

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

VIKTORIA LIŠNIĆ

**CJELOVITOST IZVJEŠĆIVANJA ZA KLINIČKA ISPITIVANJA U
INVAZIVNOJ KARDIOLOGIJI U REGISTRU CLINICALTRIALS.GOV I U
PRIPADAJUĆIM PUBLIKACIJAMA**

Doktorski rad

Split, 2025.

Doktorski rad izrađen je u sklopu sveučilišnog poslijediplomskog doktorskog studija Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE) Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.
Voditeljica rada: prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.

Objavljeni znanstveni radovi na kojima se temelji doktorski rad:

1. Lišnić V, Ashraf H, Viđak M, Marušić A. Completeness of intervention description in invasive cardiology trials: an observational study of ClinicalTrials.gov registry and corresponding publications. *Front Med.* 2023. doi: 10.3389/fmed.2023.1276847.

2. Lišnić V, Šaler F, Viđak M, Marušić A. Safety reporting in trials on atrial fibrillation: an observational study of ClinicalTrials.gov registry and corresponding publications. *JCE.* 2025;36(6):1377-1385.

ZAHVALA

*Mojoj mentorici, profesorici Marušić,
što je uvijek bila dostupna, stručna, strpljiva i ljubazna.*

Hvala Marinu na pomoći od početka.

*Hvala obitelji i najboljem bratu,
Mom osloncu i podršci na svim razinama.*

*Hvala Mariji i Lidiji,
Na svemu!*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Klinička ispitivanja.....	2
1.1.1. Registri kliničkih ispitivanja.....	2
1.1.1.1. Registar EU Clinical Trial Register (EUCTR).....	3
1.1.1.2. Registar ClinicalTrials.gov.....	4
1.1.1.3. Platforma „International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)“.....	5
1.1.1.4. Set informacija Svjetske zdravstvene organizacije (engl. <i>World Health Organisation Trial Registration Data Set</i> , WHO TRDS).....	5
1.1.2. Pravila registracije kliničkih ispitivanja.....	8
1.2. Vrste medicinskih intervencija.....	8
1.2.1. Invazivni (nefarmakološki) postupci.....	9
1.2.2. Invazivne intervencije u kardiologiji.....	12
1.2.3. Randomizirana klinička istraživanja o invazivnim (nefarmakološkim) intervencijama u kardiologiji.....	13
1.2.4. Obrazac i vodič za opis i ponavljanje intervencija.....	14
1.3. Izvještavanje o neželjenim događajima.....	16
1.3.1. Definicija neželjenih događaja.....	16
1.3.2. Standard za izvještavanje o neželjenim događajima.....	17
1.4. Izvještavanje o kliničkim studijama iz kardiologije.....	18
1.5. Atrijska fibrilacija.....	19
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	2
2.1. Cjelovitost opisa intervencije istraživanja u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama.....	23
2.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama.....	23
3. METODE I MATERIJALI.....	24
3.1. Cjelovitost opisa intervencije u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama.....	26
3.1.1. Ustroj.....	26
3.1.2. Ishodi.....	26
3.1.3. Razdoblje istraživanja i izvori podataka.....	26
3.1.4. Uzorak.....	27
3.1.5. Prikupljanje podataka i usporedbe.....	27

3.1.5.1. Postupci	27
3.1.5.2. Ekstrakcija podataka.....	29
3.1.6. Statistička analiza	29
3.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama	30
3.2.1. Ustroj	30
3.2.2. Ishodi	30
3.2.3. Razdoblje istraživanja i izvori podataka.....	30
3.2.4. Uzorak	31
3.2.5. Prikupljanje podataka i usporedbe.....	31
3.2.6. Ekstrakcija podataka.....	32
3.3. Statistička analiza	32
3.4. Etička načela.....	33
4. REZULTATI	27
4.1. Cjelovitost opisa intervencije istraživanja u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama.....	35
4.1.1. Opća obilježja	35
4.1.2. Cjelovitost opisa intervencija u registru <i>Clinicaltrials.gov</i>	36
4.1.3. Cjelovitost opisa intervencija u publiciranim člancima	39
4.1.4. Usporedba opisa intervencija između <i>ClinicalTrials.gov</i> registra i pripadajuće publikacije	41
4.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama	43
4.2.1. Opća obilježja	44
4.2.2. Prikaz ozbiljnih neželjenih događaja (engl. <i>serious adverse events</i> , SAE).....	46
4.2.3. Prikaz drugih neželjenih događaja (engl. <i>other adverse events</i> , OAE).....	47
4.2.4. Prikaz smrtnih ishoda	47
4.2.5. Usporedba farmakoloških i nefarmakoloških intervencija.....	47
4.2.6. Usporedba studija s i bez industrijskog sponzorstva.....	47
5. RASPRAVA.....	36
5.1. Cjelovitost opisa intervencije istraživanja u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama.....	50
5.1.1. Prednosti i ograničenja studije.....	56

5.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i pripadajućim publikacijama	56
5.2.1. Prednosti i ograničenja studije.....	59
6. ZAKLJUČAK.....	51
7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU	63
8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU.....	65
9. SUMMARY	68
10. LAY SUMMARY	70
11. LITERATURA	73
12. ŽIVOTOPIS	75

Popis kratica i oznaka

- ACM – ukupna smrtnost (engl. *all-cause mortality*)
- AE – štetni događaj (engl. *adverse event*)
- AF – fibrilacija atrijska (engl. *atrial fibrillation*)
- AS – aortna stenoza (engl. *aortic stenosis*)
- CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence intervals*)
- CONSORT – Smjernice za pisanje izvješća o kliničkom ispitivanju (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*)
- CRT – kardijalna resinkronizacija (engl. *cardiac resynchronization therapy*)
- CT.gov – registar kliničkih ispitivanja (engl. *ClinicalTrials.gov*)
- Device trials – studije o medicinskim uređajima
- EMA – Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*)
- EQUATOR – Organizacija za unaprjeđenje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*)
- Evidence-based medicine – medicina utemeljena na dokazima
- FD&C Act – Savezni zakon o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*)
- FDA – Agencija za hranu i lijekova SAD-a (engl. *UD Food and Drug Administration*)
- FDAAA – Zakon o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*)
- HF_rEF – srčano zatajenjem sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*)
- ICD – implantabilni kardioverter-defibrilator (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*)
- 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*)
- IF – čimbenik odjeka (engl. *impact factor*)
- ILR – implantabilni uređaji za srčani monitoring (engl. *implantable loop recorder*)
- IPD – pojedinačni podatci o ispitanicima (engl. *individual participant data*)
- MeSH – kontrolirani rječnik za indeksiranje knjiga i članka iz medicine, biologije i drugih prirodoslovnih znanosti (engl. *Medical Subject Headings*)

NCT – jedinstveni broj ispitivanja dodijeljen od strane registara (engl. *National Clinical Trial*)

NIH – Nacionalni instituti za zdravlje SAD-a (engl. *U.S. National Institutes of Health*)

NLM – Nacionalna medicinska knjižnica (engl. *National Library of Medicine*)

NYHA – funkcionalna klasifikacija zatajivanja srca (engl. *New York Heart Association*)

OAE – ostali štetni događaji (engl. *other adverse events*)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)

PVI – izolacija pulmonalnih vena (engl. *Pulmonary Vein Isolation*)

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

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

SPIRIT – Standardni protokol za klinička ispitivanja (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*)

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

TAVI – transkateterska implantacija aorte valvule (engl. *Transcatheter Aortic Valve Implantation*)

TIDieR – Obrazac i vodič za opis i ponavljanje intervencija (engl. *Template for Intervention Description and Replication checklist and guide*)

TRDS – Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (engl. *Trial Registration Data Set*)

U.S. NLM – Nacionalna medicinska knjižnica SAD-a (engl. *U.S. National Library of Medicine*)

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

1. UVOD

1.1. Klinička ispitivanja

Ključni dio znanstvenih istraživanja i razvoja novih lijekova i medicinskih postupaka, bilo da je riječ o razvoju novih djelatnih tvari i metoda ili o poboljšanju postojećih, su randomizirana klinička ispitivanja. Nakon što je lijek ili medicinski postupak odobren, proces razvoja, u koji spadaju i nove studije čiji je cilj ispitati dugoročne ishode, daljnje indikacije te sigurnost i učinkovitost u rutinskoj uporabi, se nastavlja. Podatci iz kliničkih ispitivanja su korisni kako liječnicima, tako i drugim istraživačima i široj javnosti, a u konačnici i pacijentima, neovisno o ishodima studije.

Ti podatci mogu unaprijediti planiranje budućih istraživanja, olakšati znanstvenu suradnju, spriječiti ponavljanje neuspješnih studija i omogućiti bolji uvid u istraživački proces, predstavljajući znanstvenu utemeljenu bazu prilikom donošenja odluka u vezi s liječenjem, istodobno povećavajući povjerenje između medicinskog osoblja, regulatornih tijela i predstavnika industrije. Stoga bi jasno i potpuno objavljivanje podataka iz zdravstvenih istraživanja trebalo predstavljati etičku obvezu (1).

Osim zaštite pacijenata i informiranja javnosti, važno je prepoznati i legitimne interese sponzora, s obzirom na to da provođenje kliničke studije iziskuje mnogo i novca i vremena (2).

1.1.1. Registri kliničkih ispitivanja

Registracija kliničkih ispitivanja obvezna je u mnogim državama. Pa tako u Europskoj uniji podatci iz kliničkih ispitivanja iz svih faza razvoja; uključujući početni zahtjev, završetak studije i moguće izmjene, moraju biti registrirani (3). Država u kojoj se provodi istraživanje mora odmah obavijestiti ostale članice EU i Europsku komisiju u slučaju da se ispitivanje obustavi ili zabrani zbog kršenja uvjeta iz zahtjeva ili sumnje u njegovu sigurnost ili znanstvenu opravdanost. Isto vrijedi i ako ispitivač ili naručitelj istraživanja više ne ispunjava propisane obveze što je regulirano službenim zakonskim aktom Europske unije (EUR Lex) (4). Ova regulativa je stupila na snagu u svim zemljama EU-a dana 1. svibnja 2003., te je morala biti primijenjena od 1. svibnja 2004. godine. Trenutno je na snazi Regulativa o kliničkim ispitivanjima (EU Regulation on clinical trials on medicinal products for human use) iz 2014. godine koja se isključivo odnosi na intervencijske studije o medicinskim uređajima, te ne utječe na postojeće nacionalne pravilnike za intervencijska i nefarmakološka istraživanja (npr. operativne i invazivne postupke). Aktualna regulativa uređuje i pitanje multinacionalnih kliničkih ispitivanja tako da pojedinačna država koja sudjeluje u studiji može dati važeći izvještaj koji vrijedi za sve članice (5).

Danas u svijetu postoje različiti registri kliničkih ispitivanja, od nacionalnih, do međunarodnih. Neki od najvažniji baza podataka i registara su:

1.1.1.1. Registar EU Clinical Trial Register (EUCTR)

U zemljama EU zahtjevi za transparentnošću regulatornih podataka uspostavljeni su kroz više dokumenata, na različitim razinama pravne regulative: u Povelji Temeljnih prava Europske unije (Charter of Fundamental Rights of the European Union), Sporazumu o funkcioniranju Europske Unije (the Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU)), Regulaciji (EC) br. 1049/2001 koja se odnosi na javni pristup dokumentima Europskog parlamenta, Vijeća i Komisije, Regulaciji (EC) br. 1901/2006 za medicinske proizvode za pedijatrijsku uporabu, Regulaciju (EC) br. 726/2004 koja se odnosi za autorizaciju i superviziju medicinskih proizvoda za uporabu kod ljudi i životinja i uspostavu Europske agencije za lijekove (EMA) te Direktiva 2001/20/EC o izjednačavanju zakona, regulativa i administrativnih odredbi država članica u svrhu implantacije dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih studija o medicinskim uređajima/proizvodima za humanu uporabu, te aktualna, prethodno spomenuta, Regulativa o kliničkim istraživanjima (EU) No. 536/2014, čija je svrha balansiranje procesa odobrenja kliničkih studija i uvođenje zajedničke evaluacije kod multinacionalnih kliničkih studija sa više država članica, što omogućuje stvaranje znanstvenih dokaza temeljenih na studijama koje istodobno osiguravaju sigurnost intervencije i najbolju skrb za pacijente (6). Postoje i brojni vodiči i smjernice izdani od strane EMA-e; Polica 0070 za publikaciju podataka iz kliničkih ispitivanja kao i dokument vodič za identifikaciju komercijalno povjerljivih informacija (engl. *commercially confidential information*, CCI) i osobnih podataka u sklopu marketinga i autorizacije aplikacija (2).

Principi po kojim se provode studije unutar zemalja EU su postali važeći uvođenjem prethodno navedene direktive (Clinical Trials Directive, CTD), koja je bila na snazi do dana 31. siječnja 2022. Nakon toga je uvedena regulativa Clinical Trials Regulation (EU) br. 536/2014 (CTR), čiji je glavni cilj upravo poboljšanje transparentnosti kliničkih studija. Ista nalaže da podatci svih aktualnih kliničkih studija koje se provode na području Europske Unije, a za koje je bilo očekivano da će se nastaviti i nakon 30. siječnja 2025, moraju biti prijavljeni kroz informacijski sistem „Clinical Trials Information System (CTIS)“ do istog datuma (7). Primjena CTR-a i CTIS-a je trebala osigurati viši nivo transparentnosti studija, promicati inovacije medicinskih istraživanja, istodobno štiteći zdravlje pacijenta i uvažavajući legitimne ekonomske interese industrije. Unatoč tome što su pravni i etički principi odgovornosti i transparentnosti u kliničkim istraživanjima gotovo univerzalni i općenito prihvaćeni u većini

zemalja diljem svijeta, prije postojanja službenog registra kao što je *ClinicalTrials.gov*, države su imale svoje specifične zahtjeve.

U zemljama EU-a, prije samog provođenja, klinička studija mora biti odobrena od strane nacionalnog ovlaštenog tijela i etičkog povjerenstva države članice u kojoj se studija planira provoditi. Za naglasiti je da promjene do kojih je došlo uvođenjem CTR-a, ne utječu na autoritet države članice za regulatorno odobrenje provođenja same kliničke studije. Štoviše, uspostavljanjem CTIS-a, pojednostavljuje se aplikacija, supervizija studija i njihova javna registracija. Na taj način, svi sponzori i izvođači kliničkih ispitivanja koriste isti sistem i prate isti proces autorizacije. Dok su države članice odgovorne za autorizaciju i nadzor kliničkih ispitivanja, EMA je odgovorna za CTIS-a, a Europska komisija provodi nadzor implementacije i provođenja CTR-a. Važno je napomenuti da je od 2022. dostupno novo javno sučelje povezano s CTR-om, kojem se može pristupiti putem službene stranice EU za klinička ispitivanja (<https://euclinicaltrials.eu/>), a koje omogućuje transparentniji i pristupačniji uvid u podatke o kliničkim ispitivanjima .

1.1.1.2. Registar ClinicalTrials.gov

U Sjedinjenim Američkim Državama, autori kliničkih ispitivanja na koje se primjenjuje Zakon o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration Amendments Act*, FDAAA) iz 2007. godine dužni su osim registracije, prikazati i dodatne informacije o svojim ispitivanjima u registru *ClinicalTrials.gov* te unutar jedne godine od njihovog završetka objaviti osnovne rezultate (8).

Članak 801 navedenog Zakona (FDAAA 801) propisuje obvezu prijavljivanja ozbiljnih, očekivanih i neočekivanih nuspojava, kao i drugih komplikacija i smrtnih ishoda u tabličnom obliku u registru *ClinicalTrials.gov*, što je postalo obvezno dana 27. rujna 2009. godine.

U siječnju 2017., gotovo 10 godina nakon što je navedeni članak stupio na snagu, usvojen je Konačni pravilnik (engl. *Final Rule*), dodatna pravna regulativa koja detaljno uređuje pitanje registracije kliničkih ispitivanju, primjenu FDAAA na klinička ispitivanja te objavu njihovih rezultata (9). Ovaj pravilnik proširuje i razrađuje prethodne FDAAA 801 zahtjeve, u vezi s podnošenjem informacija o registraciji i prikazivanju rezultata u registru. Također, u sklopu FDAAA iz 2007. godine, na snagu je stupio i članak 402 Zakona o javnom zdravstvu koji uključuje dopune i izmjene Saveznog zakona o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, FD&C Act). Konačnim pravilnikom se nalaže da, osim što studija treba biti registrirana, detalji o istoj, uz navedene rezultate, uključujući nuspojave i odgovornu stranku (npr. sponzora studije), moraju biti javno dostupni putem *ClinicalTrials.gov*

– mrežne baze podataka koju je uspostavila Nacionalna medicinska knjižnica (engl. *National Library of Medicine*, NLM). Godine 2019. donesena je odredba kojom se propisuje obveza javnog prijavljivanja svih smrtnih ishoda (engl. *death events*). *ClinicalTrials.gov* je javno dostupna mrežna baza podataka o kliničkim ispitivanjima i njihovim rezultatima (10). Svrha ove baze je pružiti javnosti, istraživačima i zdravstvenim djelatnicima informacije o kliničkim studijama, pri čemu su sponzori ili istraživači odgovorni za ažuriranje i objavu podataka. Baza je pokrenuta 2000. godine kao dio Zakona o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove iz 1997. (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act*), na temelju kojeg je Američki institut za zdravlje (U.S. National Institutes of Health, NIH) morao uspostaviti baze podataka kliničkih studija, posebice onih koje uključuju nove lijekove, kao što su eksperimentalne terapije za rak ili liječenje bolesti opasne po život. U međuvremenu je *ClinicalTrials.gov* registar unaprijeđen i globalno proširen; danas su u njega uključene studije iz više od 200 zemalja diljem svijeta. Nove studije se svakodnevno dodaju u registar, a informacije i rezultati postojećih studija se redovito ažuriraju. Na taj način je omogućeno uključivanje raznih vrsta znanstvenih studija i navođenje šireg raspon informacija o njima.

1.1.1.3. Platforma „International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)“

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation, *WHO*) je razvila skup informacija o ustroju, provođenju i administraciji kliničkih studija. „International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)“ je platforma WHO-a koja povezuje registre kliničkih ispitivanja, čiji je cilj osigurati i učiniti dostupnim informacije o istraživanju svim kojim su involvirani u donošenje zdravstvenih odluka odnosno u liječenje pacijenta (11). Kako bi ispunio svoj cilj, ICTRP pruža jedinstvenu pristupnu točku informacijama iz svih uključenih registara. Uz napomenu da WHO ICTRP nije registar, te je potrebno prethodno registrirati studiju u primarnim registrima. Primarni registri u WHO mreži kao i registri partnera trebaju ispuniti određen kriterije WHO-a u skladu s kriterijima ICTRP-a.

1.1.1.4. Set informacija Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation Trial Registration Data Set*, WHO TRDS)

WHO baza podataka (engl. *WHO data set*) sadrži minimalan skup informacija koji mora biti naveden u registru da bi registracija studije bila potpuna. Trenutno postoje 24 stavke u „WHO Trial Registration Data Set, WHO TRDS“ (Tablica 1), a sve su dostupne i na mrežnoj stranici: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>.

U travnju 2015. godine dodatno su postroženi WHO zahtjevi vezano uz registraciju kliničkih ispitivanja, uvođenjem obvezne objave rezultata u publikaciji i/ili u javnom registru

tih ispitivanja i to najkasnije godinu dana nakon završetka studije, uključujući i neobjavljena ispitivanja. Navedeni zahtjev se temelji na Helsinškoj deklaraciji (članci 35 i 36) koja zahtjeva objavu svakog ispitivanja, čime se želi spriječiti pristranost i dezinformacije znanstvene zajednice, pacijenta i donošenje pogrešnih odluka.

Tablica 1. WHO set podataka (engl. *WHO Trial Registration Data Set*)*

Redni broj	Originalni naziv stavki TRDS WHO-a	Hrvatski naziv stavki WHO-a	Kratko objašnjenje
1.	Primary Registry and Trial Identifying Number	Primarni registar i identifikacijski broj	Ime registra i jedinstveni dodijeljen identifikacijski broj ispitivanja
2.	Date of Registration in Primary Registry	Datum registracije u primarni registar	Datum službene registracije u primarni registar
3.	Secondary Identifying Numbers	Sekundarni identifikacijski broj	Drugi identifikatori osim identifikacijskog broja
4.	Source(s) of Monetary or Material Support	Izvor(i) financijske ili materijalne potpore	Glavni izvor financija ili materijalni sredstava za ispitivanje
5.	Primary Sponsor	Primarni sponzor	(Pravna)osoba ili organizacija koja je odgovorna za registraciju i pokretanje, provođenje, te može (ali ne mora) biti glavni financijer.
6.	Secondary Sponsor(s)	Drugi sponzor(i)	Druge osobe ili organizacije koje u dogovoru s glavnim sponzorom preuzimaju odgovornost sponzorstva
7.	Contact for Public Queries	Kontakt za opće upite	Kontakt (ime, e-pošta, telefonski broj i poštanska adresa ustanove) koji odgovara na upite
8.	Contact for Scientific Queries	Kontakt za znanstvene upite	Ime, e-pošta, telefonski broj i afilijacija glavnog istraživača koji je zadužen za znanstvene upite
9.	Public Title	Javni naslov	Jasno i (laicima) razumljivo napisan naslov
10.	Scientific Title	Znanstveni naslov	Znanstveni naslov studije kako je navedeno u protokolu predanom za financiranje i etičkom povjerenstvu
11.	Countries of Recruitment	Zemlje novačenja	Zemlje odakle su (će biti) ispitanici
12.	Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Proučavano zdravstveno stanje ili problem	Primarno zdravstveno stanje/problem koje se proučava

13.	Intervention(s)	Intervencija	Naziv (npr. generičko ime lijeka ili kod) i detaljan opis za svaku skupinu ispitanika. Identifikacija kontrolne skupine i intervencije.
14.	Key Inclusion and Exclusion Criteria	Kriteriji uključenja i isključenja.	Kriterija uključenja i isključenja pri odabiru ispitanika, npr. dob i spol Navedene trebaju biti iduće stavke: vrsta ispitivanja (intervencijsko ili opažajno), oblik ispitivanja (raspodjela-randomizirano/nerandomizirano, maskiranje, asignacija-jedna skupina/paralelno/ukriženo/faktorijalno, svrha (engl. <i>purpose</i>) i faza (engl. <i>phase</i>)
15.	Study Type	Vrsta ispitivanja	Očekivani ili stvarni datum uključenja
16.	Date of First Enrolment	Datum prvog uključenja	Planirani i unovačeni broj ispitanika
17.	Target Sample Size	Veličina uzorka	Status uključivanja koji može biti: na čekanju, u tijeku, zaustavljeno ili završeno
18.	Recruitment Status	Status uključivanja	Događaji, varijable ili iskustva mjereni jer su potencijalno povezani s intervencijom ispitivanja. Upotrijebljeni su u izračunima veličine uzorka ili za određivanje učinka intervencije(a). Za većinu ispitivanja bi trebao postojati samo jedan primarni ishod, a za svaki je potrebno navesti naziv, mjeru ili metodu mjerenja te vremenski okvir
19.	Primary Outcome(s)	Primarni ishod(i)	Ishodi koji su od sekundarnog interesa ili se mjere u vremenskim točkama od sekundarnog interesa, Mogu uključivati isti događaj ili varijablu kao primarni ishod, ali u drugim vremenskim točkama. Za svaki je potrebno navesti naziv ishoda, metode mjerenja i vremenski okvir.
20.	Key Secondary Outcomes	Ključni sekundarni ishodi	Prikaz odobrenja od strane Etičkog povjerenstva te podatci o istom.
21.	Ethics Review	Etički pregled	Datum završetka studije i prikupljanja posljednjih podataka u ispitivanju
22.	Completion date	Datum završetka	Rezultati ispitivanja kao što su datum objave rezultata, URL poveznica s eventualnim publikacijama, osnovna obilježja, tijek ispitanika, štetni događaji, mjere ishoda, kratki sažetak
23.	Summary results	Sažetak rezultata	

24.	IPD sharing statement	Izjava o dijeljenju IPD-a	Izjava o namjeri i načinu dijeljenja deidentificiranih pojedinačnih podataka o ispitanicima.
-----	-----------------------	---------------------------	--

*Kratice: WHO-World Health Organisation, IPD-engl. *individual participant*

1.1.2. Pravila registracije kliničkih ispitivanja

Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) je izdao preporuke čiji je glavni cilj poboljšanje izvještavanja o istraživanjima koja se objavljuju u medicinskim časopisima (12). Iste bi trebale služiti kao pomoć autorima studija, urednicima, te općenito svih sudionicima recenzijskog i uredničkog procesa. Prvenstveno predstavljaju vodič za praćenje kako bi se ispoštovale sve stavke u izvještavanju, te na taj način postigle točne, jasne, ponovljive i nepristrane informacije u medicinskim časopisima. Nadalje, iste mogu biti korisne i za medije, pacijente, njihove obitelji te sve ostale zainteresirane strane. Ove su preporuke, zajedno s prethodno navedenim regulatornim zahtjevima i smjernicama, pridonijele boljoj i cjelovitijoj registraciji istraživanja u sustavu *ClinicalTrials.gov* te dosljednijem prikazu podataka u pripadajućim publikacijama. Unatoč tome, slučajevi nepotpune registracije te nedosljednosti između registriranih i objavljenih podataka i dalje nisu rijetkost (13,14). Zastupljenost takvih, ponekad i potpuno neregistriranih ispitivanja, bila je znatno veća prije stupanja na snagu zahtjeva Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (ICMJE) te Helsinške deklaracije.

Premda bi podatci trebali biti identični u registru i u znanstvenim publikacijama, dosadašnja istraživanja upućuju na nepotpuno i nedosljedno objavljivanje rezultata, kako za neinvazivne, tako i za invazivne medicinske intervencije (15).

1.2. Vrste medicinskih intervencija

Konzervativno liječenje podrazumijeva uglavnom farmakološku, odnosno medikamentoznu terapiju, dok se invazivne metode odnose na nefarmakološke oblike liječenja. Tradicionalno su se invazivne metode odnosile na kirurške zahvate, no s razvojem endoskopskih i ostalih suvremenih tehnika, kao i medicinskih uređaja, danas u invazivno liječenje spadaju mnogi intervencijski postupci koji su sastavni dio interventne kardiologije i gastroenterologije, radiologije, te drugih medicinskih grana, koje nisu kirurške struke u užem smislu riječi.

1.2.1. Invazivni (nefarmakološki) postupci

Univerzalno prihvaćena definicija invazivnih postupaka nije strogo i precizno utvrđena, a termini koji se koriste za intervencijske, odnosno općenito sve nefarmakološke metode, nisu jednoznačno definirani. Kao invazivni, ponekad se definiraju isključivo postupci koji mijenjaju anatomske strukture, dok se po drugima definicijama invazivnim smatra bilo koji postupak kod kojeg postoji rez na tijelu, koji se izvodi u sterilnim uvjetima ili uz primjenu anestezije. Usvajanje jasne i univerzalne definicije invazivnih postupaka bi omogućilo transparentnije informiranje o vrsti istraživačke aktivnosti te točniju kategorizaciju znanstvenih studija.

Klasifikacija medicinskih intervencija, uključujući onu iz Oxfordova rječnika engleskoga jezika (engl. *Oxford English Dictionary*), često uključuje podjelu na invazivne i neinvazivne postupke. U invazivne su uvršteni isključivo oni koji uključuju probijanje kože, sluznica, odnosno bilo koje tjelesne barijere ili umetanje medicinskih instrumenta u tijelo (npr. periferni venski kateter) (16). S druge strane, pod neinvazivne medicinske postupke se ubrajaju dijagnostički ili terapijski postupci gdje nema uvođenja medicinskih instrumenata (uključujući igle) kroz kožu ili tjelesne otvore.

Navedena klasifikacija i podjela nisu optimalne jer, primjerice, zahvati koji mijenjaju anatomiju automatski isključuju neke invazivne dijagnostičke postupke, poput laparoskopije ili artroskopije. S druge strane, neke definicije invazivnog postupka ne obuhvaćaju postupke pri kojima je potrebno načiniti rez na koži isključuju one intervencije koje se provode kroz prirodne otvore (poput endoskopije) ili uz primjenu perkutane tehnike (poput koronarografije).

Osim navedenog, postoje i neki drugi otkloni od prethodno opisanih definicija, kao što je dijagnostička pretraga kod trudnica poznata kao „neinvazivno prenatalno testiranje“, kod koje se analizira uzorak krvi trudnice s ciljem otkrivanja različitih nasljednih medicinskih stanja. Iako naziv pretrage sugerira da se radi o neinvazivnom postupku, zapravo dolazi do probijanja kožne barijere kako bi se prikupio uzorak krvi majke. Dakle, u tom slučaju, prethodna definicija neinvazivnog postupka nije sasvim prigodna (17).

Osim nepostojanja jasne definicije invazivnih postupaka, drugi problem predstavlja i to da trenutno ne postoji opsežna lista ključnih pojmova, što otežava identifikaciju relevantnih studija. Naime, prilikom pretraživanja znanstvene literature, koristeći ključne riječi poput „operacija“ ili „invazivni postupak“ često se ne dobiju relevantni članci. Pretraživanje može biti dodatno otežano budući da autori istraživanja invazivne zahvate različito definiraju, koristeći različite strategije i termine iz sustava Medical Subject Headings (MeSH).

Zajednička definicija invazivnih postupaka, povezana s strategijom pretraživanja i MeSH terminima, bi poboljšala efikasnost i pomogla znanstvenicima jer bi znatno olakšala

proces pretraživanja smanjujući broj irelevantnih članaka, a ujedno umanjujući rizik od propuštanja relevantnih radova (18).

Invazivne medicinske intervencije često predstavljaju složene zahvate, kojih su sve faze, razvoj, uvođenje u kliničku praksu i procjena učinkovitosti, znatno kompleksnije u usporedbi s farmakološkim intervencijama (19). Rezultati istraživanja invazivnih postupaka moraju biti jasno opisani, uz precizno navedene i cjelovite podatke. Osim toga, rezultati moraju biti konzistentni kroz sve izvore podataka (preregistraciju, protokol, objavljeni znanstveni članak) kako bi se osiguralo donošenje ispravnih informacija koji se potom mogu upotrijebiti ne samo u svrhu učinkovitijeg liječenja baziranog na znanstvenim dokazima, nego i za donošenje ili unaprjeđenje postojećih smjernica ili drugih intervencija (20,21).

Evaluacija invazivnih postupaka iziskuje uporabu posebnih metoda kako bi se optimizirao dizajn i provedba studije, s tim da se taj proces značajno razlikuje od metoda korištenih u farmakološkim istraživanjima. Glavna razlika proizlazi iz toga da su invazivni zahvati po svojoj prirodi kompleksnije intervencije koje obuhvaćaju brojne povezane stadije, s tim da svaka od njih može neovisno utjecati na konačni ishod (22). U razvoju i evaluaciji nefarmakoloških intervencija postoji nekoliko faza koje se bitno razlikuju od faza u farmakološkim intervencijama, gdje je inovacija usko kontrolirana serijskim procesima koji su većinski dovršeni prije nego što je lijek odobren za upotrebu kod ljudi. Dakle, istraživački dio, odnosno ispitivanje farmakološke intervencije je jasno odvojen proces od uvođenja pojedine intervencije (najčešće lijeka) u praksu (23). S druge strane, kod nefarmakoloških intervencija, proces inovacije se neposredno nastavlja u kliničku praksu i širu primjenu. Isto je detaljno opisano u preporukama IDEAL iz 2009. godine (24).

Novi invazivni postupci, uređaji i općenito složene intervencije zahtijevaju strogu procjenu sigurnosti, učinkovitosti i djelotvornosti. Za razliku od razvoja novih lijekova, ne postoji univerzalni konsenzus o evaluaciji i analizi pojedinih faza, odnosno ciklusa razvoja (i uvođenja) nefarmakoloških inovacija. Stoga su, s ciljem poboljšanja dokaza o invazivnim i kirurškim postupcima, unutar IDEAL mreže razvijene IDEAL preporuke za dizajn studija i izvještavanje. Okvir IDEAL opisuje 5 stadija (Tablica 2) u evaluaciji novih kirurških (invazivnih) intervencija — ideja, razvoj, istraživanje, procjena i dugoročno praćenje (engl: *Idea, Development, Exploration, Assessment, and Long-term Study*).

Tablica 2 Glavna obilježja i faze IDEAL okvira

Faza 0 The Pretclinical Stage (pretklinička faza)	Faza 1 IDEA (ideja)	Faza 2a DEVELOPMENT (razvoj)	Faza 2b EXPLORATION (istraživanje)	Faza 3 ASSESSMENT (procjena)	Faza 4 LONG TERM MONITORING (dugoročno praćenje)
Bavi se procjenjivanjem medicinskih uređaja prije prve upotrebe na ljudima u fazi 1	Inicijalno izvješće	„Tinkering“ (brze učestale modifikacije tehnike i indikacija)	Stabilna faza	Dobivanje široke prihvaćenosti	
Pruža okvir za robusnu i transparentnu procjenu uređaja, slijedeći načelo da što je uređaj invazivniji i rizičniji, potreban je veći dokaz o njegovoj sigurnosti i učinkovitosti prije ulaska u kliničke studije	Inovacija može biti planirana, slučajna ili forsirana	Mala izvješća iz jednog centra	Replikacija od strane drugih; Fokus na nepoželjne događaje i potencijalne koristi	Razmatranje kao moguća zamjene za trenutni tretman	Praćenje kasnih i rijetkih problema, promjene u uporabi
	Fokus na obrazloženje i opis	Fokus na tehničke detalje i izvodljivost	Važnost krivulja učenja; Razvijeni definicija i parametri kvalitete	Usporedba s aktualnim zlatnim standardom	

S obzirom na prethodno opisane aktualne probleme u vezi izvješćivanja o invazivnim procedurama, te na njihovu kompleksnost općenito, ključno je da postoji formalni i strukturirani obrazac koji bi istraživači trebali pratiti tijekom usvajanja i uvođenja novih nefarmakoloških, invazivnih medicinskih metoda. Tradicionalno, kliničari koji provode invazivne postupke, često empirijski uvode nove tehnike liječenja, oslanjajući se na vlastito iskustvo, a u radovima izvješćuju uglavnom samo o kratkoročnim ishodima, u smislu tehnički uspješno obavljenog zahvata i/ili eventualnih štetnih učinaka istog (25). Veliku ulogu u tome igra i industrija koja se bavi razvojem novih aparata i tehnologija, primjerice Medtronic, jedna od najvećih svjetskih kompanija u području medicinske tehnologije i biomedicinskih uređaja, koja u suvremenoj medicini, sve više preuzima ključnu ulogu u uvođenju i standardizaciji tih postupaka.

1.2.2. Invazivne intervencije u kardiologiji

Tijekom posljednja četiri desetljeća, kardiologija se transformirala i značajno napredovala zahvaljujući upravo korištenju invazivnih postupaka (26). Invazivni postupci kao što je perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI), su u relativno kratkom vremenskom periodu značajno napredovali. Upotreba stentova koji otpuštaju lijek (engl. *drug-eluting stent*, DES), a koji su s vremenom postali sve sigurniji i ujedno učinkovitiji, je dovela do revolucije u liječenju kako akutnog, tako i kroničnog koronarnog sindroma. S tim da je bitno naglasiti da unatoč tome što invazivne metode danas predstavljaju zlatni standard u liječenju akutnog koronarnog sindrom, odluka o izboru metode liječenja drugih stanja ponekad nije jednostavna, kao što je to slučaj prilikom izbora optimalnog pristupa za liječenje bifurkacijskih koronarnih lezija ili odabira metode liječenja za tretiranje nezaštićene stenoze lijeve glavne koronarne arterije, kada je potrebno procijeniti korist perkutane intervencije u odnosu na kirurški zahvat. Nadalje, tretiranje kroničnih totalnih okluzija, koje je nekada predstavljalo veliki izazov u kardiologiji, sada se sve češće liječi invazivnim kardiološkim metodama, čija stopa uspjeha se sve više povećava (27).

Važno je naglasiti i da napredak u razvoju uređaja za invazivne postupke mora biti popraćen s inovacijama u slikovnoj dijagnostici. U razvoju kardioloških uređaja izrazito je važno korištenje odgovarajućih slikovnih modaliteta za procjenu učinka tih uređaja ili tretmana na liječenje ili prirodni tijek bolesti.

Brojni su primjeri napretka u liječenju kardiovaskularne bolesti koji su poboljšali kliničke ishode i kvalitetu života. U prilog tome govori dokazana superiornost primarne perkutane koronarne intervencije u odnosu na trombolizu u liječenju akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI). Za istaknuti je i napredak u liječenju srčane insuficijencije; kardijalna resinkronizacija (engl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) i ugradnja implantabilnih kardioverter-defibrilatora (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD); kateterska ablacija za liječenje raznih poremećaja srčanog ritma; perkutano zatvaranje *foramen ovale* u prevenciji paradoksalne embolije; te zatvaranje aurikule lijevog atrija u svrhu prevencije moždanog udara. Ove intervencije predstavljaju manje invazivne alternative kardijalnoj kirurgiji, omogućujući brži oporavak i nudeći komplementarne strategije uz optimiziranu medicinsku terapiju.

Liječenje teške aortne stenoze postupkom pod nazivom transkateterska implantacija aortne valvule (engl. *Transcatheter Aortic Valve Implantation*, TAVI) predstavlja veliki uspjeh u liječenju iste i predstavlja odličan primjer razvoja tehnoloških uređaja, te pruža model za buduće inovacije u invazivnoj kardiologiji i medicini općenito. Na primjeru razvoja TAVI-ja,

moгу se dobro popratiti sve faze razvoja, od stvaranja novog uređaja, kroz generiranje dokaza, do njegove implementacije od nove terapije do uvrijeđene procedure. U tretiranju aortne stenoze, odabir terapije i odluka o izboru transkateterske implantacije aortne valvule ili kirurške intervenciji na aortnoj valvuli, temelji se na više faktora, poput dobi, kliničkog statusa i anatomskih obilježja pacijenta, a ne isključivo na procijenjenom kirurškom riziku. Osim uvrijeđene indikacije za tešku AS, sve se više razmatra primjena i provode nova istraživanja o uporabi TAVI-ja i kod pacijenata s umjerenom i asimptomatskom teškom aortnom stenozom (engl. *aortic stenosis*, AS).

Inovacije i novi terapijski modaliteti posebice su bitni kritično bolesnim pacijentima, koji nisu u stanju podnijeti velike kirurške zahvate. Manje invazivni i/ili brži postupci omogućuju brži oporavak, te za takve pacijent mogu značiti potencijalno i jedini mogući tretman. Sve su to prednosti zbog kojih se nove invazivne tehnologije, unatoč nedostatku podataka o dugoročnim ishodima, prihvaćaju i uvode u praksu sve ranije, posebice kada se očekuju pozitivni rezultati. Pozitivni ishodi se odnose kako na smanjenje smrtnosti i broja hospitalizacija, tako i na poboljšanje kvalitete života i ublažavanje simptoma (28).

1.2.3. Randomizirana klinička istraživanja o invazivnim (nefarmakološkim) intervencijama u kardiologiji

Danas se na svjetskoj razini provodi barem 230 milijuna medicinskih postupaka godišnje s tendencijom rasta sukladno sve široj primjeni (minimalno) invazivnih tehnika i intervencija koje se izvode pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a (29). S druge strane, broj, a osobito kvaliteta randomiziranih kliničkih istraživanja u tom području, sustavno su neadekvatni. Dosadašnji radovi koji su istraživali kvalitetu kirurških randomiziranih kliničkih studija (engl. *randomised controlled trials*, RCT) su pokazali loše rezultate, od samog dizajna studija, do načina provođenja tih studija, i to u svim segmentima – od probira ispitanika do osiguravanja kvalitete intervencije i primjene zasljepljivanja (30). Navedeno još uvijek predstavlja aktualni problem u znanstvenoistraživačkom radu i dovodi do toga da se invazivni postupci, u odsutnosti dokaza, provode na temelju iskustva i vlastitog nahođenja operatera, praktički anegdotalno, što je osobito problematično prilikom uvođenja novih tehnika. Sve skupa to dovodi do velikih varijacija i nejednakosti u liječenju čiji ishodi stoga ovise o odabranoj tehnici liječenja koja se može razlikovati od centra do centra, od regije do regije, te između pojedinih operatera. Iz toga proizlazi potreba za standardizacijom, uspostavljanjem jasnih parametara, metoda zasljepljivanja kako ispitanika, tako i ispitivača, za procjenom adherencije protokolu, uključujući faze koje prethode samom početku studije. Izazovi u kasnijim fazama

studije (RCT-a) uključuju procjenu vještina i ekspertize operatera na individualnoj razini, ali i na razini centra u kojem se studija provodi. Isto vrijedi za sve studije koje se bave invazivnim postupcima, neovisno o grani medicine odnosno anatomskom području koji je u pitanju (31). Prepoznavanje značaja navedenog bi pomoglo optimizirati dizajn i provedbu studije te poboljšati praćenje pravnih regulativa. Izvještavanje o neposrednim ishodima kliničkih ispitivanja nije standardizirano, što uvelike otežava metodološku procjenu, usporedbu srodnih intervencija i njihovu primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (24). Bez potpuno i precizno objavljenog opisa intervencije, liječnici ne mogu pouzdano implementirati korisne postupke, a drugi istraživači ne mogu ponoviti slično istraživanje niti koristiti te podatke za sustavne preglede i meta-analize. Unatoč pozivima za poboljšanje kvalitete izvještavanja o kirurškim i invazivnim intervencijama, broj randomiziranih kliničkih istraživanja o invazivnim procedurama je nedovoljan (32), s nedostatnim uzorcima i pristranošću u izvještavanju, neodgovarajućom preregistracijom i manjkavom procjenom kvalitete intervencije (33).

Izvještavanje o neposrednim ishodima intervencija također nije standardizirano što uvelike otežava metodološku procjenu, usporedbu intervencija i njihovu primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (24).

1.2.4. Obrazac i vodič za opis i ponavljanje intervencija

Kako bi se poboljšalo izvještavanje o intervencijama, posebice nefarmakološkima, razvijen je obrazac i vodič za opis i ponavljanje intervencija (engl. *Template for Intervention Description and Replication -TIDieR checklist and guide*), kao proširenje prethodnih smjernica za izvješćivanje, CONSORT 2010 i SPIRIT 2013.

Navedene smjernicama su dostupne na EQUATOR mreži (engl. *Enhancing the QUality and Transparaency Of health Research*) međunarodnoj organizaciji koja okuplja istraživače, urednike medicinskih časopisa, recenzente, stručnjake koji sastavljaju smjernice za izvještavanje i druge suradnike, čiji je zajednički interes unapređenje kvalitete istraživanja i njihovih publikacija, te medicinske literature općenito (34). Misija mreže je postizanje točnih, aktualnih, kompletnih i transparentnih izvještaja svih zdravstvenih studija. EQUATOR stoga predstavlja globalnu inicijativu koja pokriva sva područja znanstvenog istraživanja, aktivno uključuje sve ključne sudionike te kao takva predstavlja prvu i jedinu značajniju inicijativu s ciljem unaprjeđenja i poboljšanja izvještavanja kliničkih ispitivanja na globalnoj razini.

Na EQUATOR mreži dostupne su i preporuke CONSORT (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trails*) koje su osmišljene kako bi pomogle autorima da prezentiraju svoja istraživanja na kompletno, te na kvalitetan i transparentan način. Sastavljene su od 25

stavki, koje se fokusiraju na izvještavanje o ustroju, analizi podataka i njihovoj interpretaciji (35).

Jedne od smjernica za izvještavanje (engl. *reporting guideline*) su i smjernice TIDieR, koje su kako je već prethodno spomenuto, produžetak CONSORT smjernica, a za cilj imaju osigurati navođenje najvažnijih informacija o intervenciji koja je proučavana u istraživanju, kako u registru, tako i odgovarajućoj publikaciji u znanstvenom časopisu.

Pridržavanje smjernica TIDieR u kardiološkim intervencijama još uvijek je nedostatno, čemu dodatno pridonosi i to što znanstveni časopisi ne zahtijevaju njihovu primjenu za članke koji opisuju nefarmakološke intervencije, unatoč tome što su iste neposredni nastavak CONSORT smjernica, a koje su postale standardni zahtjev časopisa koji objavljuju članke o intervencijskim istraživanjima jer osiguravaju potpunije izvještavanje metoda, objavu dijagrama tijeka pacijenata, rezultata ispitivanja kao i neželjenih događaja. Naime, nedugo nakon što su prvi put izdane 1996.godine, postale su globalno prihvaćene te službeno podržane od strane više od 400 renomiranih časopisa iz područja biomedicine (35). U međuvremenu su u nekoliko navrata modificirane te proširene, između ostalog u vidu TIDieR smjernica (Tablica 3).

Tablica 3. Stavke u TIDieR obrascu*

TIDieR item (originalni naziv)	TIDieR Stavka
1 – Brief name	1 Kratki naziv
2 – Why (background info)	2 Zašto (pozadinske informacije)
3 – What (materials)	3a Što (materijali)
4 – What (procedures)	3b Što (postupci)
5 – Who provided	5 Izvršitelj intervencije
6 – How	6 Kako
7 – Where	7 Gdje
8 – When and how much	8 Kada i koliko (u kojoj mjeri)
9 – Tailoring	9 Prilagodba
10 – Modifications	10 Modifikacije
11 – How well: Planned	11 Koliko dobro: planirano (pridržavanje planirane intervencije)
12 – How well: Actual	12 Koliko dobro: stvarno (koliko se pridržavao plan intervencije)

*Kratica: TIDieR (engl. *Template for Intervention Description and Replication checklist and guide*) – obrazac i vodič za opis i ponavljanje intervencija.

1.3. Izvještavanje o neželjenim događajima

1.3.1. Definicija neželjenih događaja

Procjenjuje se da je barem 1 od 10 pacijenata pogođen neželjenim događajima prilikom medicinskog tretmana (36). Neželjeni događaj je štetni, negativni i nepoželjni ishod koji se javi kod pacijenta kojem se pruža medicinska skrb. Do neželjenih događaja može doći tijekom bilo kojeg oblika medicinske skrbi (svih vrsta medicinskih postupaka, kirurških zahvata ili farmakoterapije), te su mogu javiti u bilo kojem stupnju ozbiljnosti, odnosno intenzitetu. Pod neželjene događaje spadaju nuspojave lijekova, ozljede, psihološke šteta ili trauma; generalno, svaka pojava koja uzrokuje smrt, trajno oštećenje, prirođenu anomaliju ili zahtijeva hospitalizaciju, smatra se nepoželjnim događajem (37). Uz napomenu da su neželjeni događaji mogući i kod dijagnostičkih postupaka, što ovisi i o tome jesu li isti neinvazivni ili invazivni, te u kojoj mjeri su invazivni.

Prilikom izvođenja medicinskih postupaka mogući su brojni nepoželjni ili štetni kasni učinci (engl. *after-effects*). Isti mogu biti preventabilni ili nepreventabilni, te su često mogu biti uzrokovani greškom u liječenju (36). Nadalje, u kontekstu kliničkih ispitivanja, uvažena je podjela na ozbiljne neželjene događaja (engl. *Serious Adverse Events*, SAEs) i ostale neželjene događaje (engl. *Other Adverse Events*, OAEs). Kako bi uopće mogli ispravno razlikovati ozbiljne i sve druge neželjene događaje, potrebno je razjasniti značenje navedenih termina i razlike između termina ozbiljna i teška nuspojava koji nisu sinonimi. Za razlikovanje pojmova ozbiljni (engl. *serious*) i teški (engl. *severe*) neželjeni događaji, Europska medicinska agencija (EMA) u svom naputku termin "*severe*" koristi za opisivanje intenziteta/težine specifičnog događaja koji sam po sebi može biti od relativno minornog medicinskog značenja (npr. teža glavobolja). Dakle „*severe*“ nije isto kao i termin "*serious*", koji se temelji na ishodima koji predstavljaju prijetnju za život ili funkcioniranje pacijenta. Ozbiljnost (ne težina) događaja se koristi kao vodič za definiranje regulatornih obveza o prijavljivanju neželjenih događaja. Stoga EMA koristi sljedeću definiciju: ozbiljni (SAE) neželjeni događaj ili reakcija je svaka neočekivana pojava koja rezultira smrtnim ishodom ili je životno ugrožavajuća, zahtijeva ili prolongira hospitalizaciju, uzrokuje ozbiljno ili trajno oštećenje (38). Za razliku od navedene podjele neželjenih događaja od strane Europske medicinske agencije, u registru ClinicalTrials.gov pod sekcijom „*adverse events*“ postoje tri kategorije; „*all cause mortality*“ u kojoj je navedeno koliko je ispitanika preminulo iz bilo kojeg razloga tokom studije; „*serious*

adverse events“, što se odnosi na sve neželjene događaje koje mogu uzrokovati smrt ili životno ugrožavajuće stanje, te „*other (not including serious) adverse event*“, u što spadaju svi drugi neželjeni događaji (39).

U regulativi EU (LEX EU) u vezi štetnih događaja, ispitivač odmah mora naručitelju ispitivanja prijaviti sve nuspojave, ozbiljne i sve ostale, osim onih za koje se već u planu ispitivanja navodi da ne zahtijevaju hitno prijavljivanje. Isto tako, u slučaju smrti ispitanika, ispitivač mora naručitelju i Etičkom odboru dostaviti sve zatražene dodatne informacije (4).

Razvojem invazivnih i neinvazivnih metoda liječenja u kardiologiji, ishodi liječenja postaju sve bolji, ali i dalje su prilikom izvođenja te kasnije, u postproceduralnom tijeku, kardioloških intervencija, kao i bilo kojih drugih invazivnih procedura, moguće komplikacije i pojava neželjenih događaja (40–43).

1.3.2. Standard za izvještavanje o neželjenim događajima

Sve neželjene reakcije, uključujući i ozbiljne i druge neočekivane događaje, trebaju biti prijavljene. Navedeno vrijedi za izvještavanje svih istraživanja, kako kliničkih, tako i epidemioloških, neovisno o dizajnu ili svrsi istih. Također se primjenjuje i za slučajeve neželjenih događaja koji nisu direktno prijavljeni sponzoru studije ili proizvođaču.

Registar *ClinicalTrials.gov* zahtjeva navođenje termina za određenu nuspojavu (engl. *adverse event term*) u vidu deskriptivnog opisa ili fraze koji predstavlja definiciju neželjenog događaja. Ta specifična obveza uvedena je 2017. godine, kao dio implementacije „21st Century Cures Act“, američkog zakona iz prosinca 2016. godine, koji ima za cilj unapređenje zdravstvene zaštite i ubrzanja procesa u razvoju novih tretmana i lijekova. Njegova glavna svrha je modernizacija i unapređenje zdravstvenih istraživanja i nove tehnologije, kao i olakšavanje uvođenja novih terapija (44). Tri vrste neželjenih događaja koje je potrebno prijaviti uključuju: ukupnu smrtnost (engl. *all-cause mortality*), ozbiljne (engl. *serious*) i ostale (engl. *other*) neželjene događaje koji ne uključuju one ozbiljne. Nadalje, neželjene događaje potrebno je kategorizirati prema zahvaćenom organskom sustavu (npr. kardiovaskularni, gastrointestinalni, endokrini), a ukoliko je zahvaćeno više organskih sustava, događaj se klasificira kao „opći poremećaj“ (engl. *general disorder*).

Dosljedno izvještavanje o ozbiljnim (uključujući i one očekivane) reakcijama često je neadekvatno. Isto vrijedi i za izvještavanje o ozbiljnim neželjenim događajima za koje se smatra da nisu izravno povezani s ispitivanim proizvodom (npr. medicinskim uređajem ili lijekom) neovisno o tome jesu li očekivani ili ne. Slično vrijedi i za druge neželjene događaje (OAE), bilo očekivane ili neočekivane, koji također često ostaju neprijavljeni.

U izvještaju je nužno navesti i procjenu uzročnosti. U tu svrhu koristi se niz termina i postoji niz kriterija koji opisuju odnos između određenog događaja i medicinskog proizvoda, poput: sigurno, definitivno, moguće, vjerojatno, povezano i nepovezano. Često se koriste i izrazi poput „vjerojatna povezanost“, „suspektna uzročnost“ ili „uzročna povezanost ne može biti isključena“ pri opisivanju uzroka i posljedica. Međutim, standardizirana međunarodna nomenklatura i dalje ne postoji. Stoga se često se koriste uobičajeni izrazi, poput engleskog termina "*reasonable causal relationship*", koji upućuje na postojanje činjenica (dokaza) ili argumenata koji sugeriraju da postoji moguća uzročna povezanost (45).

1.4. Izvještavanje o kliničkim studijama iz kardiologije

Sustavno provjeravanje i vrednovanje novih terapijskih koncepata u kontroliranim kliničkim ispitivanjima značajno su unaprijedili liječenje, osobito kardioloških bolesti, posebno tijekom posljednja četiri desetljeća, čemu u prilogu govori i dulji životni vijek opće populacije te duže preživljenje bolesnika s određenim dijagnozama (46).

Rezultati kliničkih ispitivanja imali su snažan utjecaj na kardiologiju, i to vjerojatno veći nego na bilo koje drugo područje medicine. Bilo da je riječ o liječenju arterijske hipertenzije, akutnog infarkta miokarda ili koronarne bolesti općenito, primjeni novih intervencijskih postupaka i uređaja ili o primarnoj prevenciji, randomizirana klinička istraživanja postala su temeljni alat za procjenu novih terapijskih strategija i tehnika liječenja. Stoga se može reći da su randomizirana klinička ispitivanja napravila svojevrsnu revoluciju u kardiološkoj praksi, koja se preobrazila iz empirijske u medicinu utemeljene na znanstvenim dokazima. Tijekom vremena, klinička su ispitivanja postajala sve češća i složenija, te sukladno tome, terapijske metode sve učinkovitije. Sukladno tome, rastu i zahtjevi za višom razinom znanstvenih dokaza kao preduvjetom za prihvaćanje i implementaciju novih terapijskih pristupa u kliničku praksu (47).

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u suvremenom društvu. Unatoč visokoj prevalenciji i javnozdravstvenom značaju istih, interes inovatora, osobito farmaceutskih kompanija za ulaganje u istraživanja u ovom području znatno je opao. Tome doprinose brojni čimbenici, kao što su strogi regulatorni zahtjevi, ograničen pristup pacijentima nakon odobrenja terapije te mogućnost neuspjeha u kasnim fazama razvoja lijekova (48). Istodobno, globalno opterećenje kardiovaskularnim bolestima je u kontinuiranom i stabilnom porastu.

1.5. Atrijska fibrilacija

Fibrilacija atrijsa (AF) je najčešći poremećaj srčanog ritma u kliničkoj praksi. Na patofiziološkoj razini, AF je supraventrikulski ektopijski ritam, s ishodištem najčešće u plućnim venama (49). Kao jedno od najrasprostranjenijih stanja u kardiologiji, predstavlja značajan javnozdravstveni problem zbog visokih stopa morbiditeta, mortaliteta i invaliditeta (50). Fibrilacija atrijsa značajno povećava rizik od moždanog udara, akutnog koronarnog sindroma, srčanog zatajenja i kardiovaskularne smrtnosti. Globalna prevalencija atrijske fibrilacije značajno je porasla tijekom posljednja tri desetljeća. Prema podacima iz „Global Burden of Disease (GBD) 2019“ studije (51), AF trenutno pogađa oko 60 milijuna ljudi diljem svijeta, gotovo dvostruko više nego 1990. godine, kada je zabilježeno 28,3 milijuna slučajeva, odnosno 45,6 milijuna u 2010. godini (52), a predviđa se da će do 2060. godine biti pogođeno 9,5 % osoba starijih od 65 godina (*The Lancet*, 2023). Ipak, prema GBD-u, dobno prilagođena prevalencija je stabilna, odnosno stagnira, što upućuje na to da je porast ukupnog broja oboljelih prvenstveno posljedica demografskih promjena; starenja populacije, duljeg životnog vijeka, porasta učestalosti rizičnih čimbenika te poboljšanom diagnosticiranju i praćenju.

U posljednja dva desetljeća očekivani životni vijek povećao se za približno šest godina, što je izravno pridonijelo porastu incidencije i prevalencije kardiovaskularnih bolesti te ukupnom globalnom opterećenju izraženom u godinama života prilagođenima na nesposobnost (engl. *Disability-Adjusted Life Years*, DALYs) (51). Odnosi se na godine života koje je moguće provesti u potencijalno optimalnom općem i zdravstvenom stanju, a gubitak istih može biti uzrokovan prijevremenom smrću ili nesposobnošću (53). Upravo je atrijska fibrilacija jedno od stanja koja dovodi do narušene kvalitete života i prijevremene smrtnosti, zbog čega je ista postala atraktivno područje u kardiovaskularnoj medicini. Napredak u medicinskoj tehnologiji i nova saznanja su doprinijeli boljem razumijevanju pa samim time i liječenju atrijske fibrilacije, prevenciji i kontroli same aritmije. Aktualne opcije uključuju standardnu farmakološku terapiju i invazivne metode liječenja.

Neinvazivno, odnosno medikamentozno (farmakološko) liječenje, može se podijeliti u dvije kategorije: kontrolu srčanog ritma i kontrolu frekvencije (engl. *rhythm control* ili *rate control*), uz primjenu antikoagulantne terapije radi prevencije tromboembolijskih incidenata.

Invazivne metode obuhvaćaju elektrofiziološko ispitivanje s ablacijom lokusa aritmogene aktivnosti (kateterska i kriobalonska ablacija), izolaciju plućnih vena, zatvaranje aurikule lijevog atrijsa te kirurški zahvat poznat kao Cox-Maze procedura (engl. *Cox-Maze procedure*) (54).

Unatoč dostupnosti novih metoda liječenja, smrtnost među bolesnicima s atrijskom fibrilacijom i dalje je visoka, djelomično zbog pridruženih komorbiditeta i poodmakle životne dobi ovih pacijenata. Stoga su nužna daljnja istraživanja i daljnje unaprijeđenje ishoda liječenja, koji se trebaju fokusirati ne samo na smanjenje smrtnosti, već i na poboljšanje kvalitete života pacijenata te prevenciju mogućih komplikacija, poput moždanog udara (55).

Velika količina informacija i terapijskih opcija predstavljaju izazov u odabiru strategije liječenja atrijske fibrilacije (50). Odabir najpovoljnijeg oblika liječenja ovisi o nizu čimbenika, uključujući vjerojatnost uspjeha eventualnog invazivnog zahvata te očekivanih komplikacija liječenja. Dosadašnja istraživanja ukazala su na nepodudarnosti i česte razlike u opisu neželjenih učinaka liječenja različitih intervencija i kliničkih entiteta između registracije i objavljenih znanstvenih radova.

Tijekom posljednjih godina objavljeno je više značajnih kliničkih studija o fibrilaciji atrijske, koje su produbile znanja o njezinu mehanizmu, unaprijedile učinkovitost liječenja perzistentne AF te promijenile, odnosno dovele u pitanje prethodno uvriježene terapijske pristupe. Nove su se studije, između ostalog, usmjerile na paroksizmalnu fibrilaciju atrijske i ranu kardiološku ablaciju, kao i na novije tehnologije, poput ablacije pomoću pulsog polja (engl. *pulsed field ablation*).

Neke su studije imale značajan utjecaj na kliničku praksu jer su, unatoč ponekad neujednačenim, dvosmislenim ili čak kontradiktornim rezultatima srodnih istraživanja, promijenile dotad uvažene i općeprihvaćene strategije liječenja.

Prethodne smjernice za atrijsku fibrilaciju iz 2019. godine prvenstveno su se usredotočile na antikoagulantnu terapiju i prevenciju moždanog udara. Dotadašnji radovi nisu pokazali uvjerljive razlike u ishodima između strategija kontrole pulsa ili kontrole ritma (engl. *rate vs. rhythm control*), posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Unatoč tome, kateterska ablacija je za pacijente sa simptomatskom atrijskom fibrilacijom i srčanom dekompenzacijom dobila preporuku klase IIb u smjernicama. Ova je preporuka uvelike utemeljena na rezultatima studije CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard Medical Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure), koja je pokazala da su pacijenti s AF (i paroksizmalnom i perzistirajućom) te srčanim zatajenjem sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji, imali značajno smanjen ukupni mortalitet, manji broj hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije te poboljšanje funkcije lijeve klijetke u usporedbi s konzervativnim, farmakološkim liječenjem (56).

Međutim, sljedeća važna studija, CABANA (Effect of Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients with Atrial Fibrillation), nije pokazala statistički značajne razlike u ishodima (engl. *endpoint*) kao što su smrtnost, moždani udar, krvarenja i srčani zastoj. između skupine pacijenata liječene konzervativnim terapijama i skupine koja je podvrgnuta kateterskoj ablaciji s izolacijom pulmonalnih vena (engl. *pulmonary vein isolation, PVI*) (57).

Još jedna važna studija u području liječenja atrijske fibrilacije je bila RAFT-AF (Rhythm Control—Catheter Ablation With or Without Anti-arrhythmic Drug Control of Maintaining Sinus Rhythm Versus Rate Control With Medical Therapy and/or Atrio-ventricular Junction Ablation and Pacemaker Treatment for Atrial Fibrillation). Rezultati ove studije pokazali su da, kod takvih pacijenata, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom mortalitetu niti u epizodama dekompenzacije kod pacijenata sa NYHA III klasom (engl. *New York Heart Association*) i visokim opterećenjem fibrilacijom (engl. *high-burden FA*). Usporedba je provedena između skupine u kojoj je postignuta kontrola ritma ablacijom i skupine koja je konzervativno liječena, što je uključivalo samo strogu kontrolu frekvencije (58)

Ova istraživanja ilustriraju nedosljednosti, pogreške i oprečne interpretacije rezultata velikih studija što je posebno problematično kada se uzme u obzir da su se na temelju istih stvarale smjernice kardioloških društava te su utjecale i na promjenu pristupa u liječenju atrijske fibrilacije. Izvještavanje o neželjenim događajima tijekom liječenja atrijske fibrilacije često je nedostavno u pogledu cjelovitosti i konzistentnosti, kako u kliničkim registrima, tako i u pripadajućima znanstvenim publikacijama, unatoč postojećim stručnim smjernicama i preporukama. Takva praksa može ugroziti sigurnost pacijenata te onemogućiti valjanu znanstvenu prosudbu i interpretaciju rezultata istraživanja. Stoga je nužno unaprjeđenje kvalitete izvještavanja u znanstvenoj literaturi, s posebnim naglaskom na jasnoću, transparentnost i reproducibilnost prikazanih podataka (2).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Pretraživanjem literature nismo pronašli istraživanje o cjelovitosti, informativnosti i promjenama registracijskih stavki kliničkih ispitivanja u području invazivne kardiologije, kao ni o cjelovitosti i informativnosti prikaza neželjenih događaja u istraživanjima intervencija za liječenje fibrilacije atrijske. Istraživanja koja utvrđuju postojanje nedosljednosti prikaza podataka između registra kliničkih ispitivanja u kardiološkim studijama i pripadajućih publikacija dodatno bi naglasila važnost transparentnog izvještavanja provedenih ispitivanja za kasniju uporabu i aplikaciju istih u svakodnevnu kliničku praksu.

Disertacija obuhvaća dva istraživanja, koja obrađuju pitanje cjelovitosti izvještavanja o kliničkim ispitivanjima u kardiologiji.

2.1. Cjelovitost opisa intervencije istraživanja u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Glavni cilj ovog istraživanja procjena je cjelovitosti, informativnosti i značajnih promjena prikaza rezultata kliničkih ispitivanja u invazivnoj kardiologiji u *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama.

Ostali ciljevi su bili istražiti odudaranje posljednje verzije registracijskih podataka u registru *ClinicalTrials.gov* sa podacima u objavljenim znanstvenim radovima, tj. procjena dosljednosti prikaza podataka u pripadajućim publikacijama; cjelovitost prikaza podataka o rezultatima kliničkih ispitivanja u invazivnoj kardiologiji koja se nalaze u registru; te usporedba istog s cjelovitošću prikaza podataka u pripadajućim publikacijama.

Hipoteze za ovu studiju su bile sljedeće:

Opis intervencija u invazivnoj kardiologiji u bazi *ClinicalTrials.gov* je neadekvatan u smislu da je necjelovit i nedovoljno detaljan i precizan.

Opis intervencija u invazivnoj kardiologiji u pripadajućim publikacijama je neadekvatan.

Postoji razlika u cjelovitosti i informativnosti podataka između posljednje registracije u *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije.

2.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Glavni cilj ovog istraživanja je procjena cjelovitosti i informativnosti prikaza neželjenih događaja u istraživanjima u registru *ClinicalTrials.gov* o intervencijama za liječenje fibrilacije atrijske, jedne od najčešćih kardiovaskularnih bolesti, kako zbog visoke prevalencije i kompleksnosti, tako i zbog i dalje prisutnih kontroverza i dilema u terapijskom pristupu.

Osim toga, cilj ove studije je i utvrđivanje podudaranja publiciranih podataka o sigurnosti provedenih kliničkih ispitivanja s onim iz *ClinicalTrials.gov* registra.

Hipoteze:

Opis nuspojava u invazivnim i neinvazivnim intervencijama za fibrilaciju atriya u bazi *ClinicalTrials.gov* je neadekvatan.

Opis nuspojava u invazivnim i neinvazivnim intervencijama za fibrilaciju atriya u pripadajućim publikacijama je neadekvatan.

Postoje razlike u broju navedenih nuspojava i nepodudaranja u navođenju cjelovitosti i informativnosti podataka između posljednje registracije u *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije.

Ozbiljni i drugi neželjeni događaji te smrtni ishodi iz kliničkih ispitivanja o AF-u su cjelovitije prikazani u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* nego u pripadajućim publikacijama

3. METODE I MATERIJALI

3.1. Cjelovitost opisa intervencije u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

3.1.1. Ustroj

Ova studija je opazajno, presječno istraživanje o invazivnim kardiološkim kliničkim ispitivanjima registriranim u *ClinicalTrials.gov*. Definirali smo invazivne postupke u kardiologiji kao kompleksne procedure kod kojih se ciljano prekida kožna barijera ili ulazi u tijelo, primjerice incizijom ili perkutanom punkcijom, odgovarajućim instrumentima. Studija procjenjuje cjelovitost i informativnost opisa intervencije, te uspoređuje podatke iz registra s onima u pripadajućim publikacijama. Koristili smo smjernice za izvještavanje opazajnih studija (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, STROBE).

3.1.2. Ishodi

Glavni ishodi ovog istraživanja su broj TIDieR čestica koje su opisane u pojedinoj registraciji istraživanja intervencijske kardiologije na *ClinicalTrials.gov* te u pripadajućim publikacijama te faza ispitivanja, maskiranje, kontrola, intervencijski model i sponzorstvo u posljednjoj registraciji te publikaciji. Utvrdili smo cjelovitost i informativnost podataka sadržanih u 12 adaptiranih TIDieR stavki u registraciji ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* te u pripadajućoj registraciji; značajne promjene istih podataka između registracija u registru kao i između posljednje registracije u *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije. Mjere primarnih ishoda za cjelovitost registracije odnosile su se izostanak unosa određene stavke u registru, a u publikacijama na nedostatak eksplicitnog navoda. Informativnost smo definirali kao jasnoću informacije pojedine stavke, odnosno koliko je ista jasno i stručno opisana.

Sekundarni ishodi bili su: faza ispitivanja, maskiranje, kontrola, intervencijski model i sponzorstvo u prvoj i posljednjoj registraciji u registru te publikaciji. Mjere ishoda za navedeno odnosile su se na skupni prikaz kohorte ispitivanja za navedena obilježja u posljednjoj registraciji u registru te publikaciji. U sekundarne ishode smo uvrstili i proteklo vrijeme između najvažnijih datuma u vezi istraživanja kao što su datum prve registracije, početka i završetka ispitivanja, prikaza rezultata u registru i publikacije. Čimbenik odjeka časopisa u kojem je ispitivanje publicirano također spada u sekundarne ishode, a mjere ishoda je medijan vrijednosti petogodišnjeg čimbenika odjeka.

3.1.3. Razdoblje istraživanja i izvori podataka

Početni datum pretrage ispitivanja (25. rujna 2019.) smo uzeli i kao datum kada su ispitivanja najranije trebala bit registrirana u registar *ClinicalTrials.gov*. te smo omogućili

period od najmanje dvije godine da rezultati budu prikazani u samom registru i da budu publicirani, što je u skladu sa FDAAA 801 regulativom (9).

Pretražili smo dovršena ispitivanja o invazivnoj kardiologiji u registru *ClinicalTrials.gov* koristeći ključne riječi: “*invasive AND (cardiology OR artery OR bypass OR cardiac OR cardiovascular OR coronary OR heart OR myocardial OR stent OR vessel)*.”

Koristili smo Medical Subject Headings (MeSH) intervencije. Povijesti svih promjena registracijskih stavki pristupili smo kroz arhivu *ClinicalTrials.gov* registra (engl. *Archive site*). Odabrane su publikacije koje prikazuju rezultate ispitivanja, te samo potpune i zaključene publikacije. Za pripadajuće publikacije ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* odabrane su isključivo one koje prikazuju rezultate ispitivanja. U slučajevima bez navedene poveznice, odnosno publikacije u registru, pretražili smo ostale baze uključujući Web of Science (WoS), Pubmed, Google Scholar i Scopus koristeći identifikacijski broj pod kojim je ispitivanje registrirano u *ClinicalTrials.gov*-u (engl. *National Clinical Trial*, NCT). NCT je obično dostupan odmah ispod imena i osnovnih informacija o studiji ili u sažetku. Ponekad ni na taj način nije bilo moguće pronaći pripadajuću publikaciju, pa bi u tom slučaju pretraživali baze podataka koristeći naziv studije ili imena prvog autora. Za datume publiciranja uzeli smo datum online publikacije (u slučaju da postojali i za tiskani oblik).

3.1.4. Uzorak

Uzorak su ispitivanja o invazivnoj kardiologiji iz baze *ClinicalTrials.gov* koju smo pretražili koristeći gore navedene ključne riječi i strategiju pretraživanja.

Da bi bili uključena u naše istraživanje, registrirana ispitivanja su morala biti: (1) zatvorena i dovršena u vrijeme našeg istraživanja, (2) s prijavljenim rezultatima studije u *ClinicalTrials.gov* i (3) nefarmakološke invazivne kardiološke intervencije navedene u jednom ili više registracijskih polja unutar deskriptivne informacijske sekcije u *ClinicalTrials.gov*. Studije nepoznatog statusa, opažajne ili studije koje još uvijek uključuju ispitanike, su isključene. Najraniji datum registracije studije je datum početka ispitivanja (25. rujna 2019.).

3.1.5. Prikupljanje podataka i usporedbe

3.1.5.1. Postupci

Baza *ClinicalTrials.gov* je pretražena dana 25. rujna 2019. (koristeći klasičnu verziju mrežne stranice) uz kasnije praćenje kako bi se omogućio period od barem dvije godine za publikaciju rezultata u znanstvenom časopisu. Pokusi s registriranim rezultatima su izabrani kao uzorak u ovom istraživanju kako bi povećali mogućnost da imaju pripadajuću publikaciju u časopisu.

Dva autora (VL, HA) su neovisno proučili sve registracije nakon pretrage registra. Nije bilo neslaganja. Nakon probira i identifikacije invazivnih kardioloških studija u *ClinicalTrials.gov*, dva autora (VL, MV) su potom neovisno pretražili odgovarajuće publikacije dana 26. svibnja 2023., koji su identificirani pretraživanjem sljedećih izvora: (1) „Publications“ podnaslov unutar *ClinicalTrials.gov* „Descriptive Information“ naslova (prikazano pod tablični prikaz), (2) PubMed/MEDLINE, i (3) Scopus.

Kod ručne pretrage smo koristili (1) jedinstveni registracijski broj pod kojim je studija registrirana, i (2) kombinaciju pretraživanih termina za određenu studiju: naziv intervencije, medicinsko stanje, faza studije, i sva imena pod “istražitelji” paragrafu u *ClinicalTrials.gov*. Kod studije koje su imale više od jedne odgovarajuće publikacije, analizirali smo prvu publikaciju koja je predstavljala rezultate vezane za primarni ishod. Jedino smo potpune publikacije uspoređivali s registriranim podacima.

Jedan autor (MV) je razvio formular za vađenje podataka, koji su potom nezavisno pregledali VL i HA. VL i HA neovisno su ekstrahirali podatke za sljedeće stavke: NCT broj, naslov, akronim (ukoliko je bio dostupan), tip studije, status, rezultati studije, medicinska stanja, intervencije (ukoliko su bile prisutne), tip intervencije, mjerenje ishoda, osnivači, sponzori, lokacija, karakteristike ispitanika (dob, spol), faza studije, status uključenja, veličina uzorka, ustroj studije, dostupnost dokumentacije studije, datumi početka studije, datum primarnog kompletiranja studije i dostupnost rezultata i datuma istih.

Kako bi evaluirali cjelovitost objavljivanja intervencija u invazivnoj kardiologiji, adaptirali smo 12 stavki s TIDieR popisa za provjeru. U našoj studiji koristili smo sljedeće TIDieR stavke:

- (1) kratki naziv;
- (2) zašto;
- (3) materijali (odvojeno smo provjeravali da li su navedeni: proizvođač (3a), vrsta uređaja korištenog u proceduri (3b) i specifičnosti tog uređaja (3c));
- (4) procedure (odvojeno smo provjeravali je li navedeno: ulazno/pristupno mjesto (4a), periproceduralna priprema (4b) i sekvence pojedinih koraka u proceduri (4c));
- (5) izvršitelj (odvojeno smo analizirali pozadinu i ulogu istraživača u izvođenju procedure (5a) kao i prethodnu naobrazbu, ekspertizu, obuku i procjenu kompetencije (5b));
- (8) kada i koliko puno su uključivale očekivano trajanje intervencije ukoliko je bilo primjenjivo, broj sesija ili intervala intervencije;

(9) prilagođavanje, koliko je neka intervencija adaptirana za pojedinog sudionika (pacijenta) u studiji;

(10) modifikacija, koliko je intervencija modificirana tokom studije (uključujući promjene u intervenciji, ne mjerene ishode);

(11) i (12) da li je adherencija bila adekvatna, bilo planirana bilo stvarna.

Stavke 10 (modifikacije) i 12 (stvarna adherencija proceduri) nisu analizirane na nivou registra, kao što je to predviđeno u TIDieR-u (6). Za publicirane članke, korištena je potpuna TIDieR lista za provjeru.

Cjelovitost i prisutnost stavki TIDieR liste za provjeru u registru ClinicalTrials.gov je procjenjivana neovisno od strane dva istraživača (VL, HA), dok je treći autor (MV) konzultiran u slučaju diskrepancija. Kappa koeficijent između dva istraživača je bio između 0,72 i 0,94 za pojedinačne TIDieR stavke. Cjelovitost izvještavanja i praćenja TIDieR liste u odgovarajućim publikacijama je procjenjivana neovisno također od strane dva istraživača (VL, MV), između kojih nije bilo neslaganja u rezultatima.

3.1.5.2. Ekstrakcija podataka

Cjelovitost izvještavanja intervencija je mjerena kao medijan navedenih/ispunjenih stavki s TIDieR liste. Jedan bod je dodijeljen za potpuni ispunjavanje te čestice, dok za neispunjavanje nisu dodjeljivani bodovi: za stavke (3) Materijali, (4) Procedure, (5) Istraživači, jedan bod je dodijeljen ako su svi detalji navedeni i 0.5 bodova za parcijalno navođenje ukoliko je barem pola podstavki navedeno, prateći metodologiju iz studije Palmera i suradnika (11). Stavke 9 (Prilagođavanje), 10 (Modifikacije), 11 (Planirana adherencija intervencijskoj proceduri) i 12 (Stvarna adherencija proceduri) su shvaćene da nisu izvještavane osim ako nisu jasno navedene kao nepotrebne ili nisu zahtijevane u studiji. Neadekvatno navođenje ostalih stavki s liste je smatrano kao nenavođenje.

3.1.6. Statistička analiza

Statistička analiza provedena je korištenjem softverskog paketa MedCalc Statistical Software verzija 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Za prikaz prikupljenih podataka korištena je deskriptivna statistika. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencije, apsolutne vrijednosti ili postoci, a kontinuirane varijable kao srednje ili medijan vrijednosti s 95 % intervalima pouzdanosti, ovisno o distribuciji podataka.

3.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

3.2.1. Ustroj

Ovo ispitivanje je opservacijska, presječna studija istraživanja o fibrilaciji atrijske, registriranih u *ClinicalTrials.gov* i u odgovarajućim publikacijama. Podatke iz registra smo uspoređivali s podacima u pripadajućim publikacijama.

3.2.2. Ishodi

Primarni ishodi su bili: cjelovitost prikaza ozbiljnih neželjenih događaja u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji; cjelovitost prikaza drugih neželjenih događaja u registru i publikaciji; cjelovitost prikaza smrtnih ishoda u registru i pripadajućoj publikaciji; opis neželjenih događaja u registraciji u *ClinicalTrials.gov* i u publiciranom članku. Mjere ishoda za cjelovitost prikaza podataka u registru odnosile su se na (ne)postojanje unosa u prostoru predviđenom za iste, a u publikacijama na postojanje eksplicitnog navoda o neželjenom događaju ili podataka u tabličnom prikazu neželjenih događaja. Mjere ishoda za opis neželjenih događaja su gledale razliku u njihovom broju i prikazu između registra i publikacije.

Sekundarni ishodi su bili: faza ispitivanja, sponzorstvo, trajanje ispitivanja, čimbenik odjeka časopisa u kojem je objavljen publicirajući članak. Za mjere ishoda gledali smo brojčani unos, njihove razlike između registra i publikacije, te prikaz kohorte ispitivanja za pojedine stavke za registrirani i publicirani članak.

3.2.3. Razdoblje istraživanja i izvori podataka

Datum početka ispitivanja (5. studenog 2023.) je ujedno i najraniji datum od kojeg su uključena ispitivanja trebala imati registraciju u *ClinicalTrials.gov* registru. Za naglasiti je da je prikaz neželjenih događaja obvezan od 2009. godine.

Pretražena su dovršena ispitivanja u navedenom registru pod ključnim riječima „atrial fibrillation“, što je pak dalje generiralo sljedeće termine i njihove kombinacije:

1) atrial, atrium, atria, 2) heart atria, 3) atrial fibrillation, atrial fibrillation ECG, atrial fibrillations, 4) fibrillation, fibrillations, fibrillating.

Za pristup promjenama registracijskih stavki koristili smo arhivu *ClinicalTrials.gov* registra (engl. *Archive site*).

Odabrane su isključivo publikacije koje prikazuju rezultate provedenog ispitivanja te samo potpune publikacije. Za istraživanja bez navedene poveznice u registru, pretražili smo

druge baze: PubMed, Scopus, Web of Science (WoS) i Google Scholar pomoću identifikacijskog broja studije (NCT) navedenom najčešće u sažetku ili odmah nakon imena studije. U slučaju da ni tako nismo uspjeli pronaći pripadajuću publikaciju, pretraživane su iste baze, samo pomoću imena glavnog istražitelja ili naslova studije. Datum publiciranja je datum online publikacije članka (a ukoliko postojim i tiskanog izdanja).

3.2.4. Uzorak

Uzorak čine klinički pokusi (dovršeni i s rezultatima) koji izvješćuju o liječenju atrijske fibrilacije. Da bi bile uključene u istraživanje, registrirane studije su trebale biti:

- 1) zatvorene i dovršene u vrijeme pretrage,
- 2) s publiciranim rezultatima u *ClinicalTrials.gov* i
- 3) studije koje se bave liječenjem atrijske fibrilacije (uključujući i kontrolu ritma i frekvencije).

Studije nepoznatog statusa, opservacijske ili studije koje još uvijek aktivno uključuju pacijente su isključene. Isključene su i kliničke studije o prevenciji moždanog udara kod pacijenata s AF (oralna antikoagulantna terapija i procedure zatvaranje aurikule lijevog atrija), registracijske i “real-world” studije, uređaje za prevenciju ezofagealne ozljede, kao implantabilne uređaje za srčani monitoring (engl. *implantable loop recorder*, ILR).

3.2.5. Prikupljanje podataka i usporedbe

Kao što je prethodno navedeno, početak pretraživanja baze *ClinicalTrials.gov* je bio 5. studenog 2023. (koristeći klasičnu verziju web stranice) nakon čega su rezultati ekstrahirani u Excel-tablicu. Izabrali smo studije s objavljenim rezultatima zbog toga što je izglednije da one imaju publikaciju u časopisu.

Dva autora (VL, MV) su neovisno uradili pretragu ekstrahiranih rezultata i potom neovisno pretražili odgovarajuće publikacije na dan 19. studenog 2023. Pripadajuće publikacije smo pronašli pretražujući:

- 1) podnaslov “Publications” u dijelu “Descriptive Information” (verzija tablični prikaz) u bazi *ClinicalTrials.gov*

- 2) Pubmed/MEDLINE i Google Scholar.

Za manualnu pretragu smo koristili :

- 1) jedinstveni identifikacijski broj studije (NCT)
- 2) kombinaciju korištenih termina za pojedinu studiju: ime intervencije, medicinsko zbivanje, faza studije i sve imena pod rubrikom “istraživači” u *ClinicalTrials.gov*. Ukoliko je

pronađeno više publikacija, analizirali smo prvu koja prezentira rezultate sa primarnim ishodom.

3.2.6. Ekstrakcija podataka

U tablicu za ekstrakciju podataka smo (2 istraživača) neovisno ekstrahirali podatke za sljedeće stavke: NCT broj, naslov, akronim (ukoliko je prisutan), tip studije, status studije, medicinsko stanje (dijagnoza), intervencija (ukoliko je odstupna), tip intervencije (dostupan u ClinicalTrials.gov registru) i komparator, mjerenje ishoda, osnivači, sponzori, lokacija, karakteristike pacijenata (učesnika u studiji), veličina studije, faza i dizajn studije, dostupnost dodatnih dokumenata o studiji, datumi početka studije datumi primarnog završetka studije, dostupnost i datumi objave rezultata. Neovisna ekstrakcija od strane dva istraživača je urađena sa svrhom izbjegavanja eventualnih pristranosti i/ili subjektivnih interpretacija.

Potom smo ekstrahirali podatke za nuspojave u *ClinicalTrials.gov* registru, uključujući ukupni mortalitet, ozbiljne nuspojave i druge (ne uključujući ozbiljne) nuspojave. Za registrirane studije koje ne izvješćuju o ukupnoj smrtnosti, smrtni ishodi su ekstrahirani iz dostupnih podataka.

Za pripadajuće publikacije, ekstrahirana je godina publikacije, 5-ogodišnji čimbenik odjeka časopisa u kojoj je publikacija objavljena, kao i izvještavanje o smrtnim ishodom, ozbiljnim (potencijalno opasnim po život) i drugim nuspojavama.

Za početak smo utvrđivali cjelovitost i dosljednost prikaza neželjenih događaja u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama. Prikaz neželjenih događaja u publikacijama je smatran potpun ukoliko je jasno i izričito navedena određena nuspojava i smrtni ishod, bilo u sklopu teksta, bilo u tabličnom obliku, kako nalažu CONSORT smjernice za bolje izvještavanje o štetnosti u kliničkim ispitivanjima.

Bilo kakve različitosti u potpunosti, broju ispitanika, broju nuspojava između *ClinicalTrials.gov* i odgovarajuće publikacije su klasificirane kao nekonzistentno izvještavanje o nuspojavama/komplikacijama procedure.

3.3. Statistička analiza

Ekstrahirani podatci iz studija su kodirani i uneseni u Microsoft Excel tablicu. Statistička analiza je provedena koristeći program MedCalc Statistical Software verzija 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Za prikaz prikupljenih podataka korištena je deskriptivna statistika. Kategorijske varijable su navedene kao frekvencije, apsolutne vrijednosti i postotci i kontinuirane varijable sa prosječnim ili medijan vrijednostima sa 95 % intervalom pouzdanosti (postotci te kontinuirane varijable kao prosjek ili medijan s 95 % CI-ima (engl.

confidence intervals, CI), ovisno o distribuciji podataka. Usporedba je urađena pomoću Mann-Whitney testa, a kategorički podatci su uspoređeni sa Hi-kvadrat testom i izraženi kao brojevi ili postotci. Razlike su smatrane značajnim ukoliko je $P = 0,050$.

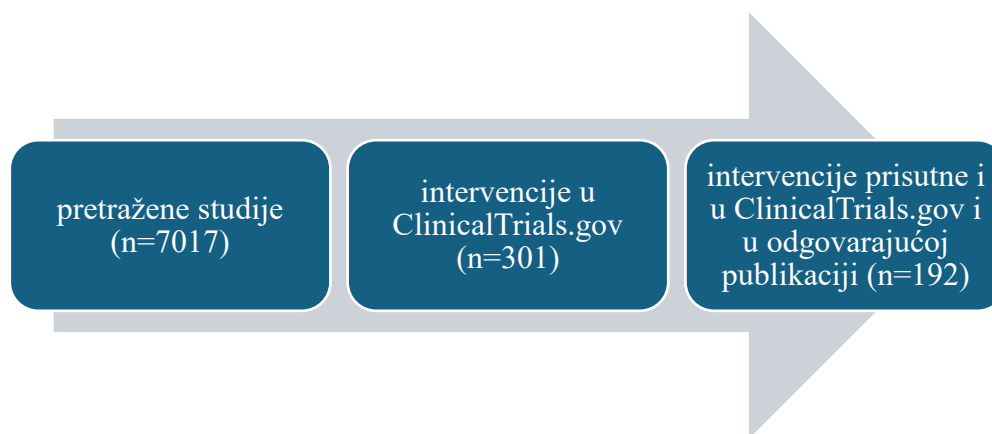
3.4. Etička načela

S obzirom na to da je ovo presječno istraživanje u kojem smo koristili podatke iz registra, nije bilo potrebe za odobrenjem Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje nije uključivalo pacijente niti su provedeni eksperimentalni postupci. Što se tiče dopuštenja za pristup podacima, isto nije bilo potrebno s obzirom na to da se radi o javno dostupnim podacima iz registra *ClinicalTrials.gov*. Analizirane su isključivo javno dostupne odnosno registrirane studije u *ClinicalTrials.gov*-u te njihove publikacije u znanstvenim časopisima, koji su također javno dostupni.

4. REZULTATI

4.1. Cjelovitost opisa intervencije istraživanja u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Pretragom registra *ClinicalTrials.gov* smo našli 7017 studija (Slika 1). Nakon pregledavanja naslova i opisa inicijalnih studija, njih 6716 je isključeno (659 studija koje nisu izvještavale o invazivnim postupcima, 107 nisu bile kardiološke intervencije, 94 su izvještavale o perifernoj arterijskoj bolesti i 36 su bile kardiokirurške studije) što je u konačnici rezultiralo sa 301 studijom uključenom u analizu. Pronađeno i analizirano je 192 pripadajućih publikacija u znanstvenim časopisima.



Slika 1. Dijagram prilikom izbora odgovarajućih intervencijskih studija u invazivnoj kardiologiji

4.1.1. Opća obilježja

Obilježja uključenih studija su prikazane su **Tablici 4**. Većina analiziranih ispitivanja je opisivala intervencije koje se bave liječenjem aritmija i bolesti provođenja (39,8 %), potom koronarne bolest srca (32,9 %), i srčano zatajivanje (14,3 %). Primarna svrha većine studija je bila liječenje (80,4 %), većina ih je provedena u Sjevernoj Americi (46,5 %). Najčešći tipovi studija bili su otvorene (78,4 %) i nerandomizirane studije (61,4 %). Većina studija je bila industrijski sponzorirana (83,4 %) i kategorizirana kao studije o medicinskim uređajima (engl. *device trials*) (86,7 %). Nije bilo studija koje su imale više od jednog registriranog sponzora. Većina intervencija je bila testiranje (novih) uređaja, a od toga se većina intervencija bavila srčanim aritmijama, te je sukladno tome najčešći postupak u studijama bila ablacija aritmija. Lista najzastupljenijih intervencija registriranih za različita stanja/bolesti je priložena u **Tablici 4**.

Tablica 4 Najčešće registrirane intervencije u području invazivne kardiologije ($N = 301$)

Medicinsko stanje	Broj (%)
Aritmije i poremećaji provođenja:	120 (39,8)
Ablacije, sistemi dostave i žice	59 (19,6)
Elektrostimulatori i implantabilni defibrilatori	22 (7,3)
Drugo	39 (12,9)
Koronarna bolest srce:	99 (32,9)
Stentovi	44 (14,6)
Kateteri, žice, sistemi dostave	16 (5,3)
Drugo	39 (12,9)
Srčano zatajivanje:	43 (14,3)
Resinkronizacijska terapija (engl. <i>cardiac resynchronization therapy</i>)	13 (4,3)
Mehanička cirkulacijska potpora lijevoj klijetki	9 (3,0)
Drugo	21 (7,0)
Valvularne greške:	23 (7,6)
Transkatetrski zalistci	21 (7,0)
Drugo	2 (0,7)
Pririodene srčane greške	7 (2,3)
Okluderi	7 (2,3)
Drugo	9 (3,0)

4.1.2. Cjelovitost opisa intervencija u registru *Clinicaltrials.gov*

Medijan izvještavanja u protokolima studija registriranih u *ClinicalTrials.gov* je bio samo 4,5 (95 % CI 4,49 – 4,51) od 10 analiziranih TIDieR stavki, dok stavke 10 i 12 u ovom koraku nisu analizirane (Tablica 5). TIDieR stavka 1 (Brief name) je bila prisutna u svih 301 analiziranih studija. Izvještavanje je bilo potpuno (> 90 %) i za TIDieR stavku 2 (Why), stavku 3a (Manufacturer of the device) and stavku 7 (Location). Specifikacije uređaja (TIDieR stavka 3c) nisu navedene u 2/3 registriranih intervencija.

Mjesto ulaska uređaja u tijelo (engl. *place of entry of the device*) (TIDieR stavka 4a) nije navedeno u 75,4 % registriranih studija, informaciji o pripremi za intervenciju (TIDieR

stavka 4b) nije bila prisutna u 96 % analiziranih studija, a pojedini dijelovi/koraci intervencije (TIDieR stavka 4c) nisu bili prisutni u 89,4 % studija. Detalji o izvođaču intervencije i njihova prethodna edukacija ili iskustvo nisu bili navedeni u većini studija (93, odnosno 97,6 %). TIDieR stavka 8 (When and how much) nije navedena za nijednu registriranu studiju. TIDieR stavka 9 (Tailoring) and stavka 11 (Planned adherence to the intervention procedure) nisu prijavljeni u većini studija (99,3 %).

Tablica 5. Cjelovitost opisa intervencija po zastupljenosti pojedinih TIDieR čestica u registru ClinicalTrials.gov

TIDieR čestica	Broj (%)
1 – Kratki naziv	
Navedeno	301 (100,0)
2 – Zašto (objašnjenje)	
Nije navedeno	22 (7,3)
Navedeno	279 (92,7)
3 – Što (materijali)	
3a – Proizvođač	
Nije navedeno	47 (15,6)
Navedeno	254 (84,4)
3b – Tip	
Nije navedeno	19 (6,3)
Navedeno	282 (93,7)
3c – Specifikacije	
Nije navedeno	208 (69,1)
Navedeno	93 (30,9)
4 – Što (postupci)	
4a – Mjesto ulaska uređaja/intervencije	
Nije navedeno	227 (75,4)
Navedeno	68 (22,6)
Nije primjenjivo	6 (2,0)
4b – Priprema	

Nije navedeno	289 (96,0)
Navedeno	12 (4,0)
4c –Koraci/slijed postupaka u intervenciji	
Nije navedeno	269 (89,4)
Navedeno	32 (10,6)
5 – Izvršitelj intervencije	
5a – Izvršitelj: pozadina	
Nije navedeno	277 (93,0)
Navedeno	24 (7,0)
5b – Izvršitelj: dodatna edukacija, kompetencije	
Nije navedeno	294 (97,6)
Navedeno	7 (2,4)
6 –Kako: način izvođenja intervencije	
Nije navedeno	0 (0,0)
Navedeno	301 (100,0)
7 –Gdje	
Nije navedeno	9 (3,0)
Navedeno	292 (97,0)
8 –Kada i koliko (u kojoj mjeri)	
Nije navedeno	301 (100,0)
9 – Prilagođavanje	
Nije navedeno	299 (99,3)
Navedeno	2 (0,7)
11 – Koliko dobro (planirano): pridržavanje planirane procedure	
Nije navedeno	299 (99,3)
Navedeno	2 (0,7)

4.1.3. Cjelovitost opisa intervencija u publiciranim člancima

Od ukupno 301 studije iz *ClinicalTrials.gov*, njih 191 je imalo i rezultate publicirane u znanstvenim časopisima (**Tablica 6**). Medijan od 6,5 (95 % CI 6,0 – 6,5) TIDieR stavki je bio naveden u pripadajućim publikacijama u časopisima. TIDieR stavke 1 (Brief name), 2 (Background info), 3 (Manufacturer and specifics of the device), i 7 (Location) su češće izvještavane nego li stavke: TIDieR 5 (Intervention provider) koja nije bila navedena u više od 60 % publikacija, TIDieR stavka 8 (Total duration of the intervention), 9 (Tailoring), 10 (Modifications) i 12 (Actual changes described in adherence to the intervention procedure) koje nisu bile navedene u više od 90 % publikacija.

Tablica 6. Cjelovitost opisa invazivnih kardioloških intervencija u publiciranim člancima ($N=192$)

TIDieR čestica	Broj (%)
1 – Kratki naziv	
Navedeno	192 (100,0)
2 – Zašto (objašnjenje)	
Navedeno	192 (100,0)
3 – Što (materijali)	
3a – Proizvođač	
Nije navedeno	29 (15,1)
Navedeno	163 (84,9)
3b – Tip	
Nije navedeno	14 (7,3)
Navedeno	178 (92,7)
3c – Specifikacije	
Nije navedeno	42 (21,9)
Navedeno	150 (78,1)
4 – Što (postupci)	
4a – Mjesto ulaska uređaja/intervencije	
Nije navedeno	123 (64,1)
Navedeno	67 (34,9)
Nije primjenjivo	3 (1,0)

4b – Priprema	
Nije navedeno	59 (30,7)
Navedeno	132 (69,3)
4c – Slijed koraka u intervenciji	
Nije navedeno	73 (38,0)
Navedeno	119 (62,0)
5 – Izvršitelj intervencije	
5a – Izvršitelj: pozadina	
Nije navedeno	127 (66,1)
Navedeno	65 (34,9)
5b – Izvršitelj: dodatno obrazovanje, procjena kompetencije	
Nije navedeno	165 (85,9)
Navedeno	27 (14,1)
6 – Kako: način dostave intervencije	
Navedeno	192 (100,0)
7 – Gdje	
Nije navedeno	38 (19,8)
Navedeno	154 (80,2)
8 – Kada i koliko (ukupno trajanje)	
Nije navedeno	192 (100,0)
9 - Prilagođavanje	
Nije navedeno	186 (96,9)
Navedeno	6 (3,1)
10 – Modifikacije tijekom trajanja studije	
Nije navedeno	192 (100,0)
11 – Koliko dobro (planirano): pridržavanje intervencije	
Nije navedeno	77 (40,1)
Navedeno	115 (59,9)
12 – Koliko dobro (zapravo): pridržavanje intervencije	

Nije navedeno	147 (76,6)
Navedeno	45 (23,4)

4.1.4. Usporedba opisa intervencija između *ClinicalTrials.gov* registra i pripadajuće publikacije

Usporedba opisa intervencija za registriranu studiju i njenu pripadajuću publikaciju je prikazana u **Tablici 7**. TIDieR stavke 1 (Brief name), 2 (Background information) i 7 (Location) su bile većinom prisutne i u registru *ClinicalTrials.gov* i u odgovarajućoj publikaciji. Proizvođač uređaja (TIDieR 3) je naveden i u registru i u publikaciji također u većini studija, dok su specifikacije uređaja (TIDieR 3), priprema i pojedini koraci određene intervencije (TIDieR 4) češće navedeni u publiciranim člancima. TIDieR stavka 11 (Planned adherence to the intervention procedure) je bila prijavljena u obje proučavane studije, odnosno registraciji i publikaciji studije. TIDieR stavka 5 (Intervention provider), stavka 8 (When and how much) i stavka 9 (Tailoring) najčešće su bile neadekvatno opisane, odnosno nisu bile navedene ni u registru ni u publikaciji.

Tablica 7 Usporedba opisa intervencija u registru *ClinicalTrials.gov* i odgovarajućim publikacijama ($N = 192$)

TIDieR	Broj (%)
1 – Kratki naziv	
Navedeno u registru i publikaciji	192 (100,0)
2 – Zašto (objašnjenje)	
Navedeno u oboje	179 (93,2)
Samo u članku	13 (6,8)
3 – Što (materijali)	
3a – Proizvođač	
Navedeno u oboje	143 (74,5)
Samo u CT.gov	16 (8,3)
Samo u članku	20 (10,4)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	13 (6,8)
3b – Tip	

Navedeno u oboje	169 (88,0)
Samo u CT.gov	8 (4,2)
Samo u članku	8 (4,2)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	7 (3,6)

3c – Specifikacije

Navedeno u oboje	57 (29,7)
Samo u CT.gov	8 (4,2)
Samo u članku	93 (48,4)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	34 (17,7)

4 – Što (postupci)

4a –Mjesto ulaska uređaja/intervencije

Navedeno u oboje	23 (12,0)
Samo u CT.gov	22 (11,5)
Samo u članku	44 (22,9)
Nije primjenjivo	3 (1,6)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	100 (52,1)

4b – Priprema

Navedeno u oboje	3 (1,6)
Navedeno samo u CT.gov	3 (1,6)
Samo u članku	129 (67,2)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	57 (29,7)

4c – Koraci/slijed postupaka u intervenciji

Navedeno u oboje	13 (6,8)
Samo u CT.gov	9 (4,7)
Samo u članku	106 (55,2)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	64 (33,3)

5 – Izvršitelj intervencije

5a – Izvršitelj: pozadina

Navedeno u oboje	2 (1,0)
------------------	---------

Samo u CT.gov	11 (5,7)
Samo u članku	63 (32,8)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	116 (60,4)

5b – Izvršitelj: dodatna edukacija i kompetencije

Navedeno u oboje	1 (0,5)
Samo u CT.gov	3 (1,6)
Samo u članku	26 (13,5)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	162 (84,4)

6 – Kako: način dostave intervencije

Navedeno u oboje	192 (100,0)
------------------	-------------

7 – Gdje

Navedeno u oboje	150 (78,1)
Samo u CT.gov	38 (19,8)
Samo u članku	4 (2,1)

8 – Kada i koliko (ukupno trajanje)

Nije navedeno ni u članku ni u registru	192 (100,0)
---	-------------

9 – Prilagođavanje

Samo u CT.gov	1 (0,5)
Samo u članku	6 (3,1)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	185 (96,4)

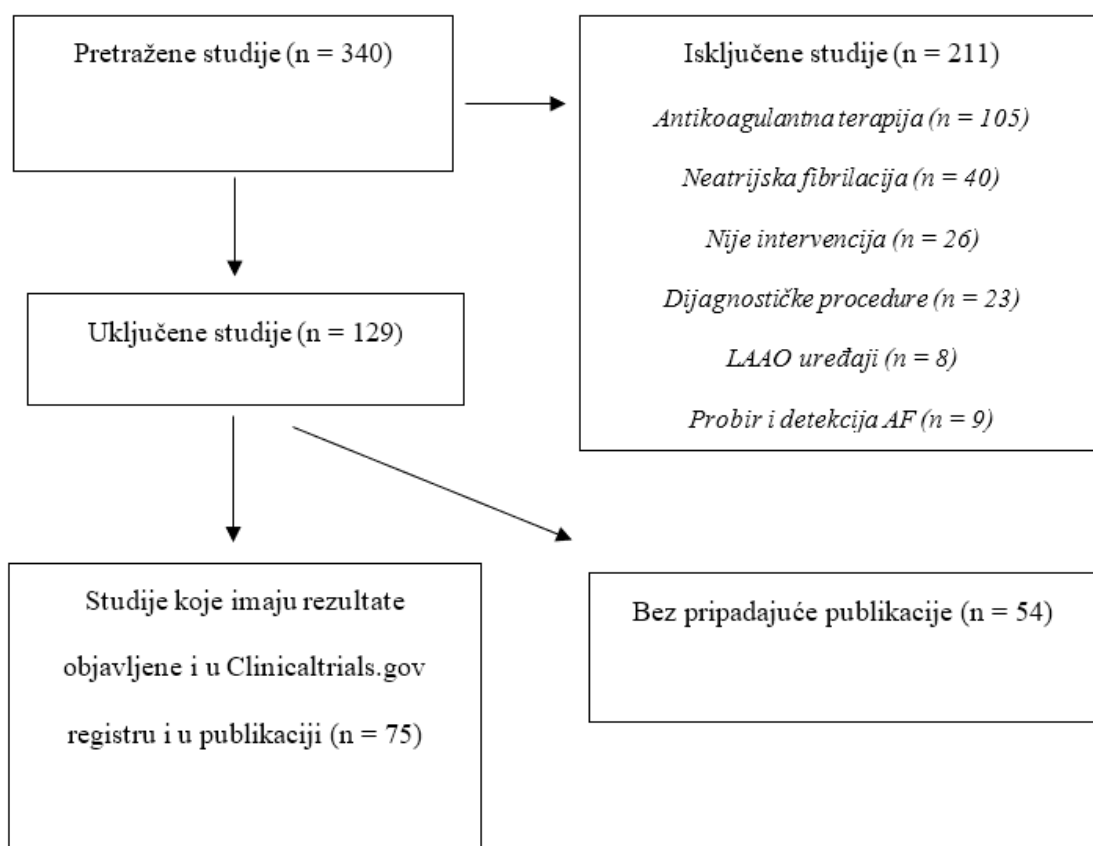
11 – Koliko dobro (planirano): pridržavanje planirane intervencije

Samo u CT.gov	1 (0,5)
U oboje	114 (59,4)
Nije navedeno ni u članku ni u registru	77 (40,1)

4.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Pretragom *ClinicalTrials.gov* registra smo dobili 340 rezultata (**Slika 2**). Nakon probira tih rezultata (naziva i opisa studija), njih 210 je isključeno. Pretraga pripadajućih publikacija je

rezultirala sa 75 publikacija u časopisu i 75 stavki iz *ClinicalTrials.gov* baze i pripadajućih časopisa, te ih je na kraju 75 uključeno u analizu (39,2 %).



Slika 2 Dijagram tijeka za izbor odgovarajućih studija o atrijskoj fibrilaciji

4.2.1. Opća obilježja

Većina analiziranih stavki u **Tablici 8** je izvještavala o studijama u kojima se koriste medicinski uređaji ($N = 37$), potom lijekovi ($N = 29$) i postupci ($N = 9$). Studije su uglavnom bile paralelne po dizajnu ($N = 54$), te studije pojedinačnih grupa (engl. *single group trials*) ($N = 19$).

Od ukupnog broja promatranih studija, njih 54 (72 %) su bila randomizirana kontrolirana ispitivanja. Većinom se radilo o otvorenim studijama ($N = 44$), a 13 studija je imalo četverostruko zaslijepljivanje (slijepa na razini sudionika, pružatelja zdravstvene njege-najčešće liječnika, istraživača i procjenitelja ishoda).

Ukupno je 60 studija registrirano u *ClinicalTrials.gov* registru nakon 27. rujna 2007.

Medijan broja uključenih ispitanika je bio 130 (95 % CI 103,08 – 194,14). Faza ispitivanja nije prijavljena za većinu studija u registru ($N = 36,48$ %). Pronašli smo 20 studija u fazi 3 (27 %) i 12 studija koje su bile u fazi 4 (16 %). Većina studija je ili sasvim ili barem parcijalno sponzorirana od strane industrije ($N = 52$, 69,3 %). Medijan čimbenik odjeka (engl.

impact factor, IF) znanstvenog časopisa u kojem je istraživanja objavljeno je bio 8 (95 % CI 5,6 – 9,1).

Ukupno je 27 (36 %) pripadajućih publikacija objavljeno nakon prvog datuma prve objave rezultata u *ClinicalTrials.gov*-u. Za 48 članaka smo pronašli da su publicirani prije prve objave rezultata u *ClinicalTrials.gov*. Za većinu studija ($N = 48$) rezultati su objavljeni u pripadajućoj publikaciji prije nego u registru *ClinicalTrials.gov*. Medijan vremena od datuma objave rezultata u *ClinicalTrials.gov* do datuma publikacije u znanstvenom časopisu je bio –4 mjeseca.

Svih 75 studija u *ClinicalTrials.gov* registru je imalo navedene ozbiljne neželjene događaje (engl. *serious adverse events*, SAE) i druge neželjene događaje (engl. *other adverse events*, OAE); kod 22 studije su navedeni podatci o ukupnoj smrtnosti. Što se tiče pripadajućih publikacija, kod njih 48 su navedeni ozbiljni neželjeni događaji (64,9 %), a kod 47 publikacija nisu navedeni drugi neželjeni događaji (OAE) (62,7 %). U 12 pripadajućih publikacija (16 %) prijavljen je jedino ukupni broj neželjenih događaja, bez jasnog izvješća o njihovoj težini odnosno stupnju ozbiljnosti.

Ukupni broj neželjenih događaja kao i ukupan broj sudionika koji su iskusili iste se razlikovao između registra i publikacije. Od 18 publikacija, 4 je navelo veći, a 8 manji broj neželjenih događaja nego li u registru.

Tablica 8 Obilježja registriranih, završenih i zaključenih studija o liječenju atrijske fibrilacije sa registriranim rezultatima u *Clinicaltrials.gov* i pripadajućim publikacijama ($N = 75$)

Obilježja	Broj (%)
Ustroj studije:	
Pojedinačna grupa	19 (25,33)
Paralelna	54 (72,00)
Presječna	1 (1,33)
Sekvencijska	1 (1,33)
Veličina uzroka pri registraciju(C, 95 % CI)	130 (103,8 – 194,14)
Randomizacija:	
Ne-randomizirana	21 (28,00)
Randomizirana	54 (72,00)
Maskiranje:	

Bez	44 (58,67)
Pojedinačno*	8 (10,67)
Dvostruko	6 (8,00)
Četverostruko	13 (17,33)
Faza istraživanja:	
Nije prijavljeno / nije primjenjivo:	36 (48,00)
Faza 4	12 (16,00)
Faza 3	20 (26,67)
Faza 2	8 (10,67)
Faza 1&2	1 (1,33)
Sponzor:	
Industrija	52 (69,33)
Nacionalni Instituti za zdravstva	4 (5,33)
Akademski	19 (25,33)
Tip intervencije:	
Uređaj	37 (49,33)
Postupci	9 (12,00)
Uređaj	29 (38,67)
Dostupnost studijskih dokumenta:	
Nije priloženo	48 (64,00)
Protokol i statistički plan u prilogu	27 (36,00)

*Jedna pojedinačno-maskirana studija maskirana na razini ishod procjenjivatelj

4.2.2. Prikaz ozbiljnih neželjenih događaja (engl. *serious adverse events*, SAE)

Ozbiljni neželjeni događaji su prikazani u svim registriranim člancima, a u samo 48 pripadajućih publikacija (p-vrijednost 0,002). Broj prijavljenih SAE u *ClinicalTrials.gov* je bio veći nego u pripadajućim časopisima (p-vrijednost 0,047). U 36 pripadajućih publikacija, broj SAE se razlikovao od onih u *ClinicalTrials.gov* registru. Od tih 36 publikacija, 28 je imalo manji broj prijavljenih SAE nego u registru. Broj pacijenata sa barem jednom SAE se razlikovao u 32 pripadajuće publikacije od broja pacijenata u *ClinicalTrials.gov*; većina publikacija je imala prijavljen manji broj sudionika sa SAE u usporedbi s registrom.

U 8 ispitivanja jasno je navedeno da nije bilo SAE i nisu uopće prijavljene u 26 pripadajućih publikacija. U 38 pripadajućih publikacija je utvrđen različit opis SAE u usporedbi sa registrom.

4.2.3. Prikaz drugih neželjenih događaja (engl. *other adverse events*, OAE)

OAE su prikazane u svima registriranim studijama i u 27 (34,7 %) pripadajućih publikacija ($P = 0,021$). Od ukupno 27 pripadajućih publikacija u kojima su OAE prikazane, kod njih 21 su postojale razlike u opisu. Broj pacijenata s barem jednom OAE razlikovao se u 42 studije. Od tih 42 publikacije, kod 29 je prikazan ili manji broj pacijenata s OAE nego što je navedeno u registru ili nije navedena informaciju o broju pacijenata ($P = 0,001$).

4.2.4. Prikaz smrtnih ishoda

Od 75 studija, 25 (33,3 %) imalo je primarni datum završetka nakon siječnja 2017. Ukupna smrtnost (engl. *all-cause mortality*, ACM) navedena je za sve te studije u *ClinicalTrials.gov* registru, kao i za 17 publikacija. Smrt je ukupno prijavljena kao ozbiljan neželjeni događaj u 9 registriranih studija, prijavljena kao nula u 53 registrirane studije, te u 23 pripadajuće publikacije ($P = 0,012$). Od tih 23 publikacija u kojima je prikazano nula smrtnih ishoda, dvije su pak imale prikazane smrtno ishode u odgovarajućoj studiju iz *ClinicalTrials.gov* registra. Postojala je i razlika između broja smrtnih ishoda u 14 pripadajućih publikacija; manje u 8 i više u 6 publikacija.

4.2.5. Usporedba farmakoloških i nefarmakoloških intervencija

Ukupno je bilo 46 nefarmakoloških i 29 farmakoloških studija, od kojih je 40 nefarmakoloških i 23 farmakološke imalo prijavljene i ozbiljne i druge neželjene događaje u pripadajućim publikacijama. Nisu nađene razlike u čimbeniku odjeka znanstvenog časopisa, vremenu koje je prošlo između publikacije i objave rezultata, niti u izvještavanju o mortalitetu.

Farmakološke intervencije su imale veći uzorak (199 vs 105, $P = 0,031$). Za studije o nefarmakološkim intervencijama, nađen je veći broj nepodudaranja u broju ozbiljnih neželjenih događaja i broju pacijenata sa ozbiljnih neželjenih događajima u usporedbi registra i publiciranih članka ($P = 0,001$ i $P < 0,001$). Podatci o ozbiljnim ili drugim neželjenim događajima su češće izostavljeni u publikacijama ($P = 0,032$ i $P = 0,008$).

4.2.6. Usporedba studija s i bez industrijskog sponzorstva

Većina studija je u potpunosti ili barem djelomično sponzorirana od strane industrije ($N = 52$, 69,3 %), dok su 23 studije sponzorirane od strane različitih akademskih organizacija, od instituta „National Institut of Health (NIH)“ ili istraživačkih organizacija. 44 industrijski

sponzorirane studije i 19 ne-sponzoriranih studija su prikazale ozbiljne i druge neželjene događaje odvojeno u pripadajućim publikacijama (ostalih 12 je prikazalo samo ukupne neželjene događaja u publikacijama).

Industrijsko sponzorstvo nije imalo utjecaja na veličinu uzorka (engl. *enrolment size*), čimbenik odjeka časopisa, na razlike u drugim neželjenim događajima, na broj pacijenata s istima, mortalitet ili izostavljanje drugih neželjenih događaja u publikacijama. Međutim, industrijski sponzorirana istraživanja su češće imala razlike u broju ozbiljnih neželjenih događaja i u broju pacijenata kad se uspoređuju registracija i pripadajuća publikacija ($P = 0,025$ i $P = 0,005$), ali su ozbiljni neželjeni događaji rjeđe izostavljeni u publikacijama ($P = 0,030$).

5. RASPRAVA

Naše istraživanje je pokazalo da su registracija i izvještavanje invazivnih kardioloških studija necjeloviti, te da potpuni i detaljni opis intervencija često izostaje. Informacije u publiciranim člancima često su se razlikovale od onih u registru, te su uključivale veći broj stavki koje opisuju intervenciju u studiji od broja koji je inicijalno naveden u registraciji. Navedeno otežava interpretaciju rezultata studija i direktno uvođenje novih intervencija i postupaka u kliničku praksu.

Izvještavanje o neželjenim ishodima u kliničkim ispitivanjima liječenja fibrilacije atriya često je necjelovito, pri čemu se izostavljaju ključne informacije, uključujući podatke o ozbiljnim neželjenim događajima i smrtnim ishodima. Također smo pronašli i razlike u opisu i u broju navedenih neželjenih događaja između registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije.

5.1. Cjelovitost opisa intervencije istraživanja u invazivnoj kardiologiji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Naše istraživanje je pokazalo da su registracija i izvještavanje o invazivnim kardiološkim studijama često nepotpuni, te da adekvatan i detaljan opis intervencija često izostaje. Informacije u publikacijama često su se razlikovale od onih u registrima, a broj stavki koje opisuju intervenciju u publikaciji bio je često veći nego što je inicijalno planirano i navedeno u registraciji. Studije čiji rezultati koji nisu dosljedni kroz sve izvore informacija, nisu ni vjerodostojne, niti su dobar temelj za uvođenje novih intervencija i postupaka u kliničku praksu (59).

Kako bi se poboljšao opis intervencija, poželjno bi bilo pratiti strukturirani obrazac, odnosno vodič poput TIDieR-a, koji je izvorno osmišljen kao produžetak CONSORT smjernica za izvještavanje. Dok CONSORT smjernice sadrže samo jednu od 25 stavki posvećenu opisu intervencija (35), TIDieR lista za provjeru omogućuje precizno i strukturirano izvještavanje o kompleksnijim intervencijama, pružajući jasan i detaljan opis istraživanja, neovisno o dizajnu studije (30). TIDieR se može koristiti i za procjenu kvalitete izvještavanja u kliničkim studijama, te predstavlja vrijednu podršku recenzentima tijekom procesa stručnog recenziranja (engl. *peer review process*), olakšavajući evaluaciju metodološke dosljednosti i transparentnosti prikazanih podataka (60). Praćenje TIDieR stavki omogućuje standardizirano dokumentiranje svih ključnih koraka istraživanja te umanjuje mogućnost da se preskoče navesti pojedini koraci, što je od izuzetne važnosti za procjenu valjanosti i pouzdanosti studije.

Iako TIDieR vodič predstavlja vrijedan alat koji osigurava dosljedno navođenje svih ključnih elemenata intervencijskih postupaka, njegovo provođenje u praksi i dalje je ograničeno

i predstavlja značajan izazov. Unatoč tome što su mnogi znanstveni časopisi i istraživači prepoznali važnost njegove primjene, sustavno korištenje TIDieR-a još uvijek nije postalo uobičajeni standard. Na ovu problematiku ukazali su i Ryan i suradnici u svom pozivu na djelovanje (engl. *call to action*), u kojem apeliraju na urednike znanstvenih časopisa da revidiraju upute za autore na način da primjena TIDieR smjernica postane obvezna prilikom izvještavanje o intervencijskim studijama (61).

Implementacija TIDieR vodiča također omogućava lakšu ponovnu primjenu metoda i rezultata studija, što dodatno doprinosi transparentnosti i odgovornosti u istraživačkom procesu. Jasno dokumentiranje svih detalja vezanih uz intervencijske studije ne samo da olakšava repliciranje istraživanja, već također igra ključnu ulogu u promicanju dobre kliničke prakse i odgovornog provođenja znanstvenih studija. U konačnici, sustavno korištenje TIDieR smjernica može značajno unaprijediti kvalitetu kliničkih istraživanja i doprinijeti njihovoj većoj pouzdanosti i učinkovitosti u uvođenju novih terapijskih pristupa.

TIDieR smjernice nisu ograničene na specifično medicinsko područje; korištene su za procjenu intervencija u različitim područjima, uključujući rehabilitacijsku medicinu (62,63), kirurgiju (64), edukativne (65) i javnozdravstvene intervencije (66), te kao alat za procjenu intervencija u sistemskim pregledima (67,68). Međutim, u našoj analizi smo pronašli samo jednu studiju koja je procjenjivala pridržavanje TIDieR smjernica u kardiološkim znanstvenim časopisima, uz naglasak da su analizirani časopisi visokog čimbenika odjeka (33). Ta studija je pokazala bolje pridržavanje TIDieR smjernica (medijan 8,6 stavki) u usporedbi s istim u našoj studiji (medijan 6, 5 od 12 stavki u objavljenim člancima). Uočene razlike moguće je djelomično objasniti selektivnom pretragom časopisa više kvalitete, u kojima je vjerojatnost prihvatanja i primjene smjernica za izvještavanje značajno veća (69). Također, u analiziranom uzorku te studije, postojala je veća zastupljenost farmakoloških intervencija, koje su i inače bolje izvještavane (70). Bolje izvještavanje farmakoloških intervencija može se pripisati većoj standardizaciji postupaka i mjerenja rezultata, što olakšava precizno dokumentiranje i transparentno prikazivanje podataka. Isto je djelomično i očekivano, s obzirom da je izvještavanje o nefarmakološkim intervencijama znatno složeniji proces (71). Naime, nefarmakološke intervencije često uključuju širok spektar varijabli i metoda, što može biti teže standardizirati i u potpunosti dokumentirati u konvencionalnim izvještajima, što rezultira lošijom kvalitetom izvještavanja takvih studija u odnosu na farmakološke intervencije (71). Jedna od potencijalnih prepreka za detaljnije izvještavanje o intervencijama može biti ograničenje broja riječi u člancima znanstvenih časopisa. Mnogi časopisi postavljaju stroga ograničenja u pogledu opsega teksta, što otežava uključivanje svih relevantnih informacija o

složenim nefarmakološkim intervencijama. Spomenuta ograničenja mogu rezultirati izostavljanjem ključnih detalja, što dovodi do neadekvatnog prikaza svih relevantnih aspekata istraživanja, uključujući metodološke specifičnosti, protokole, intervencije i druge važne varijable. Stoga izvještaji o nefarmakološkim intervencijama često nisu dovoljno precizni ni detaljni, što umanjuje njihovu transparentnost i mogućnost repliciranja intervencije od strane drugih istraživača. Posljedično, kvaliteta izvještavanja o nefarmakološkim intervencijama stagnira, a jedan od glavnih uzroka jest nedovoljna primjena TIDieR smjernica (72).

Sukladne rezultate su pokazale i druge studije, poput randomiziranog kontroliranog istraživanja nefarmakoloških intervencija u fizikalnoj terapiji kod moždanog udara, gdje su također korištene TIDieR smjernice (16, 17).

Nadalje, loše pridržavanje TIDieR smjernica je pokazala i analiza o izvještavanju kirurških intervencija (73), primjerice, studija Beaversa i suradnika, koja je procjenjivala potpunost izvještavanja o intervencijama u randomiziranim kontroliranim istraživanjima kardiokirurških zahvata uz korištenje TIDieR vodiča, je pokazala da od 170 analiziranih studija objavljenih u najboljim kardiokirurškim časopisima, srednji broj izvještavanih stavki prema TIDieR-u iznosio 7,4 ($SD = 1,2$) od 12 (74).

Sustavni pregled nefarmakoloških intervencija u Crohnovoj bolesti je pokazao da niti jedna od studija nije pokrila sve stavke iz TIDieR liste (64). Jedan od primjera je studija o intervencijama za analnu fistulu kod Crohnove bolesti, gdje je izvještavanje bilo nepotpuno uglavnom u stavkama koje se odnose na to tko je pružio intervenciju, gdje je provedena i kako je bila prilagođena. Zaključak studije je da je izvještavanje o tehničkim aspektima intervencija za analnu fistulu kod Crohnove bolesti manjkavo, sa preporukom da bi kirurzi trebali težiti poboljšanju izvještavanja kako bi omogućili točnu reprodukciju tehnika, kako u kliničkoj praksi, tako i u kliničkim ispitivanjima (68).

Kao i kod prethodno navedenih studija, slične rezultate pokazuje studija nekirurških periodontalnih tehnika liječenja koja je utvrdila loše praćanje TIDieR smjernica uz nepodudaranosti između registriranih i publiciranih članaka (75).

U našem istraživanju, TIDieR stavke koje su najčešće prijavljene su bile stavka 1 (Kratki naziv, engl. *Brief name*), 2 (Zašto, engl. *Why*) i 7 (Gdje, engl. *Where*), i to i u registru i u pripadajućim publikacijama.

TIDieR stavka 4 (Postupci, engl. *Procedures*), koja nije navedena u više od dvije trećine studija, predstavlja osnovni korak u invazivnoj kardiologiji. Primjerice, transkateterska zamjena aortnog zalistka (TAVI) se obično radi transfemoralno (koristeći transfemoralni pristup), dok se rjeđe, za pojedine pacijente, mogu koristiti alternativni pristupi (kao transaortni

ili transapikalni pristup) (28). S obzirom da je izbor pristupnog mjesta za TAVI neovisan prognostički faktor, transparentno izvještavanje o ulaznom mjestu je od ključnog značenja.

Prethodno iskustvo i edukacija izvršitelja intervencije su također manjkavo i neadekvatno izvještavani (stavka 5). Naime, da bi bili učinkoviti i kompetentni, invazivni kardiolozi bi trebali izvoditi određeni broj intervencija godišnje; operateri koji imaju veći volumen određenih postupaka, imaju i nižu stopu bolničke smrtnosti (76). Stoga je adekvatno navođenje informacija o iskustvu i prethodnoj obuci izvršitelja jednako bitan podatak prilikom opisa intervencije (77).

TIDieR stavka 8 (Kada i u kojoj mjeri, engl. *when and how much*) nije prikazana u većini studija, kako u registru tako i u publikacijama. Kratko trajanje intervencija u invazivnoj kardiologiji se povezuje sa većom stopom uspjeha intervencije i manje periproceduralnih komplikacija (78,79), zbog čega navođenje te stavke može uvelike utjecati na odluke kliničara prilikom izbora vrste zahvata/intervencije

Stavke 9 (Prilagodba, engl. *Tailoring*), 10 (Modifikacije, engl. *Modifications*), 11 (Planirana adherencija proceduri intervencije, engl. *Planned adherence to the intervention procedure*) i 12 (Stvarna adherencija protokolu intervencije, engl. *Actual adherence to the intervention procedure*) prikazane su u našoj studiju većinom kao „noncompliant“ što bi značilo da nisu prikazane ili pak nisu jasno opisane u studiji. Navedeno bi moglo utjecati na procjenjivanje stupnja necjelovitosti, kako u registru, tako i u publikacijama. Međutim, smatramo da su ove stavke od ključne važnosti za invazivnu kardiologiju, u kojoj su procedure često modificirane ili prilagođene pacijentu na individualnoj bazi, ovisno o drugim rizičnim faktorima i kliničkoj slici. Izostavljanje navođenja koraka u pripremi procedure, odnosno koraka prije samog zahvata, onemogućava prilagodbu postupka individualnom pacijentu, što nadalje otežava primjenu rezultata studije u kliničkoj praksi. Stavka 9 (*Tailoring*) nije bila prikazana u većini analiziranih studija, niti u registru niti u odgovarajućoj publikaciji, unatoč tome što modifikacija i prilagodba intervencije u svakodnevnoj kliničkoj praksi, primjerice pri izboru tipa i dimenzija umjetnog srčanog zaliska (80) ili veličine koronarnog stenta, direktno utječe na stopu uspjeha kao i na broj eventualnih neželjenih događaja (81).

Za većinu studija (i registriranih i publiciranih) nisu navedene modifikacije tijekom provođenja studije (stavka 10). Navođenje modifikacija i izmjena inicijalnog plana u nefarmakološkom istraživanju je nužno kako bi se osigurala sigurna i efikasna inovacija, što je posebno bitno kada se uzme u obzir da novi postupci i uređaji prolaze kroz serije promjena s ciljem unaprjeđenja i poboljšanja u sklopu razvojne faze prije nego uđu u samo kliničku praksu (82). U tome pomažu i registri kliničkih studija koji osiguravaju dodatne i stalno ažurirane informacije iz studija.

Unatoč pažljivom planiranju promjene u intervencijama su ponekad nužne. Velike krize koji zahvaćaju i javno zdravstvo, kao što COVID-19 pandemija ili pak rat u Ukrajini dovele su do promjena u načinu izvođenja intervencija (engl. *delivery of interventions*) (83,84), uključujući kućne posjete, podjelu eksperimentalnih lijekova u domove ispitanika ili provodeći istraživanja pomoću raznim metoda udaljenog nadziranja (engl. *remote monitoring initiatives*) (85). Naša inicijalna pretraga je provedena prije gore spomenutih kriza, što bi, barem u nekoj mjeri, moglo objasniti, loše prikazivanje modifikacija i promjena u sklopu izvještavanja proučavanih studija.

Stavke 11 i 12, Pridržavanje (adherencija intervencija, bilo planirano ili stvarno, engl. *planned or actual*), nisu prikazane za većinu studija. Pridržavanje se češće koristi u farmakološkim istraživanjima, gdje su razvijene i različite metode za mjerenje i procjenu istog (86). Za razliku od toga, mjerenje adherencije u nefarmakološkim istraživanjima je znatno kompleksnije (87). Adherencija u nefarmakološkim studijama, primjerice iz područja kirurgije ili invazivne kardiologije, vrednovana je jedino kroz operativne liste i proceduralne liste provjere (88,89). Upotreba proceduralnih lista za pridržavanje i izvještavanje o adherenciji intervencije bi mogla smanjiti mogućnost komplikacija (90), a time bi se olakšala i učinkovitija primjena novih intervencija u različitim kliničkim scenarijima.

Više od 80 % studija uključenih u naše istraživanje bilo je financirano od strane industrije. Sukladno tome, klinička ispitivanja u invazivnoj kardiologiji imaju značajnu industrijsku podršku (91). Istraživanja koja financira industrija imaju veću vjerojatnost da će biti objavljena (92) te da će izvještavati o povoljnim rezultatima (93). Loše pridržavanje TIDieR smjernica u industrijski financiranim istraživanjima može se djelomično objasniti politikom patentiranja, osobito u registru *ClinicalTrials.gov*. Registri kliničkih istraživanja ključan su regulatorni element, a rezultati istraživanja pokazuju da su podatci često zadržani ili nisu kompletno prikazani. To je posebno važno jer, unatoč tome što se kliničari najčešće oslanjaju na podatke objavljene u znanstvenim časopisima, registri često predstavljaju jedini dostupni izvor informacija za istraživanja koja nisu publicirana (75).

U našoj studiji, nađeno je da je veći broj čestica bio naveden u pripadajućim člancima nego u registru *ClinicalTrials.gov*. Ovaj nalaz je u skladu s rezultatima drugih istraživanja, uključujući prethodno spomenute periodontološke intervencijske studije (75). Ovi rezultati ukazuju na to da je izvještavanje o intervencijama ipak unaprijeđeno u znanstvenim publikacijama u usporedbi s informacijama koje su dostupne u javnim registrima, kao što je *ClinicalTrials.gov*. Međutim, unatoč ovoj pozitivnoj tendenciji, još uvijek postoji značajan prostor za poboljšanje cjelovitosti i transparentnosti izvještavanja o intervencijama, kako u

publikacijama, tako i u registrima. Naime, i dalje su prisutne manjkavosti, te često nedostaju bitni podaci, koji mogu otežati repliciranje studija ili njihovu primjenu u praktičnom kontekstu.

Dodatno, važno je napomenuti da rezultati znanstvenih istraživanja iz objavljenih radova nisu uvijek odmah dostupni javnosti. Proces objavljivanja može biti prolongiran ili odgođen, ponekad iz strateških razloga, kao što su nastojanja da se zaštite prava istraživača, uključujući mogućnost patentiranja novih otkrića ili tehnologija. Ovakve odgode objave istraživanja mogu predstavljati prepreku bržem širenju novih saznanja i njihovoj primjeni u klinici ili industriji. Iako je zaštita intelektualnog vlasništva legitimna, odgoda objavljivanja može usporiti napredak u istraživanjima i primjeni dokaza, te je stoga važno uravnotežiti komercijalne interese s potrebom za što bržim dijeljenjem znanstvenih saznanja, posebno u području javnog zdravstva. Zaključno, iako je zabilježen napredak u kvaliteti izvještavanja o intervencijama, ona i dalje nije na zadovoljavajućoj razini, što predstavlja prepreku za implementaciju novih intervencija i postupaka u kliničku praksu. Stoga je važno usmjeriti napore na poticanje obveznog praćenja i pridržavanja relevantnih smjernica u znanstvenim časopisima, kao i na unapređenje transparentnosti te potpune dostupnosti podataka. To uključuje bolju usklađenost informacija između kliničkih registara i objavljenih studija, kao i ubrzanje procesa objavljivanja istraživačkih rezultata, čime se omogućuje brža primjena novih znanstvenih saznanja u kliničkoj praksi.

Ključne regulatorne agencije, uključujući američku Agenciju za hranu i lijekove (FDA – Food and Drug Administration) i Europsku agenciju za lijekove (EMA – European Medicines Agency), poduzele su značajne napore kako bi osigurale transparentno i pravovremeno izvještavanje o rezultatima kliničkih studija. Ove su agencije uvele regulative koje zahtijevaju da rezultati budu javno dostupni unutar prve godine od završetka kliničkog ispitivanja (9). Takve inicijative imaju za cilj povećati transparentnost i vjerodostojnost znanstvenih podataka, smanjiti rizik od objavljivanja djelomičnih i pristranih rezultata, te osigurati da podaci o učinkovitosti i sigurnosti novih lijekova i terapija postanu javno dostupni, kako drugim istraživačima, zdravstvenim radnicima tako i pacijentima.

U tom kontekstu, implementacija TIDieR smjernica (Template for Intervention Description and Replication) može predstavljati važan korak prema standardizaciji izvještavanja o kliničkim istraživanjima. Kao što je ranije u tekstu detaljnije objašnjeno, smjernice TIDieR pružaju okvir za jasnu i konzistentnu dokumentaciju svih aspekata kliničkih intervencija, uključujući metodologiju, protokole, uvjete i postupke, te bi stoga bilo poželjno da su obvezni element prilikom prijave kliničkih istraživanja. Time bi se unaprijedilo dosljedno i sveobuhvatno izvještavanje o rezultatima, čime bi se osigurala veća kvaliteta i integritet

podataka, te poboljšala transparentnost istraživanja. Smjernice TIDieR mogle bi biti ključni alat u daljnjem unaprijeđenju regulative kliničkih studija, osiguravajući ne samo bolju kvalitetu izvještavanja, nego i veću odgovornost istraživača i institucija koje provode klinička istraživanja.

5.1.1. Prednosti i ograničenja studije

Ovo je, po našim saznanjima, prava studija koja ispituje cjelovitost izvješćivanja intervencija u invazivnoj kardiologiji. Koristili smo snažnu i provjerenu TIDieR listu za procjenu cjelovitosti (25). Prednost naše studije odražava se u neovisnoj procjeni i ekstrakciji registriranih studija i njihovih pripadajućih publikacija. Ograničenje našeg istraživanja bi mogla biti to što nismo identificirali sve relevantne studije. Strategija naše pretrage se temeljila na pojmu „*invasive cardiology*“, zbog čega je moguće da su iz pretraživanja izostavljene registrirane studije koje u naslovu ili u tekstu registracije nisu sadržavale te ključne riječi. Ipak, primijenjenom strategijom obuhvaćen je širok spektar različitih invazivnih kardioloških ispitivanja (npr. koronarna bolest, elektrostimulacija i elektrofiziološke studije). Pretražili smo jedan registar kliničkih ispitivanja i uključili jedino dovršene studije sa rezultatima, čime smo znatno suzili veličinu uzorka. Koristili smo se podacima iz *ClinicalTrials.gov*, koji je najveća javna baza kliničkih ispitivanja sa više od 460 tisuća registriranih istraživanja (10). Važno je naglasiti da unatoč tome što bi u registru *ClinicalTrials.gov* trebale biti navedene sve potrebne informacije vezane za studiju, registar se ne može koristiti kao zamjena za protokol. Nadalje, u protokolima studija je potencijalno dostupno više informacija koje stoga nisu analizirane u našem istraživanju.

Konačno, iako smo koristili osjetljivu strategiju pretraživanja i koristili nekoliko izvora kako bi pronašli publicirane članke, i dalje postoji mogućnost da nisu obuhvaćene sve postojeće i relevantne publikacije.

5.2. Cjelovitost izvještavanja neželjenih događaja u kliničkim istraživanjima o atrijskoj fibrilaciji registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Uz izvještavanja o učinkovitosti intervencije, jednako je važno transparentno izvještavanje o potencijalnim štetnim učincima iste. Adekvatna procjena sigurnosnog profila određene terapije ili intervencijskog postupka nije moguća bez detaljnog navođenja negativnih ishoda, uključujući nuspojave i neželjene događaje. Isto omogućuje zdravstvenim djelatnicima donošenje informiranih kliničkih odluka, te pridonosi usmjeravanju budućih istraživanja u svrhu poboljšanja sigurnosti i učinkovitosti terapijskih pristupa. Osim toga, s etičkog aspekta

istraživanja, navođenje svih štetnih učinaka nužno je kako bi se osiguralo da su sudionici studija, kao i šira javnost, u potpunosti informirani o mogućim rizicima povezanim s određenom intervencijom. Transparentno izvještavanje o štetnim učincima je važan korak u stvaranju povjerenja u znanstvenu radove, regulatorna tijela i zdravstveni sustav u cjelini.

Naše presječno istraživanje o izvještavanju o mortalitetu i neželjenim događajima u randomiziranim kliničkim ispitivanjima vezanim uz liječenje atrijske fibrilacije ukazalo je na necjelovito i nedosljedno izvještavanje o neželjenim događajima, te na razlike između rezultata objavljenih u registru i onih u pripadajućim znanstvenim publikacijama. Unatoč postojećim smjernicama koje izričito zahtijevaju navođenje štetnih učinaka, brojni radovi iste često izostavljaju (94). Štoviše, čak i uz proširenje postojećih smjernica kroz dodatak „CONSORT Harms”, izvještavanje o nuspojavama je i dalje nedostatno. Pokazalo se da unatoč preporukama, dosljednost u izvještavanju neželjenih događaja ostaje niska, što upućuje na to da se u praksi smjernice nedovoljno prate i primjenjuju (21). Nedostatno izvještavanje o neželjenim događajima zabilježeno je u različitim medicinskim područjima, uključujući psihijatriju i alergologiju, gdje je to učestala pojava. Selektivno navođenje štetnih učinaka, osim što predstavlja etički problem, ima ozbiljne implikacije na više razina, od ugrožavanja sigurnosti pacijenata do narušavanja vjerodostojnosti rezultata znanstvenih studija i otežavanja procjene učinkovitosti terapijskih postupaka. Nedosljednosti u izvještavanju onemogućuju dobru procjenu sigurnosnog profila pojedine intervencije kod liječenja atrijske fibrilacije, te samim time otežavaju usporedbu koristi i rizika pojedinog postupka što je liječnicima i ostalima koje sudjeluju u donošenju medicinskih odluka od izrazite važnosti prilikom odabira terapijskog pristupa.

U jednom od najvećih registara znanstvenih istraživanja, *ClinicalTrials.gov*, u trenutku pretraživanja bilo je registrirano 54395 kardioloških studija (pretraživanjem pojma „cardiovascular diseases“). Određena područja unutar kardiologije, poput liječenja atrijske fibrilacije, posebno su aktualna i privlačna istraživačkoj zajednici, čemu u prilogu govori i podatak o 3101 kliničkoj studiji registriranom u gore spomenutoj bazi podataka. S obzirom na navedeno kao i na kliničku i javnozdravstvenu važnost atrijske fibrilacije, usmjerili smo istraživanje upravo na to područje. Liječenje fibrilacije atrijske je izazovno iz više razloga. Prvo, trenutačno je dostupan veliki broj različitih i novih modaliteta liječenja atrijske fibrilacije. Drugo, proces donošenja kliničkih odluka u odabiru optimalne terapije često nije utemeljen na čvrstim znanstvenim dokazima. Konačno, osobito zabrinjava selektivno i parcijalno izvještavanje o štetnim ishodima u studijama koje se bave atrijskom fibrilacijom, što može negativno utjecati na kvalitetu izvještavanja i najvažnije na sigurnost pacijenata. Poboljšano

izvještavanje o nuspojavama pružilo bi kliničarima vrijedne informacije koje bi im olakšale donošenje odluka pri odabiru odgovarajuće intervencije. Takav pristup unaprijedio bi ne samo pojedinačne studije, već i sustavne preglede i meta-analize, u kojima objedinjeni podatci omogućuju veću statističku snagu i pouzdanost zaključaka.

S obzirom na značajan utjecaj publikacija, osobito u časopisima visokog faktora odjeka, na medicinsku praksu, izvještavanje podataka o sigurnosti intervencija mora biti potpuno i transparentno. Međutim, u praksi to često nije tako, što potvrđuje i naša studija. Unatoč činjenici da su većina studija u našem uzorku bile faze III ili IV kliničkih ispitivanja i da su objavljene u renomiranim znanstvenim časopisima, izvještaji o sigurnosnim aspektima intervencija često nisu bili cjeloviti ni dosljedni. Isto dodatno naglašava važnost problema, s obzirom na to da čak i takvi znanstveni časopisi, koji inače postavljaju stroge kriterije za kvalitetu objavljenih radova, nisu uspjeli osigurati cjelovitost i preciznost u izvještavanju o neželjenim događajima. Nedostatak potpune dokumentacije o sigurnosti intervencija može imati ozbiljne posljedice, budući da neadekvatno izvještavanje o mogućim štetnim učincima dovodi do nedovoljne informiranosti, što u konačnici ugrožava sigurnost pacijenata.

Unatoč tome što su tretmani liječenja atrijske fibrilacije niskorizični postupci, stvarna incidencija neželjenih događaja varira, osobito kod nefarmakoloških intervencija. Prethodne studije su pokušale objasniti niske stope prijavljenih komplikacija retrospektivnim izvještavanjem neželjenih događaja, razlikama u njihovim definicijama te pristranostima u smislu favoriziranja povoljnijih rezultata. Rezultati naše studije također govore u prilogu tome da selektivno izvještavanje pridonosi opisanim razlikama u podacima o neželjenim događajima prilikom liječenja atrijske fibrilacije.

Selektivno izvještavanje neželjenih događaja je češće u nefarmakološkim studijama, gdje se bilježe više nepodudarnosti između broja ozbiljnih neželjenih događaja i broja uključenih pacijenata prilikom usporedbe podataka iz registara i pripadajućih registracija. Većina studija u našem istraživanju odnosila se na medicinske uređaje i invazivne postupke. Iako moderna tehnologija ima ključnu ulogu u suvremenoj medicini, kvaliteta dokaza dobivenih iz kliničkih ispitivanja ovih uređaja često je nedostatna. Primjerice, u Americi, kliničke studije o novim medicinskim uređajima, pa samim time i o njihovim potencijalnim rizicima, ostaju neobjavljene i do dvije godine nakon što dobiju odobrenje od strane američke Agencije za hranu i lijekove (FDA). Važnost posebnog pristupa medicinskim uređajima dodatno je istaknuta i u najnovijem izvješću Europskog kardiološkog društva o inovacijama u području medicinskih uređaja (engl. *European Society of Cardiology on medical device innovation*), s posebnim naglaskom na potencijalne benefite rane primjene novih terapija kod

kritično oboljelih pacijenata. U takvim slučajevima, određeni stupanj nesigurnosti smatra se prihvatljivim rizikom u sklopu procesa ranog uvođenja inovativnih tehnologija.

Unatoč tome, mi smatramo da bi donošenje kliničkih odluka uvijek trebalo biti utemeljeno na točnom i preciznom izvještavanju neželjenih događaja. Dokumentiranje ponekad širokog raspona neželjenih događaja u ograničenom prostoru u znanstvenom časopisu, skupa sa neadekvatnog planiranja i dizajna studije, rezultira parcijalnim navođenjem štetnih ishoda. Ograničenje broja riječi u tekstu ne može se smatrati valjanim opravdanjem za nedostatke u izvještavanju, budući da većina časopisa omogućava dodavanje informacija u obliku priloga ili dopunskih materijala, što pruža dovoljno prostora za detaljno navođenje neželjenih događaja, čak i ako oni nisu primarni ishod studije. Nadalje, ukoliko se rezultati razlikuju između registriranih protokola i konačnih publikacija, autori bi trebali pravodobno ažurirati podatke u registrima, sve s ciljem poboljšanja transparentnosti i vjerodostojnosti istraživanja. Rezultati naše studije, kao i rezultati drugih sličnih istraživanja, ukazuju na prisutnost selektivnog i nepotpunog izvještavanja o štetnim događajima unatoč postojanju smjernica poput CONSORT-a i njegovog proširenja u vidu smjernica za izvještavanje štetnih događaja (CONSORT Harms). Stopa pridržavanja ovih smjernica je i dalje niska.

U našem istraživanju, većina studija je imala detaljno prijavljene i opisane neželjene događaje u registru *Clinicaltrial.gov*, što dodatno naglašava važnost FDA regulative; naime, iako su se istraživači u velikoj mjeri pridržavali zahtjeva za registraciju, ista razina kvalitete izvještavanja o štetnim ishodima nije bila održana u objavljenim člancima u znanstvenim časopisima. Dok časopisima i urednicima časopisa manjka sredstava kojima bi osigurali adekvatno navođenje štetnih ishoda u publikacijama, regulatorne agencije, sponzori, osnivači i partneri studija, istraživačke organizacije, uz pridržavanje samih smjernica za izvještavanje, trebale bi preuzeti aktivniju ulogu u promicanju transparentnosti. Zaključno, čitava kardiološka zajednica bi trebala biti svojevrsni čuvar prilikom uvođenja i procjene novih dokaza iz kliničkih studija.

5.2.1. Prednosti i ograničenja studije

Naše istraživanje ima nekoliko značajnih prednosti, uključujući obuhvaćen dug vremenski period u kojem su obuhvaćene studije provođene, uključivanje kliničkih ispitivanja koja podliježu obvezi izvještavanja o nuspojavama prema Zakonu o izmjenama i dopunama FDA (FDAAA), te korištenje više bibliografskih baza podataka radi identifikacije objavljenih članaka. Također, postigli smo visoku međuispitivačku pouzdanost pri ekstrakciji podataka. Ipak, rezultate je potrebno tumačiti uzimajući u obzir određena ograničenja. Analiza je bila ograničena na ispitivanja registrirana u jednoj bazi podataka. Za nju smo se odlučili jer, iako

Međunarodna platforma za registraciju kliničkih ispitivanja (ICTRP) pri Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji uključuje 20 registara, *ClinicalTrials.gov* je najveći pojedinačni registar. Osim što uključuje znatan broj ispitivanja iz ostalih registara, pridržava se strogih protokola osiguravanja kvalitete podataka. Ipak, moguće je da su određena relevantna ispitivanja izostavljena zbog ograničenja naše strategije pretraživanja. Nadalje, nije provedeno izdvajanje pojedinačnih nuspojava, niti je izvršena pojedinačna procjena njihove ozbiljnosti.

6. ZAKLJUČAK

Izvješćivanje o intervencijama u invazivnoj kardiologiji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama je manjkavo u pogledu cjelovitosti, dosljednosti i transparentnosti. Osim toga, postoje značajne razlike u izvješćivanju s različitim podacima u registru i pripadajućoj publikaciji u znanstvenom časopisu.

Uvođenje i potpuna implementacija TIDieR smjernica za registraciju, stroži zahtjevi znanstvenih časopisa pri prijavi članaka, te temeljita regulatorna reforma, nužni su za unaprjeđenje izvješćivanja o intervencijama. Time bi se omogućilo korištenje podataka znanstvenih studija u praksi, odnosno provođenje medicine utemeljene na dokazima (engl. *evidence-based medicine*), što bi u konačnici unaprijedilo liječenje pacijenata.

Izvješćivanje o nepoželjnim događajima u studijama o atrijskoj fibrilaciji često je nedosljedno i necjelovito, što otežava procjenu sigurnosnog profila intervencije.

Neadekvatno izvješćivanje dovodi u pitanje vjerodostojnost rezultata kliničkih studija. Registri kliničkih studija, autori, izdavači i čitava medicinska zajednica trebali bi zajednički raditi na poboljšanju izvješćivanja studija i unaprjeđenju dosljednosti između rezultata prijavljenih u registrima i onih objavljenih u znanstvenim publikacijama. Prihvatanje postojećih i uvođenje novih mjera od strane znanstvenih časopisa, uz formalne regulative, nužni su za unaprjeđenje sustava izvješćivanja, a u konačnici i za bolje liječenja pacijenata.

7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Ciljevi: Podatci iz svih randomiziranih kontroliranih ispitivanja, uključujući i one iz invazivne kardiologije, trebaju biti cjeloviti i dosljedni, kako u registrima, tako i u znanstvenim časopisima. Uz potpuni opis intervencije, izrazito je važno navođenje svih štetnih događaja, što omogućava procjenu sigurnosti pojedine intervencije. Cilj ove disertacije je bio utvrditi postojanje razlika u prikazanim podacima iz studija o invazivnoj kardiologiji, te razlika u opisu neželjenih događaja u studijama o liječenju fibrilacija atrijske, između registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih znanstvenih publikacija.

Materijali i metode: U prvoj opažajnoj studiji analizirana su dovršena i zatvorena ispitivanja o invazivnoj kardiologiji koja su registrirana u registar *ClinicalTrials.gov* najranije 25. rujna 2019., što je ujedno i datum početka ispitivanja, uvažavajući period od najmanje dvije godine da rezultati budu prikazani u samom registru i da budu publicirani. Proučavana je cjelovitost i informativnost podatka, kao i dosljednost rezultata između registra i publikacije. U drugoj, također opažajnoj, studiji analizirani su ozbiljni i svi drugi neželjeni događaji u studijama koje se bave liječenjem atrijske fibrilacije. Datum početka ispitivanja (5. studenog 2023) je ujedno i najraniji datum od kojeg su uključena ispitivanja trebala imati registraciju u *ClinicalTrials.gov* registru. Za naglasiti je da je prikaz neželjenih događaja obavezan od 2009. godine. Osim analize cjelovitosti prikaza i opisa neželjenih događaja u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji, analizirano je postojanje razlika u prikazu istih između registra i publikacija.

Rezultati: Cjelovitost rezultata u registru nije bila zadovoljavajuća; medijan izvještavanja u protokolima studija registriranih u *ClinicalTrials.gov* je bio samo 4,5 (95 % CI 4,49 – 4,51) od 10 analiziranih TIDieR stavki. Prisutna u svim studijama bila je tek TIDieR stavka 1, Neke stavke su izostavljene u većini studija, primjerice TIDieR stavka 9 i 11 koje nisu prijavljene u 99,3 % studija. Od ukupno 301 studije iz *ClinicalTrials.gov*, njih 191 je imalo i rezultate publicirane u znanstvenim časopisima. Rezultati su cjelovitije prikazani u publikacijama; medijan od 6,5 TIDieR stavki je bio naveden u pripadajućim publikacijama u časopisima. Neke stavke nisu bile navedene ni u registru ni u publikaciji. U drugoj studiji, sva ispitivanja u *ClinicalTrials.gov* registru su imala navedene ozbiljne neželjene događaje (SAE) i druge neželjene događaje (OAE). Kod 64,9 % pripadajućih publikacija su navedeni SAE, a kod 62,7 % publikacija nisu navedeni OAE. U 16 % publikacija prijavljen je jedino ukupni broj neželjenih događaja, bez jasnog izvješća o njihovoj težini odnosno stupnju ozbiljnosti. Ukupni broj neželjenih događaja kao i ukupan broj sudionika koji su iskusili iste se razlikovao između registra i publikacije.

Zaključci: Registracija i izvještavanje invazivnih kardioloških studija, kao i izvještavanje o neželjenim ishodima u kliničkim ispitivanjima liječenja fibrilacije atrijske, su necjeloviti, te se

često izostavljaju ključne informacije, kao što su podatci o smrtnim ishodima ili ozbiljnim neželjenim događajima. Informacije u publiciranim člancima često su se razlikovale od onih u registru u obje studije. Ova nalazi sugeriraju da, unatoč postojanju pravnih zahtjeva i smjernica kao što je TIDieR, pridržavanje istih, je neadekvatno, što onemogućuje njihovu primjenu u svakodnevnu kliničku praksu kao i procjenu sigurnosti pojedinih medicinskih intervencija.

8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Cilj ove disertacije bio je utvrditi koliko su dobro, sveobuhvatno i detaljno opisana klinička ispitivanja u području invazivne kardiologije, dijela kardiologije u koji spadaju sve nefarmakološke metode kao što je primjerice ugradnja stentova ili ablacija kod poremećaja srčanog ritma.

U prvoj studiji je utvrđivana potpunost i transparentnost istraživanja iz područja invazivne kardiologije u registru [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) i pripadajućem znanstvenom članku. Rezultati su pokazali da su opisi intervenciji često nepotpuni, a podatci prijavljeni u registru se razlikuju od onih u pripadajućoj publikaciji, što otežava adekvatnu interpretaciju i primjenu u praksi.

U drugoj studiji, utvrđivani su neželjeni događaji prilikom liječenja atrijske fibrilacije. I ovdje su pronađena značajna odstupanja u smislu da se podatci o ozbiljnim i svim drugim neželjenim događajima, ne prijavljuju dosljedno, ponekad nisu uopće navedeni. Osim toga, kao i u prvoj studiji, podatci o neželjenim događajima u registru se razlikuju od onih u odgovarajućoj publikaciji, što može dovesti do pogrešnih zaključaka o sigurnosti zahvata i onemogućava procjenu omjera koristi i rizika pri odabiru terapije za liječenje fibrilacije atrijske.

Potpuno i dosljedno izvještavanje o medicinskim zahvatima je ključan korak u provođenju medicine utemeljene na dokazima, što omogućava liječnicima donijeti ispravne medicinske odluke, a drugim istraživačima upotrijebiti informacije za daljnji znanstveni rad. Bolje pridržavanje smjernica za izvještavanje, kao i stroži standardi i zahtjevi časopisa za objavu znanstvenih podataka, su potrebni kako bi se osiguralo točno, precizno i dosljedno izvještavanje rezultata znanstvenih istraživanja.

9. SUMMARY

Title: Completeness of Intervention Description in Invasive Cardiology Trials: An Observational Study of ClinicalTrials.gov Registry and Corresponding Publications

Objectives: Data from all randomized controlled trials, including those in invasive cardiology, should be complete and consistent, both in registries and in scientific journals. Besides precise description of the intervention, it is extremely important to list all adverse events, which enables assessment of the safety of a particular intervention. The aim of this study was to examine whether there are discrepancies in the reported data from invasive cardiology studies, and in adverse events data in studies on the treatment of atrial fibrillation, between the ClinicalTrials.gov registry and the corresponding scientific publications.

Materials and methods: In the first observational study, completed and closed invasive cardiology trials that were registered in the ClinicalTrials.gov registry no earlier than September 25, 2019, which is also the trial start date, were analyzed. The completeness of the presented data and the consistency of the results between the registry and the publication were studied. In the second, also observational, study, we analysed serious and all other adverse events in studies dealing with the treatment of atrial fibrillation. The start date of the study (November 5, 2023) is also the earliest date from which the included studies should have been registered in the ClinicalTrials.gov registry. It should be emphasized that adverse events reporting has been mandatory since 2009. In addition to the analysis of the completeness of the presentation and description of adverse events in the ClinicalTrials.gov registry and the corresponding publication, the existence of differences in their reporting them between the registry and the publications, was also analyzed.

Results: The completeness of data in the registry was not satisfactory; the median reporting in the protocols of studies registered in ClinicalTrials.gov was merely 4.5 (95% CI 4.49–4.51) of the 10 analyzed TIDieR items. Only TIDieR item 1 was present in all studies. Some items were omitted in most studies, for example TIDieR items 9 and 11, which were not reported in 99.3% of studies. Of the 301 studies in ClinicalTrials.gov, 191 had results published in scientific journals. Results were more comprehensively presented in publications; a median of 6.5 TIDieR items were listed in the corresponding journal publications. Some items were not listed in either the registry or the publication. In second study, all trials in the ClinicalTrials.gov registry reported serious adverse events (SAEs) and other adverse events (OAEs). SAEs were listed in 64.9% of related publications, and in 62.7% of publications, while OAEs were not reported in 62.7% of the publications. Only the total number of adverse events was reported in 16% of the publications, without a clear report on their severity. The total number of adverse events as well

as the total number of participants who experienced them differed between the registry and the publication.

Conclusions: Registration and reporting of invasive cardiology studies, as well as reporting of adverse outcomes in clinical trials of atrial fibrillation treatment, are incomplete, with key information, such as data on deaths or serious adverse events, frequently omitted. In both studies, information in the published articles often differed from that in the registry. These findings suggest that, despite all legal requirements and guidelines such as TIDieR, adherence remains inadequate, which prevents their application in everyday clinical practice and hinders the assessment of the safety of individual medical interventions.

10. LAY SUMMARY

The aim of this dissertation was to determine how well, comprehensively and detailed clinical trials in the field of invasive cardiology, a part of cardiology that includes all non-pharmacological methods such as stenting or ablation for heart rhythm disorders, are described in registered studies and their publications.

The first study assessed the completeness and transparency of invasive cardiology research in the ClinicalTrials.gov registry and the corresponding scientific article. The results showed that descriptions of interventions are often incomplete, and the data reported in the registry differ from those in the corresponding publication, which prevents adequate interpretation and implementation of data in clinical practice.

The second study assessed adverse events in the treatment of atrial fibrillation. Significant discrepancies were found also in this study; data on serious and all other adverse events were not reported consistently or sometimes not listed at all. Furthermore, as in the first study, adverse event data in the registry differ from those in the corresponding publication, which can lead to wrong conclusions about the safety of the procedure and make it impossible to assess the benefit-risk ratio when choosing optimal therapy for the treatment of atrial fibrillation.

Complete and consistent reporting of medical procedures is a key step in the implementation of evidence-based medicine, which allows physicians to make right medical decisions and other researchers to use the information for further scientific work. Better adherence to reporting guidelines, as well as strict standards and requirements for the publication of scientific data by journals, are required to ensure accurate, precise, and consistent reporting of scientific research results.

11. LITERATURA

1. El Emam K, Abdallah K (2015) De-identifying clinical trials data. *Applied clinical trials*. Available from: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/de-identifying-clinical-trials-data>
2. Zemła-Pacud Ź, Lenarczyk G. Clinical Trial Data Transparency in the EU: Is the New Clinical Trials Regulation a Game-Changer? *IIC - Int Rev Intellect Prop Compet Law* [Internet]. 2023;54(5):732–63.
3. The European Medicines Agency (EMA). Research and development [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development>
4. EUR- Lex. Clinical Trials [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/eng>
5. François Lemaire, Mihaela Matei PJ. New European Regulation for Clinical Trials of Medicinal Products. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;Volume 191(1).
6. EUR- Lex. Regulation - 536/2014 - EN - EUR-Lex. 2014.
7. The European Medicines Agency. Clinical Trials Information System [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-information-system>
8. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
9. ClinicalTrials.gov. FDAAA 801 and the Final Rule [Internet]. 2017. <https://clinicaltrials.gov/policy/fdaaa-801-final-rule>
10. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>
11. World Health Organization (WHO). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
12. International Committee of Medical Journal Editors. Who Should Use the Recommendations? [Internet]. 2024 [pristup 2024 Dec 21]. <https://www.icmje.org/recommendations/browse/about-the-recommendations/who-should-use-the-recommendations.html>
13. Dickersin K CI. Recognizing, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the WHO. *J R Soc Med* 2011;104(12):532-538.
14. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG RP. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009 Sep 2;302(9):977-84
15. Ulug P, Powell JT. Clinical trial reporting. *Lancet* [Internet]. 2020 Nov 7;396(10261):1489.
16. Invasive, adj. U: *Oxford English Dictionary* [Internet]. Oxford: Oxford University Press; [cited 2025 Jun 22]. <https://www.oed.com/>

17. Cousins S, Blencowe NS, Blazeby JM. What is an invasive procedure? A definition to inform study design, evidence synthesis and research tracking. *BMJ Open*. 2019 Jul;9(7):e028576.
18. Blencowe NS, Boddy AP, Harris A, et al.. Systematic review of intervention design and delivery in pragmatic and explanatory surgical randomized clinical trials. *Br J Surg* 2015;102:1037–47. 10.1002/bjs.9808.
19. McCulloch P. Developing appropriate methodology for the study of surgical techniques. *J R Soc Med*. 2009 Feb;102(2):51-5.
20. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008; 336 :1472
21. Dunleavy L, Collingridge Moore D, Korfage I, Payne S, Walshe C, Preston N. What should we report? Lessons learnt from the development and implementation of serious adverse event reporting procedures in non-pharmacological trials in palliative care. *BMC Pa*.
22. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, et al. Developing and evaluating complex interventions: the new medical Research Council guidance. *BMJ* 2008;337 10.1136/bmj.a1655).
23. Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS, Maddern GJ, Strasberg SM, Balliol Collaboration, et al. Evaluation and stages of surgical innovations. *Lancet*. 2009 Sep 26;374(9695):1089-96.
24. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009 Sep 26;374(9695):1105-12.
25. Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC, et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet*. 2009 Sep 26;374(9695):1097-104.
26. Lüscher TF. Controversies in interventional cardiology: eminence, common sense, and evidence. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jul 7;37(26):2003–6.
27. Albarrán A, Pinar E, Baz JA, Mauri J. Cardiología intervencionista [Interventional cardiology]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Feb;61 Suppl 1:72-85. Spanish. PMID: 18341937.
28. Windecker S, Gilard M, Achenbach S, Cribier A, Delgado V, Deych N, et al. Device innovation in cardiovascular medicine: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Eur Heart J*. 2024 Apr;45(13):1104–15.
29. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–44. 10.1016/S0140-6736(08)60878-8.
30. Cook JA. The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials. *Trials* 2009.
31. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ*. 2002 Jun 15;324(7351):1448-51.
32. Solomon MJ, McLeod RS. Clinical studies in surgical journals--have we improved? *Dis Colon Rectum*. 1993 Jan;36(1):43-8..
33. Palmer W, Okonya O, Jellison S, Horn J, Harter Z, Wilkett M, Vassar M. Intervention

- reporting of clinical trials published in high-impact cardiology journals: effect of the TIDieR checklist and guide. *BMJ Evid Based Med*. 2021 Jun;26(3):91-97.
34. EQUATOR Network. (n.d.). EQUATOR: Enhancing the quality and transparency of health research. Retrieved from <https://www.equator-network.org/>.
 35. Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 8, 18 (2010).
 36. Skelly CL, Cassagnol M, Munakomi S. Adverse Events. 2023 Aug 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32644389.
 37. Rossini PM. Adverse effects. *Clin Ter*. 2010;161(1):89-90. PMID: 20393687.
 38. The European Medicines Agency (EMA). ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting - Scientific guideline [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting-scientific-guideline>
 39. ClinicalTrials.gov. How to read study results [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/study-basics/how-to-read-study-results>
 40. Dunleavy, L., Collingridge Moore, D., Korfage, I. et al. What should we report? Lessons learnt from the development and implementation of serious adverse event reporting procedures in non-pharmacological trials in palliative care. *BMC Palliat Care* 20, 19 .
 41. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008 Jun;17(3):216-23. doi: 10.1136/qshc.2007.023622. PMID: 18519629; PMCID: PMC2569153.
 42. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events - a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jul 4;18(1):521.
 43. Waeschle RM, Bauer M, Schmidt CE. Fehler in der Medizin. Ursachen, Auswirkungen und Maßnahmen zur Verbesserung der Patientensicherheit [Errors in medicine. Causes, impact and improvement measures to improve patient safety]. *Anaesthesist*. 2015 Sep;64(9):68.
 44. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 21st Century Cures Act [Internet]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>
 45. ClinicalTrials.gov. Adverse Events Information [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/policy/results-definitions#adverseEventInformation>
 46. Jackson N, Atar D, Borentain M, Breithardt G, van Eickels M, Endres M, et al. Improving clinical trials for cardiovascular diseases: a position paper from the Cardiovascular Round Table of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Mar 1;37(9):747–54.
 47. Solomon SD, Pfeffer MA. The Future of Clinical Trials in Cardiovascular Medicine. *Circulation* [Internet]. 2016 Jun 21;133(25):2662–70.
 48. Savoji H, Mohammadi MH, Rafatian N, Toroghi MK, Wang EY, Zhao Y, et al.

Cardiovascular disease models: A game changing paradigm in drug discovery and screening. *Biomaterials*. 2019 Apr;198:3–26.

49. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, Hou Y. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*. 2020 May/Jun 23;31(3):153–158. doi: 10.5830/CVJA-2019-064. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32186324; PMCID: PMC8762786.

50. Flautt T, Valderrábano M. Recent clinical trials in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2021 Nov;36(6):798–802.

51. Roth, G. A. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 76, 2982–3021 (2020).

52. Chugh, S. S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 129, 837–847 (2014).

53. Devleesschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, Haagsma JA, Praet N, Dorny P, et al. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. *Int J Public Health*. 2014 Jun;59(3):565–9.

54. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, et al. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*. 2020;31(3):153–8.

55. Alonso A, Almuwaqqat Z, Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Nov;31(8):469–73.

56. Nassir F. Marrouche, M.D., Johannes Brachmann, M.D., Dietrich Andresen, M.D., Jürgen Siebels, M.D., Lucas Boersma, M.D., Luc Jordaens, M.D., Béla Merkely MD. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;VOL. 378 N:378:417-427.

57. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL PD and I. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1275–1285.

58. Ratika Parkash, MD, MSc, George A. Wells, PhD, Jean Rouleau, MD, Mario Talajic, MD Allan Skanes, MD, Stephen B. Wilton, MD Ms. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus Rate-Control Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial. *Circ*.

59. Kacha AK, Nizamuddin SL, Nizamuddin J, Ramakrishna H, Shahul SS. Clinical Study Designs and Sources of Error in Medical Research. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Dec;32(6):2789-2801.

60. Hoffmann, T. C., et al. (2014). Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *PLOS Med*, 11(12), e1001761.

61. Ryan M, Hoffmann T, Hofmann R, van Sluijs E. Incomplete reporting of complex interventions: a call to action for journal editors to review their submission guidelines. *Trials [Internet]*. 2023;24(1):176.

62. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Catley MJ, Moseley AM. Rasch analysis suggested that items from the template for intervention description and replication

- (TIDieR) checklist can be summed to create a score. *J Clin Epidemiol*. 2018 Sep;101:28-34. doi: 10.
63. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010 Jun 1;152(11):726-32.
 64. Alvarez G, Cerritelli F, Urrutia G. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. *Man Ther*. 2016 Aug;24:85-9.
 65. Hoffmann TC, Walker MF. 'TIDieR-ing up' the reporting of interventions in stroke research: the importance of knowing what is in the 'black box'. *IJS*. 2015 July Pages 657-658
 66. Robinson NB, Fremes S, Hameed I, Rahouma M, Weidenmann V, Demetres M. Characteristics of Randomized Clinical Trials in Surgery From 2008 to 2020: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2114494.
 67. Phillips AC, Lewis LK, McEvoy MP, Galipeau J, Glasziou P, Hammick M, Moher D, Tilson JK, Williams MT. A systematic review of how studies describe educational interventions for evidence-based practice: stage 1 of the development of a reporting guideline.
 68. Tyrell S, Coates E, Brown SR, Lee MJ. A systematic review of the quality of reporting of interventions in the surgical treatment of Crohn's anal fistula: an assessment using the TIDieR and Blencowe frameworks. *Tech Coloproctol*. 2021 Apr;25(4):359-369.
 69. Pool J, Maissan F, de Waele N, Wittink H, Ostelo R. Completeness of the description of manipulation and mobilisation techniques in randomized controlled trials in neck pain; A review using the TiDieR checklist. *Musculoskelet Sci Pract*. 2020 Feb;45:102098.
 70. Cotterill S, Knowles S, Martindale AM, Elvey R, Howard S, Coupe N, Wilson P, Spence M. Getting messier with TIDieR: embracing context and complexity in intervention reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jan 18;18(1):12.
 71. Shamseer L, Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Update on the endorsement of CONSORT by high impact factor journals: a survey of journal "Instructions to Authors" in 2014. *Trials*. 2016 Jun 24;17(1):301.
 72. Hoffmann TC, Erueti C, Glasziou PP. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ*. 2013 Sep 10;347:f3755.
 73. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1062-70.
 74. Beavers, C., Sosio, J., Jellison, S. et al. Reporting of interventions used in cardiothoracic surgery trials: analysis using the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist. *Cardiothorac Surg* 28, 6 (2020).
 75. Stazić P, Jurić D, Turić A, Šošić A, Marušić A, Roguljić M. Reporting characteristics of nonsurgical periodontal therapy trials registered in ClinicalTrials.gov: an observational study. *J Comp Eff Res*. 2023 Aug;12(8):e230058.

76. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletta F, Moccetti T, Petracca F, Moccetti M. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Jul 17;5:88.
77. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(16):1985-92.
78. Fanaroff AC, Zakrofsky P, Wojdyla D, Kaltenbach LA, Sherwood MW, Roe MT. Relationship Between Operator Volume and Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):458-472.
79. Reed GW, Hantz S, Cunningham R, Krishnaswamy A, Ellis SG, Khot U. Operational Efficiency and Productivity Improvement Initiatives in a Large Cardiac Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Feb 26;11(4):329-338.
80. Rempakos A, Kostantinis S, Simsek B, Karacsonyi J, Choi JW, Poommipanit P. Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention After a Previous Failed Attempt. *Am J Cardiol*. 2023 Apr 15;193:61-69.
81. Miura K, Tanaka H, Kishi K, Muramatsu T, Okada H, Oikawa Y. Impact of Timing and Treatment Strategy on Coronary Perforation During Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. *Am J Cardiol*. 2022 Jun 1;172:26-34.
82. Francone M, Budde RPJ, Bremerich J, Dacher JN, Loewe C, Wolf F, Natale L, Pontone G, Redheuil A, Vliegenthart R, Nikolaou K, Gutberlet M, Salgado R. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting-a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Radiol*. 2020 May;30(5):2627-2650.
83. Hoffmann C, Hossaini S, Cousins S, Blencowe N, McNair AGK, Blazeby JM. Reporting Modifications in Surgical Innovation: A Systematic Scoping Review Protocol. *Int J Surg Protoc*. 2021 Nov 12;25(1):250-256.
84. Williams PD, Awan M. Stent selection for percutaneous coronary intervention. *Continuing Cardiology Education*, 2017;3(2).
85. Audisio K, Lia H, Robinson NB, Rahouma M, Soletti G Jr, Cancelli G. Impact of the COVID-19 Pandemic on Non-COVID-19 Clinical Trials. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 10;9(1):19.
86. Lee JK, Grace KA, Foster TG, Crawley MJ, Erowele GI, Sun HJ. How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Aug;3(4):685-90.
87. Graham L, Wright J, Walwyn R, Russell AM, Bryant L, Farrin A. Measurement of adherence in a randomised controlled trial of a complex intervention: supported self-management for adults with learning disability and type 2 diabetes. *BMC Med Res Methodol*. 201.
88. Ferorelli D, Benevento M, Vimercati L, Spagnolo L, De Maria L, Caputi A. Improving Healthcare Workers' Adherence to Surgical Safety Checklist: The Impact of a Short Training. *Front Public Health*. 2022 Feb 8;9:732707.
89. Lindsay AC, Bishop J, Harron K, Davies S, Haxby E. Use of a safe procedure

checklist in the cardiac catheterisation laboratory. *BMJ Open Qual.* 2018 Jul 13;7(3):e000074.

90. Bergs J, Hellings J, Cleemput I, Zurel Ö, De Troyer V, Van Hiel M. Systematic review and meta-analysis of the effect of the World Health Organization surgical safety checklist on postoperative complications. *Br J Surg.* 2014 Feb;101(3):150-8.

91. Smilowitz NR, Ferguson JJ, Weisz G. Controversies surrounding authorship of manuscripts by industry employees: academic and industry perspectives. *EuroIntervention.* 2018 Mar 20;13(16):1967-1974.

92. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, Irving F, Bacon S, Fleminger J. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ.* 2018 Sep 12;362:k3218.

93. Gazendam AM, Slawaska-Eng D, Nucci N, Bhatt O, Ghert M. The Impact of Industry Funding on Randomized Controlled Trials of Biologic Therapies. *Medicines (Basel).* 2022 Feb 28;9(3):18.

94. Hemmerich C, Corcoran A, Johnson AL, et al. Reporting of Complications in Rhinoplasty Randomized Controlled Trials: An Analysis Using the CONSORT Extension for Harms Checklist. *Otolaryngology--head and neck surg.* 2024 Jul;171(1):81-89.

12. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Viktoria Lišnić

Datum i mjesto rođenja: 6. ožujka 1992., Split

E-mail: viktoria.lisnic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2023. Specijalistički ispit iz kardiologije

2019.- Poslijediplomski doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE)

2022. Poslijediplomski specijalistički studij Kardiologije

2018. – 2023. Specijalizacija iz Kardiologije, KBC Split

2017. Stručni ispit za doktora medicine

2016. – 2017. Pripravnički staž u KBC Splitu

2010. – 2016. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, smjer doktor medicine

DODATNO OBRAZOVANJE:

2025. Kongres CroEcho; 13. hrvatski dvogodišnji ehokardiografski kongres s međunarodnim sudjelovanjem *13th Croatian Biennial Echocardiography Congress with International Participation*, 8. - 10. svibnja 2025.

2025. Simpozij „Akutna i intenzivna kardiovaskularna skrb –Poreč, 16. do 18. svibnja 2025.

2025. Kongres „NVAF DIALOGUE-elevating NVAF care through integrated evidence, guidelines and patient outcomes.“ Atena, Grčka, 22/02/2025 – 22/02/2025

2024. Nagrada za najbolji poster – „15. Kongres hrvatskog kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem“, Zagreb, 28.11.-1.12.2024.

2024. Sudjelovanje na međunarodnom simpozijumu „Croatia International Symposium on: cardiovascular diseases connected to respiratory disease: from mechanisms to therapeutic implications“ Split, 04/10/2024 – 05/10/2024

2024. Kongres „ASB-HUB ATTR-CM“, Brela, Croatia, 27/09/2024 – 29/09/2024.

2024. Internacionalni simpozij „13th Central European Vascular Forum (CEVF) and 3rd international Union of Angiology Multinational Chapter“, Ljubljana, Slovenia, 19/09/2024 – 21/09/2024.

2024. Internacionalni simpozij „2nd International Symposium – FUTURE PERSPECTIVES IN CARDIOVASCULAR MEDICINE“, Berlin, Njemačka, 07/06/2024 – 08/06/2024.

2024. Tečaj Europskog kardiološkog društva: „EACVI HIT Summer School“, Dubrovnik, 29/06/2024 – 30/06/2024.

2024. Internacionalni simpozij „Cardiometabolic & Venous diseases Forum“, Dubrovnik, 25/05/2024 – 26/05/2024.

2024. Znanstveni simpozij “9. Hrvatski vaskularni dan – Crovascular 2024.” s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 8. ožujka 2024

2024. Konferencija Europskog društva za arterijsku hipertenziju „ESH Hypertension cardio course“, Opatija 02/02/2024 – 03/02/2024.

2023. Kongres -specijalistički masterclass Šibenik 2023/2024.

2023. Kongres “CroEcho 2023:12. hrvatski dvogodišnji ehokardiografski kongres s međunarodnim sudjelovanjem.” Poreč, 21.-24.4.2023.

2023. Tečaj vaskularnog ultrazvuka, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, 01/02/2023 – 01/03/2023

2022. Kongres “14. kongres Hrvatskoga kardiološkog društva I 9. kongres Hrvatske udruge kardioloških medicinskih sestara”, Zagreb, 24. - 27. studenoga 2022.

2019. Izlaganje postera na kongresu “CroEcho 2019.: 10. hrvatski ehokardiografski skup s međunarodnim sudjelovanjem”, Poreč, 16. - 18. svibnja 2019.

RADNO ISKUSTVO:

2023. Specijalist kardiologije- Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split

2018. – 2023. Specijalizant kardiologije Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split

2017. – 2018.- liječnik u Zavodu za hitnu medicine ŠKŽ i ZLŽ

2016. – 2017.- Pripravnički staž u KBC Split

OBJAVLJENI ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI

1. Lišnić V, Ashraf H, Viđak M, Marušić A. Completeness of intervention description in invasive cardiology trials: an observational study of *ClinicalTrials.gov* registry and corresponding publications. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Oct 10;10:1276847. doi: 10.3389/fmed.2023.1276847. PMID: 37881632; PMCID: PMC10597631.

2. Lišnić V, Šaler F, Viđak M, Marušić A. Safety Reporting in Trials on Atrial Fibrillation: An Observational Study of *ClinicalTrials.gov* Registry and Corresponding Publications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2025 Jun;36(6):1377-1385. doi: 10.1111/jce.16682. Epub 2025 Apr 10. PMID: 40211463.

3. Katić J, Meter M, Lišnić V. Flail aortic valve leaflet due to high voltage electric injury. *Cardiol Croat*. 2019;14(3-4):85. <https://doi.org/10.15836/ccar2019.85>

4. Meter M, Grabovac Sušilović Z, Lišnić V. et al. Unruptured non- coronary sinus of Valsalva aneurysm- case report. *Cardiol Croat.* 2019;14(3-4):51. <https://doi.org/10.15836/ccar2019.51>

ČLANSTVO U ZNANSTVENIM I STRUČNIM DRUŠTVIMA

Hrvatska liječnika komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko kardiološko društvo

Hrvatsko angiološko društvo