju, suhoća očiju i svrbež očiju bili najčešći, slične pojave analizirali su i drugi istraživači (153,154). Te nuspojave nisu bile samo učestale već i prilično neugodne, utječući na svakodnevne aktivnosti i ukupnu kvalitetu života. Visoka učestalost nuspojava dovela je do promjena u terapiji kod jedne trećine pacijenata, slično drugim istraživanjima (154). Glavni razlog za promjenu kod naših pacijenata bila je nelagoda u oku, poput crvenila i svrbeža. Trećina onih koji su promijenili terapiju nije znala konkretan razlog, što ukazuje na još jedan nedostatak znanja koji treba riješiti poboljšanjem komunikacije između pacijenata i zdravstvenih djelatnika.

Buduća bi istraživanja trebala biti usmjerena na ankete s otvorenim pitanjima kako bi se dobilo bolje razumijevanje potreba pacijenata. Nadalje, prikupljanje informacija o težini i napredovanju glaukoma, primjerice analizom vidnog polja ili optičke koherentne tomografije, pomoglo bi u utvrđivanju povezanosti između samoprijavljenog iskustva nuspojava i stadija ili progresije glaukoma.

5.2.1 SNAGE I OGRANIČENJA STUDIJE

Ograničenja naše studije mogu proizići iz anketnog dizajna, koji obuhvaća nekoliko vrsta pristranosti, uključujući pristranost dosjećanja (recall bias), a činjenica da je studijska populacija bila ograničena na jednu kliniku može utjecati na mogućnost generalizacije rezultata. Nadalje, populacija ove studije obuhvaća pacijente koji redovito dolaze na kontrolne preglede i uglavnom se pridržavaju terapije i medicinske skrbi, što možda ne predstavlja širu populaciju, uključujući one koji ne dolaze na preglede prema uputama. Ovaj selektivni uzorak vjerojatno uključuje pacijente s boljim pristupom zdravstvenoj zaštiti i time ograničava mogućnost generalizacije naših nalaza. Snaga studije leži u relativno velikom uzorku pacijenata u realnim kliničkim uvjetima.

6 ZAKLJUČCI

Zaključak 1. Potpunost podataka o štetnim događajima u registru ClinicalTrials.gov i publikacijama

Naša analiza nije podržala hipotezu da ne postoji razlika u potpunosti podataka o štetnim događajima između posljednje registracije u ClinicalTrials.gov i objavljenih radova. Umjesto toga, utvrdili smo značajne nedosljednosti u izvještavanju, pri čemu su ozbiljne nuspojave češće i detaljnije prijavljene u registru nego u publikacijama. Ove razlike dovode u pitanje pouzdanost podataka o sigurnosti terapija za glaukom i naglašavaju potrebu za većom transparentnošću i unificiranim izvještavanjem u registrima i publikacijama.

Zaključak 2. Povezanost informiranosti pacijenata o nuspojavama s njihovim iskustvom nuspojava

Naši su rezultati potvrdili hipotezu da pacijenti koji duže boluju od glaukoma prijavljuju više nuspojava i više su zabrinuti oko nuspojava. Nasuprot tomu, pokazalo se da informirani pacijenti bolje razumiju nuspojave i češće ih doživljavaju kao očekivane, što može smanjiti subjektivni doživljaj nelagode. Ovi rezultati naglašavaju važnost kvalitetne edukacije pacijenata o terapiji, jer razumijevanje nuspojava može doprinijeti boljoj suradnji s liječnicima i smanjenju anksioznosti vezane uz liječenje.

Zaključak 3. Utjecaj informiranosti pacijenata o nuspojavama na pridržavanje terapije

Podaci naše studije podržavaju hipotezu da pacijenti koji su dulje liječeni od glaukoma i koji se smatraju dobro informiranima o nuspojavama rjeđe preskaču terapiju. Informiranost o mogućim nuspojavama i njihovom kliničkom značaju omogućuje pacijentima bolju prilagodbu na terapiju i smanjuje rizik od prekida liječenja zbog subjektivnih neugodnosti. Ovi rezultati sugeriraju da je kontinuirana edukacija pacijenata ključna strategija za poboljšanje adherencije na terapiju i smanjenje rizika od progresije bolesti.

Cilj: Podaci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja o glaukomoj terapiji trebaju biti potpuni i dosljedni u svim izvorima kako bi se osigurale točne informacije utemeljene na dokazima. Nedosljedno i necjelovito prijavljivanje štetnih događaja (AE) može utjecati na percepciju sigurnosti terapije te na kliničke odluke. Cilj ove studije bio je utvrditi postoje li razlike u prikazanim podacima o glaukomoj terapiji, uključujući AE, između registra ClinicalTrials.gov i publikacija te analizirati kako pacijenti percipiraju nuspojave antiglaukomske terapije i kako one utječu na adherenciju.

Metode: Prva presječna studija retrospektivno je analizirala dovršena ispitivanja o glaukomoj terapiji registrirana u ClinicalTrials.gov 27. 09. 2009. ili nakon toga i ažurirana najkasnije do 01. 11. 2023. s dostupnim rezultatima u odgovarajućim publikacijama. Analizirana je cjelovitost i dosljednost prikaza AE-ova između registra i publikacija. Cjeloviti prikaz AE-ova u registru bio je tablični prikaz, dok je potpuni prikaz u publikacijama podrazumijevao eksplicitni navod AE-a. Razlika u potpunosti, broju ili opisu AE-ova između izvora klasificirana je kao nedosljedan prikaz AE-ova. Druga presječna studija analizirala je podatke pacijenata s glaukomom prikupljene putem ankete provedene u tercijarnom oftalmološkom centru. Ispitani su njihovi stavovi o nuspojavama terapije, adherenciji te izvorima informacija o terapiji. Statističkom analizom istražena je povezanost između percepcije nuspojava i pridržavanja terapije.

Rezultati: Prva studija uključila je 138 registriranih ispitivanja, od kojih je 79 (57,2%) imalo dostupne publikacije. Barem jedna nedosljednost u prikazu AE-ova zabilježene su u 99% publikacija. SAE-ovi su češće bili prijavljeni u registru nego u publikacijama, dok su OAE-ovi bili prijavljeni detaljnije u publikacijama. Smrtni ishodi nisu dosljedno prikazani između izvora. Industrijski sponzorirana ispitivanja pokazala su veću dosljednost u osnovnim podacima, ali su u publikacijama češće izostavljali ili modificirali prikaz AE-ova. Druga studija uključila je 398 pacijenata s glaukomom. Većina pacijenata nije dobila informacije o nuspojavama prilikom propisivanja terapije, a njihovo znanje o nuspojavama bilo je ograničeno. Najčešće prijavljene nuspojave bile su crvenilo očiju, suhoća i iritacija. Većina pacijenata nije bila značajno zabrinuta zbog nuspojava, ali su oni koji su prijavili veću zabrinutost češće preskakali terapiju. Pacijenti koji su smatrali da su dobro informirani o nuspojavama rjeđe su preskakali terapiju.

Zaključak: Izvještavanje o AE-ovima u ispitivanjima glaukomske terapije nije bilo dosljedno između registra ClinicalTrials.gov, i pripadajućih dostupnih publikacija. Odstupanja u svim ispitivanim stavkama pokazala su značajna nepodudaranja između registra i publikacija. Također, pacijenti s glaukomom često nisu imali adekvatne informacije o terapiji i nuspojavama, što je utjecalo na adherenciju. Potrebne su višestruke provjere točnosti, dosljednosti i cjelovitosti prikaza podataka iz ispitivanja prije publiciranja te bolja komunikacija između liječnika i pacijenata kako bi se osiguralo transparentno izvještavanje i poboljšala adherencija terapiji.

8 LAIČKI SAŽETAK

U svojoj disertaciji istražio sam problematiku terapije glaukoma kroz dva povezana projekta kako bih pacijentima i stručnjacima približio važnost transparentnosti kliničkih ispitivanja i razumijevanje iskustava bolesnika. Prvo sam analizirao klinička ispitivanja lijekova za snižavanje očnog tlaka registrirana na ClinicalTrials.gov u razdoblju od 2009. do kraja 2023. godine te usporedio te podatke s informacijama objavljenim u pripadajućim znanstvenim radovima. Otkrio sam da često nedostaju ili su nejasno prezentirane informacije o ozbiljnim i rijetkim nuspojavama, što otežava liječnicima realnu procjenu sigurnosti lijekova, a pacijentima ostavlja nedovoljnu podlogu za donošenje informiranih odluka. Drugi dio rada proveo sam u Kliničkom bolničkom centru u Splitu, gdje sam anketirao više od 400 bolesnika na dugotrajnoj terapiji očnim kapima za liječenje glaukoma. U anketi su ispitanici često prepoznavali nuspojave poput iritacije i peckanja, ali su istovremeno izražavali zabrinutost zbog nedostatka informacija o ostalim mogućim reakcijama, što je utjecalo na njihovu spremnost za redovito kapanje kapi.. Zbog nedostatka informacija više od polovice njih barem povremeno bi preskočilo terapiju, što povećava rizik od trajnog oštećenja vidnog živca. Na temelju tih saznanja zagovaram dosljednije i potpunije izvještavanje o svim nuspojavama u registrima i publikacijama, ali i sustavne edukacijske mjere za pacijente kroz razgovore s liječnicima, podršku farmaceuta te digitalne alate za podsjetnike. Time bih želio potaknuti bolju suradnju pacijenta i liječnika te dugoročnu zaštitu vida osoba oboljelih od glaukoma.

9 SUMMARY

Title: Glaucoma therapy: from clinical trial transparency to patient experiences

Objective: Data from randomized controlled trials (RCTs) on glaucoma therapy should be complete and consistent across all sources to ensure accurate, evidence-based information. Inconsistent and incomplete reporting of adverse events (AEs) can influence the perception of therapy safety and clinical decision-making. This study aimed to determine whether there are discrepancies in the reported data on glaucoma therapy, including AEs, between the ClinicalTrials.gov registry and corresponding publications. Additionally, it sought to analyze how patients perceive the side effects of antiglaucoma therapy and how these effects influence adherence.

Methods: The first cross-sectional study retrospectively analyzed completed glaucoma therapy trials registered in ClinicalTrials.gov on or after September 27, 2009, and updated by November 1, 2023, with available results in corresponding publications. The completeness and consistency of AE reporting between the registry and publications were examined. AEs were considered fully reported in the registry if presented in tabular format, while complete reporting in publications required explicit mention of AEs. Discrepancies in completeness, number, or description of AEs between sources were classified as inconsistent AE reporting.

The second cross-sectional study analyzed data from glaucoma patients collected through a survey conducted in a tertiary ophthalmology center. Patients' perspectives on therapy side effects, adherence, and sources of information were assessed. Statistical analysis was used to explore the association between AE perception and therapy adherence.

Results: The first study included 138 registered trials, of which 79 (57.2%) had corresponding publications. At least one inconsistency in AE reporting was observed in 99% of publications. Serious adverse events (SAEs) were more frequently reported in the registry than in publications, whereas other adverse events (OAEs) were more comprehensively reported in publications. Mortality outcomes were inconsistently reported between sources. Industry-sponsored trials demonstrated greater consistency in basic data but more frequently omitted or modified AE reporting in publications.

The second study included 398 glaucoma patients. Most patients had not received information about AEs when prescribed therapy, and their knowledge of side effects was limited. The most commonly reported side effects were eye redness, dryness, and irritation. While most patients were not significantly concerned about AEs, those who

expressed greater concern were more likely to skip doses. Patients who considered themselves well-informed about AEs were less likely to miss doses.

Conclusion: AE reporting in glaucoma therapy trials was not consistent between the ClinicalTrials.gov registry and corresponding publications. Significant discrepancies were found across all examined parameters between the registry and publications. Additionally, glaucoma patients often lacked adequate information about their therapy and its side effects, which impacted adherence. Multiple verification steps are needed to ensure accuracy, consistency, and completeness of trial data before publication. Furthermore, improved communication between physicians and patients is necessary to promote transparent reporting and enhance therapy adherence.

In my dissertation, I examined the challenges of glaucoma therapy through two interrelated studies in order to highlight the importance of clinical trial transparency and to deepen our understanding of patient experiences. First, I analyzed all trials of intraocular pressure–lowering drugs registered on ClinicalTrials.gov between 2009 and the end of 2023, comparing registry data with the corresponding published papers. I found that information on serious and rare adverse events is often missing or presented unclearly, which makes it difficult for clinicians to accurately assess drug safety and leaves patients without the evidence they need to make informed decisions. The second study took place at the Clinical Hospital Center in Split, where I surveyed over 400 long-term glaucoma patients using eye-drop therapy. Respondents frequently recognized common side effects such as irritation and stinging but voiced concern over the lack of information about other potential reactions, which in turn affected their willingness to instill drops consistently. Because of these information gaps, more than half of the patients admitted to skipping doses at least occasionally, increasing their risk of permanent optic nerve damage. Based on these findings, I advocate for more consistent and comprehensive reporting of all adverse events in both trial registries and publications, as well as systematic patient education through physician consultations, pharmacist support, and digital reminder tools. My goal is to foster stronger collaboration between patients and healthcare providers and to ensure the long-term preservation of vision in people living with glaucoma.

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144–60.
2. Why Do People (Still) Go Blind from Glaucoma? - PMC [Internet]. [cited 2024 Dec 10]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4354096/>
3. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 12;325(2):164–74.
4. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):238–42.
5. Coleman AL. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 May 4;53(5):2491–4.
6. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):86–93.
7. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90.
8. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 1;26(R1):R21–7.
9. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020 Nov 24;12(11):e11686.
10. Gallo Afflitto G, Aiello F, Cesareo M, Nucci C. Primary Open Angle Glaucoma Prevalence in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glaucoma*. 2022 Oct 1;31(10):783–8.
11. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012 Sep;96(9):1162–7.
12. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An Assessment of the Health and Economic Burdens of Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011 Oct;152(4):515–22.
13. Poulsen PB, Buchholz P, Walt JG, Christensen TL, Thygesen J. Cost analysis of glaucoma-related-blindness in Europe. *Int Congr Ser*. 2005 Sep 1;1282:262–6.
14. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology- A Systematic Approach. 8th ed. Elsevier; 2015.
15. Jayaram H. Intraocular pressure reduction in glaucoma: Does every mmHg count? *Taiwan J Ophthalmol*. 2020 Oct 21;10(4):255–8.

16. Ju WK, Perkins GA, Kim KY, Bastola T, Choi WY, Choi SH. Glaucomatous optic neuropathy: Mitochondrial dynamics, dysfunction and protection in retinal ganglion cells. *Prog Retin Eye Res.* 2023 Jul;95:101136.
17. Kuang G, Halimitabrizi M, Edziah AA, Salowe R, O'Brien JM. The potential for mitochondrial therapeutics in the treatment of primary open-angle glaucoma: a review. *Front Physiol* [Internet]. 2023 Aug 2 [cited 2024 Dec 17];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1184060/full>
18. K R, M D, P J EP, N P, P S, SR K, et al. Glaucoma Database. *Bioinformation.* 2011 Feb 7;5(9):398–9.
19. Okrent Smolar AL, Gagrani M, Ghate D. Peripheral visual field loss and activities of daily living. *Curr Opin Neurol.* 2023 Feb 1;36(1):19–25.
20. Kwon M. Impact of Glaucomatous Ganglion Cell Damage on Central Visual Function. *Annu Rev Vis Sci.* 2024 Sep;10(1):425–53.
21. Klauke S, Sondocie C, Fine I. The impact of low vision on social function: The potential importance of lost visual social cues. *J Optom.* 2023;16(1):3–11.
22. Onnink ML, Teunissen LB, Verstraten PF, van Nispen RM, van der Aa HP. Experts' perspectives on the impact of visual impairment and comorbid mental disorders on functioning in essential life domains. *BMC Psychiatry.* 2024 Mar 18;24(1):209.
23. Rozpędek-Kamińska W, Wojtczak R, Szaflik J, Szaflik J, Majsterek I. The Genetic and Endoplasmic Reticulum-Mediated Molecular Mechanisms of Primary Open-Angle Glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 11;21:4171.
24. Nuyen B, Mansouri K. Fundamentals and Advances in Tonometry: Asia-Pac J Ophthalmol. 2015;4(2):66–75.
25. Takada N, Omodaka K, Kikawa T, Takagi A, Matsumoto A, Yokoyama Y, et al. OCT-Based Quantification and Classification of Optic Disc Structure in Glaucoma Patients. *PloS One.* 2016;11(8):e0160226.
26. Hasanreisoglu M, Priel E, Naveh L, Lusky M, Weinberger D, Benjamini Y, et al. Digital versus film stereo-photography for assessment of the optic nerve head in glaucoma and glaucoma suspect patients. *J Glaucoma.* 2013 Mar;22(3):238–42.
27. Mazumdar D, Pel JJM, Kadavath Meethal NS, Asokan R, Panday M, Steen JVD, et al. Visual Field Plots: A Comparison Study Between Standard Automated Perimetry and Eye Movement Perimetry. *J Glaucoma.* 2020 May;29(5):351–61.
28. Dias DT, Ushida M, Battistella R, Dorairaj S, Prata TS. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmol.* 2017 Jan 10;17:2.
29. Assessment SC on HT. Open Angle Glaucoma – Diagnosis, Follow-up, and Treatment: A Systematic Literature Review.

30. Muñoz-Negrete FJ, González-Martín-Moro J, Casas-Llera P, Urcelay-Segura JL, Rebolleda G, Ussa F, et al. Guidelines for treatment of chronic primary angle-closure glaucoma. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2015 Mar;90(3):119–38.
31. Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:903–13.
32. Moore SG, Richter G, Modjtahedi BS. Factors Affecting Glaucoma Medication Adherence and Interventions to Improve Adherence: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2023 Dec;12(6):2863–80.
33. Fixed combination netarsudil-latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663782/>
34. Alezzandrini A, Hubatsch D, Alfaro R. Efficacy and tolerability of fixed-combination brinzolamide/timolol in Latin American patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension previously on brimonidine/timolol fixed combination. *Adv Ther*. 2014 Sep;31(9):975–85.
35. Rhee DJ, Sancheti H, Rothman AL, Herndon L, Brubaker JW, Patrianakos T, et al. Primary Practice Patterns for the Initial Management of Open Angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2024 Sep 1;33(9):671–8.
36. 10-year outcomes of first-line selective laser trabeculoplasty (SLT) for primary open-angle glaucoma (POAG) | Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-021-05098-z>
37. Wang H, Cheng JW, Wei RL, Cai JP, Li Y, Ma XY. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty with argon laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2013 Jun;48(3):186–92.
38. Zgryźniak A, Przeździecka-Dołyk J, Szaliński M, Turno-Kręcicka A. Selective Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Clinical Review. *J Clin Med*. 2021 Jul 27;10(15):3307.
39. Pose-Bazarra S, Azuara-Blanco A. Role of lens extraction and laser peripheral iridotomy in treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Jan;29(1):96–9.
40. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The Medical and Surgical Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Sep;106(37):597–606.
41. Koike KJ, Chang PT. Trabeculectomy: A Brief History and Review of Current Trends. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(3):117–33.
42. Gupta S, Jeria S. A Review on Glaucoma Drainage Devices and its Complications. *Cureus*. 14(9):e29072.
43. Afflitto GG, Swaminathan SS. Minimally Invasive Glaucoma Surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2023 Oct 1;63(4):33–60.

44. Semba K, Namekata K, Kimura A, Harada C, Mitamura Y, Harada T. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis.* 2014 Jul;5(7):e1341–e1341.
45. Yamada H, Chen YN, Aihara M, Araie M. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006 Feb 3;1071(1):75–80.
46. Zhang J, Wu S, Jin ZB, Wang N. Stem Cell-Based Regeneration and Restoration for Retinal Ganglion Cell: Recent Advancements and Current Challenges. *Biomolecules.* 2021 Jul 5;11(7):987.
47. He M, Rong R, Ji D, Xia X. From Bench to Bed: The Current Genome Editing Therapies for Glaucoma. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:879957.
48. Wu JH, Lin S, Moghimi S. Application of artificial intelligence in glaucoma care: An updated review. *Taiwan J Ophthalmol.* 2024 Sep 13;14(3):340–51.
49. Birhanie SA, Getie GA, Tesfa M, Mulugeta H, Gedfew M, Mekete YS, et al. Treatment adherence and associated factors among glaucoma patients attending Ophthalmic units of referral hospitals in North West Ethiopia, 2019. *Front Ophthalmol [Internet].* 2022 Nov 3 [cited 2024 Jun 26];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/ophthalmology/articles/10.3389/fopht.2022.985893/full>
50. Zaharia AC, Dumitrescu OM, Radu M, Rogoz RE. Adherence to Therapy in Glaucoma Treatment—A Review. *J Pers Med.* 2022 Apr;12(4):514.
51. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, Farris K, Heisler M, Resnicow K, et al. Most Common Barriers to Glaucoma Medication Adherence: A Cross-Sectional Survey. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1308–16.
52. Singh K, Singh A, Jain D, Verma V. Factors affecting adherence to glaucoma medication: Patient perspective from North India. *Indian J Ophthalmol.* 2024 Mar;72(3):391–6.
53. McClelland JF, Bodle L, Little JA. Investigation of medication adherence and reasons for poor adherence in patients on long-term glaucoma treatment regimes. *Patient Prefer Adherence.* 2019 Aug 12;13:431–9.
54. Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes.* 2003 Dec 10;1:75.
55. Bamefleh D, Alassaf OM, Algahtani ZM. Investigation of Knowledge, Awareness, and Practices of Glaucoma in Riyadh City, Saudi Arabia. *Cureus.* 16(1):e51700.
56. Faroog Z, Faroog S, Zia Zaidi AR. First Assessment of Awareness and Knowledge of Glaucoma Among Citizens of Addu City, Maldives: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 15(9):e44931.
57. Newman-Casey PA, Niziol LM, Gillespie BW, Janz NK, Lichter PR, Musch DC. The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in the

- Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):477–83.
58. Newman-Casey P, Dayno M, Robin A. Systematic Review of Educational Interventions to Improve Glaucoma Medication Adherence: an update in 2015. *Expert Rev Ophthalmol*. 2015 Dec 21;11.
 59. Carpenter DM, Tudor GE, Sayner R, Muir KW, Robin AL, Blalock SJ, et al. Exploring the influence of patient-provider communication on intraocular pressure in glaucoma patients. *Patient Educ Couns*. 2015 Jul 6;S0738-3991(15)30010-0 10.1016/j.pec.2015.07.001.
 60. Poleon S, Racette L, Fifolt M, Schoenberger-Godwin YM, Abu SL, Twa MD. Patient and Provider Perspectives on Glaucoma Treatment Adherence: A Delphi Study in Urban Alabama. *Optom Vis Sci*. 2021 Sep;98(9):1085–93.
 61. Aleem A, Amin F, Asim MH, Farooq N, Arshad S, Raziq M. Impact of pharmacist-led interventions in improving adherence to glaucoma medications in the geriatric population. *Eur J Hosp Pharm*. 2021 Nov;28(e1):e191–6.
 62. Ertel MK, Kahook MY, Capitena Young CE. The Future Is Now: Incorporating Telemedicine into Glaucoma Care. *Curr Ophthalmol Rep*. 2021 Sep 1;9(3):88–95.
 63. Nayak A, Vakili S, Nayak K, Nikolov M, Chiu M, Sosseinheimer P, et al. Use of Voice-Based Conversational Artificial Intelligence for Basal Insulin Prescription Management Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2340232.
 64. Clinical trials [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials>
 65. Viergever RF, Gherzi D. The ClinicalTrials.gov results database. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2169–70; author reply 2170.
 66. 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 May 26;291(20):2457–65.
 67. 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.
 68. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by The Lancet. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 19;372(9634):201.
 69. ICMJE | About ICMJE | Clinical Trials Registration [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>
 70. ICMJE | Recommendations | History of the Recommendations [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/about-the-recommendations/history-of-the-recommendations.html>

71. ICMJE | Recommendations | Archives [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.icmje.org/recommendations/archives/>
72. ICMJE | Journals stating that they follow the ICMJE Recommendations [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>
73. Clinical Trial Reporting Requirements | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/policy/reporting-requirements>
74. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Haematologica*. 2006 Mar;91(3):293–5.
75. Fredrickson MJ, Ilfeld BM. Prospective trial registration for clinical research: what is it, what is it good for, and why do I care? *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(6):619–24.
76. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting “basic results” in ClinicalTrials.gov. *Chest*. 2009 Jul;136(1):295–303.
77. The Trial Registration Data Set (TRDS) has been expanded [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/news/item/06-11-2017-TRDS-expanded>
78. WHO data set [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>
79. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
80. About ClinicalTrials.gov | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>
81. Clinical trials [Internet]. [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/clinical-trials>
82. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
83. Trends and Charts on Registered Studies | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/about-site/trends-charts>
84. FDAAA 801 and the Final Rule | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/policy/fdaaa-801-final-rule>
85. ELABORATION OF THE DEFINITION OF RESPONSIBLE PARTY; available at: <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/ElaborationsOnDefinitions.pdf>. 2009;
86. Frequently Asked Questions | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: https://clinicaltrials.gov/policy/faq#fr_1

87. 42 CFR Part 11 -- Clinical Trials Registration and Results Information Submission [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.ecfr.gov/current/title-42/part-11>
88. ClinicalTrials.gov Protocol Registration Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://researchroadmap.mssm.edu/wp-content/uploads/2021/06/ClinicalTrials-REGISTRATION-data-element-definitions-Oct-2020.pdf>
89. Checklist for Evaluating Whether a Clinical Trial or Study is an Applicable Clinical Trial (ACT) Under 42 CFR 11.22(b) for Clinical Trials Initiated on or After January 18, 20171 (NOT FOR SUBMISSION2) [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: https://cdn.clinicaltrials.gov/documents/ACT_Checklist.pdf
90. Cuschieri S. Clinical trial publications. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl 1):S42–3.
91. Brænd AM, Straand J, Jakobsen RB, Klovning A. Publication and non-publication of drug trial results: a 10-year cohort of trials in Norwegian general practice. *BMJ Open*. 2016 Apr 11;6(4):e010535.
92. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BMW, Barlinn K, Siepmann T. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1341–9.
93. About us | EQUATOR Network [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.equator-network.org/about-us/>
94. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials | EQUATOR Network [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>
95. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340:c869.
96. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996 Aug 28;276(8):637–9.
97. Commissioner O of the. The Importance of Clinical Trial Transparency and FDA Oversight. FDA [Internet]. 2023 Dec 4 [cited 2024 Dec 9]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/importance-clinical-trial-transparency-and-fda-oversight>
98. Gupta M, Oliver EA, Chauhan SP, Wagner SM, Mol B, Berghella V. Unpublished completed obstetric randomized clinical trials registered at ClinicalTrials.gov: how big is this issue? *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Sep;5(9):101066.
99. Speich B, Gryaznov D, Busse JW, Gloy VL, Lohner S, Klatte K, et al. Nonregistration, discontinuation, and nonpublication of randomized trials: A repeated meta-research analysis. *PLoS Med*. 2022 Apr;19(4):e1003980.

100. Snyder RJ. Lack of Transparency in Publishing Negative Clinical Trial Results. *Clin Podiatr Med Surg*. 2020 Apr;37(2):385–9.
101. Silva NS, Elkins MR, Lemes ÍR, Stubbs PW, Franco MR, Pinto RZ. Clinical trial registration has become more prevalent in physical therapy but it is still inadequate: A meta-research study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2023 Oct;67:102854.
102. Jones PM, Chow JTY, Arango MF, Fridfinnson JA, Gai N, Lam K, et al. Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in Anesthesiology Journals. *Anesth Analg*. 2017 Oct;125(4):1292–300.
103. Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HLO. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg*. 2014 Jan;259(1):193–6.
104. Huić M, Marušić M, Marušić A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PloS One*. 2011;6(9):e25258.
105. Pranić S, Marušić A. Changes to registration elements and results in a cohort of Clinicaltrials.gov trials were not reflected in published articles. *J Clin Epidemiol*. 2016 Feb;70:26–37.
106. Jurić D, Pranić S, Tokalić R, Milat AM, Mudnić I, Pavličević I, et al. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec 1;104:35–45.
107. Wong EK, Lachance CC, Page MJ, Watt J, Veroniki A, 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 Sep 5;9(9):e031138.
108. Riemer M, Kranke P, Helf A, Mayer D, Popp M, Schlesinger T, et al. Trial registration and selective outcome reporting in 585 clinical trials investigating drugs for prevention of postoperative nausea and vomiting. *BMC Anesthesiol*. 2021 Oct 19;21(1):249.
109. Salholz-Hillel M, Streh D, Carlisle BG. Results publications are inadequately linked to trial registrations: An automated pipeline and evaluation of German university medical centers. *Clin Trials Lond Engl*. 2022 Jun;19(3):337–46.
110. 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 Apr;12(4):e1001819.
111. Mlinarić A, Horvat M, Šupak Smolčić V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem Medica*. 2017 Oct 15;27(3):030201.

112. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 1;160(7):477–83.
113. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):781–8.
114. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med*. 2013 Dec;10(12):e1001566; discussion e1001566.
115. Tang E, Ravaud P, Riveros C, Perrodeau E, Dechartres A. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles. *BMC Med*. 2015 Aug 14;13:189.
116. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001 Jan 24;285(4):437–43.
117. Ioannidis JPA. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1737–9.
118. Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1756–61.
119. Fu R, Selph S, McDonagh M, Peterson K, Tiwari A, Chou R, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 18;158(12):890–902.
120. Phillips AT, Desai NR, Krumholz HM, Zou CX, Miller JE, Ross JS. Association of the FDA Amendment Act with trial registration, publication, and outcome reporting. *Trials*. 2017 Jul 18;18(1):333.
121. Zou CX, Becker JE, Phillips AT, Garritano JM, Krumholz HM, Miller JE, et al. Registration, results reporting, and publication bias of clinical trials supporting FDA approval of neuropsychiatric drugs before and after FDAAA: a retrospective cohort study. *Trials*. 2018 Oct 23;19(1):581.
122. Swanson MJ, Johnston JL, Ross JS. Registration, publication, and outcome reporting among pivotal clinical trials that supported FDA approval of high-risk cardiovascular devices before and after FDAAA. *Trials*. 2021 Nov 17;22(1):817.
123. Talebi R, Redberg RF, Ross JS. Consistency of trial reporting between ClinicalTrials.gov and corresponding publications: one decade after FDAAA. *Trials*. 2020 Jul 23;21(1):675.
124. STROBE [Internet]. [cited 2025 Jan 3]. Checklists. Available from: <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
125. FDAAA 801 and the Final Rule - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Dec 15]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>

126. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014 Jul 9;4(7):e005535.
127. 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 Sep;13(9):e1002127.
128. Challenges Meeting U.S. ClinicalTrials.gov Reporting Requirements [Internet]. CTTI. [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/challenges-meeting-u-s-clinicaltrials-gov-reporting-requirements/>
129. Park I, Gale J, Skaliky SE. Health Economic Analysis in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020 Apr;29(4):304.
130. Paladin I, Pranić SM. Reporting of the safety from allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study. *BMC Med Res Methodol*. 2022 Oct 5;22(1):262.
131. Flanagan A, Christiansen SL, Borden C, Kyriacou DN, Sietmann C, Williams E, et al. Editorial Evaluation, Peer Review, and Publication of Research Reports With and Without Supplementary Online Content. *JAMA*. 2018 Jan 23;319(4):410.
132. ICMJE | Recommendations | Browse [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/>
133. Lancee M, Lemmens CMC, Kahn RS, Vinkers CH, Luykx JJ. Outcome reporting bias in randomized-controlled trials investigating antipsychotic drugs. *Transl Psychiatry*. 2017 Sep 12;7(9):e1232.
134. Recommendations [Internet]. Ideal. [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://www.ideal-collaboration.net/the-ideal-framework/recommendations/>
135. Clark TJ, Middleton LJ, Cooper NA, Diwakar L, Denny E, Smith P, et al. CONSORT checklist (including details with respect to extension for non-inferiority trials). In: A randomised controlled trial of Outpatient versus inpatient Polyp Treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding [Internet]. NIHR Journals Library; 2015 [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305827/>
136. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, et al. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ*. 2023 Apr 24;381:e073725.
137. 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 Sep 15;13:221.
138. Hopewell S, Boutron I, Altman DG, Barbour G, Moher D, Montori V, et al. Impact of a web-based tool (WebCONSORT) to improve the reporting of randomised trials: results of a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2016 Nov 28;14(1):199.

139. ICTRP Search Portal [Internet]. [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Default.aspx>
140. Gresham G, Meinert JL, Gresham AG, Piantadosi S, Meinert CL. Update on the clinical trial landscape: analysis of ClinicalTrials.gov registration data, 2000–2020. *Trials*. 2022 Oct 6;23:858.
141. Choe E, Poleon S, Thomas T, Racette L. The association between perceived cause of glaucoma and illness perceptions. *Front Med* [Internet]. 2024 Apr 4 [cited 2024 Jun 26];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1363732/full>
142. Chen X, Zhong YL, Chen Q, Tao YJ, Yang WY, Niu ZQ, et al. Knowledge of glaucoma and associated factors among primary glaucoma patients in Kunming, China. *BMC Ophthalmol*. 2022 Feb 28;22:95.
143. Heisel CJ, Fashe CM, Garza PS, Gessesse GW, Nelson CC, Tamrat L, et al. Glaucoma Awareness and Knowledge Among Ethiopians in a Tertiary Eye Care Center. *Ophthalmol Ther*. 2021 Mar;10(1):39–50.
144. Bekker CL, Mohsenian Naghani S, Natsch S, Wartenberg NS, van den Bemt BJF. Information needs and patient perceptions of the quality of medication information available in hospitals: a mixed method study. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(6):1396–404.
145. Sze WT, Pudney R, Wei L. Inpatients' satisfaction towards information received about medicines. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Sep;27(5):280–5.
146. Hamid S, Minakaran N, Igwe C, Baneke A, Pedersen M, Mathew RG. An online glaucoma educational course for patients to facilitate remote learning and patient empowerment. *BMJ Health Care Inform*. 2023 Aug 24;30(1):e100748.
147. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Med J Aust*. 2019 Mar;210(4):180–7.
148. Liu H, Ying S, Kamat S, Tukul C, Serle J, Fallar R, et al. The Role of Telemedicine in Glaucoma Care Triggered by the SARS-CoV-2 Pandemic: A Qualitative Study. *Clin Ophthalmol*. 2023 Aug 8;17:2251–66.
149. Authors, Clark M, Bailey S. Chatbots in Health Care: Connecting Patients to Information: Emerging Health Technologies [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [cited 2025 Feb 6]. (CADTH Horizon Scans). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602381/>
150. Labovitz DL, Shafner L, Reyes Gil M, Virmani D, Hanina A. Using Artificial Intelligence to Reduce the Risk of Nonadherence in Patients on Anticoagulation Therapy. *Stroke*. 2017 May;48(5):1416–9.
151. Aguilar-Rivera M, Erudaitius DT, Wu VM, Tantiogloc JC, Kang DY, Coleman TP, et al. Smart Electronic Eyedrop Bottle for Unobtrusive Monitoring of Glaucoma Medication Adherence. *Sensors*. 2020 Apr 30;20(9):2570.

152. Herndon LW, Brunner TM, Rollins JN. The glaucoma research foundation patient survey: patient understanding of glaucoma and its treatment. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1 Suppl):S22-27.
153. Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-Reported Nonadherence with Glaucoma Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019 May 1;35(4):223–8.
154. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015 May 4;9:785–93.

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Ante Krešo

Datum i mjesto rođenja: 1. rujna 1994. godine u Splitu

Adresa i mjesto stanovanja: Barbarića prilaz 14.a, 21251 Žrnovnica, Split

Broj telefona: +385 95 542 47 40

Elektronska pošta: akreso345@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2001.- 2009. Osnovna škola Žrnovnica

2009.- 2013. III. gimnazija u Splitu

2013.- 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

2020.- Specijalizant oftalmologije i optometrije

Listopad 2023.- polaznik doktorske škole "TRIBE" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

RADNI STAŽ:

Listopad 2019.- Veljača 2020. - Rad bez specijalizacije u Klinici Svjetlost

Veljača 2020.- Svibanj 2021. - Specijalizant oftalmologije i optometrije u Klinici Svjetlost u Splitu

Svibanj 2021.-Rujan 2021. Voditelj COVID-19 testing centra u zdravstvenoj ustanovi Priska Med u Hvaru

Listopad 2021. - specijalizant oftalmologije i optometrije u Klinici za očne bolesti KBC-a Split

Studeni 2024. – specijalist oftalmologije i optometrije u Klinici za očne bolesti KBC-a Split

DODATNO OBRAZOVANJE

2025. Aktivni sudionik dvodnevnog znanstvenog skupa 10th International Symposium Glaucoma Codes, Zagreb, Hrvatska, 8.-9. Ožujka

2024. Član organizacijskog odbora, Internacionalni simpozij Edem makule, Split, Hrvatska, 8.-9. Studenog

2024. Intezivni dvodnevni tečaj iz područja glaucoma, 17th EGS Residents' Course, Lisabon, Portugal 4.-5. Listopada

2024. 19th CroCRS Symposium, Split, Hrvatska, 27.-29. Rujna

2024. 23. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva, Opatija, Hrvatska 9.-12. Svibnja

2024. Aktivni sudionik dvodnevnog znanstvenog skupa 9th International Symposium Glaucoma Codes, Zagreb, Hrvatska, 15.-16. Ožujka

2024. Kirurški tečaj operacije katarakte, Basic Cataract - Alcon Experience Center, Barcelona, Španjolska 1. Ožujka

2023. 18. Simpozij Sekcije za kataraktu i refraktivnu kirurgiju HOOD-a, Zadar, Hrvatska 13.-14. Listopada

2023. 22. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva, Dubrovnik, Hrvatska 4.-17. Svibnja

2022. 21. Kongres Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva, Vodice, Hrvatska, 26.-29. Svibanj

2022. Dijagnostička primjena ultrazvuka u oftalmologiji, 29.-30. Travnja

2021. 16th Symposium of the CroCRS, Zagreb, Hrvatska, 13. Studenog

OBJAVLJENI ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI:

1. Krešo, A., Grahovac, M., Znaor, L., & Marušić, A. (2024). Safety reporting in trials on glaucoma interventions registered in ClinicalTrials.gov and corresponding publications. *Scientific reports*, 14(1), 27762. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79394-z>

2. Vrdoljak, J., Krešo, A., Kumrić, M., Martinović, D., Cvitković, I., Grahovac, M., Vickov, J., Bukić, J., & Božić, J. (2023). The Role of AI in Breast Cancer Lymph Node Classification: A Comprehensive Review. *Cancers*, 15(8), 2400. <https://doi.org/10.3390/cancers15082400>
3. Grahovac, M., Kumric, M., Vilovic, M., Martinovic, D., Kreso, A., Ticinovic Kurir, T., Vrdoljak, J., Prizmic, K., & Božić, J. (2021). Adherence to Mediterranean diet and advanced glycation endproducts in patients with diabetes. *World journal of diabetes*, 12(11), 1942–1956. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i11.1942>
4. Batistic, D., Kreso, A., Vrdoljak, J., Batistic, J., Paladin, I., Mizdrak, I., & Glumac, S. (2024). An Analysis of Optic Disc Parameters in Patients with Peripheral Retinal Tears Following Acute Posterior Vitreous Detachment: A Cross-Sectional Study. *Clinical interventions in aging*, 19, 1153–1162. <https://doi.org/10.2147/CIA.S466511>

KONGRESNA IZLAGANJA:

1. ŽARKOVIĆ T., KREŠO A., SKELIN LJ., MARKOVIĆ I., BUĆAN K. Subperiosteal abscess in a Covid-19 positive patient (case report) - 21 KONGRES HOOD-A
2. KREŠO A., ŽARKOVIĆ T., BATISTIĆ D., BUĆAN K Correlation between optic nerve morphology and the occurrence of peripheral retinal ruptures - 21 KONGRES HOOD-A
3. Krešo A., Batistić D., Bućan K. Combined approach in the treatment of neovascular glaucoma using anti-VEGF therapy and biome-guided transscleral cryoretinocoagulation - 22 KONGRES HOOD-A
4. Bućan I., Marković I., Krešo A., Rajčić I., Bućan K. Macular chorioretinal dystrophy with foveal sparing - case report - 22 KONGRES HOOD-A
5. Krešo A., Grahovac M., Rađa F., Marušić A., Znaor LJ., Batistić D., Bućan K. Completeness of safety reporting in glaucoma trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study - 23 KONGRES HOOD-A

ČLANSTVO U ZNANSTVENIM I STRUČNIM DRUŠTVIMA:

2019. Hrvatska liječnička komora- od Kolovoza

2025. Europsko glaukomatološko društvo (engl. European glaucoma society) od Siječnja

VJEŠTINE:

Aktivno se služim engleskim jezikom, suvereno se služim mnogim informatičkim programima.

Posedujem vozačku dozvolu B kategorije.

HOBIJI:

Podvodni ribolov

Kuhanje piva

13 DODATNI MATERIJALI

Dodatak 1. Tekst ankete

ANKETA: Vaša iskustva i stavovi o lijekovima za glaukom

Poštovani,

Pozivamo Vas da sudjelujete u istraživanju o iskustvima i stavovima pacijenata o lijekovima za glaukom. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Split.

Ljubazno vas molimo da ispunite ovaj upitnik. Naglašavamo da je upitnik potpuno anonim i dobrovoljan, a prikupljeni podaci će se koristiti isključivo za potrebe ovog istraživanja i provedbu edukativnih akcija usmjerenih ka promicanju znanja o glaukomu. Vaše odgovore ćemo obraditi na razini svih prikupljenih anketa, ne pojedinačno, a dobivene rezultate ćemo koristiti isključivo u znanstveno-istraživačke svrhe.

Prosječno vrijeme potrebno za popunjavanje testa je 10-ak minuta.

Ispunjavanje ovoga testa smatramo Vašim informiranim pristankom za sudjelovanje u istraživanju. Unaprijed zahvaljujemo na Vašem sudjelovanju.

1. Dob u godinama:	2. Spol (zaokružite): Ženski Muški
3. Prije koliko godina su Vam otkrili glaukom (navedite broj godina):	4. Koliko različitih lijekova za glaukom trenutno koristite? (zaokružite jedan odgovor) 1. 1 2. 2 3. 3 ili više
5. Koliko prosječno godišnje obavite pregleda kod oftalmologa zbog glaukoma? 1. 1 ili manje 2. 2 3. 3 4. 4 ili više	6. Jeste li ikad dobili informacije o mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekom za glaukom prilikom propisivanja lijeka? 1. Da 2. Ne

7. Kako biste ocijenili svoje znanje o mogućim nuspojavama vezanim uz vaš lijek za glaukom? (zaokružite broj) Vrlo loše → Jako dobro 1 2 3 4 5	
8. Gdje uglavnom pronalazite informacije o svom lijeku za glaukom i njegovim mogućim nuspojavama? (odaberite sve što se odnosi na Vas) 1. Liječnik 2. Farmaceut u ljekarni 3. Izvori na internetu 4. Materijali za edukaciju pacijenata 5. Upute za korištenje lijeka 6. Drugo (pojasnite):	9. Zaokružite sve što smatrate točnim: 1. Očni tlak je najveći rizični čimbenik koji može utjecati na gubitak mog vida 2. Za mene je važno znati točnu vrijednost očnog tlaka svaki put kad se izmjeri 3. Očni tlak je izrazito važan i želim koristiti kapi koje ga drže niskim, čak i ako privremeno uzrokuju crvenilo oka kao nuspojavu 4. Moj doktor nije sa mnom dovoljno pričao o očnom tlaku
10. Koja tvrdnja najbolje opisuje Vaš stav prema terapiji za glaukom (odaberite jednu tvrdnju): 1. Želim kapi koji najviše smanjuju očni tlak, čak i ako uzrokuju crvenilo oka nekoliko tjedana 2. Želim kapi koje ne uzrokuju crvenilo oka, čak i ako ne snižavaju očni tlak kao što bi neke druge kapi snizile 3. Nijedna rečenica ne opisuje moje stavove	11. Jeste li doživjeli neke nuspojave tijekom uzimanja lijeka za glaukom? 1. Da 2. Ne

12. Koje od navedenih nuspojava ste doživjeli? (Zaokružite sve što se odnosi na Vas) <table border="1"> <tr> <td>1. Iritacija očiju, bol ili nelagoda</td> <td>7. Svrbež očiju</td> </tr> <tr> <td>2. Zamagljen vid</td> <td>8. Promjene u debljini/duljini trepavica</td> </tr> <tr> <td>3. Suhe oči</td> <td>9. Povećana osjetljivost na svjetlo</td> </tr> <tr> <td>4. Glavobolja</td> <td>10. Mučnina</td> </tr> <tr> <td>5. Teškoće u disanju</td> <td>11. Ništa od navedenog</td> </tr> <tr> <td>6. Crvenilo očiju</td> <td></td> </tr> </table> 12. Drugo (pojasnite):		1. Iritacija očiju, bol ili nelagoda	7. Svrbež očiju	2. Zamagljen vid	8. Promjene u debljini/duljini trepavica	3. Suhe oči	9. Povećana osjetljivost na svjetlo	4. Glavobolja	10. Mučnina	5. Teškoće u disanju	11. Ništa od navedenog	6. Crvenilo očiju		13. Jeste li ikad mijenjali lijekove za glaukom zbog nuspojava? (zaokružite) 1. Da 2. Ne _____ 14. Ukoliko je odgovor na prethodno pitanje Da, koliko puta? (zaokružite) 1. 1 put 2. 2 puta 3. 3 ili više puta
1. Iritacija očiju, bol ili nelagoda	7. Svrbež očiju													
2. Zamagljen vid	8. Promjene u debljini/duljini trepavica													
3. Suhe oči	9. Povećana osjetljivost na svjetlo													
4. Glavobolja	10. Mučnina													
5. Teškoće u disanju	11. Ništa od navedenog													
6. Crvenilo očiju														
15. Ako ste mijenjali lijekove za glaukom, koji su bili razlozi? (zaokružite sve koje se odnose na Vas) <table border="1"> <tr> <td>1. Nisam mijenjao terapiju za glaukom</td> <td>7. Crvenilo očiju</td> </tr> </table>		1. Nisam mijenjao terapiju za glaukom	7. Crvenilo očiju											
1. Nisam mijenjao terapiju za glaukom	7. Crvenilo očiju													

2. Iritacija očiju, bol ili nelagoda	8. Svrbež očiju	
3. Zamagljen vid	9. Promjene u debljini/duljini trepavica	
4. Suhe oči	10. Povećana osjetljivost na svjetlo	
5. Glavobolja	11. Mučnina	
6. Teškoće u disanju	12. Ne znam, promijenio je liječnik	
13. Drugo (pojasnite):		

16. U tablici, ocijenite svoje iskustvo s navedenom nuspojavom na skali od 1 do 5, gdje je 1 "Uopće ne smeta" i 5 "Izuzetno smeta." Ako nikad niste imali određenu nuspojavu, zaokružite 0.

	Nisam imao tu nuspojavu	Uopće ne smeta	Malo smeta	Srednje smeta	Prilično smeta	Izuzetno smeta
1. Zamagljen vid	0	1	2	3	4	5
2. Crvenilo očiju	0	1	2	3	4	5
3. Iritacija, bol ili nelagoda u očima	0	1	2	3	4	5

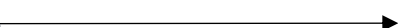
4. Suhe oči	0	1	2	3	4	5
5. Glavobolja	0	1	2	3	4	5
6. Mučnina	0	1	2	3	4	5
7. Teškoće u disanju	0	1	2	3	4	5
8. Povećana osjetljivost na svjetlo	0	1	2	3	4	5
9. Promjene u duljini ili debljini trepavica	0	1	2	3	4	5
10. Svrbež ili otok oka	0	1	2	3	4	5

17. Koliko ste zabrinuti zbog mogućih nuspojava prilikom uzimanja lijeka za glaukom?
(zaokružite broj)

Nimalo zabrinut  Izuzetno zabrinut

1 2 3 4 5

18. U kojoj mjeri zabrinutost zbog nuspojava utječe na vaše pridržavanje režima uzimanja lijeka za glaukom? (zaokružite broj)

Nimalo ne utječe  Jako utječe

1 2 3 4 5

19. Koliko često preskačete korištenje lijekova za glaukom zbog nuspojava? (zaokružite broj)

Nikad  Jako često

1 2 3 4 5

20. Kako se nosite s zabrinutostima ili iskustvima vezanim uz nuspojave Vašeg lijeka za glaukom? (odaberite sve što se odnosi na vas) 1. Razgovaram s liječnikom 2. Tražim informacije online 3. Pridružujem se grupama podrške 4. Mijenjam životni stil Drugo (opišite):	21. Smatrate li da imate dovoljno podrške u upravljanju mogućim nuspojavama povezanim s vašim lijekom za glaukom? 1. Da 2. Ne
--	---

22. Imate li još nešto što biste željeli podijeliti o svojim iskustvima s lijekovima za glaukom i njihovim mogućim nuspojavama? (opišite – možete nastaviti tekst na stranici koja slijedi)

→→→→

Dodatak 2. Popis svih registriranih ispitivanja na ClinicalTrials.gov, koji ispunjavaju kriterije pretraživanja

NCT broj	Naslov istraživanja	Datum početka
NCT03150160	Additive Effect of Twice-daily Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2%Combination as an Adjunctive Therapy to Travoprost in Patients With Normal Tension Glaucoma	Rujan 2017.
NCT02805257	Ahmed Glaucoma Valve Surgery With Mitomycin-C	Lipanj 2016.

NCT02466399	POLAT-001 Compared to Latanoprost Ophthalmic Solution in Patients With Ocular Hypertension and Open-angle Glaucoma	Srpanj 2015.
NCT01064817	PRM-151 in the Prevention of Scarring Following Trabeculectomy	Lipanj 2010.
NCT02512042	Bioequivalence Study With Clinical Endpoint Comparing Brinzolamide 1% Ophthalmic Suspension to Azopt® 1% Ophthalmic Suspension In the Treatment of Chronic Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension in Both Eyes	Travanj 2015.
NCT01336569	Safety and Efficacy of Changing to DuoTrav in Patients Uncontrolled on Timolol	Veljača 2011.
NCT01484951	AZARGA Transition Study in Taiwan for Patients With Uncontrolled Intraocular Pressure	Svibanj 2011.
NCT01518244	Assessing the Efficacy and Tolerability of AZARGA® (Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Fixed Combination) as Replacement Therapy in Patients on Brimonidine 0.2%/Timolol 0.5% Fixed Combination Therapy (COMBIGAN®) in Latin America	Prosinac 2011.
NCT01228149	COSOPT-S® Treatment Versus Acetazolamide Before Trabeculectomy	Kolovoz 2010.
NCT02770248	24-hr Intraocular Pressure Control With SIMBRINZA ®	Svibanj 2016.
NCT03323164	Peripapillary Blood Flow After Use of Anti-glaucoma Medications: An OCT Angiography Study	Srpanj 2017.

NCT02396316	Japanese Phase 3 Study of Aflibercept in Neovascular Glaucoma Patients	Travanj 2015.
NCT01677507	Glaucoma Biomarkers	Kolovoz 2012.
NCT03639675	Study to Learn How the Drug Aflibercept Works in Japanese Patients With Increased Eye Pressure That is Caused by New Blood Vessels Growing in the Eye (Neovascular Glaucoma or NVG). Safety of the Drug and Patients' Tolerability of the Drug Injection is Also Studied	Listopad 2018.
NCT01464424	Assessment of Intraocular Pressure (IOP) Control in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension Treated With Travoprost 0.004% (TRAVATAN® Z) or Bimatoprost 0.01% (LUMIGAN®)	Listopad 2011.
NCT01415401	Efficacy and Tolerability of AZARGA® as Replacement Therapy in Patients on COMBIGAN® Therapy in Canada	Rujan 2011.
NCT03362931	Safety and Effectiveness of the XEN45 Glaucoma Treatment System in Patients With Angle Closure Glaucoma	Srpanj 2018.
NCT02140060	6-Week Proof-of-Concept Study of Travoprost/Brinzolamide Ophthalmic Suspension in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Lipanj 2014.
NCT03452033	H-1337 Ophthalmic Solution Phase 1/2	Ožujak 2018.
NCT04615403	Study of Exchange of Travoprost Intraocular Implant	Studenj 2020.
NCT01254604	Preservative-Free Tafluprost (MK-2452) for the Treatment of Open-Angle	Prosinac 2011.

	Glaucoma or Ocular Hypertension (MK-2452-002)	
NCT03949244	Nailfold Capillary Blood Flow With Latanoprost Bunod	Kolovoz 2019.
NCT02246764	Study of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Rujan 2014.
NCT01682460	Pilot Study on the Use of Artificial Tears to Treat Dry Eye in Glaucoma Patients	Kolovoz 2012.
NCT04352660	Subconjunctival Versus Direct Mitomycin C in Trabeculectomy	Svibanj 2016.
NCT02754596	Study Comparing Travoprost Intraocular Implants to Timolol Ophthalmic Solution	Ožujak 2016.
NCT01298700	Long-Term Safety of Bimatoprost Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Svibanj 2011.
NCT02167035	Comparison of Combigan Two Times Daily (BID) Versus Simbrinza Three Times Daily (TID)	Kolovoz 2014.
NCT01216943	Safety and Efficacy of Triple Combination Therapy in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Studenj 2010.
NCT01263444	Safety and Efficacy of Adding AZARGA® Adjunctive to Prostaglandin Therapy	Ožujak 2011.
NCT01664039	An Efficacy and Tolerability Study of TRAVATAN® Versus LUMIGAN®	Rujan 2012.
NCT01830140	A Safety Study of Bimatoprost in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Srpanj 2013.
NCT02105285	Efficacy and Safety Study of OPC-1085EL Ophthalmic Solution in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	Travanj 2014.

NCT02105272	Efficacy and Safety Study of OPC-1085EL Ophthalmic Solution in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	Travanj 2014.
NCT01243567	Safety and Efficacy of Bimatoprost/Timolol Fixed Combination Versus Latanoprost in Patients With Open-Angle Glaucoma Who Have Never Been Treated	Lipanj 2010.
NCT01863953	A Safety and Efficacy Study of Fixed-Combination Bimatoprost and Brimonidine in Chronic Glaucoma or Ocular Hypertension	Lipanj 2013.
NCT02097719	Efficacy and Safety Study of Bimatoprost 0.01% Alone Compared With Travoprost 0.004% and Timolol 0.5% in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	Svibanj 2014.
NCT01895972	Long-Term Safety of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% in Japanese Subjects With OAG or OHT	Srpanj 2013.
NCT01881126	An Efficacy and Safety Study of Bimatoprost 0.01% Alone Compared With Travoprost 0.004% and Timolol 0.5% in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	Lipanj 2013.
NCT01099774	Safety and Efficacy of Different Formulations of Bimatoprost Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Svibanj 2010.
NCT01525173	A Safety and Efficacy Study of ALPHAGAN® P and LUMIGAN® in Subjects Previously Treated With Latanoprost for Glaucoma and Ocular Hypertension	Siječanj 2012.

NCT01170884	Comparing Safety and Efficacy of Combigan® and Lumigan® With Lumigan® Alone in Glaucoma or Ocular Hypertension Subjects Treated With Xalatan®	Prosinac 2009.
NCT01177098	Safety and Efficacy of a New Formulation of Bimatoprost/Timolol Ophthalmic Solution Compared With Bimatoprost/Timolol Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Listopad 2010.
NCT01033422	Safety and Efficacy of Daily CF101 Administered Orally in Subjects With Elevated Intraocular Pressure	Listopad 2010.
NCT01327599	Efficacy of Changing to DUOTRAV® From Prior Therapy	Kolovoz 2011.
NCT02006693	Evaluation of the XEN Implant in Moderate Primary Open Angle Glaucoma (POAG) Participants	Prosinac 2013.
NCT02016898	The Effect of Sponge Versus No-Sponge Placement of Mitomycin-C on the Outcomes of Trabeculectomy With Ex-PRESS Glaucoma Filtration Device	Ožujak 2014.
NCT02371746	Safety and Efficacy of ENV515 Travoprost Extended Release (XR) in Patients With Bilateral Ocular Hypertension or Primary Open Angle Glaucoma	Siječanj 2015.
NCT03691662	A Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of DE-117 Ophthalmic Solution Compared With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension - Spectrum 4 Study	Rujan 2018.

NCT03691649	A Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of DE-117 Ophthalmic Solution Compared With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension - Spectrum 3 Study	Rujan 2018.
NCT03960866	Safety and Efficacy of Ophthalmic Phentolamine Mesylate in Glaucoma	Svibanj 2019.
NCT01166594	Use of Bevacizumab in Trabeculectomy Surgery	Lipanj 2010.
NCT02743780	A Three Part Study of MG354 in Ocular Hypertension or Glaucoma	Ožujak 2016.
NCT02250612	SYL040012, Treatment for Open Angle Glaucoma	Listopad 2014.
NCT03844945	Efficacy and Systemic Safety of Netarsudil 0.01%, 0.02%, 0.04% Relative to Placebo in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension in Japan	Ožujak 2019.
NCT03216902	A Phase IIb Safety and Efficacy Study of DE-126 Ophthalmic Solution in Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension- Angel Study	Srpanj 2017.
NCT01995136	Investigation of Intraocular Pressure (IOP) Reduction Efficacy of Travoprost Ophthalmic Solution in Patients With Normal Tension Glaucoma	Rujan 2013.
NCT01357616	Fixed Combination Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Versus Brinzolamide 1% + Timolol 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Studenj 2010.
NCT02338362	Inhaled Corticosteroids: Effect on Intraocular Pressure in Patients With Controlled Glaucoma	Rujan 2014.

NCT04285580	A Phase 3b Study Evaluating the 24-Hour Intraocular Pressure Lowering Effect of Bimatoprost SR in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Lipanj 2020.
NCT02636946	A Comparison of Bimatoprost SR to Selective Laser Trabeculoplasty in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Veljača 2016.
NCT02250651	Efficacy and Safety of Bimatoprost Sustained-Release (SR) in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Prosinac 2014.
NCT03808688	Study of Rhopressa® for the Reduction of Elevated Intraocular Pressure in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension in a Real-world Setting	Prosinac 2018.
NCT02247804	Efficacy and Safety Study of Bimatoprost Sustained-Release (SR) in Participants With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Prosinac 2014.
NCT04024072	To Compare the Safety and Efficacy of Perrigo's Product to an FDA Approved Product for the Treatment of Glaucoma or Ocular Hypertension in Both Eyes	Lipanj 2019.
NCT02207621	Evaluation of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma and Ocular Hypertension	Srpanj 2014.
NCT03657797	Phase 2 Dose-Response Study Evaluating the Safety and Efficacy of NCX 470 vs Latanoprost in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Kolovoz 2018.

NCT02207491	Double-masked Study of AR-13324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Srpanj 2014.
NCT01309204	Brinzolamide/Brimonidine Twice a Day (BID) Fixed Combination (FC) vs Brinzolamide BID Plus Brimonidine BID in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Svibanj 2011.
NCT01310777	Brinzolamide/Brimonidine Twice a Day (BID) Fixed Combination (FC) vs Brinzolamide BID and Brimonidine BID in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Svibanj 2011.
NCT01707381	BOL-303259-X With Timolol 0.5% in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Studenj 2012.
NCT02742649	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Fixed Combination Ocular Insert in Participants With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Travanj 2016.
NCT01749904	Comparing Safety and Efficacy of BOL-303259-X With Timolol Maleate in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Siječanj 2013.
NCT00945958	Evaluation of Safety of SPARC0913 in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Studenj 2010.
NCT01026831	Preservative-Free MK2452 (Tafluprost) for Open-Angle Glaucoma/Ocular Hypertension (MK2452-001)(COMPLETED)	Siječanj 2010.
NCT01340014	Patient Preference Comparison of AZARGA Versus COSOPT	Rujan 2011.

NCT00947661	Efficacy and Safety of SPARC0912 and Reference0912 in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Srpanj 2010.
NCT02339584	Efficacy and Safety of Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination BID Compared to Brinzolamide BID Plus Brimonidine BID in Subjects With Open-Angle Glaucoma (OAG) or Ocular Hypertension (OHT)	Travanj 2015.
NCT01978600	Evaluation of Intraocular Pressure Using Simbrinza™ in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Listopad 2013.
NCT01749930	Comparing the Safety and Efficacy of BOL-303259-X Ophthalmic Solution With Timolol Maleate Ophthalmic Solution in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Siječanj 2013.
NCT01157364	Safety and Efficacy of a New Ophthalmic Formulation of Bimatoprost in Patients With Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	Rujan 2010.
NCT02874846	Nocturnal/Diurnal Intraocular Pressure-Lowering Effect of Netarsudil Ophthalmic Solution	Srpanj 2016.
NCT02325518	Comparison of Intraocular Pressure (IOP)-Lowering Efficacy and Safety of AZORGA® Ophthalmic Suspension and COSOPT® Ophthalmic Solution	Prosinac 2014.
NCT01453855	Travoprost 3-Month Safety and Efficacy Study	Studenj 2011.
NCT02419508	SIMBRINZA® Suspension BID as an Adjunctive to Prostaglandin Analogue (PGA)	Kolovoz 2015.

NCT02278614	Efficacy and Safety Assessment of T2347 Versus Xalacom® in Ocular Hypertensive or Glaucomatous Patients	Prosinac 2014.
NCT01342094	DE-111 Against Timolol Ophthalmic Solution 0.5%	Svibanj 2011.
NCT02558400	Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Rujan 2015.
NCT01426867	A Comfort Study of Brinzolamide 1% / Brimonidine 0.2% Fixed Combination, Brinzolamide 1% and Brimonidine 0.2%	Rujan 2011.
NCT02558374	Double-masked Study of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	Rujan 2015.
NCT02674854	Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Veljača 2016.
NCT01547598	Safety and Efficacy of LUMIGAN® RC Versus DuoTrav® in Patients Who Require Further Intraocular Pressure (IOP) Reduction	Prosinac 2011.
NCT01297517	Efficacy and Safety Study of Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2% vs. Brinzolamide 1% and Brimonidine 0.2%	Veljača 2011.
NCT01342081	DE-111 Against Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015% Alone and Concomitant Use of Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015% Plus Timolol Ophthalmic Solution 0.5%	Svibanj 2011.
NCT03450629	Evaluation of Safety and Efficacy of PDP-716	Rujan 2018.

NCT03284853	Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02% / 0.005%) Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Rujan 2017.
NCT02061683	A Study of Bimatoprost in the Treatment of Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	Travanj 2010.
NCT01001195	Safety and Efficacy of Three Formulations of AGN-210669 Ophthalmic Solution Compared With Bimatoprost Ophthalmic Solution	Studenj 2009.
NCT01016691	Safety and Efficacy of a Drug Delivery System in Glaucoma	Listopad 2009.
NCT02914509	Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of OTX-TP in Subjects With OAG or OHT	Studenj 2016.
NCT00934089	A Phase 2 Study Of The 24-Hour Intraocular Pressure Lowering And Systemic Exposure Of PF-04217329	Siječanj 2010.
NCT02020512	A Study of 0.03% Bimatoprost in the Treatment of Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	Srpanj 2011.
NCT02003534	A Study of 0.15% Brimonidine Tartrate in Patients With Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	Srpanj 2010.
NCT01297920	Three Month Efficacy/Safety Study With a 3-Month Safety Extension of Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2% vs. Brinzolamide 1% or Brimonidine 0.2%	Ožujak 2011.
NCT01594970	A Safety and Efficacy Study of Bimatoprost 0.01% in Primary Open-Angle	Ožujak 2012.

	Glaucoma (POAG) or Ocular Hypertension (OH)	
NCT01731002	Study Comparing the Safety and Efficacy of AR-13324 to Latanoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure	Studení 2012.
NCT01253902	Ocular Surface Tolerability Study of Prostaglandin Analogues in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Prosinac 2010.
NCT01241240	Safety and Efficacy of Triple Combination Therapy in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Ožujak 2011.
NCT01217606	Safety and Efficacy of Triple Combination Therapy in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Siječanj 2011.
NCT01937312	Effect of SIMBRINZA® Suspension as an Added Therapy to a Prostaglandin Analogue	Listopad 2013.
NCT01937299	Effect of SIMBRINZA® Suspension as an Added Therapy to TRAVATAN Z®	Listopad 2013.
NCT01291108	Safety and Efficacy of AGN-210669 Ophthalmic Solution Compared With Bimatoprost Ophthalmic Solution in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Travanj 2011.
NCT01493427	Efficacy of Changing to TRAVATAN® From Prior Therapy	Prosinac 2011.
NCT02003391	Efficacy of Travoprost/Timolol for Uncontrolled Intraocular Pressure	Prosinac 2013.
NCT02057575	Study Assessing Safety and Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Elevated Intraocular Pressure	Siječanj 2014.

NCT04742283	Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of DE-126 Ophthalmic Solution 0.002% Compared With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects With Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Prosinac 2020.
NCT01510145	Efficacy of Changing to TRAVATAN® From Prior Therapy	Veljača 2012.
NCT01528787	Study of AR-13324 in Patients With Elevated Intraocular Pressure	Ožujak 2012.
NCT04620135	Efficacy and Safety Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution Compared to Ripasudil Hydrochloride Hydrate 0.4% Ophthalmic Solution in Japanese Subjects With Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Studen 2020.
NCT03257813	Non-inferiority of PRO-122 Ophthalmic Solution vs KRYTANTEK Ofteno® in Glaucoma or Ocular Hypertension (CONFORTK)	Travanj 2016.
NCT01915940	Bimatoprost Ocular Insert Compared to Topical Timolol Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Listopad 2013.
NCT02059278	Safety and Efficacy of T-2345 Compared to Xalatan in Subjects With Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Siječanj 2014.
NCT04747808	Study of LL-BMT1 in Patients With Elevated Intraocular Pressure	Siječanj 2021.
NCT04149899	Safety and IOP-Lowering Effects of WB007	Studen 2019.
NCT01833741	A Study of LUMIGAN® RC in the Clinical Setting	Prosinac 2009.

NCT02796560	Generic Travoprost Versus Brand Name Travoprost in Patients With Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Srpanj 2016.
NCT04405245	Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of AKB-9778 Ophthalmic Solution as and Adjunct to Latanoprost in Patients With Ocular Hypertension or Open Angle Glaucoma	Lipanj 2020.
NCT01343082	DE-111 Ophthalmic Solution in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Svibanj 2011.
NCT01114893	Travoprost Five Day Posology Study	Travanj 2010.
NCT01271686	24-hour IOP-lowering Effect of 0.01% Bimatoprost	Siječanj 2011.
NCT03896633	Therapeutic Equivalence Study of Generic Brinzolamide vs Azopt	Veljača 2018.
NCT02537015	An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety of the 13 mg Bimatoprost Ocular Insert	Kolovoz 2015.
NCT02143843	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of the ForSight VISION5 Product	Lipanj 2014.
NCT02017327	Safety and Efficacy Assessment of Monoprost® in Comparison With Lumigan® 0.01 % and Lumigan® 0.03% Unit Dose	Prosinac 2013.
NCT01110499	Safety and Efficacy of AGN-210961 Ophthalmic Solution Compared With Bimatoprost Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	Lipanj 2010.

NCT02358369	Dose-Ranging Study of the Bimatoprost Ocular Insert	Siječanj 2015.
NCT03858894	Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution Once Daily and Twice Daily in Subjects With Primary Open-Angle Glaucoma SPECTRUM 6	Siječanj 2019.
NCT03310580	Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Japanese/Japanese-American Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Studeni 2017.
NCT01936389	A Prospective Study to Assess the Hypotensive Efficacy of Rho-Kinase Inhibitor AR-12286 Ophthalmic Solution 0.5% and 0.7% in Patients With Exfoliation Syndrome and Ocular Hypertension or Glaucoma	Rujan 2013.
NCT03233308	Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Subjects With Primary Open Angle Glaucoma (POAG) or Ocular Hypertension (OHT)	Listopad 2017.
NCT03697811	DE-117 Spectrum 5 Study	Rujan 2018.
NCT01722604	Therapeutic Equivalence Study of Generic Brinzolamide vs Azopt	Siječanj 2012.
NCT02829996	Study of Fixed-Dose Combinations of Trabodenoson and Latanoprost in Adults With OHT or POAG	Kolovoz 2016.
NCT01652664	Study of Travoprost Ophthalmic Solution, 0.004% Compared to Timolol (0.5% or 0.25%) in Pediatric Glaucoma Patients	Rujan 2012.
NCT01223378	Study Comparing the Safety and Efficacy of BOL-303259-X to Latanoprost in	Prosinac 2010.

	Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	
	XEN-45 Gel Stent Versus Trabeculectomy in Glaucoma: Gold-Standard Pathway Study (GPS)	Listopad 2018.
NCT03654885		

Dodatak 3. Broj odgovora na sva anketna pitanja

Broj ispitanika	Ukupno 398 (100%)		
1. Dob u godinama:	Ukupno 398 (100%)	16_3. Iritacija, bol ili nelagoda u očima	Ukupno 395 (99.25%)
	median 72 (95%CI 68.15 to 75.85)	0 Nisam imao tu nuspojavu	289 (73.16%)
2. Spol (zaokružite): Ženski Muški	Ukupno 398 (100%)	1 Uopće ne smeta	15 (3.80%)
Ženski	237 (59.55%)	2 Malo smeta	31 (7.85%)
Muški	161 (40.45%)	3 Srednje smeta	29 (7.34%)
3.Prije koliko godina su Vam otkrili glaukom (navedite broj godina):	Ukupno 397 (99.75%)	4 Prilično smeta	24 (6.08%)
	median 10 (95%CI 8.74 to 11.26)	5 Izuzetno smeta	7 (1.77%)
4. Koliko različitih	Ukupno 397 (99.75%)	16_4. Suhe oči	Ukupno 392 (98.49%)

lijeakova za glaukom trenutno koristite? (zaokružite jedan odgovor)			
1	255 (64.23%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	270 (68.88%)
2	102 (25.69%)	1 Uopće ne smeta	15 (3.83%)
3 ili više	40 (10.08%)	2 Malo smeta	39 (9.95%)
5.Koliko prosječno godišnje obavite pregleda kod oftalmologa zbog glaukoma?	Ukupno 396 (99.50%)	3 Srednje smeta	34 (8.67%)
1 ili manje	99 (25.00%)	4 Prilično smeta	28 (7.14%)
2	221 (55.81%)	5 Izuzetno smeta	6 (1.53%)
3	45 (11.36%)	16_5. Glavobolja	Ukupno 392 (98.49%)
4 ili više	31 (7.83%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	348 (88.78%)
6. Jeste li ikad dobili informacije o mogućim nuspojavama povezanim s	Ukupno 394 (98.99%)	1 Uopće ne smeta	7 (1.79%)

vašim lijekom za glaukom prilikom propisivanja lijeka?			
Da	142 (36.04%)	2 Malo smeta	12 (3.06%)
Ne	252 (63.96%)	3 Srednje smeta	13 (3.32%)
7. Kako biste ocijenili svoje znanje o mogućim nuspojavama vezanim uz vaš lijek za glaukom? (zaokružite broj)	Ukupno 390 (97.99%)	4 Prilično smeta	11 (2.81%)
1 vrlo loše	67 (17.18%)	5 Izuzetno smeta	1 (0.26%)
2	67 (17.18%)	16_6. Mučnina	Ukupno 389 (97.74%)
3	121 (31.03%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	378 (97.18%)
4	72 (18.46%)	1 Uopće ne smeta	4 (1.03%)
5 jako dobro	63 (16.15%)	2 Malo smeta	3 (0.77%)
8. Gdje uglavnom pronalazite informacije o svom lijeku za glaukom i njegovim	Ukupno 394 (98.99%)	3 Srednje smeta	0 (0.00%)

moćućim nuspojagama? (odaberite sve što se odnosi na Vas)			
Lijećnik	259 (65.74%)	4 Prilićno smeta	2 (0.51%)
Farmaceut u ljekarni	53 (13.45%)	5 Izuzetno smeta	2 (0.51%)
Izvori na internetu	43 (10.91%)	16_7.Teškoće u disanju	Ukupno 391 (98.24%)
Materijali za edukaciju pacijenata	10 (2.54%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	370 (94.63%)
Upute za korištenje lijeka	56 (14.21%)	1 Uopće ne smeta	6 (1.53%)
Drugo	3 (0.8%)		
9. Zaokružite sve što smatrate toćnim:	Ukupno 396 (99.50%)	2 Malo smeta	5 (1.28%)
Oćni tlak je najveći rizićni ćimbenik koji može utjecati na gubitak mog vida	314 (79.29%)	3 Srednje smeta	4 (1.02%)
Za mene je važno znati toćnu vrijednost oćnog tlaka	209 (52.78%)	4 Prilićno smeta	5 (1.28%)

svaki put kad se izmjeri			
Očni tlak je izrazito važan i želim koristiti kapi koje ga drže niskim čak i ako privremeno uzrokuju crvenilo oka kao nuspojavu	203 (51.26%)	5 Izuzetno smeta	1 (0.26%)
Moj doktor nije sa mnom dovoljno pričao o očnom tlaku	69 (17.42%)	16_8. Povećana osjetljivost na svjetlo	Ukupno 393 (98.74%)
10. Koja tvrdnja najbolje opisuje Vaš stav prema terapiji za glaukom (odaberite jednu tvrdnju):	Ukupno 388 (97.49%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	306 (77.86%)
Želim kapi koje najviše smanjuju očni tlak čak i ako uzrokuju crvenilo oka	169 (43.56%)	1 Uopće ne smeta	12 (3.05%)

nekoliko tjedana			
Želim kapi koje ne uzrokuju crvenilo oka čak i ako ne snižavaju očni tlak kao što bi neke druge kapi snizile	42 (10.82%)	2 Malo smeta	26 (6.62%)
Nijedna rečenica ne opisuje moje stavove	177 (45.62%)	3 Srednje smeta	26 (6.62%)
11. Jeste li doživjeli neke nuspojave tijekom uzimanja lijeka za glaukom?	Ukupno 392 (98.49%)	4 Prilično smeta	15 (3.82%)
Da	267 (68.11%)	5 Izuzetno smeta	8 (2.04%)
Ne	125 (31.89%)	16_9.Promjene u duljini ili debljini trepavica	Ukupno 395 (99.25%)
12. Koje od navedenih nuspojava ste doživjeli? (Zaokružite	Ukupno 392 (98.49%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	341 (86.33%)

sve što se odnosi na Vas)			
Iritacija očiju bol ili nelagoda	84 (21.11%)	1 Uopće ne smeta	17 (4.30%)
Zamagljen vid	111 (27.89%)	2 Malo smeta	18 (4.56%)
Suhe oči	102 (25.63%)	3 Srednje smeta	12 (3.04%)
Glavobolja	34 (8.54%)	4 Prilično smeta	3 (0.76%)
Teškoće u disanju	14 (3.52%)	5 Izuzetno smeta	4 (1.01%)
Crvenilo očiju	107 (26.88%)	16_10.Svrbež očiju	Ukupno 394 (98.99%)
Svrbež očiju	97 (24.37%)	0 Nisam imao tu nuspojavu	282 (71.57%)
Promjene u debljini/duljini trepavica	30 (7.54%)	1 Uopće ne smeta	16 (4.06%)
Povećana osjetljivost na svjetlo	50 (12.56%)	2 Malo smeta	31 (7.87%)
Mučnina	4 (1.01%)	3 Srednje smeta	32 (8.12%)
Ništa od navedenog	107 (26.88%)	4 Prilično smeta	20 (5.08%)
Drugo	5 (1.28%)	5 Izuzetno smeta	13 (3.30%)
13. Jeste li ikad mijenjali lijekove za glaukom zbog nuspojava? (zaokružite)	Ukupno 386 (96.98%)	17. Koliko ste zabrinuti zbog mogućih nuspojava prilikom uzimanja lijeka za glaukom?	Ukupno 391 (98.24%)

1 Da	112 (28.28%)	1 Nimalo zabrinut	121 (30.95%)
2 Ne	284 (71.72%)	2	75 (19.18%)
14. Ukoliko je odgovor na prethodno pitanje Da koliko puta? (zaokružite)	Ukupno 104 (26.13%)	3	91 (23.27%)