

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVAN PALADIN**

**OBILJEŽJA PRIKAZA PODATAKA IZ KLINIČKIH ISPITIVANJA O  
ALERGIJSKOM RINITISU REGISTRIRANIH U REGISTRU  
*ClinicalTrials.gov* I U PRIPADAJUĆIM PUBLIKACIJAMA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Akadska godina: 2022./2023.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Shelly Pranić**

**Split, lipanj 2023. godine**

Rad je izrađen na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu pod voditeljstvom doc. dr. sc.  
Shelly Pranić.

VODITELJ RADA: doc. dr. sc. Shelly Pranić

Objavljeni članci iz disertacije:

1. Paladin I, Pranić SM. Reporting of the safety from allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study. *BMC Med Res Methodol.* 2022 Oct 5;22(1):262. doi: 10.1186/s12874-022-01730-6. PMID: 36199040.
2. Paladin I and Pranić S. Reporting characteristics of allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: an observational study. *F1000Research* 11:644 [Preprint], lipanj 2022, (<https://doi.org/10.12688/f1000research.122125.1>)

## ZAHVALA

*Mojoj mentorici doc. Shelly Pranić,  
na pomoći, stručnosti, strpljenju i ljubaznosti.*

*Hvala Liviji i Damiru na svim korisnim savjetima  
tijekom proteklih nekoliko godina.*

*Hvala Mirku na pomoći od samog početka.*

*Hvala Sili i Josku na roditeljskoj brizi i podršci.*

*Hvala Pavici na podršci, strpljenju i razumijevanju,  
a Mari i Marku što su tu i svemu daju smisao.*

**SADRŽAJ**

1	POPIS OZNAKA I KRATICA .....	1
2	UVOD .....	5
2.1	Alergijski rinitis.....	6
2.2	Registracija kliničkih ispitivanja .....	12
2.2.1	<i>ICMJE</i> .....	12
2.2.2	<i>Svjetska zdravstvena organizacija i TRDS</i> .....	13
2.2.3	<i>Helsinška deklaracija</i> .....	18
2.3	ClinicalTrials.gov .....	19
2.3.1	<i>FDAAA 801 i Konačni pravilnik</i> .....	19
2.3.2	<i>Klinička ispitivanja na koja se primjenjuje FDAAA</i> .....	20
2.4	Objava kliničkih ispitivanja.....	23
2.4.1	<i>Smjernice CONSORT</i> .....	23
2.5	Stvarna situacija registracije i objave kliničkih ispitivanja .....	24
3	CILJEVI I HIPOTEZE .....	26
3.1	Ciljevi istraživanja.....	27
3.2	Hipoteze istraživanja .....	28
4	METODE .....	29
4.1	Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i u pripadajućim publikacijama .....	30
4.1.1	<i>Ustroj</i> .....	30
4.1.2	<i>Ishodi</i> .....	30
4.1.3	<i>Razdoblje istraživanja i izvori podataka</i> .....	33
4.1.4	<i>Uzorak</i> .....	34
4.1.5	<i>Prikupljanje podataka i usporedbe</i> .....	34
4.1.6	<i>Statistički postupci</i> .....	36

4.2	Izveštavanje o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i u pripadajućim publikacijama.....	37
4.2.1	<i>Ustroj</i> .....	37
4.2.2	<i>Ishodi</i> .....	37
4.2.3	<i>Razdoblje istraživanja i izvori podataka</i> .....	38
4.2.4	<i>Uzorak</i> .....	38
4.2.5	<i>Prikupljanje podataka i usporedbe</i> .....	38
4.2.6	<i>Statistički postupci</i> .....	39
4.3	Etička načela.....	41
5	REZULTATI.....	42
5.1	Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i u pripadajućim publikacijama .....	43
5.1.1	<i>Opća obilježja</i> .....	43
5.1.2	<i>Cjelovitost stavki TRDS-a SZO-e</i> .....	44
5.1.3	<i>Značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e</i> .....	50
5.1.4	<i>Promjene primarnih i sekundarnih ishoda</i> .....	57
5.1.5	<i>Informativnost stavki TRDS-a SZO-e</i> .....	57
5.1.6	<i>Cjelovitost prikaza rezultata</i> .....	60
5.2	Izveštavanje o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i u pripadajućim publikacijama.....	61
5.2.1	<i>Opća obilježja</i> .....	61
5.2.2	<i>Prikaz SAE-ova</i> .....	62
5.2.3	<i>Prikaz OAE-ova</i> .....	67
5.2.4	<i>Prikaz smrtnih ishoda</i> .....	68
6	RASPRAVA.....	75
6.1	Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i u pripadajućim publikacijama .....	76

6.1.1	<i>Ograničenja studije</i> .....	78
6.2	Izveštavanje o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> i u pripadajućim publikacijama.....	79
6.2.1	<i>Prikaz SAE-ova</i> .....	80
6.2.2	<i>Prikaz OAE-ova</i> .....	80
6.2.3	<i>Prikaz smrtnih ishoda</i> .....	81
6.2.4	<i>Ograničenja studije</i> .....	81
7	ZAKLJUČCI .....	82
8	SAŽETAK.....	84
9	SUMMARY .....	87
10	POPIS LITERATURE .....	90
11	ŽIVOTOPIS .....	110



## **1 POPIS OZNAKA I KRATICA**

ACT	Primjenjivo kliničko ispitivanje (engl. Applicable Clinical Trial)
AE	štetni događaj (engl. adverse event)
AIRWAYS ICPs	inicijativa integrirane skrbi za bolesti dišnog puta (engl. integrated care pathways for airway diseases)
AR	alergijski rinitis
ARIA	smjernice o alergijskom rinitisu i njegovom utjecaju na astmu (engl. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline)
CONSORT	smjernice za pisanje izvješća o kliničkom ispitivanju (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials)
EQUATOR	organizacija za podizanje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (engl. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)
FD&C Act	Savezni zakon o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)
FDA	Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. US Food and Drug Administration)
FDAAA	Zakon o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Amendments Act)
FDAMA	Zakon o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Modernization Act)
GARD	Globalni savez protiv kroničnih respiratornih bolesti (engl. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases)
GRADE	napredna metodologija procjene dokaza (engl. Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE)
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode
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)
INAH	intranazalni antihistaminici
INKS	intranazalni koritkosteriodi
IPD	individualni podatci o ispitaniku (engl. Individual Participant Data)
MeSH	kontrolirani rječnik za indeksiranje knjiga i članaka iz medicine, biologije i drugih prirodoslovnih znanosti (engl. Medical Subject Headings)
NARES	nealergijski rinitis s eozinofilijom (engl. nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome)
NCT	jedinstveni broj ispitivanja dodijeljen od strane registra (engl. National Clinical Trial)
NIH	Nacionalni instituti za zdravlje (engl. National Institutes of Health)
OAE	drugi štetni događaj (engl. other adverse event )
OAH	oralni antihistaminici
OPEN	inicijativa za transparentnije publiciranje kliničkih ispitivanja (engl. To Overcome failure to Publish nEgative fiNDings)
RCT	randomizirano kliničko ispitivanje (engl. randomized controlled trial)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAE	ozbiljni štetni događaj (engl. serious adverse event)
STROBE	smjernice za pisanje izvješća opažajnih studija (engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization, WHO)
TRDS	Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (engl. Trial Registration Data Set)
U.S. NLM	Nacionalna medicinska knjižnica SAD-a (engl. U.S. National Library of Medicine)

URM	Jedinstvene smjernice o zahtjevima kojima trebaju udovoljavati rukopisi poslani u biomedicinske časopise (engl. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)
WAME	Svjetska udruga medicinskih urednika (engl. World Association of Medical Editors)

## **2 UVOD**

## 2.1 Alergijski rinitis

Alergijski rinitis (AR) je globalni zdravstveni problem i jedna od najčešće postavljenih otorinolaringoloških dijagnoza. Od njega boluju osobe svih dobi iz svih etničkih skupina kao i svih socioekonomskih uvjeta [1]. Učestalost se povećala kroz protekla desetljeća i danas kod odraslih iznosi 10 – 30%, a kod djece do 40% [2]. Učestalost AR-a u Europi iznosi od 17% do 28,5% [3], a u Hrvatskoj od 12,1% do 17,5% s naglaskom da je AR u Hrvatskoj učestaliji u priobalnom nego u kontinentalnom dijelu [4,5]. Učestaliji je u razvijenim zemljama gdje se u posljednje vrijeme bilježi slab rast, stagnacija ili opadanje incidencije AR-a, dok u zemljama u razvoju ona značajno raste [1]. Razlog možda leži u rezultatima istraživanja koji pokazuju kako su stil života i okolišni čimbenici najzaslužniji za razvoj AR-a [6–8]. Nadalje, unutar razvijenih zemalja postoji razlika u učestalosti AR-a između urbanih i ruralnih dijelova što dodatno potkrjepljuje prethodnu tvrdnju [1,9]. Osim stila života i okolišnih čimbenika, na razlike u učestalosti utječu i genetski te epigenetski čimbenici koji se međusobno isprepliću na, do sada, nedovoljno poznat način [10].

AR je ujedno i problem koji stvara znatne financijske troškove pa se tako ukupni izravni troškovi AR-a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) godišnje procjenjuju na dvije do pet milijardi dolara, a troškovi zbog smanjene učinkovitosti uslijed izostanaka s radnog mjesta ili iz škole na dodatne dvije do četiri milijarde [11,12]. Naime, studija Lamba i suradnika ukazuje da su alergijske bolesti u SAD-u najučestaliji razlog izostanaka s radnog mjesta ili neučinkovitosti na istom, a među njima prednjači upravo AR [13]. AR uzrokuje znatne troškove i u europskim zemljama pa tako Cardell i suradnici u Švedskoj godišnje troškove procjenjuju na 1,3 milijarde eura, a autori iste studije iz 2016. godine, na osnovi postotka oboljelih od AR-a, ukupne godišnje troškove unutar Njemačke, Francuske i Velike Britanije procjenjuju između 9,4 i 9,9 milijardi eura [14].

AR je kronična upalna, IgE protutijelima posredovana bolest, a klinički se manifestira nazalnom kongestijom, rinosekrecijom, kihanjem i/ili svrbežom nosa [10]. Navedeni simptomi su kao osnovna manifestacija AR-a definirani još davne 1929. godine [15]. Osim osnovnih simptoma, izravno utječe na raspoloženje, anksioznost, depresiju, društveni život, spavanje i kognitivne funkcije [16]. Drugim riječima, mijenja kliničke, imunološke i funkcionalne pokazatelje koji su izravno povezani s indeksom kvalitete života [17]. To je multifaktorijalna bolest uzrokovana spomenutim utjecajem čimbenika iz okoline kao i genotipskim karakteristikama [18]. Često je povezan s komorbiditetima zajedničke alergijske osnove kao što je astma [19]. Značajan je podatak da 10% - 40% oboljelih od AR-a boluje i

od astme dok preko 80% astmatičara ima ujedno i AR [20]. Od ostalih komorbiditeta najčešći su alergijski konjunktivitis, atopijski dermatitis te razni poremećaji spavanja [1,21,22]. Smatra se da zbrinjavanje komorbiditeta AR-a predstavlja “skriveno” troškove liječenja AR-a koji dodatno uvećavaju prethodno spomenute izravne i neizravne troškove [12].

Postoje brojni nealergijski uzroci koji izazivaju gotovo identične simptome, stoga je u dijagnostici AR-a potrebno razlikovati nealergijske rinitise od AR-a, a to su: *infektivni rinitis* uzrokovan virusnom infekcijom koji se još naziva i *rhinosinusitis* [1]; *profesionalni rinitis* koji može biti alergijske osnove ili reakcija sluznice nosa na nadražaj iz radne okoline [23]; *rinitis izazvan lijekovima*, u prvom redu aspirinom i drugim protuupalnim lijekovima [1] te kroničnom upotrebom intranazalnih vazokonstriktora kod kojih se “rebound” nosna opstrukcija naziva i *medikamentozni rinitis* [24–26]; *hormonalni rinitis* koji se događa za vrijeme menstruacijskog ciklusa, puberteta, trudnoće i nekih specifičnih endokrinoloških poremećaja [27–29]; *rinitis povezan s fizičkim i kemijskim čimbenicima* kod osoba s osjetljivom mukoznom membranom nosne sluznice, a od čimbenika najčešći su niska temperatura [30] te klorirana voda [31]; *pušački rinitis* kod pušača kojima može biti promijenjen mukocilijarni klirens te mogu navoditi niz nazalnih simptoma [32,33], *nealergijski rinitis s eozinofilijom* (engl. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) koji se može razviti kod pasivnih pušača [34]; *hranom inducirani rinitis* ili *gustatorni rinitis* koji se najviše povezuje s konzumacijom hrane koja sadržava kapsaicin [35]; *rinitis starijih osoba* koji se očituje samo bistrom rinosekrecijom bez ostalih nazalnih simptoma, *emotivni rinitis* koji je povezan sa stresom i seksualnim uzbuđenjem, *atrofični rinitis* koji se povezuje s infekcijom bakterijom *Klebsiella ozaenae* te se očituje atrofijom sluznice uz obilje krasti unutar nosnih hodnika [36]; *idiopatski rinitis* ili *vazomotorni rinitis* koji se očituje prenaplašenim odgovorom sluznice gornjeg respiratornog puta na nespecifične podražaje poput promjene temperature i vlage, duhanskom dimu i jakim mirisima [37]. Leone i suradnici smatraju kako je NARES podgrupa idiopatskog rinitisa s cjelogodišnjim simptomima uz odsustvo alergije [38].

Dijagnoza AR-a se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i rezultata dijagnostičkih testova, a među njima najčešće su upotrebljavani kožni ubodni (prick) test i alergen-specifični IgE test [1]. Nadalje, njihove prediktivne vrijednosti su slične, uz nešto bolju vrijednost kožnog ubodnog testa, te se smatraju komplementarnim testovima u dijagnostici AR-a [1,39–41]. Dodatna dijagnostička obrada uključuje citologiju obriska nosne sluznice,

nazolaringoskopiju te intradermalne kožne testove [42]. S druge strane, mjerenje ukupnog IgE ima jako nisku prediktivnu vrijednost stoga se ne preporuča u dijagnostici AR-a [43].

Prema smjernicama ARIA (engl. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline), dijeli se obzirom na učestalost i težinu simptoma na intermitentni i perzistentni AR-a, odnosno na blagi i umjereni/teški tip AR-a što detaljno prikazuje **Tablica 1** [10,20]. Starija podjela je dijelila AR ovisno o trajanju izloženosti alergenu pa smo imali sezonski, cjelogodišnji (perenijalni) i profesionalni AR [43–45]. Napuštena je zbog niza definicijskih preklapanja koja su otežavala samu podjelu i zbog novije podjele koja znatno više udovoljava potrebama oboljelih [1,46]. Iako je ova podjela napuštena i zamijenjena novom u prvim smjernicama ARIA iz 2001, za napomenuti je da su odgovori na klinička pitanja unutar revizije smjernica iz 2016 povezani upravo s podjelom AR-a na sezonski i cjelogodišnji [3]. Kao podsjetnik na stariju podjelu ostala je podjela inhalacijskih alergena, kao najčešćih razloga razvoja bolesti, na unutarnje, vanjske i profesionalne agense [42,47]. Vanjski alergeni predstavljaju veći rizik za razvoj sezonskog AR-a, dok unutarnji predstavljaju veći rizik za razvoj astme i cjelogodišnjeg AR-a [48,49].

Osnovne opcije pri liječenju AR-a su izbjegavanje alergena, farmakoterapija i imunoterapija [50,51]. Farmakoterapijsko liječenje AR-a se zasniva na intranazalnim kortikosteroidima (INKS) [52], intranazalnim antihistaminicima (INAH) [53,54] i oralnim dekonjestivima [42] i oralnim antihistaminicima (OAH) i antagonistima leukotrienskih receptora [3] s napomenom da su INKS najučinkovitiji u liječenju nosne kongestije kao osnovnog problema oboljelih od AR-a [55–57]. Uvelike je prisutno kombiniranje lijekova pri liječenju AR-a, a sukladno preporukama iz posljednje revizije smjernica ARIA iz 2016. mogućnosti farmakoterapijskog liječenja osim o trajanju simptoma ovise i preferencijama oboljelih [3]. Stoga, ovisno o preferencijama pacijenata, dostupnosti lijekova i troškovima, liječenje sezonskog AR-a moguće je kombinacijom INKS i OAH ili INKS i INAH dok se primjenom jednog lijeka prednost daje INKS, za razliku od pojedinačne upotrebe INAH ili OAH. Liječenje cjelogodišnjeg AR-a, ovisno o preferencijama pacijenata, dostupnosti lijekova i troškovima, moguće je kombinacijom INKS i INAH ili samo INKS [3]. Dakle, INKS je moguć kao jedinstvena farmakoterapija AR-a, a ukoliko se njima ne postiže dovoljna kontrola simptoma ili pacijenti žele brže nastup djelovanja terapije, uvode se gore navedene kombinacije [3]. U slučajevima kada usprkos farmakoterapiji perzistira nosna opstrukcija moguće je kirurško liječenje u vidu redukcije donjih nosnih školjki ili septoplastike [58]. Farmakoterapijom se znatno potisnu simptomi AR-a, no imunoterapija je jedina opcija



liječenja kojom se mijenja osnovni tijek bolesti [59]. Trenutno je imunoterapija metoda liječenja najtežih oblika AR-a ili onih rezistentnih na farmakoterapiju [58], a novije studije ukazuju na veću isplativost u odnosu na standardno liječenje te ekonomičnost pri liječenju najtežih oblika AR-a [60–62]. Međutim, budućnost liječenja AR-a se nalazi u novim formulama lijekova kao i u kombinacijama postojećih te zahtijeva nova klinička ispitivanja [63].

**Tablica 1.** Podjela alergijskog rinitisa prema smjernicama ARIA<sup>1</sup>

<b>Podjela AR-a prema učestalosti simptoma</b>
<p><b>„Intermitentni“</b> označava prisustvo simptoma</p> <p>&lt; 4 dana u tjednu ili &lt; 4 uzastopna tjedna</p>
<p><b>„Perzistentni“</b> označava prisustvo simptoma</p> <p>&gt; 4 dana u tjednu i &gt; 4 uzastopna tjedna</p>
<b>Podjela AR-a prema težini simptoma</b>
<p><b>„Blagi“</b> označava odsustvo sljedećih stavki</p> <p>Poremećaj sna Poremećaj obavljanja dnevnih aktivnosti, slobodnog vremena i/ili sportskih aktivnosti Poremećaj obavljanja školskih ili poslovnih obaveza Simptomi prisutni no nisu problematični</p>
<p><b>„Umjereni/teški“</b> označava prisustvo jedne ili više sljedećih stavki</p> <p>Poremećaj sna Poremećaj obavljanja dnevnih aktivnosti, slobodnog vremena i/ili sportskih aktivnosti Poremećaj obavljanja školskih ili poslovnih obaveza Problematicni simptomi</p>

Kratice: AR – alergijski rinitis, ARIA – engl. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma

<sup>1</sup> Izvor: [20] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108. <https://doi.org/10.1067/MAI.2001.118891>.

Upravo nova ispitivanja bi trebala dovesti do napretka u poznavanju AR-a i pomoći zdravstvenim stručnjacima u stvaranju jedinstvenih smjernica koje bi predstavljale standardiziranu dijagnostiku i liječenje AR-a diljem svijeta [42]. Takve, globalno prihvaćene, smjernice ARIA za liječenje AR-a već više od dvadeset godina unaprjeđuju liječenje AR-a [64]. Smjernice ARIA su nastale 2001. godine i prve su smjernice za liječenje AR-a utemeljene na dokazima [20]. Autori smjernica ističu kako one pacijentima i kliničarima te drugim zdravstvenim djelatnicima pružaju osnovu pri donošenju racionalnih i informiranih odluka te pri tom nemajući namjeru nametanja standarda liječenja AR-a pojedinima zemljama [3].

Inicijativa ARIA je započela izradu svojih smjernica 1999. godine u sklopu radionice Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (engl. World Health Organization, WHO) [20]. Radionica i stvaranje smjernica se zasnivalo na metodologiji izrade smjernica na temelju dokaza od Shekellea *i sur.* [20,65]. Smjernice su izrađene s namjerom; predlaganja nove podjele AR-a ovisno o učestalosti i težini simptoma kako bi se što bolje odrazile potrebe oboljelih, zatim promocije koncepta multimorbiditeta kod rinitisa i astme kao ključnog čimbenika u zbrinjavanju oboljelih, uključivanja stručnjaka iz razvijenih zemalja te zemalja u razvoju te konačno globalne primjene među zdravstvenim radnicima i bolesnicima [66]. Smjernice ARIA su bile prve smjernice za kroničnu bolest koje su ubacile koncept multimorbiditeta [66]. Naime, za neke je autore termin alergijski multimorbiditet prikladniji od komorbiditeta obzirom da je poznavanje osnovne alergijske bolesti slabo [67].

Revidirane smjernice ARIA iz 2010. godine su jedne od prvih smjernica za kroničnu respiratornu bolest koje su usvojile GRADE (engl. Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) pristup koji predstavlja naprednu metodologiju procjene dokaza [68–71]. Posljednja revizija smjernica bila je 2016. godine, a ona je pružila nove i obnovljene preporuke za optimalno farmakološko liječenje AR-a kako bi se unaprijedilo obavljanje školskih i poslovnih obaveza oboljelih te poboljšala kvaliteta njihova života [3]. Posljednjih godina inicijativa ARIA, osim za optimalno liječenje AR-a, politički se zalagala za digitalnu transformaciju zdravstva kao i njegovu integraciju u jedinstvenu skrb [72].

Dodatno je SZO 2006. godine u svrhu uspješnije prevencije i liječenja kroničnih respiratornih bolesti, kao globalnog zdravstvenog problema s enormnim financijskim troškovima, formirala Globalni savez protiv kroničnih respiratornih bolesti (engl. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, GARD) [73,74]. GARD je također prepoznao potrebu za

integracijom skrbi za bolesti dišnog puta u koje spada i AR te 2013. godine pokreće inicijativu AIRWAYS ICPs (engl. Integrated care pathways for airway diseases) kao svoj istraživački i pokazni projekt [74,75]. Strategija skrbi za oboljele od AR-a može biti bolja, a to potvrđuje činjenica da je prijavljeno čak 35% nekontroliranih slučajeva AR-a, liječenih u svjetskim referentnim centrima [76]. Upravo u svrhu uspješnije kontrole bolesti, integracije, digitalizacije i optimalizacije skrbi za oboljele od AR-a i ostalih kroničnih bolesti gornjeg dišnog puta, u Europi se 2011. godine pojavila nova inicijativa pod nazivom „European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, Action Group B“ [77,78]. Nastala je u suradnji nekoliko inicijativa, između ostalih i inicijative ARIA te AIRWAYS ICPs [77]. Stručnjaci uključeni u rad te inicijative dali su uvid u čimbenike uključene u spomenutu lošiju kontrolu AR-a kao i prijedlog postupnog usvajanja načela „precizne medicine“ u postupnike liječenja AR-a [77]. Takvi postupnici predlažu liječenje AR-a kroz tri moguće razine, ovisno o težini simptoma i stupnju njihove kontrole, a za cilj imaju potpunu kontrolu AR-a kao i integriranu skrb o oboljelima kroz multidisciplinarni pristup [77].

Iz pokretanja navedenih inicijativa jasna je svijest o AR-u i problemima koje uzrokuje te o količini truda koja se ulaže u svrhu postizanja što bolje prevencije i uspješnijeg liječenja bolesti, a time i podizanja kvalitete života oboljelih. Iz svega navedenog jasno je da su imperativ klinička ispitivanja koja proučavaju intervencije, učinkovitost lijekova ili bihevioralne čimbenike koji mogu zaustaviti porast učestalosti AR-a, pospješiti kontrolu bolesti i smanjiti troškove.

## 2.2 Registracija kliničkih ispitivanja

Također je bitno da podatci iz takvih kliničkih ispitivanja budu cjeloviti i dosljedni u svim dostupnim izvorima podataka kako bi osigurali informaciju utemeljenu na dokazima koju potom mogu upotrijebiti bolesnici, liječnici i istraživači te profesionalne organizacije u svrhu učinkovitijeg liječenja, donošenja i unaprjeđenja smjernica ili drugih intervencija [79–83]. SZO je definirala kliničko ispitivanje kao svako istraživanje koje prospektivno dodjeljuje ljudske ispitanike ili skupine ljudi jednoj ili više intervencija povezanih sa zdravljem u svrhu procjene učinka tih intervencija na zdravlje ispitanika [84].

### 2.2.1 ICMJE

Upravo u svrhu veće transparentnosti cjelokupnog procesa, Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) od srpnja 2005. zahtijeva registraciju kliničkih ispitivanja kao preduvjet za publikaciju u svojim časopisima, a definiciju kliničkog ispitivanja je usvojio od SZO-o 2007. godine [85].

ICMJE naime sa svojim smjernicama djeluje još od 1978. godine, kada se skupina urednika vodećih medicinskih časopisa sastala u Vancouveru kako bi standardizirali format manuskripta koji će se dostavljati u njihove časopise. U početku su bili poznati kao Vancouverska skupina, a njihove prve publicirane smjernice iz 1979. godine (engl. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, URM) koje su sadržavale i format za bibliografsku literaturu su prihvaćene od brojnih drugih biomedicinskih časopisa te su postale poznatije pod skraćenim nazivom “Uniform Requirements” ili još popularnije Vancouverski stil [86,87].

Zahtjev za obaveznom registracijom ispitivanja sadržavalo je izdanje URM-a iz 2005. godine, a do preimenovanja dokumenta došlo je u izdanju iz kolovoza 2013. godine te se trenutno zove Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i publiciranje znanstvenog rada u medicinskim časopisima (engl. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals) ili skraćeno ICMJE preporuke [87]. ICMJE se trenutno sastoji od urednika 14 medicinskih časopisa i od predstavnika Nacionalne znanstvene knjižnice SAD-a (engl. US National Library of Science) te Svjetske udruge medicinskih urednika (engl. World Association of Medical Editors, WAME) [88]. Cijeli niz časopisa tvrde da slijede ICMJE preporuke, a njihov popis se nalazi na mrežnoj stranici ICMJE-a [89].

## 2.2.2 Svjetska zdravstvena organizacija i TRDS

Idući korak u standardizaciji registracije ispitivanja se dogodio 2006. godine, kad je SZO razvila registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (engl. Trial Registration Data Set, TRDS) [90]. TRDS SZO-e je skup osnovnih i obaveznih informacija o ispitivanju, a njegovu cjelovitost zahtijevali su SZO i ICMJE te je trebala biti preduvjet za pravovaljanu registraciju i objavu u časopisima članicama ICMJE-a [91–94]. Logična pretpostavka je da cjelovita registracija predstavlja preduvjet za publikaciju i u časopisima koji slijede ICMJE preporuke. TRDS SZO-e je u prvom izdanju 2006. godine sadržavao 20 stavki, a u studenom 2017. godine je proširen i trenutno sadrži 24 stavke (**Tablica 2**) [95]. Naime, dodane su 4 stavke; etički pregled (engl. Ethics review), datum završetka (engl. Completion date), sažetak rezultata (engl. Summary results) i izjava o dijeljenju podataka o ispitanicima (engl. individual participant data (IPD) sharing statement) [96].

**Tablica 2.** Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (engl. Trial Registration Data Set, TRDS) SZO-e (v. 1.3.1)<sup>2</sup>

<b>Redni broj</b>	<b>Originalni naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Hrvatski naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Objašnjenje</b>
1.	Primary Registry and Trial Identifying Number	Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja	<i>Ime primarnog registra i jedinstveni identifikacijski broj ispitivanja dodijeljen od strane registra</i>
2.	Date of Registration in Primary Registry	Datum registracije u primarni registar	<i>Datum službene registracije ispitivanja u primarni registar</i>
3.	Secondary Identifying Numbers	Sekundarni identifikacijski brojevi	<i>Ostali identifikatori uz jedinstveni identifikacijski broj ispitivanja</i>
4.	Source(s) of Monetary or Material Support	Izvor(i) financijske ili materijalne potpore	<i>Osnovni izvor financija ili materijalne potpore ispitivanju</i>

<sup>2</sup> Izvor: [164] WHO data set n.d. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set> (pristup 5. veljače 2023.).

<b>Redni broj</b>	<b>Originalni naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Hrvatski naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Objašnjenje</b>
5.	Primary Sponsor	Primarni sponzor	<i>Osoba, organizacija, grupa ili druga pravna osoba koji snosi odgovornost za pravovaljanu registraciju ispitivanja, njegovo pokretanje, upravljanje i/ili financiranje. Može, a i ne mora biti glavni financijer</i>
6.	Secondary Sponsor(s)	Sekundarni sponzor(i)	<i>Dodatne osobe, organizacije ili pravne osobe koje, ako postoje, u dogovoru s primarnim sponzorom preuzimaju odgovornost sponzorstva</i>
7.	Contact for Public Queries	Kontakt za opće upite	<i>Kontakt koji će odgovarati na opće upite, uz ime mora biti navedena e-pošta, telefonski broj i poštanska adresa ustanove kontakta</i>
8.	Contact for Scientific Queries	Kontakt za znanstvene upite	<i>Imenovani glavni istraživač ispitivanja koji će upravljati znanstvenim upitima, uz ime mora biti navedena e-pošta, telefonski broj, poštanska adresa i afilijacija glavnog istraživača</i>
9.	Public Title	Javni naslov	<i>Naslov napisan lako razumljivim jezikom namijenjen laicima</i>
10.	Scientific Title	Znanstveni naslov	<i>Znanstveni naslov studije kako je naveden u protokolu predanom za financiranje i etičkom povjerenstvu</i>
11.	Countries of Recruitment	Zemlje novačenja	<i>Zemlje odakle će biti ispitanici ili bi trebali biti ili već jesu u vrijeme registracije</i>

<b>Redni broj</b>	<b>Originalni naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Hrvatski naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Objašnjenje</b>
12.	Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Proučavano zdravstveno stanje ili problem	<i>Proučavano primarno zdravstveno stanje ili problem</i>
13.	Intervention(s)	Intervencija	<i>Naziv intervencije (generičko ime lijeka, kôd ili tvornički serijski broj) i njen dovoljno detaljan opis za svaku skupinu ispitanika. Identifikacija kontrolne skupine i kontrolne intervencije</i>
14.	Key Inclusion and Exclusion Criteria	Kriteriji uključenja i isključenja	<i>Kriteriji uključenja i isključenja za odabir ispitanika, uključujući dob i spol</i>
15.	Study Type	Vrsta ispitivanja	<i>Stavka koja sadržava Vrstu ispitivanja (intervencijsko ili opažajno), Oblik ispitivanja (Raspodjela (randomizirano / ne-randomizirano), Maskiranje, Assignacija (jedna skupina, paralelno, ukriženo ili faktorijalno) i Svrha (engl. Purpose)) i Faza (engl. Phase)</i>
16.	Date of First Enrollment	Datum prvog uključenja	<i>Očekivani ili stvarni datum uključenja prvog ispitanika</i>
17.	Sample Size	Veličina uzorka	<i>Veličina uzorka koja se sastoji od planiranog broja ispitanika i unovačenog broja ispitanika</i>
18.	Recruitment Status	Status uključivanja	<i>Status uključivanja ispitanika koji može biti: na čekanju, u tijeku, zaustavljeno ili završeno</i>

<b>Redni broj</b>	<b>Originalni naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Hrvatski naziv stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>Objašnjenje</b>
19.	Primary Outcome(s)	Primarni ishod(i)	<i>Primarni ishodi su događaji, varijable ili iskustva mjereni zbog uvjerenja da su povezani s intervencijom ispitivanja. Korišteni su u izračunima veličine uzroka ili za određivanje učinka intervencije(a). Većina ispitivanja bi trebala imati samo jedan primarni ishod, a za svaki je potrebno navesti naziv, mjeru ili metodu mjerenja te vremenski okvir</i>
20.	Key Secondary Outcomes	Sekundarni ishodi	<i>Sekundarni ishodi koji su od sekundarnog interesa ili koji se mjere u vremenskim točkama od sekundarnog interesa. Mogu uključivati isti događaj, varijablu ili iskustvo kao primarni ishod, ali izmjeren u vremenskim točkama koje nisu one od primarnog interesa. Za svaki je potrebno navesti naziv ishoda, mjeru ili metodu mjerenja te vremenski okvir</i>
21.	Ethics Review	Etički pregled	<i>Informacije o odobrenju ispitivanja od strane Etičkog povjerenstva kao i samom povjerenstvu</i>
22.	Completion date	Datum završetka	<i>Datum prikupljanja posljednjih podataka u ispitivanju odnosno datum završetka ispitivanja</i>
23.	Summary Results	Sažetak rezultata	<i>Podaci koji predstavljaju rezultate ispitivanja, a osim datuma objave rezultata, URL poveznice s</i>



Redni broj	Originalni naziv stavke TRDS-a SZO-e	Hrvatski naziv stavke TRDS-a SZO-e	Objašnjenje
24.	IPD sharing statement	Izjava o dijeljenju IPD-a	<p>rezultatima i eventualnim publikacijama, sadržavaju: 1. Osnovna obilježja (engl. <i>Baseline characteristics</i>) koja uz specifične mjere za ispitivanje označavaju i demografska obilježja, dob i spol ispitanika; 2. Tijek ispitanika (engl. <i>Participant flow</i>) koji predstavlja brojnost ispitanika kroz svaku fazu ispitivanja; 3. Štetni događaji (engl. <i>Adverse events</i>), odnosno nepovoljne promjene zdravstvenog stanja ispitanika kao i njihovih laboratorijskih nalaza te smrtnih ishoda tijekom ispitivanja ili u određenom periodu nakon završetka bez obzira na povezanost s proučavanom intervencijom; 4. Mjere ishoda (engl. <i>Outcome measures</i>) koji u tabličnom prikazu obuhvaćaju mjere primarnih i sekundarnih ishoda, mjere preciznosti kao i druge upotrijebljene statističke testove i 5. Kratki sažetak</p> <p><i>Izjava o namjeri i mehanizmu dijeljenja deidentificiranih pojedinačnih podataka o ispitanicima</i></p>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, IPD – engl. individual participant data

### 2.2.3 *Helsinška deklaracija*

Osim ICMJE-a i SZO-e, obaveznu prospektivnu registraciju ispitivanja, nakon 2008. godine i svoje šeste revizije, podržava i Helsinška deklaracija. Naime, u svojoj 19. točki zahtijeva obaveznu prospektivnu registraciju svih ispitivanja koje uključuju ljudske ispitanike. Nadalje, u 30. točki deklaracija ističe kako istraživači, autori i sponzori ispitivanja zajedno s urednicima i izdavačima imaju etičku obvezu objavljivanja i diseminacije rezultata koji moraju biti potpuni, točni i javno dostupni bez obzira na njihovu pozitivnost. Također, u znanstvenom radu je potrebno navesti izvor financija, institucionalnu povezanost i sukobe interesa, a znanstveni radovi koji nisu u skladu s načelima deklaracije ne bi trebali biti prihvaćeni za publiciranje. Točke 19 i 30 su u idućoj reviziji deklaracije iz 2013. godine, a koja je još uvijek aktualna, postale točke 35 i 36 [97].

## 2.3 ClinicalTrials.gov

Sva klinička ispitivanja koja udovoljavaju definiciji SZO-e i ICMJE-a moraju biti registrirana u jednom od primarnih registara SZO-e ili registru koje odobrava ICMJE kako bi se ispunili zahtjevi SZO-e o transparentnosti i publiciranju [85,98]. Primarni registri SZO-e obuhvaćaju barem nacionalna klinička ispitivanja, ispunjavajući pri tom sve potrebne kriterije SZO-e koji se odnose na sadržaj, kvalitetu, valjanost, pristupačnost, jedinstvenu identifikaciju, tehničke kapacitete, upravljanje i administraciju [98]. Nadalje, 2007. godine, SZO je pokrenula Međunarodnu platformu registara kliničkih ispitivanja (engl. International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) koja obuhvaća spomenute primarne registre [90]. Od iste godine ICMJE odobrava sve primarne registre ICTRP-a te dodatno još 6 registara od kojih je jedan i *ClinicalTrials.gov* [85]. ICTRP sadrži portal za pretraživanje ispitivanja registriranih u svojim i drugim primarnim registrima, uključujući i mogućnost pretraživanja registra *ClinicalTrials.gov* [90,99].

*ClinicalTrials.gov* je najveći registar kliničkih ispitivanja s ljudskim ispitanicima koji je javno dostupan od 29. veljače 2000. godine kada je razvijen od strane Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. National Institutes of Health, NIH), odnosno Nacionalne medicinske knjižnice SAD-a (engl. U.S. National Library of Medicine, NLM). Primarno je uključivao studije sponzorirane od strane NIH-a, a nakon 23 godine postojanja obuhvaća preko 442 tisuće privatno i javno financiranih ispitivanja iz svih 50 država SAD-a te iz 221 države diljem svijeta [90,100]. Osim zahtjevima SZO-e, ICMJE-a i Helsinške deklaracije taj registar dodatno udovoljava i pravnim regulativama SAD-a vezanim za klinička ispitivanja.

Prvi savezni zakon SAD-a koji je zahtijevao registraciju kliničkih ispitivanja je Zakon o modernizaciji Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA) iz 1997. godine. Konkretno, u članku 113 navedenog zakona (FDAMA 113) je zahtijevano od NIH-a stvaranje javnog izvora informacija (registra) o određenim kliničkim ispitivanjima reguliranim od strane Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) [90]. Tri godine nakon toga je razvijen *ClinicalTrials.gov*, a svojim djelovanjem je prepoznat kao uspješan model sustava za vođenje i širenje velike količine specijaliziranih informacija za širu javnost [90].

### 2.3.1 FDAAA 801 i Konačni pravilnik

Nadalje, nakon 27. rujna 2007. godine i usvajanja Zakona o izmjenama i dopunama Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA),

prošireni su zahtjevi za registraciju ispitivanja u *ClinicalTrials.gov*. Konkretno, članak 801 navedenog zakona (FDAAA 801) je zahtijevao registraciju više vrsta ispitivanja, dodatne informacije o registraciji, prikaz rezultata određenih ispitivanja unutar jedne godine od njihova završetka [101,102]. Nadalje, isti pravni akt obvezuje autore i na prijavu svih očekivanih i neočekivanih, ozbiljnih i drugih štetnih događaja te smrtnih ishoda u tabličnom prikazu u registru *ClinicalTrials.gov* od 27. rujna 2009. godine [103,104]. Dodatno, FDAAA 801 je predvidio i kazne za povredu zakonskih odredbi koje su uključivale NIH-ovo uskraćivanje financiranja te novčane kazne odgovornim osobama do čak 10 000 dolara dnevno ukoliko se povrede unutar registracije ne preprave u zakonski propisanom roku od 30 dana [101]. Navedene povrede odnosile su se na nepodnošenje potrebnih informacija o kliničkom ispitivanju, podnošenje pogrešnih ili lažnih informacija o ispitivanju te nepodnošenje primarnih i sekundarnih ishoda ispitivanja [101].

Gotovo deset godina poslije stupanja na snagu FDAAA 801, 18. siječnja 2017., je usvojen Konačni pravilnik (engl. Final Rule) o registraciji kliničkih istraživanja i prikazu njihovih rezultata, a odgovorne strane (sponzor ili glavni istraživač) dužne su ga se pridržavati od 18. travnja 2017. [105]. Konačni pravilnik je pravni akt kojim se na snagu stavlja članak 402 Zakona o javnom zdravstvu koji uključuje izmjene i dopune Saveznog zakona o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act) usvojenog u sklopu FDAAA 2007. godine [105,106]. Konačnim pravilnikom se dodatno proširilo i razjasnilo zahtjeve iz FDAAA 801 za podnošenje registracijskih podataka kao i prikazivanje rezultata u registru *ClinicalTrials.gov* [105].

### 2.3.2 Klinička ispitivanja na koja se primjenjuje FDAAA

Konačni pravilnik je također pojasnio koja klinička ispitivanja su primjenjiva (engl. Applicable Clinical Trial, ACT), odnosno koja podliježu ovim proširenim zahtjevima [105]. Kriteriji za određivanje primjenjivosti prije usvajanja Konačnog pravilnika su bila sadržana u dokumentu iz ožujka 2009. pod nazivom „Elaboration of definitions of Responsible Party and Applicable Clinical Trial” [107]. Navedeni kriteriji su se odnosili na ispitivanja koja su započeta prije 18. siječnja 2017. uključujući i ispitivanja koja su još bila u tijeku na datum 26. prosinca 2007. godine, a udovoljavala su ostalim kriterijima primjenjivosti [108]. ACT-ovi iz navedenog vremenskog okvira trebaju biti registrirani u registru *ClinicalTrials.gov* unutar 21 dana od novačenja prvog ispitanika, a ukoliko je datum primarnog završetka ACT-a raniji od 18. siječnja 2017., odgovorne strane su dužne prikazati osnovne rezultate

ispitivanja unutar godine dana od njegova završetka [109]. Datum početka ACT-a označava datum uključenja prvog ispitanika odnosno datum kada je prvi ispitanik ili njegov skrbnik nakon proučavanja informiranog pristanka pristao na sudjelovanje u ispitivanju [110]. Nadalje datum primarnog završetka ACT-a označava datum pregleda ili intervencije na posljednjem ispitaniku u svrhu prikupljanja podataka za primarni ishod ispitivanja [111].

Usvajanjem Konačnog pravilnika vrijede unaprijeđeni kriteriji primjenjivosti kliničkog ispitivanja, a od 27. lipnja 2018. su prisutni unutar dokumenta „Checklist and Elaboration for Evaluating Whether a Clinical Trial or Study is an Applicable Clinical Trial“ i odnose se na ispitivanja započeta 18. siječnja 2017. ili poslije [109,110]. Odgovorne strane ACT-ova iz navedenog vremenskog okvira dužni su sukladno zahtjevima Konačnog pravilnika pružiti opširnije informacije prilikom registracije u *ClinicalTrials.gov* kao i opširniji prikaz rezultata ispitivanja unutar godine dana od njegova završetka [109]. Opširnijem prikazu rezultata podliježu i odgovorne strane ACT-ova koji su započeti prije 18. siječnja 2017., a čiji je primarni datum završetka poslije navedenog datuma [108,109].

Sukladno navedenoj listi za provjeru primjenjivosti ispitivanja započelih nakon datuma usvajanja Konačnog pravilnika [110], ACT je:

- 1) intervencijska studija odnosno kliničko ispitivanje;
- 2) studija
  - a. s najmanje jednim istraživačkim mjestom unutar SAD-a ili na teritoriju SAD-a (Američka Samoa, Guam, Sjeverno Marijansko otočje, Portoriko, Djevičanski otoci SAD-a i dr.) ili
  - b. je provedena prema zahtjevu FDA SAD-a za istraživanje novog lijeka ili izuzeću istraživog uređaja ili
  - c. uključuje lijek, biološki proizvod ili uređaj koji je proizveden i izvezen iz SAD-a ili njegovog teritorija za potrebe studije u drugu zemlju;
- 3) studija procjenjuje barem jedan lijek, biološki proizvod ili uređaj koji je reguliran od strane FDA SAD-a,
- 4) studija nije ispitivanje lijeka i/ili biološkog proizvoda faze 1 ili nije studija izvedivosti uređaja.

Da bi se ispitivanje smatralo ACT-om potrebno je da sve četiri točke budu zadovoljene uz napomenu da je unutar točke 2 dovoljno ispunjavanje jednog od tri kriterija kako bi se cijela točka priznala [110]. Unutar navedenog dokumenta prisutno je dosta opsežno objašnjenje svih navedenih kriterija pa se tako objašnjenje prve točke podudara se NIH definicijom kliničkog ispitivanja koja u odnosu na definiciju SZO-e proširuje proučavanje učinka intervencije na biomedicinske ili druge ishode povezane sa zdravljem [110,112]. Prvi kriterij točke 2 podrazumijeva da istraživačko mjesto mora novačiti ispitanike kako bi steklo taj status. Nadalje, zanimljivo je objašnjenje trećeg kriterija točke 2 koje objašnjava pojam “proizveden” u SAD-u koji podrazumijeva bilo koji korak proizvodnje lijeka, njegovih aktivnih sastojaka pa čak i samo pakiranje ili označavanje unutar SAD-a zadovoljava navedeni kriterij. Da bi se ispunio kriterij pod točkom 3 potrebno je praktički udovoljiti svim kriterijima iz prethodne točke, a u novije vrijeme unutar registra *ClinicalTrials.gov* postoji zasebna stavka koja se u potpunosti odnosi na ovu točku. Ovaj dokument također razjašnjava da ispitivanje koje navede da je faza 1/faza 2 može biti ACT ako udovoljava ostalim kriterijima jer se ne smatra ispitivanjem faze 1 [110].

## 2.4 Objava kliničkih ispitivanja

Ključno ostvarenje svakog kliničkog ispitivanja trebala bi biti objava njegovih rezultata u znanstvenim časopisima odgovarajućeg biomedicinskog polja. Konačni rezultati kliničkog ispitivanja objavom postaju dostupni širem spektru čitatelja koji potom mogu kritički procijeniti ishod(e) ispitivane intervencije [113]. Rezultati kliničkih ispitivanja, a osobito randomiziranih (engl. randomized controlled trial, RCT) su osnova daljnjih sustavnih pregleda i meta-analiza koji dalje vode ka stvaranju novih kliničkih smjernica [114]. Naime, klinička ispitivanja se smatraju zlatnim standardom u procjeni učinkovitosti ispitivane intervencije i predstavljaju dokaz za buduću opciju liječenja [115]. Stoga je nužno da rezultati provedenih ispitivanja budu publicirani, cjelovito, transparentno i dosljedno s pripadajućim podacima u registru. Upravo u tu svrhu razvijene su smjernice za pisanje izvješća o kliničkom ispitivanju (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) [116].

### 2.4.1 Smjernice CONSORT

Smjernice CONSORT su razvijene od međunarodne organizacije „EQUATOR Network“ (engl. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) koja unatrag 15 godina okuplja brojne sudionike iz bilo kojeg dijela procesa istraživanja i publiciranja kojima je zajednički interes poboljšanje kvalitete medicinske literature i samih istraživanja. To nastoje postići promicanjem svojih smjernica, odnosno promicanjem transparentnog i točnog izvješćivanja svih zdravstvenih istraživanja [116].

Prvi put su izdane 1996. godine i rezultat su zajedničkog rada dviju skupina urednika i istraživača, kasnije ponovno okupljenih unutar organizacije EQUATOR Network [117,118]. Ubrzo nakon izdavanja bile su globalno prihvaćene, naime, službeno ih je podržalo više od 400 vodećih biomedicinskih časopisa, ICMJE, WAME i Council of Science Editors [117]. Tijekom godina doživjele su nekoliko izmjena, a trenutno su na snazi smjernice koje su izmijenjene 2010 godine i tada su simultano objavljene u 9 znanstvenih časopisa [119].

Smjernice CONSORT se sastoje od popisa 25 bitnih stavki koje bi trebale biti uključene u izvještavanje ispitivanja te od dijagrama tjeka kojim se dokumentira tijek ispitanika tijekom ispitivanja [117]. Osim navedene liste objavljena su i brojna specijalizirana proširenja (engl. extensions) za različite vrste i dijelove kliničkih ispitivanja kao što je npr. proširenje za bolje izvještavanje štetnih događaja iz ispitivanja [117,119]. Nadalje, brojni časopisi danas podrazumijevaju slijedenje smjernica CONSORT kao preduvjet za publikaciju ispitivanja [113].

## 2.5 Stvarna situacija registracije i objave kliničkih ispitivanja

Drummond Rennie, čovjek koji je ujedinio dvije skupine istraživača i urednika kako bi stvorili smjernice CONSORT, navodi kako cijela medicina ovisi o transparentnom izvještavanju kliničkih ispitivanja [120]. Ovom idejom vodi se i EQUATOR Network, koji je ujedno i prvi koordinirani pokušaj sustavnog rješavanja neadekvatnog izvještavanja kliničkih ispitivanja na globalnoj razini [116].

Nažalost, osim neadekvatnog izvještavanja, postoji još jedan vrlo zastupljen problem, a to je neizvještavanje na što ukazuju podatci da se 20%-40% provedenih ispitivanja ne objavljuje te je vjerojatnost objave veća ako je ishod ispitivanja pozitivan [121–123]. Nadalje, studije već godinama ukazuju na značajnu zastupljenost neadekvatno registriranih ispitivanja [124–127] uz nedosljedan prikaz podataka u publikacijama [124–126,128–130], a navode se i neregistrirana ispitivanja čija je zastupljenost bila značajno veća prije zahtjeva ICMJE-a, SZO-e i Helsinške deklaracije kao i pravnih regulativa SAD-a [122,125,126].

SZO je 15. travnja 2015. godine nadogradila svoj zahtjev o obaveznoj registraciji kliničkih ispitivanja s novim zahtjevom obavezne objave rezultata tih ispitivanja, ili u javnom registru ili publiciranjem istih, godinu dana od završetka ispitivanja. Navedeni zahtjev obuhvaća i starija, neobjavljena ispitivanja, a temelji se na člancima 35 i 36 Helsinške deklaracije [131]. Naime, svako ispitivanje trebalo bi biti objavljeno, bez obzira na ishode, kako bi se ispunila etička obveza autora i spriječila publikacijska, odnosno diseminacijska pristranost koja neposredno vodi ka dezinformiranju drugih istraživača, kliničara i pacijenata te negativno utječe na stvaranje regulatornih i javnozdravstvenih odluka [131,132]. Registraciju ispitivanja, publikaciju rezultata bez obzira na pozitivnost ishoda, odnosno veću transparentnost izvještavanja kliničkih ispitivanja snažno zagovaraju i inicijative Cochrane, AllTrials i OPEN Consortium (engl. To Overcome failure to Publish nEgative fiNDings) [131]. Registraciju starih ispitivanja kao i publikaciju njihovih rezultata posebice zagovara inicijativa AllTrials, pokrenuta u siječnju 2013., čiju je peticiju do sada (ožujak 2023.) potpisalo gotovo 96 tisuća ljudi te 747 organizacija. Unutar peticije se naglašava važnost registracije svih, provedenih i trenutno aktualnih, ispitivanja kao i objave njihovih rezultata kako bi se izbjegle pogrešne odluke o liječenju kao i ponavljanje već provedenih ispitivanja. Nadalje, pozivaju se vlade diljem svijeta, regulatorna tijela i istraživačka središta da poduzmu odgovarajuće mjere kako bi se postiglo traženo [133].



Necjelovit i nedosljedan prikaz štetnih događaja u publikacijama u odnosu na registar također je uobičajen, što je u suprotnosti sa CONSORT smjernicama [130,134–137]. Takav prikaz štetnih događaja može biti rezultat ograničenja prostora u časopisu, slabijeg plana ispitivanja ili namjernog prikrivanja nepovoljnih podataka [138–140]. Također može umanjiti dojmove o ukupnoj sigurnosti medicinskih intervencija ili iskriviti procjenu odnosa između koristi i rizika tih intervencija [136,141].

Gledajući registar *ClinicalTrials.gov*, usvajanjem FDAAA 801 povisila se incidencija registracije ispitivanja kao i prikaz rezultata u registru te publiciranje istih [142–145], no i dalje pronalazimo necjelovite registracije uz nedosljedan prikaz podataka, uključujući štetne događaje, u pripadajućim publikacijama [130,136,145].

### **3 CILJEVI I HIPOTEZE**

### 3.1 Ciljevi istraživanja

Istraživanja koja utvrđuju postojanje nedosljednosti prikaza podataka između registra kliničkih ispitivanja o AR-u i pripadajućih publikacija dodatno bi naglasila važnost transparentnog izvještavanja provedenih ispitivanja pri donošenju odluka o prevenciji ili liječenju AR-a. Ovo istraživanje je zamišljeno i provedeno kroz dvije studije.

Ciljevi prve studije:

- 1) procijeniti cjelovitost i informativnost registracije te značajne izmjene registracijskih stavki kliničkih ispitivanja o AR-u, registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*, najvećem dostupnom registru kliničkih ispitivanja,
- 2) utvrditi podudara li se posljednja verzija registracijskih podataka u registru *ClinicalTrials.gov* s onima u pripadajućim objavljenim znanstvenim člancima, odnosno procijeniti dosljednost prikaza podataka u pripadajućim publikacijama,
- 3) utvrditi cjelovitost prikaza podataka o rezultatima kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov* te ga usporediti s cjelovitošću prikaza pripadajućih podataka objavljenih u znanstvenim člancima.

Ciljevi druge studije:

- 1) utvrditi cjelovitost prikaza podataka o štetnim događajima i smrtnim ishodima iz provedenih kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov*,
- 2) utvrditi podudaraju li se publicirani podatci o sigurnosti provedenih kliničkih ispitivanja o AR-u s onima iz registra *ClinicalTrials.gov*.

Pretraživanjem literature nije pronađeno slično istraživanje o cjelovitosti, informativnosti i promjenama registracijskih stavki kliničkih ispitivanja o AR-u te o dosljednosti prikaza pripadajućih podataka u objavljenim znanstvenim člancima.

### 3.2 Hipoteze istraživanja

- 1) Cjelovitost 18 stavki TRDS-a SZO-e je veća u posljednjoj nego u prvoj registraciji kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov*;
- 2) Informativnost podataka sadržanih u 18 stavki TRDS-a SZO-e je veća u posljednjoj nego u prvoj registraciji kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov*;
- 3) Podatci sadržani u 18 stavki TRDS-a SZO-e su značajno kvalitativno ili kvantitativno promijenjeni između prve i posljednje registracije kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov*;
- 4) Cjelovitost 15 stavki TRDS-a SZO-e je veća u pripadajućim publikacijama nego u posljednjoj registraciji kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov*;
- 5) Informativnost podataka sadržanih u 15 stavki TRDS-a SZO-e je veća u pripadajućim publikacijama nego u posljednjoj registraciji kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov*;
- 6) Podatci sadržani u 15 stavki TRDS-a SZO-e su značajno kvalitativno i kvantitativno promijenjeni između posljednje registracije kliničkih ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija;
- 7) Rezultati kliničkih ispitivanja o AR-u su cjelovitije prikazani u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* nego u pripadajućim publikacijama;
- 8) Ozbiljni i drugi štetni događaji te smrtni ishodi iz kliničkih ispitivanja o AR-u su cjelovitije prikazani u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* nego u pripadajućim publikacijama;
- 9) Štetni događaji iz kliničkih ispitivanja o AR-u su detaljnije opisani u pripadajućim publikacijama nego u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov*.

## **4 METODE**

## 4.1 Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

### 4.1.1 Ustroj

Prva studija je opazajno presječno istraživanje koje procjenjuje cjelovitost, informativnost i značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e te cjelovitost prikaza rezultata iz uzorka dovršenih, FDAAA primjenjivih, ispitivanja o AR-u, registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* najranije 27. rujna 2009. i ažuriranih najkasnije do 4. listopada 2019. Studija uspoređuje navedene podatke iz registra s onima u pripadajućim publikacijama. Slijedili smo smjernice za izvještavanje opazajnih studija (engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE) [146].

### 4.1.2 Ishodi

Primarni ishodi su bili: cjelovitost podataka sadržanih u 18 stavki TRDS-a SZO-e u prvoj i posljednjoj registraciji ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* te u 15 stavki TRDS-a SZO-e u posljednjoj registraciji i pripadajućoj publikaciji; informativnost podataka sadržanih u 18 stavki TRDS-a SZO-e u prvoj i posljednjoj registraciji ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* te u 15 stavki TRDS-a SZO-e u posljednjoj registraciji i pripadajućoj publikaciji; značajne promjene podataka sadržanih u 18 stavki TRDS-a SZO-e između prve i posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* te u 15 stavki TRDS-a SZO-e između posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije (stavke TRDS-a korištene za navedene procjene u registru te u publikacijama su prikazane u **Tablicama 3 i 4**; cjelovitost prikaza podataka o rezultatima ispitivanja u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji. Mjere primarnih ishoda za cjelovitost registracije odnosile su se na nedostatak unosa u za to predviđenom prostoru u registru u prvoj i posljednjoj registraciji, a u publikacijama na nedostatak eksplicitnog navoda. Informativnost je ovisila o jasnoći informacije koju sadrži pojedina stavka, odnosno je li pisana izrazito stručnim jezikom te je li naveden generički kôd umjesto imena. Značajne promjene stavki obuhvaćale su kvalitativne (promjena informacije koju stavka pruža) i kvantitativne promjene (promjena numeričkog unosa) između prve i posljednje registracije te u publikacijama.

Sekundarni ishodi su bili: 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 prvoj i posljednjoj registraciji u registru te publikaciji. Sekundarni ishodi obuhvaćali su i proteklo

vrijeme između ključnih datuma provedenog ispitivanja (datum prve registracije, početka ispitivanja, završetka ispitivanja, prikaza rezultata u registru i publikacije) pomoću kojih se procijenilo trajanje ispitivanja kao i vrijeme potrebno autorima za publiciranje rezultata rada nakon dovršenja ispitivanja. Mjere ishoda za proteklo vrijeme bila je medijan proteklog vremena prikazan u mjesecima. U sekundarne ishode spada i čimbenik odjeka časopisa u kojem su publicirani rezultati ispitivanja, a mjere ishoda je medijan vrijednosti petogodišnjeg čimbenika odjeka.

#### 4.1.3 Razdoblje istraživanja i izvori podataka

Početni datum pretrage ispitivanja (27.09.2009.) odnosi se ujedno i na datum kada su ispitivanja najranije trebala biti registrirana u registar *ClinicalTrials.gov*. Navedeni datum prema FDAAA 801 omogućava najmanje dvije godine da rezultati budu prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* kao i da budu publicirani. Krajnji datum pretrage (04.10.2019.) omogućava više od 10 godina od prve do posljednje registracije u registru i eventualne publikacije rezultata.

Pretražili smo dovršena ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov* upotrebljavajući ključne riječi: “allergic rhinitis”, “nasal allergies”, “rhinoconjunctivitis”, “hay fever”, and “atopic rhinitis”. Nismo upotrebljavali Medical Subject Headings (MeSH) intervencije. Povijesti svih promjena registracijskih elemenata pristupili smo kroz arhivu registra *ClinicalTrials.gov* (engl. Archive site).

Za pripadajuće publikacije ispitivanja s poveznicom u registru *ClinicalTrials.gov* smo odabrali samo one koje prikazuju rezultate provedenog ispitivanja. Za ispitivanja bez poveznice u registru smo pretražili PubMed, Web of Science, Scopus i Google Scholar pomoću National Clinical Trial (NCT) identifikacijskog broja pod kojim je ispitivanje registrirano u registar *ClinicalTrials.gov*. NCT je obično naveden u sažetku ili tekstu objavljenog članka [147]. Ukoliko ni tako nismo pronašli pripadajuću publikaciju, pretraživali smo navedene baze pomoću imena glavnog istražitelja ili naziva ispitivanja. Samo smo potpune publikacije uspoređivali s registriranim podacima. Datumi publiciranja određeni su iz datuma online publiciranja za članke koji su bili dostupni prije tiska [148].

**Tablica 3.** Stavke registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e korištene za procjenu cjelovitosti, informativnosti i značajnih promjena stavki u registru *ClinicalTrials.gov*

<b>Redni broj<sup>a</sup></b>	<b>Stavke TRDS-a SZO-e prva – posljednja registracija</b>
3.	Sekundarni identifikacijski brojevi
4.	Izvor(i) financijske ili materijalne potpore
5.	Primarni sponzor
6.	Sekundarni sponzor(i)
9.	Javni naslov
10.	Znanstveni naslov
11.	Zemlje novačenja
12.	Proučavano zdravstveno stanje ili problem
13.	Intervencija
14.	Kriteriji uključenja i isključenja
15.	Vrsta ispitivanja
16.	Datum prvog uključenja
17.	Veličina uzorka
19.	Primarni ishod(i)
20.	Sekundarni ishodi
22.	Datum završetka
23.	Sažetak rezultata
24.	Izjava o dijeljenju IPD-a <sup>b</sup>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, IPD – engl. individual participant data

<sup>a</sup>Izostavljene su stavke 1. „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja“ i 2. „Datum registracije u primarni registar“ zbog svoje nepromjenjivosti, stavke 7. „Kontakt za opće upite“, 8. „Kontakt za znanstvene upite“ i 21. „Etički pregled“ zbog nedostupnosti u registru *ClinicalTrials.gov* i stavka 18. „Status uključivanja“ zbog svoje promjenjivosti.

<sup>b</sup>Za ispitivanja koja su započela nakon 6. studenog 2017. i za publikacije čiji su rukopisi predani u časopise nakon 1. srpnja 2018. godine.



**Tablica 4.** Stavke registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e korištene za procjenu cjelovitosti, informativnosti i značajnih promjena stavki između posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije

<b>Redni broj<sup>a</sup></b>	<b>Stavke TRDS-a SZO-e posljednja registracija - publikacija</b>
4.	Izvor(i) financijske ili materijalne potpore
5.	Primarni sponzor
10.	Znanstveni naslov
11.	Zemlje novačenja
12.	Proučavano zdravstveno stanje ili problem
13.	Intervencija
14.	Kriteriji uključivanja i isključenja
15.	Vrsta ispitivanja
16.	Datum prvog uključivanja
17.	Veličina uzorka
19.	Primarni ishod(i)
20.	Sekundarni ishodi
22.	Datum završetka
23.	Sažetak rezultata
24.	Izjava o dijeljenju IPD-a <sup>b</sup>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, IPD – engl. individual participant data

<sup>a</sup>Izostavljene su stavke 1. „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja“ i 2. „Datum registracije u primarni registar“ zbog svoje nepromjenjivosti, stavke 3. „Sekundarni identifikacijski brojevi“, 6. „Sekundarni sponzor(i) i 9. „Javni naslov“ zbog svoje nedostupnosti u publikacijama, stavke 7. „Kontakt za opće upite“, 8. „Kontakt za znanstvene upite“ i 21. „Etički pregled“ zbog nedostupnosti u registru *ClinicalTrials.gov* i stavka 18. „Status uključivanja“ zbog svoje promjenjivosti.

<sup>b</sup>Za ispitivanja koja su započela nakon 6. studenog 2017. i za publikacije čiji su rukopisi predani u časopise nakon 1. srpnja 2018. godine.

#### 4.1.4 Uzorak

Uzorak je uključivao FDAAA 801 primjenjive, dovršena ispitivanja o AR-u koji su registrirani u registar *ClinicalTrials.gov* najranije 27. rujna 2009. i ažurirani s rezultatima najkasnije do 4. listopada 2019. godine. Uvjeti za primjenjivo kliničko ispitivanje prema FDAAA 801 su za ispitivanja započeta nakon 27. rujna 2007. potvrđeni sukladno dokumentu "Elaboration of definitions of responsible party and applicable clinical trial" iz 9. ožujka 2009. godine, a za ona započeta nakon 18. siječnja 2017. prema popisu za provjeru "Checklist for evaluating whether a clinical trial or study is an ACT" [102].

#### 4.1.5 Prikupljanje podataka i usporedbe

Razlike između prve i posljednje registracije su procijenjene na temelju 18 od ukupno 24 izvađene stavke TRDS-a SZO-e, dok su razlike u publikacijama procijenjene iz 15 stavki TRDS-a. Stavke „Primarni registar i identifikacijski broj ispitivanja“ i „Datum registracije u primarni registar“ su isključene iz obje analize zbog svoje nepromjenjivosti, a stavke „Kontakt za opće upite“, „Kontakt za znanstvene upite“ i „Etički pregled“ zbog nedostupnosti u *ClinicalTrials.gov* dok je stavka „Status uključivanja“ isključena zbog svoje promjenjivosti. Nadalje, stavke „Sekundarni identifikacijski brojevi“, „Sekundarni sponzor(i)“ and „Javni naslov“ su isključene iz analize razlika u publikacijama zbog nedostupnosti u časopisima. Stavka "Izjava o dijeljenju IPD-a" je TRDS-u dodana u studenom 2017. i nije uključena u analizu ispitivanja koja su započeta prije navedenog proširenja. "Izjava o dijeljenju IPD-a" stavka također nije uključena u analizu publikacija starijih od 1. srpnja 2017., od kada je obavezan iskaz o dijeljenju informacija [149]. S druge strane, prikaz stavki "Datum završetka" and "Basic Results" (trenutna stavka "Sažetak rezultata") je prema FDAAA 801 obavezan stoga su analizirane [150]. Dodatno, stavka koja se odnosi na smrtno ishode, a u registru *ClinicalTrials.gov* je prisutna kao "All-cause Mortality" u prikazu štetnih događaja (engl. adverse events, AE) je zahtijevana tek konačnim pravilnikom FDAAA stoga nije uključena u analizu za ispitivanja čiji je primarni datum završetka studije stariji od njegova usvajanja u siječnju 2017. Prikaz smrtnih ishoda za takva ispitivanja smo analizirali iz drugih podataka ishoda ispitivanja, posebno iz prikaza ozbiljnih AE-ova (engl. serious adverse events, SAE).

Pri procjeni stavki TRDS-a SZO-e u prvoj i posljednjoj registraciji te publikaciji ne cjelovitost je predstavljao nedostatak informacije, a neinformativnost neinformativna terminologija (neodređena ili nejasna informacija za određenu stavku TRDS-a poput kôda umjesto

generičkog imena lijeka) [81,128]. Pomoću metoda upotrijebljenih od strane Pranić i suradnika [128] smo analizirali povijest promjena stavki TRDS-a SZO-e između prve i posljednje registracije te u publikacijama. Promjene su definirane kao kvalitativne (različito značenje prikazane informacije) ili kvantitativne (različit brojni unos) [128].

Prilagodili smo kriterije iz studije Chana i suradnika [81] kako bi opisali razlike između registriranih i publiciranih ishoda ispitivanja na način;

- 1) novi primarni ishod predstavljen u publikaciji,
- 2) izostavljeni registrirani primarni ili sekundarni ishod unutar publikacije,
- 3) registrirani primarni ili sekundarni ishod zamijenjeni u publikaciji ili obrnuto,
- 4) novi sekundarni ishod predstavljen u publikaciji,
- 5) registrirani primarni ili sekundarni ishod promijenjeni u publikaciji,
- 6) nova metodologija ishoda predstavljena ili registrirana promijenjena u publikaciji,
- 7) registrirani vremenski okvir ispitivanja promijenjen u publikaciji i
- 8) novi primarni ili sekundarni ishod predstavljen u publikaciji je kombinacija registriranih ishoda.

Cjelovitost prikaza rezultata u registru te u publikacijama je određena prisustvom podataka unutar elemenata: tijek ispitanika (engl. participant flow), osnovna obilježja (engl. baseline characteristics), mjere ishoda (engl. outcome measures) i AE-ovi.

Dodatno smo procijenili razlike u prikazu podataka između ispitivanja s retrospektivnom i prospektivnom registracijom u *ClinicalTrials.gov* kao i između ispitivanja koje je sponzorirala industrija i ispitivanja ostalih sponzora. Ispitivanja s prospektivnom registracijom su započeta tijekom ili nakon prve registracije, a s retrospektivnom prije nje. Također smo analizirali vremenske razlike između nekoliko ključnih točaka registracije i publikacije, a to su bili datumi prve registracije, početka ispitivanja, završetka ispitivanja, prikaza rezultata u registru i publikacije.

Dva istraživača (IP i SP) su neovisno i usporedno vadili podatke o cjelovitosti, informativnosti i promjenama registracijskih stavki iz cijele kohorte ispitivanja kako bi izbjegli potencijalnu pristranost subjektivnog tumačenja. Rezultat testa pouzdanosti između promatrača je bio visok za promjene stavki TRDS-a (kappa raspon 0,83 do 1,00). Diskusijom i dogovorom smo riješili razlike u tumačenju promjena sekundarnih ishoda, koji su imali najmanji kappa u pojedinačnim kategorijama (0,83, 95% interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) 0,73 do 0,94).

#### 4.1.6 Statistički postupci

Izvađeni podatci iz *ClinicalTrials.gov* su kodirani i uneseni u Microsoft Excel tablicu. Dihotomne varijable su bile registracijski period (retrospektivno ili prospektivno), sponzorstvo (industrija ili ostalo) i cjelovitost registracije (ispitivanja s ili bez nedostajuće stavke TRDS-a). Broj značajnih promjena stavki TRDS-a i trajanje ispitivanja u mjesecima su smatrani neparametarskim i bili su kategorizirani na temelju medijana njihovih vrijednosti na način da su manje ili jednake medijanu vrijednosti bile dihotomizirane kao 0, a vrijednosti veće od medijana kao 1. Razlike u ispitivanjima, cjelovitost i značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e su uspoređene koristeći Hi-kvadrat test ili Mann-Whitney U test. Navedene su frekvencije i medijani s 95% CI-ima. Frekvencije su uspoređene također pomoću Hi-kvadrat testa. Navedene analize smo uradili pomoću programa IBM SPSS Statistics 21 (SPSS, Inc., an IBM company, Chicago, IL, SAD, RRID:SCR\_002865). Razlike su smatrane značajnima ako je  $P < ,05$ .

## 4.2 Izvještavanje o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

### 4.2.1 Ustroj

Druga studija je opazajno presječno istraživanje koja procjenjuje cjelovitost prikaza AE-ova te njihov opis u uzorku dovršenih, FDAAA primjenjivih, ispitivanja o AR-u, registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* najranije 27. rujna 2009. i ažuriranih najkasnije do 31. prosinca 2021. Studija uspoređuje navedene podatke iz registra s onima u pripadajućim publikacijama. Slijedili smo smjernice za izvještavanje opazajnih studija (engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE) [146].

### 4.2.2 Ishodi

Primarni ishodi su bili: cjelovitost prikaza SAE-ova u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji; cjelovitost prikaza drugih štetnih događaja (engl. other adverse events, OAE) u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji; cjelovitost prikaza smrtnih ishoda u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji; opis AE-ova u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji. Mjere ishoda za cjelovitost prikaza podataka u registru odnosile su se na postojanje, odnosno nepostojanje unosa u za to predviđenom prostoru, a u publikacijama na prisustvo podataka u tabličnom prikazu AE-ova ili na prisustvo, odnosno odsustvo eksplicitnog navoda o AE-ovima. Mjere ishoda za opis AE-ova odnosile su se na razliku u prikazanim AE-ovima kao i njihovom broju između registra i publikacije.

Sekundarni ishodi su bili: faza ispitivanja, sponzorstvo, odustali ispitanici zbog AE-ova i frekvencijski prag prikaza OAE-ova u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućoj publikaciji; trajanje ispitivanja i proteklo vrijeme između prikaza rezultata u registru i publikacije istih za što je mjera ishoda bila medijan proteklog vremena prikazan u mjesecima; petogodišnji čimbenik odjeka časopisa u kojem su publicirani rezultati ispitivanja. Mjere ishoda odnosile su se na brojčani unos te njihove razlike između registra i publikacije kada smo promatrali odustale ispitanike i frekvencijski prag. Za fazu ispitivanja, sponzorstvo i čimbenik odjeka mjera ishoda je bila skupni prikaz kohorte ispitivanja po navedenim obilježjima za prvu i posljednju registraciju u registru te publikaciju.

#### 4.2.3 Razdoblje istraživanja i izvori podataka

Početni datum pretrage ispitivanja (27.09.2009.) koji se odnosi na najraniji datum kada su ispitivanja trebala biti registrirana u registru *ClinicalTrials.gov*. Taj datum se poklapa s datumom od kada je obavezan prikaz AE-ova u *ClinicalTrials.gov*, a krajnji datum omogućava autorima više od 12 godina obaveznog prikazivanja AE-ova.

Pretražili smo dovršena ispitivanja u *ClinicalTrials.gov* upotrebljavajući ključne riječi: “allergic rhinitis”, “nasal allergies”, “rhinoconjunctivitis”, “hay fever”, i “atopic rhinitis”. Nismo upotrebljavali MeSH intervencije. Povijesti svih promjena registracijskih elemenata pristupili smo kroz arhivu registra *ClinicalTrials.gov* (engl. Archive site).

Za pripadajuće publikacije ispitivanja s poveznicom u registru *ClinicalTrials.gov* smo odabrali samo one koje prikazuju rezultate provedenog ispitivanja. Za ispitivanja bez poveznice u registru pretražili smo PubMed, Web of Science, Scopus i Google Scholar pomoću NCT-a pod kojim je ispitivanje registrirano u *ClinicalTrials.gov*, a obično je navedeno u sažetku ili tekstu publikacije [147]. Ukoliko ni tako nismo pronašli pripadajuću publikaciju, pretraživali smo navedene baze pomoću imena glavnog istražitelja ili naslova ispitivanja. Samo smo potpune publikacije uspoređivali s registriranim podacima. Datumi publiciranja određeni su iz datuma online publiciranja za članke koji su bili dostupni prije tiska [148].

#### 4.2.4 Uzorak

Uzorak je uključivao FDAAA 801 primjenjive, dovršena ispitivanja o AR-u koji su registrirani u registar *ClinicalTrials.gov* najranije 27. rujna 2009. i ažurirani s rezultatima najkasnije do 31. prosinca 2021. godine. Uvjeti za primjenjivo kliničko ispitivanje prema FDAAA 801 su za ispitivanja započeta nakon 27. rujna 2007. potvrđeni sukladno dokumentu "Elaboration of definitions of responsible party and applicable clinical trial" iz 9. ožujka 2009. godine, a za ona započeta nakon 18. siječnja 2017. prema popisu za provjeru “Checklist for evaluating whether a clinical trial or study is an ACT” [102].

#### 4.2.5 Prikupljanje podataka i usporedbe

Primarno smo procijenili cjelovitost i dosljednost prikaza AE-ova u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama. Cjeloviti prikaz AE-ova u registru su bile tablice s unesenim brojem rizičnih i pogođenih ispitanika s određenim AE-om, kako i nalaže Konačni pravilnik FDAAA [103]. Stavka “All-cause Mortality” nije bila obavezna prije

navedenog pravilnika stoga nije analizirana za ispitivanja s primarnim datumom završetka starijim od njegova usvajanja u siječnju 2017. Prikaz smrtnih ishoda za takva ispitivanja je analiziran iz drugih podataka ishoda ispitivanja, prvenstveno iz SAE-ova. Cjeloviti prikaz AE-ova u publikacijama je predstavljala eksplicitna izjava o pojavi SAE-ova, smrtnih ishoda i OAE-ova ili njihov tablični prikaz, sukladno dodatcima smjernicama CONSORT za bolje izvještavanje o štetnosti u kliničkim ispitivanjima [151].

Prikazani AE-ovi u tabličnom obliku u registru i bilo kojem obliku u publikacijama su ekstrahirani te podijeljeni po vrsti ispitivanog lijeka te po skupinama ispitanika ovisno jesu li primali ispitivani lijek, aktivnu kontrolu ili placebo.

Bilo kakva razlika u cjelovitosti, broju pogođenih ispitanika, broju AE-ova ili njihovom opisu između registra *ClinicalTrials.gov* i publikacije je klasificirano kao nedosljedan prikaz AE-ova. Također su analizirana druga obilježja ispitivanja kao što su faza, sponzorstvo, specifični datumi koji uključuju datume početka i završetka ispitivanja te datum publikacije. Podatci o navedenim obilježjima su dostupni u registru *ClinicalTrials.gov*. Analiziran je i petogodišnji čimbenik odjeka časopisa gdje su publicirani rezultati proučavanih ispitivanja.

Dva istraživača (IP i SP) su neovisno i usporedno vadili podatke o cjelovitosti i dosljednosti prikaza AE-ova iz cijele kohorte ispitivanja kako bi izbjegli potencijalnu pristranost subjektivnog tumačenja. Rezultat testa pouzdanosti između promatrača za prikaz SAE-ova između registra i publikacija je bio visok (kappa raspon 0,83 do 1,00). Rezultat testa pouzdanosti između promatrača je bio slično visok i za prikaz OAE-ova između dva izvora (kappa raspon 0,79 do 0,91). Diskusijom i dogovorom smo riješili razlike u tumačenju broja SAE-ova prikazanih u publikacijama čiji je test pouzdanosti imao nisku kappa vrijednost (0,83, 95% CI 0,65 do 1,01). Identično smo riješili i razliku u tumačenju prikaza OAE-ova kao nula u publikacijama ili njihova nepostojanja čiji je test imao najnižu kappa vrijednost (0,79, 95% CI 0,38 do 1,19).

#### 4.2.6 Statistički postupci

Izvađeni podatci iz *ClinicalTrials.gov* su kodirani i uneseni u Microsoft Excel tablicu. Navedeni su postotci i medijani s 95% CI-ima. Dihotomne kategoričke varijable (da ili ne) su bile; različit opis SAE-ova, SAE-ovi prikazani u publikaciji, SAE-ovi prikazani u publikaciji kao nula, OAE-ovi prikazani u publikaciji kao AE-ovi nastali tijekom ispitivanja (engl. Treatment-emergent AEs, TEAEs) i/ili kao AE-ovi povezani s ispitivanjem (engl. Treatment-related AEs, TRAEs). Broj OAE-ova, frekvencijski prag i proteklo vrijeme od

početka do završetka ispitivanja te od prikaza rezultata u registru do publikacije smatrani su neparametarskim te su bili kategorizirani na temelju medijana njihovih vrijednosti na način da su manje ili jednake medijanu vrijednosti bile dihotomizirane kao 0, a vrijednosti veće od medijana kao 1. Razlike između registra *ClinicalTrials.gov* i publikacija u cjelovitosti i dosljednosti prikazivanja AE-ova, njihov prikazan broj ili opis su uspoređeni pomoću Hi-kvadrat testa ili Mann-Whitney U testa. Frekvencije su uspoređene pomoću Hi-kvadrat testa. Navedene analize smo uradili pomoću programa IBM SPSS Statistics 21 (SPSS, Inc., an IBM company, Chicago, IL, SAD, RRID:SCR\_002865). Razlike su smatrane značajnima ako je  $P < ,05$ .



### 4.3 Etička načela

Nije bilo potrebe za odobrenjem Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu obzirom da je ovo presječno istraživanje na podacima već dovršenih ispitivanja. Nismo skupljali pacijente niti provodili eksperimentalne postupke. Nadalje, svi podaci korišteni u ovoj studiji javno su dostupni u registru *ClinicalTrials.gov* stoga nije bilo potrebno dopuštenje za pristup podacima. Ova studija nije proučavala niti analizirala neobrađene podatke drugih istraživanja. Analizirali smo njihove podatke koji su javno registrirani u registru *ClinicalTrials.gov* i objavljeni u javno dostupnim znanstvenim časopisima. Dakle, ni ovdje nije bilo potrebno dopuštenje. Podatke iz drugih istraživanja registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*, koje smo analizirali, njihovi su autori anonimizirali, tako da u našoj studiji nije bila potrebna anonimizacija.

## **5   REZULTATI**

## 5.1 Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

### 5.1.1 Opća obilježja

Ukupno je analizirano 76 ispitivanja od kojih su 42 (55,3%) publicirana u znanstvenim recenziranim časopisima (**Slika 1**). Od navedenih publikacija, dvije su na japanskom jeziku, a jedna je dostupna samo kako dodatak prethodno objavljenom članku i ne sadrži sve potrebne elemente za procjenu ispitivanja, stoga je ukupno analizirano 39 (51,3%) publikacija. Svih 76 ispitivanja je započelo prije 18. siječnja 2017., odnosno prije datuma usvajanja Konačnog pravilnika, a njih 67 (88,2%) je i završeno prije tog datuma. Retrospektivno je bilo registrirano 22 (28,9%) ispitivanja u *ClinicalTrials.gov*. **Tablica 5** prikazuje medijan proteklog vremena između nekoliko točaka registracije i publikacije ispitivanja.

Većina ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* su bili faze 3 (n=41 [53,9%]), četverostruko zaslijepljena (n=33 [43,4%]), paralelne skupine (n=64 [84,2%]) i placebo kontrolirana (n=57 [75,0%]). Nasuprot tome, većina publikacija su bile dvostruko zaslijepljene (n=32 [82,1%]) (**Tablice 6 i 7**).

Proučavana ispitivanja o AR-u su imala svoje istraživačke centre diljem svijeta, a najčešće u Sjevernoj Americi (n=49 [64,5%]). Najviše ispitivanja je imalo svoje centre u SAD-u (n=45 [59,2%]) uz napomenu da je njih 38 (50,0%) provedeno isključivo u SAD-u. Unutar Europe je 17 (22,4%) ispitivanja imalo svoje istraživačke centre, od toga su 3 (3,9%) provedena isključivo u Austriji, 2 (2,6%) u Rusiji te po jedno (1,3%) u Belgiji, Njemačkoj i Švedskoj. Ostala ispitivanja s uključenim europskim centrima su bili multinacionalnog karaktera. Azijski centri su bili uključeni u 12 (15,8%) ispitivanja, a od toga ih je najviše (n=7 [9,2%]) provedeno isključivo u Japanu. Južna Amerika (Argentina), Afrika (Južnoafrička Republika) i Australija su bile zastupljene u po jednom multinacionalnom ispitivanju.

Sve publikacije su objavljene u časopisima koji slijede ICMJE preporuke, a samo jedan (2,6%) je član ICMJE-a [149]. Medijan vrijednosti petogodišnjeg čimbenika odjeka časopisa u kojem su objavljeni rezultati analiziranih ispitivanja iznosio je 3,294 (95% CI 3,13 do 4,35).

Većina ispitivanja (n=64 [84,2%]) kao i većina publikacija (n=32 [82,1%]) su bili industrijski sponzorirani. Pronašli smo da su industrijski sponzorirana ispitivanja naspram neindustrijski sponzoriranih statistički značajno kraće trajali ( $\chi^2=6,848$ ,  $P=,009$ ).

Multicentrična ispitivanja iz ove studije čine značajan broj publikacija, točnije 26 (66,7%), dok je preostalih 13 (33,3%) rezultat ispitivanja iz jednog istraživačkog centra. Nadalje, od 52 (70,3%) multicentrična ispitivanja, njih 49 (94,2%) je bilo industrijski sponzorirano dok su u pojedinačnim istraživačkim centrima provedena 22 (29,7%) ispitivanja, a od toga 13 (59,1%) je bilo industrijski sponzorirano. Dakle, značajno je bilo više industrijski sponzoriranih multicentričnih ispitivanja ( $\chi^2=14,050$ ,  $P<,001$ ). Također je postojalo značajno više multicentričnih ispitivanja provedenih u SAD-u nego u ostatku svijeta [36 (69,2%) vs. 16 (30,8%)],  $\chi^2=5,203$ ,  $P=,023$ . Ispitivanje s najviše istraživačkih centara (N=182)<sup>3</sup> unutar proučavane kohorte ispitivanja provedeno je na teritoriju SAD-a i Kanade.

Bitno je istaknuti 16 (41,0%) publiciranih ispitivanja kod kojih je pripadajuća publikacija objavljena prije prikaza rezultata unutar registra *ClinicalTrials.gov*<sup>4</sup>. Isto tako za istaknuti je da od ukupno 7 (17,9%) neindustrijski sponzoriranih publiciranih ispitivanja, njih čak 6 (85,7%) je publicirano prije prikaza rezultata u registru. Dakle, neindustrijski sponzorirana ispitivanja su značajno sklonija publiciranju rezultata prije njihova prikazivanja u registru *ClinicalTrials.gov* ( $\chi^2=7,042$ ,  $P=,008$ ).

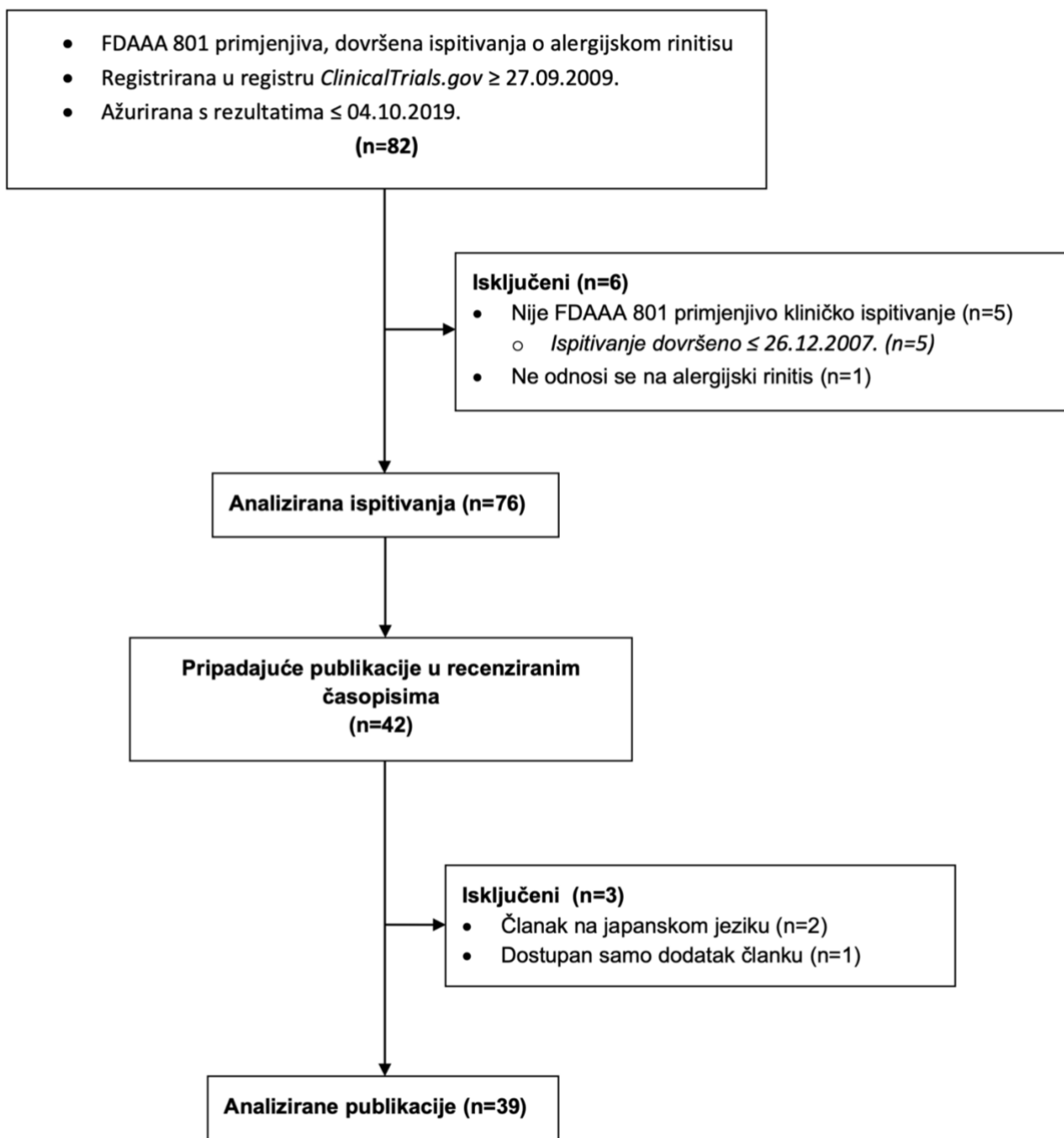
### 5.1.2 Cjelovitost stavki TRDS-a SZO-e

**Tablica 8** prikazuje koje su stavke TRDS-a SZO-e najčešće nedostajale pri prvoj i posljednjoj registraciji te u publikaciji. Bilo je statistički značajno više necjelovitih prvih registracija kod ispitivanja s prospektivnom registracijom naspram onih s retrospektivnom (n=32 [91,4%] vs. n=3 [8,6%]);  $\chi^2=11,469$ ,  $P=,001$ . U prvoj registraciji najčešće nisu unesene zemlje novačenja, u posljednjoj registraciji autori su najskloniji izostaviti sekundarne ishode dok u publikacijama najčešće nedostaju datumi prvog novačenja, odnosno početka ispitivanja te datumi završetka ispitivanja. Treba istaknuti da je u 12 (30,8%) publikacija naveden period provođenja ispitivanja iz kojeg se ne mogu saznati točni datumi početka i završetka ispitivanja stoga su te stavke u navedenim publikacijama označene kao nedostajuće (**Tablica 13**).

---

<sup>3</sup>NCT01700192

<sup>4</sup>NCT02696850, NCT01861522, NCT01783548, NCT01700192, NCT01697956, NCT01644617, NCT01586091, NCT01424397, NCT01380327, NCT01307319, NCT01270256, NCT01185080, NCT01134705, NCT01010971, NCT01007253, NCT01003301



**Slika 1.** Dijagram tijeka prvog istraživanja i selekcija kliničkih ispitivanja o AR-u registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija.

Kratice: FDAAA - Food and drug administration amendments Act, RCT – Randomized controlled trial

**Tablica 5.** Proteklo vrijeme u mjesecima između ključnih točaka registracije i objave rezultata ispitivanja o alergijskom rinitisu u registru *ClinicalTrials.gov* kao i njihove publikacije u znanstvenim časopisima

	<b>Medijan proteklog vremena u mjesecima (95% CI)</b>
Prva registracija u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> <sup>a</sup> – Datum početka ispitivanja <sup>b</sup>	-0,12 (95% CI -1,92 do 0,38)
Datum početka ispitivanja – Datum završetka ispitivanja <sup>c</sup> (Trajanje ispitivanja)	7 (95% CI 8,44 do 13,43)
Datum završetka ispitivanja – Datum objave rezultata u registru <i>ClinicalTrials.gov</i>	18,1 (95% CI 20,31 do 29,09)
Datum završetka ispitivanja – Datum publikacije	22,9 (95% CI 23,28 do 32,12)
Datum objave rezultata u registru <i>ClinicalTrials.gov</i> - Datum publikacije	3,9 (95% CI -5,68 do 10,27)

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

<sup>a</sup>Datum kada su uneseni bilo kakvi podatci o ispitivanju u registar *ClinicalTrials.gov*, u registru označen kao „First Submitted Date“.

<sup>b</sup>Datum dostupan u registru *ClinicalTrials.gov* kao „Actual Study Start Date“, a odnosi se na stavku „Datum prvog uključenja“ registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju Svjetske zdravstvene organizacije.

<sup>c</sup>Datum dostupan u registru *ClinicalTrials.gov* kao „Actual Study Completion Date“.

**Tablica 6.** Osnovna obilježja ustroja proučavanih ispitivanja o alergijskom rinitisu prikazana u prvoj i posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov*

		<b>Prva registracija (<i>ClinicalTrials.gov</i>), n (%)</b>	<b>Posljednja registracija (<i>ClinicalTrials.gov</i>), n (%)</b>
<b>Faza</b>	1/2	2 (2,6)	2 (2,6)
	2	14 (18,4)	14 (18,4)
	3	41 (53,9)	41 (53,9)
	4	18 (23,7)	19 (25,0)
	Podatci nedostaju	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Maskiranje</b>	Otvoreno	6 (7,9)	6 (7,9)
	Dvostruko zaslijepljeno	24 (31,6)	24 (31,6)
	Trostruko zaslijepljeno	12 (15,8)	13 (17,1)
	Četverostruko zaslijepljeno	33 (43,4)	33 (43,4)
	Nije specificirano ili nedostaje	1 (1,3)	0 (0,0)
<b>Kontrola</b>	Placebo	56 (73,7)	57 (75,0)
	Aktivna	8 (10,5)	7 (9,2)
	Obje	12 (15,8)	12 (15,8)
<b>Intervencijski model</b>	Paralelni	62 (81,6)	64 (84,2)
	Ukriženi	10 (13,2)	10 (13,2)
	Jedna skupina	3 (3,9)	2 (2,6)
	Nespecificiran	1 (1,3)	0 (0,0)
		<b>Ukupno 76 (100,0)</b>	<b>Ukupno 76 (100,0)</b>

**Tablica 7.** Osnovna obilježja ustroja proučavanih ispitivanja o alergijskom rinitisu prikazana u posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

		<b>Posljednja registracija (<i>ClinicalTrials.gov</i>), n (%)</b>	<b>Publikacije, n (%)</b>
<b>Faza</b>	1/2	2 (2,6)	0 (0,0)
	2	14 (18,4)	4 (10,3)
	3	41 (53,9)	7 (17,9)
	4	19 (25,0)	3 (7,7)
	Podatci nedostaju	0 (0,0)	25 (64,1)
<b>Maskiranje</b>	Otvoreno	6 (7,9)	3 (7,7)
	Dvostruko zaslijepljeno	24 (31,6)	34 (87,2)
	Trostruko zaslijepljeno	13 (17,1)	1 (2,6)
	Četverostruko	33 (43,4)	0 (0,0)
	Nije specificirano ili nedostaje	0 (0,0)	1 (2,6)
<b>Kontrola</b>	Placebo	57 (75,0)	27 (69,2)
	Aktivna	7 (9,2)	3 (7,7)
	Obje	12 (15,8)	9 (23,1)
<b>Intervencijski model</b>	Paralelni	64 (84,2)	24 (61,5)
	Ukriženi	10 (13,2)	7 (17,9)
	Jedna skupina	2 (2,6)	0 (0,0)
	Nespecificiran	0 (0,0)	8 (20,5)
		<b>Ukupno 76 (100,0)</b>	<b>Ukupno 39 (100,0)</b>



**Tablica 8.** Stavke registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e koje nedostaju u prvoj i posljednjoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

<b>Stavke TRDS-a SZO-e koje nedostaju</b>	<b>Prva registracija (<i>ClinicalTrials.gov</i>), n (%)</b>	<b>Posljednja registracija (<i>ClinicalTrials.gov</i>), n (%)</b>	<b>Publikacije, n (%)</b>
Znanstveni naslov	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zemlje novačenja	26 (34,2)	2 (2,6)	5 (12,8)
Kriteriji uključenja i isključenja	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Vrsta ispitivanja	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Datum prvog uključenja	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (76,9) <sup>a</sup>
Veličina uzorka	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Sekundarni ishodi	12 (15,8)	13 (17,1)	3 (7,7)
Datum završetka	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (76,9) <sup>a</sup>
Izjava o dijeljenju IPD-a <sup>b</sup>	/	/	5 (83,3) <sup>c</sup>
<b>Ispitivanja kojima nedostaje barem jedna stavka TRDS-a SZO-e, n (%)</b>	<b>35 (46,1)</b>	<b>15 (19,7)</b>	<b>32 (82,1)</b>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, IPD – individualni podatci o ispitaniku (*engl. individual participant data*)

<sup>a</sup>U 12 (30,8%) publikacija je umjesto točnih datuma početka i završetka ispitivanja naveden period u kojem je provedeno ispitivanje.

<sup>b</sup>Za ispitivanja koja su započela nakon 6. studenog 2017. i za publikacije čiji su rukopisi predani u časopise nakon 1. srpnja 2018. godine.

<sup>c</sup>Ukupno je bilo 6 publiciranih rukopisa koji su predani u časopise nakon 1. srpnja 2018. godine.

### 5.1.3 Značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e

Sva registrirana ispitivanja su imala značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e u periodu između prve i posljednje registracije kao i sve publikacije (**Tablica 9 i 10**).

Prospektivno registrirana ispitivanja su imala značajno više promjena stavki TRDS-a SZO-e po ispitivanju u registru ( $U=414$ ,  $P=,039$ ) dok je razlika u brojnosti u publikacijama bez statističke značajnosti ( $U=96$ ,  $P=,070$ ). Nadalje, industrijski sponzorirana ispitivanja su također imala značajno više promjena registracijskih stavki u registru ( $U=619,5$ ,  $P=,001$ ) kao i u publikacijama ( $U=168,5$ ,  $P=,039$ ).

Svih 11 (14,5%) ispitivanja u kojima je bilo značajnih promjena stavke „Sekundarni identifikacijski brojevi“, između prve i posljednje registracije, je dodalo nove sekundarne identifikatore, a jedno ispitivanje je dodatno izostavilo prethodno uneseni identifikator (**Tablica 9**).

Stavka „Primarni sponzor“ je u registru značajno promijenjena u 9 (11,8%) ispitivanja, od toga je u 8 (10,5%) bila posrijedi među-industrijska promjena sponzora, a u 4 (5,3%) ispitivanja je dva puta mijenjan industrijski sponzor (**Tablica 9**). U jednom ispitivanju (1,3%) je zabilježena promjena sponzorstva Savezne agencije u sveučilišno. Kod 11 (28,2%) publikacija je promijenjen primarni sponzor, od toga u 4 (10,3%) ispitivanja sveučilište je zamijenjeno sponzorom iz industrijskog sektora. Ostalo su kao u registru bile među-industrijske promjene sponzorstva (**Tablica 10**). Stavka „Izvor(i) financijske ili materijalne potpore“ se podudarala u svim ispitivanjima osim u jednom (2,6%) publiciranom ispitivanju gdje izvor novčane potpore prikazan NIH, a primarni sponzor je bilo sveučilište.

U registru *ClinicalTrials.gov* stavka „Javni naslov“ TRDS-a je dostupna kao „Brief Title“, a ta stavka je između prve i posljednje registracije imala značajne promjene koje su utjecale na informativnost stavke (npr. unos kratice umjesto imena ili zamjena kôda imenom itd.). Stavka „Znanstveni naslov“ TRDS-a je u registru dostupna kao „Official Title“ i između prve i posljednje registracije je imala slične promjene kao i javni naziv (**Tablica 9**). Značajna je promjena stavke u svim publikacijama u odnosu na posljednju registraciju, od toga je 28 (71,8%) publikacija imalo informativniju stavku, a 5 (12,8%) manje informativnu (**Tablica 10**).

Promjene stavke „Proučavano zdravstveno stanje ili problem“ u registru odnosile su se kod 3 (3,9%) ispitivanja na specifikaciju rinitisa kao alergijskog, u po jednom (2,6%) ispitivanju je promjena bila: grupiranje više zdravstvenih stanja u jedno; prihvaćanja zdravih ispitanika;

brisanje unesenih ispitivanih lijekova pod ovu stavku i brisanje drugih zdravstvenih stanja (**Tablica 9**). U publikacijama se promjena uglavnom odnosila na dodavanje dodatnog zdravstveno stanja (**Tablica 10**).

Značajne promjene stavke „Intervencija“ u registru odnosile su se na promjenu informativnosti stavke. Promjene su izvedene dodatnim unosom imena umjesto kôda u 3 (3,9%) ispitivanja, promjenom ili brisanjem dijela metodologije u 17 (22,4%) ispitivanja dok je kod 14 (18,4%) ispitivanja proširena postojeća metodologija. U 7 (9,2%) ispitivanja je bilo prisutno više od jednog oblika navedenih promjena (**Tablica 9**). Značajne promjene stavke u publikacijama odnosile su se na informativniju metodologiju u 9 (23,1%) publikacija te unos vremenskog okvira i točne doze ispitivanog lijeka ili kontrole kod 14 (35,9%) publikacija (**Tablica 10**). Također je zabilježena i manja promjena doziranja ispitivanog lijeka u jednoj (2,6%) publikaciji<sup>5</sup> uz napomenu autora u registru da je riječ o ekvivalentnoj dozi.

Značajne promjene stavke „Veličina uzorka“, prisutne u registru *ClinicalTrials.gov* kao „Enrollment“, su se u većini ispitivanja u registru odnosile na promjene očekivanog i stvarnog broja ispitanika (**Tablica 9**). Tako smo zabilježili svega 13 (17,1%) ispitivanja kod kojih se očekivani broj podudara s konačnim, a od toga je njih 9 (69,2%) bilo retrospektivno registrirano. Nadalje, 21 (27,6%) ispitivanje je imalo očekivani broj veći od konačnog, a 42 (55,3%) manji. Za izdvojiti su dvije publikacije koje su prikazale manji broj ispitanika nego što je bio u posljednjoj registraciji<sup>6</sup>.

**Tablica 11** prikazuje značajne promjene stavke „Kriteriji uključenja i isključenja“ u registru te u publikacijama. Iz tablice je vidljiva veća promjena brojnosti kriterija u publikacijama nego u registru, a promjene koje su utjecale na informativnost stavke uglavnom su bila objašnjenja prethodno upisanih kratica i promjena u detaljnosti opisa pojedinog kriterija.

---

<sup>5</sup>*NCT01010971*

<sup>6</sup>*NCT01380327, NCT01185080*

**Tablica 9.** Stavke registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e sa značajnim promjenama između prve i posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov*

<b>Stavka TRDS-a SZO-e sa značajnom promjenom između prve i posljednje registracije (<i>ClinicalTrials.gov</i>)</b>	<b>Ispitivanja s barem jednom značajnom promjenom stavke TRDS-a, n (%)</b>	<b>Broj značajnih promjena po ispitivanju (raspon)</b>	<b>Medijan broja značajnih promjena po ispitivanju (95% CI)</b>
Sekundarni identifikacijski brojevi	11 (14,5)	0-2	0 (0,07 do 0,27)
Primarni sponzor	9 (11,8)	0-2	1 (1,04 do 1,85)
Javni naslov	16 (21,1)	0 - 2	0 (0,12 do 0,33)
Znanstveni naslov	8 (10,5)	0 - 2	0 (0,04 do 0,20)
Zemlje novačenja	45 (59,2)	0 - 347	1,5 (9,12 do 37,04)
Proučavano zdravstveno stanje ili problem	7 (9,2)	0 - 3	0 (0,02 do 0,24)
Intervencija	26 (34,2)	0 - 15	0 (0,80 do 2,10)
Kriteriji uključanja i isključenja	22 (28,9)	0 - 20	0 (0,63 do 2,48)
Vrsta ispitivanja	27 (35,5)	0 - 18	0 (1,01 do 2,36)
Datum prvog uključanja	24 (31,6)	0 - 3	0 (0,26 do 0,58)
Veličina uzorka	71 (93,4)	0 - 3	1 (1,14 do 1,41)
Primarni ishod(i)	72 (88,9)	0 - 27	2 (2,01 do 3,57)
Sekundarni ishodi	62 (81,6)	0 - 66	8 (8,55 do 14,81)
Datum završetka	72 (88,9)	0 - 5	2 (1,49 do 1,91)
<b>Ukupno</b>	<b>76 (100,0)</b>	<b>5 - 386</b>	<b>31 (35,73 do 65,29)</b>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

**Tablica 10.** Stavke registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e sa značajnim promjenama između posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije

Stavka TRDS-a SZO-e sa značajnom promjenom u publikaciji	Ispitivanja s barem jednom značajnom promjenom stavke TRDS-a, n (%)	Broj značajnih promjena po ispitivanju (raspon)	Medijan broja značajnih promjena po ispitivanju (95% CI)
Izvor(i) financijske ili materijalne potpore	11 (28,2)	0 - 1	0 (0,13 do 0,43)
Primarni sponzor	10 (25,6)	0 - 1	0 (0,11 do 0,40)
Znanstveni naslov	39 (100,0)	1 - 1	1 (1,00 do 1,00)
Zemlje novačenja	6 (15,4)	0 - 1	0 (0,04 do 0,27)
Proučavano zdravstveno stanje ili problem	4 (10,3)	0 - 2	0 (0,00 do 0,26)
Intervencija	22 (56,4)	0 - 13	1 (1,05 do 2,75)
Kriteriji uključenja i isključenja	38 (97,4)	0 - 24	13 (11,17 do 15,86)
Vrsta ispitivanja	32 (82,1)	0 - 4	1 (1,01 do 1,61)
Datum prvog uključenja	38 (97,4)	0 - 1	1 (0,92 do 1,03)
Veličina uzorka	3 (7,7)	0 - 1	0 (-0,01 do 0,16)
Primarni ishod(i)	10 (25,6)	0 - 18	0 (-0,10 do 1,80)
Sekundarni ishodi	32 (82,1)	0 - 36	6 (5,65 do 11,01)
Datum završetka	39 (100,0)	1 - 1	1 (1,00 do 1,00)
<b>Ukupno</b>	<b>39 (100,0)</b>	<b>13 - 56</b>	<b>30 (95% CI 26,39 do 34,02)</b>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

**Tablica 11.** Značajne promjene stavke „Kriteriji uključenja i isključenja“ između prve i posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* te u publikacijama

	<i>ClinicalTrials.gov</i>		Publikacije	
	Kriteriji uključenja, n (%)	Kriteriji isključenja, n (%)	Kriteriji uključenja, n (%)	Kriteriji isključenja, n (%)
Ispitivanja koja su dodala barem jedan novi kriterij	4 (5,3)	7 (9,2)	13 (33,3)	19 (48,7)
Ispitivanja koja su izostavila barem jedan stariji kriterij	3 (3,9)	3 (3,9)	23 (58,9)	35 (89,7)
Ispitivanja s promjenama stavke koje su utjecale na njenu informativnost	11 (14,4)	13 (17,1)	31 (79,5)	23 (58,9)
<b>Ispitivanja s barem jednom značajnom promjenom stavke TRDS-a SZO-e</b>	<b>13 (17,1)</b>	<b>16 (21,1)</b>	<b>38 (97,4)</b>	<b>37 (94,9)</b>

Kratice: TRDS - Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (*eng. Trial Registration Data Set*); SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

**Tablica 12** i **13** prikazuju značajne promjene stavki „Datum prvog uključenja“ i „Datum završetka“ između prve i posljednje registracije u registru te u pripadajućim publikacijama.

Između prve i posljednje registracije u registru te u pripadajućim publikacijama stavka „Vrsta ispitivanja“ također je doživjela značajne promjene (**Tablica 14**). Navedena promjena raspodjele ispitivanja odnosila se na promjenu iz jedne grupe u paralelnu raspodjelu. Maskiranje se kod jednog (2,6%) ispitivanja u registru promijenilo iz četverostrukog u trostruko dok je u 10 (25,6%) publikacija bila prisutna promjena iz četverostrukog u dvostruko, a u preostalih 7 (17,9%) iz trostrukog maskiranja u dvostruko. Promjena metodologije skupine ispitivanja odnosila se na promjenu metodološkog opisa u 26 (34,2%), doziranja u 2 (2,6%) i vremenskog okvira u 2 (2,6%) ispitivanja.

**Tablica 12.** Značajne promjene stavki „Datum prvog uključenja“ i „Datum završetka“ između prve i posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov*

<b>Ispitivanja s određenim promjenama stavke TRDS-a SZO-e u registru <i>ClinicalTrials.gov</i></b>	<b>Datum prvog uključenja, n (%)</b>	<b>Datum završetka, n (%)</b>
Ažuriranje očekivanog datuma u aktualni	0 (0,0)	34 (44,7)
Promjena očekivanog datuma u raniji	0 (0,0)	6 (7,9)
Promjena očekivanog datuma u kasniji	0 (0,0)	23 (30,3)
Promjena očekivanog datuma u raniji aktualni	0 (0,0)	18 (23,7)
Promjena očekivanog datuma u kasniji aktualni	0 (0,0)	11 (14,5)
Promjena aktualnog datuma u raniji	4 (5,3)	4 (5,3)
Promjena aktualnog datuma u kasniji	14 (18,4)	3 (3,9)
Upis aktualnog datuma	12 (15,8)	17 (22,4)
<b>Ispitivanja s barem jednom promjenom stavke</b>	<b>24 (31,6)</b>	<b>72 (94,7)</b>

Kratice: TRDS - Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (*eng. Trial Registration Data Set*); SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

**Tablica 13.** Značajne promjene stavki „Datum prvog uključenja“ i „Datum završetka“ između posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije

<b>Ispitivanja sa značajnim promjenama stavke TRDS-a SZO-e u publikaciji</b>	<b>Datum prvog uključenja, n (%)</b>	<b>Datum završetka, n (%)</b>
Preciznije naveden datum	8 (20,5)	5 (12,8)
Prikazan raniji datum	0 (0,0)	3 (7,7)
Prikazan kasniji datum	1 (2,6)	1 (2,6)
Datum nejasno naveden u sklopu vremenskog perioda	12 (30,7)	12 (30,7)
Datum izostavljen	30 (76,9)	30 (76,9)
<b>Ispitivanja s barem jednom promjenom stavke</b>	<b>38 (97,4)</b>	<b>39 (100,0)</b>

Kratice: TRDS - Registracijski skup podataka o kliničkom ispitivanju (*eng. Trial Registration Data Set*); SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

**Tablica 14.** Značajne promjene stavke registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e "Vrsta ispitivanja" između prve i posljednje registracije u registru *ClinicalTrials.gov* te u pripadajućim publikacijama

Značajne promjene stavke TRDS-a SZO-e "Vrsta ispitivanja"		Ispitivanja sa značajnim promjenama stavke u registru, n (%)	Ispitivanja sa značajnim promjenama stavke u publikacijama, n (%)
Promjene vrste ispitivanja	Unos vrste ispitivanja	1 (1,3)	0 (0,0)
	Promjene ustroja ispitivanja		
Promjene ustroja ispitivanja	Unos intervencijskog modela	1 (1,3)	0 (0,0)
	Izostavljanje intervencijskog modela	0 (0,0)	7 (17,9)
	Promjena raspodjele	2 (2,6)	1 (2,6)
	Promjena maskiranja	1 (1,3)	17 (43,6)
	Promjena u maskiranim skupinama	2 (2,6)	0 (0,0)
	Izostavljanje maskiranja	0 (0,0)	1 (2,6)
	Unos oblika ispitivanja	1 (1,3)	0 (0,0)
	Izostavljanje oblika ispitivanja	0 (0)	1 (2,6)
	Unos primarne svrhe	1 (1,3)	0 (0,0)
Promjena faze ispitivanja	Izostavljanje faze	0 (0)	25 (64,1)
	Promjena faze	1 (1,3)	0 (0,0)
Promjena skupine ispitivanja	Promjena naziva skupine	8 (10,5)	0 (0,0)
	Promjena metodologije skupine	30 (39,5)	0 (0,0)
	Promjena broja skupina	6 (7,9)	0 (0,0)
<b>Ukupno</b>		<b>31 (40,8)</b>	<b>32 (82,1)</b>

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija



#### 5.1.4 Promjene primarnih i sekundarnih ishoda

Uglavnom su metodološki detalji mijenjani u primarnim i sekundarnim ishodima između prve i posljednje registracije kao i u publikacijama (**Tablica 15**). Za napomenuti je da su promjene primarnih ishoda u registru i u publikacijama uključivale i unos novih ishoda kao i promjenu postojećih.

**Tablice 9 i 10** ukazuju da su upravo sekundarni ishodi stavka TRDS-a koja se najviše mijenjala između prve i posljednje registracije u registru te nakon stavke „Kriteriji uključenja i isključenja“ i u publikacijama.

Nismo pronašli razliku u brojnosti značajnih promjena primarnih i sekundarnih ishoda između prve i posljednje registracije ( $U=494$ ,  $P=,240$ ,  $U=457$ ,  $P=,115$ ) kao ni primarnih ishoda u publikacijama ( $U=121,5$ ,  $P=,185$ ) ovisno o tome je li ispitivanje bilo prospektivno ili retrospektivno registrirano. Međutim postoji značajno veći broj promjena sekundarnih ishoda u publikacijama kod prospektivno registriranih ispitivanja ( $U=80$ ,  $P=,020$ ).

Nadalje postoji značajno veći broj promjena sekundarnih ishoda u registru ( $U=533,5$ ,  $P=,032$ ) te u publikacijama ( $U=165,5$ ,  $P=,049$ ) kod industrijski sponzoriranih ispitivanja. Uzimajući u obzir sponzorstvo, nema značajne razlike u brojnosti promjena primarnih ishoda u registru ( $U=315,5$ ,  $P=,317$ ) dok je u publikacijama značajno veći broj izmjena kod industrijski sponzoriranih ispitivanja ( $U=70$ ,  $P=,045$ ).

#### 5.1.5 Informativnost stavki TRDS-a SZO-e

Pronašli smo neinformativan prikaz stavki TRDS-a SZO-e u registru *ClinicalTrials.gov* i u publikacijama (**Tablica 16**). Medijan neinformativnih stavki TRDS-a SZO-e po ispitivanju u prvoj registraciji je iznosio 3 (95% CI 3,1 do 3,8), 1 (95% CI 1,3 do 1,9) pri posljednjoj registraciji dok je u publikacijama iznosio 0 (95% CI 0,08 do 0,43). Većina ispitivanja je imala neinformativne ishode i intervencije u prvoj registraciji. Ishodi su bili neinformativni uglavnom zbog nejasne metodologije koja je bila razjašnjena do posljednje registracije, a intervencije uglavnom zbog nedostajućeg vremenskog okvira (**Tablica 16**). Ista tablica također prikazuje neinformativne opise registriranih i publiciranih intervencija. Manje informativnu stavku “Vrsta ispitivanja” u publikaciji nego u registru *ClinicalTrials.gov* je imalo 28 (71,8%) ispitivanja, uglavnom zbog nenavođenja faze studije (**Tablica 14**).

**Tablica 15.** Značajne promjene stavki registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e "Primarni ishod(i)" i "Sekundarni ishodi" u registru *ClinicalTrials.gov* te u pripadajućim publikacijama

<b>Značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e u registru <i>ClinicalTrials.gov</i></b>	<b>Ispitivanja s promjenom stavke</b>	
	<b>Primarni ishod(i), n (%)</b>	<b>Sekundarni ishodi, n (%)</b>
Detaljnija metodologija ili unesen vremenski okvir	67 (88,2)	57 (75,0)
Promjena metodologije ili vremenskog okvira	35 (46,1)	26 (34,2)
Unos barem jednog novog ishoda	9 (11,8)	36 (47,4)
Promjena barem jednog ranije registriranog ishoda	29 (38,2)	32 (42,1)
Izostavljanje barem jednog ranije registriranog ishoda	4 (5,3)	18 (23,7)
Unos ishoda u pogrešno registracijsko polje	1 (1,3)	1 (1,3)
<b>Značajne promjene stavki u pripadajućim publikacijama</b>	<b>Primarni ishod(i), n (%)</b>	<b>Sekundarni ishodi, n (%)</b>
Unos barem jednog novog ishoda	1 (2,6)	18 (46,2)
Izostavljanje barem jednog ranije registriranog ishoda	2 (5,1)	16 (41,0)
Promjena barem jednog ranije registriranog ishoda	4 (10,3)	4 (10,3)
Unos barem jedne nove metodologije ili promjena registrirane	6 (15,4)	18 (46,2)
Promjena barem jednog vremenskog okvira	3 (7,7)	5 (12,8)
Promjena barem jednog primarnog ishoda u sekundarni	1 (2,6)	0 (0,0)
Unos barem jednog novog ishoda koji je kombinacija ranije registriranih	1 (2,6)	4 (10,3)

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

**Tablica 16.** Neinformativnost stavki registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju (TRDS) SZO-e u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim publikacijama

Neinformativna stavka TRDS-a SZO-e	Ispitivanja s neinformativnom stavkom, n (%)	Neinformativnost (n)						
		Kôd umjesto imena lijeka	Nejasna metodologija	Neobjašnjena kratica	Non-lay terminology	Nejasan ili prekratak unos	Nedostaje vremenski okvir	Nedostaje doziranje
<b>Prva registracija</b> ( <i>ClinicalTrials.gov</i> )	<b>73 (96,1)</b>							
Javni naslov	29 (38,2)	12	/	5	6	6	/	/
Znanstveni naslov	18 (23,7)	12	/	6	/	/	/	/
Intervencija	59 (77,6) <sup>a</sup>	11	31	6	/	/	39	9
Kriteriji uključenja i isključenja	31 (40,8)	2	/	29	/	/	/	/
Primarni ishod(i)	66 (86,8) <sup>a</sup>	/	66	1	/	/	/	/
Sekundarni ishodi	55 (72,4)	/	55	/	/	/	/	/
<b>Posljednja registracija</b> ( <i>ClinicalTrials.gov</i> )	<b>60 (78,9)</b>							
Javni naslov	25 (32,9)	11	/	3	6	5	/	/
Znanstveni naslov	16 (21,1)	11	/	5	/	/	/	/
Intervencija	47 (61,8) <sup>a</sup>	7	24	5	/	1	30	5
Kriteriji uključenja i isključenja	26 (34,2)	2	/	24	/	/	/	/
Primarni ishod(i)	3 (3,9)	/	3	/	/	/	/	/
Sekundarni ishodi	5 (6,6)	/	5	/	/	/	/	/
<b>Publikacija</b>	<b>4 (10,3)</b>							
Znanstveni naslov	1 (2,6)	1	/	/	/	/	/	/
Intervencija	1 (2,6)	1	/	/	/	/	/	/
Primarni ishod(i)	1 (2,6)	/	/	/	/	1	/	/
Sekundarni ishodi	2 (5,1)	/	/	/	/	1	1	/

Kratice: SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

<sup>a</sup>Višestruke neinformativnosti unutar iste stavke TRDS-a SZO-e

### 5.1.6 Cjelovitost prikaza rezultata

Sva ispitivanja su prikazala ukupni tijek ispitanika i obilježja ispitivane populacije na početku studije unutar registra *ClinicalTrials.gov* dok samo jedna (2,6%) publikacija od njih 39 nije prikazala navedena obilježja ispitanika. Svih 76 ispitivanja je prikazalo SAE-ove i OAE-ove u registru *ClinicalTrials.gov*. Za razliku od registra, 30 (76,9%) publikacija je prikazalo SAE-ove i 38 (97,4%) OAE-ove. Stavka koja se odnosi na smrtne ishode, a u registru je dostupna kao “All-cause Mortality” je analizirana u svega 9 (11,8%) ispitivanja zbog njihova datuma primarnog završetka ispitivanja nakon 2017. godine, a od navedenih su svi imali prikazanu stavku u registru. Od njih 9, četiri su bila objavljena i od toga su dva prijavila smrtne ishode u publikaciji. Od ostalih ispitivanja, samo su 2 (2,6%) prijavila smrtne ishode u registru, oba kao SAE-ove. Od navedenih, oba su publicirana, a samo je jedna publikacija prikazala smrtne ishode. Ukupno, smrtni ishodi su prikazani u 20 (51,3%) publikacija

## 5.2 Izvještavanje o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

### 5.2.1 Opća obilježja

Analizirali smo 99 registriranih ispitivanja i 45 (45,5%) dostupnih pripadajućih publikacija (**Slika 2**). Od 99 ispitivanja, većina njih (n=60 [60,6%]) je proučavala učinkovitost i sigurnost kortikosteroidnih pripravaka (samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekom) za lokalnu primjenu u nos obliku sprejeva. **Tablica 17** prikazuje ispitivane lijekove i njihove aktivne kontrole u publiciranim ispitivanjima o AR-u.

Četvrtina registriranih ispitivanja (n=25 [25,3%]) je proučavala učinkovitost i sigurnost imunoterapeutika za liječenje AR-a, a prikazala je većinu (n=230, [73,7%]) SAE-ova od ukupno prikazanih 312 kao i većinu (n=27.100, [88,4%]) OAE-ova od ukupno prikazanih 30.642 u registru *ClinicalTrials.gov*. Svih 99 ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* su prikazali SAE-ove i OAE-ove kao i što su svih 17 ispitivanja čiji je primarni datum završetka bio nakon 18. siječnja 2017. godine prikazali ACM podatke. Za razliku, manje od pola publikacija (n=21 [46,7%]) je imalo cjeloviti prikaz AE-ova ( $U=1.485$ ,  $P<,001$ ). U 43 (95,6%) publikacije je bila barem jedna nedosljednost u prikazu AE-ova u odnosu na registar *ClinicalTrials.gov* ( $U=45$ ,  $P<,001$ ).

**Tablica 18** prikazuje razlike u prikazu AE-ova između registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija.

Najviše publiciranih ispitivanja je bilo faze 3 (n=21 [46,7%]), zatim faze 2 i 4, po 10 (22,2%) ispitivanja svaka. Industrijski sponzoriranih ispitivanja je bilo 34 (75,6%) od kojih je 20 (44,4%)<sup>7</sup> bilo publicirano prije nego li su rezultati bili prijavljeni u *ClinicalTrials.gov*. Medijan petogodišnjeg čimbenika odjeka časopisa u kojima su ispitivanja publicirana je 4,213 (95% CI 3,43 do 4,51). Medijan trajanja publiciranih ispitivanja izražen u mjesecima iznosio je 5 (95% CI 7,01 do 14,12).

Publiciranih ispitivanja o imunoterapiji u liječenju AR-a je bilo 10 (22,2%), a prikazali su većinu (n=3.117, [70,4%]) od ukupno prikazanih 4.429 OAE-ova u publikacijama. Prikazani postotak ispitanika koji su razvili barem jedan AE u bilo kojoj skupini ispitivanja značajno je

---

<sup>7</sup>*NCT02696850, NCT01861522, NCT01783548, NCT01700192, NCT01697956, NCT01644617, NCT01586091, NCT01380327, NCT01307319, NCT01270256, NCT01185080, NCT01134705, NCT01010971, NCT01007253, NCT01003301, NCT01424397, NCT03705793, NCT03682965, NCT01660698, NCT03394508*

veći u kohorti ispitivanja o imunoterapeuticima ( $U=316$ ,  $P<,001$ ). Medijan postotka pogođenih ispitanika u skupini ispitivanja o imunoterapeuticima je iznosio 63,4% (95% CI 52,24 do 75,02), a u skupini ispitivanja o neimunoterapijskim lijekovima 5,8% (95% CI 4,94 do 14,14). Medijan trajanja ispitivanja o imunoterapeuticima, izražen u mjesecima iznosio je 12,5 (95% CI 6,83 do 32,00), a za ispitivanja o neimunoterapijskim lijekovima 4 (95% CI 5,17 do 10,90). Publicirana ispitivanja o imunoterapeuticima su bila značajno dužeg trajanja ( $\chi^2=8,696$ ,  $P=,003$ ).

Odustajanje ispitanika zbog AE-ova (medijan=2, 95% CI 2,62 do 13,52) je bilo eksplicitno navedeno u većini publikacija ( $n=43$  [95,6%]). U 5 (11,1%) publikacija se broj odustalih ispitanika zbog AE-ova razlikovao od pripadajućeg broja u registru *ClinicalTrials.gov* i uglavnom je u publikacijama bio veći ( $n=4$  [8,9%]).

### 5.2.2 Prikaz SAE-ova

Publicirana ispitivanja su u registru ukupno prikazala 124 SAE-a, a u publikacijama 43. Samo je jedan<sup>8</sup> SAE od publiciranih povezan s intervencijom ispitivanja. 8 (17,8%) pripadajućih publikacija je prikazalo različit broj SAE-ova od onog u registru *ClinicalTrials.gov* ( $U=1.192$ ,  $P=,003$ ), od kojih je 1 (2,2%) publikacija prikazala veći broj nego u registru, a njih 7 (15,6%) manji. Broj ispitanika s najmanje jednim SAE-om se razlikovao u 7 (15,6%) publikacija u odnosu na registar ( $U=1.170$ ,  $P=,006$ ), a svih 7 publikacija je prikazalo manji broj od pripadajućeg u registru. U 15 (33,3%) publikacija se razlikovao opis prijavljenih SAE-ova od pripadajućeg u registru. Nadalje, ispitivanja kod kojih je proteklo manje vremena od objavljivanja rezultata u registru *ClinicalTrials.gov* do publikacije (manje ili jednako medijanu od 3,4 mjeseca [95% CI -5,23 - 8,72]) su bila sklonija različitom opisivanju SAE-ova u publikacijama,  $\chi^2=10,476$ ,  $P=,001$ . Autori pripadajućih publikacija ispitivanjima bez prikazanih SAE-ova u registru *ClinicalTrials.gov* su bili skloniji izostavljanju eksplicitnog navoda o SAE-ovima unutar publikacija,  $\chi^2=4,746$ ,  $P=,029$ .

---

<sup>8</sup>*NCT00988247* - jedan ispitanik u skupini koja je primala ispitivani lijek (beklometazon dipropionat HFA 320 mikrograma).

**Tablica 17.** Ispitivani lijekovi i njihove aktivne kontrole u objavljenim ispitivanjima o alergijskom rinitisu

Ispitivani lijek	Broj (%) ispitivanja	Aktivna kontrola	Broj (%) ispitivanja
<b>Intranazalni kortikosteroid</b>	<b>20 (44,4)</b>	<b>Intranazalni kortikosteroid</b>	<b>12 (26,7)</b>
<i>Beklometazon dipropionat<sup>a</sup></i>	7 (15,6)	<i>Beklometazon propionat</i>	1 (2,2)
<i>Flutikazon furoat<sup>b</sup></i>	4 (8,9)	<i>Flutikazon furoat</i>	2 (4,4)
<i>Flutikazon propionat<sup>c</sup></i>	2 (4,4)	<i>Mometazon furoat</i>	6 (13,3)
<i>Budezonid</i>	2 (4,4)	<i>Ciklezonid</i>	1 (2,2)
<i>Ciklezonid<sup>d</sup></i>	2 (4,4)	<i>Flutikazon propionat</i>	2 (4,4)
<i>Mometazon furoat<sup>e</sup></i>	1 (2,2)		
<i>Kôd<sup>f</sup></i>	1 (2,2)		
<b>Imunoterapija</b>	<b>10 (22,2)</b>	<b>Imunoterapija</b>	<b>4 (8,9)</b>
<i>Podjezična tableta<sup>g</sup></i>	6 (13,3)	<i>Podjezična tableta</i>	2 (4,4)
<i>Intralimfatična injekcija</i>	2 (4,4)	<i>Intranazalni sprej</i>	1 (2,2)
<i>Intranazalni sprej<sup>h</sup></i>	1 (2,2)	<i>Supkutana injekcija</i>	1 (2,2)
<i>Supkutana injekcija<sup>i</sup></i>	1 (2,2)		
<b>Intranazalni antihistaminik</b>	<b>5 (11,1)</b>	<b>Intranazalni antihistaminik</b>	<b>5 (11,1)</b>
<i>Azelastin hidroklorid<sup>j</sup></i>	1 (2,2)	<i>Levocabastin</i>	1 (2,2)
<i>Bepotastin besilat</i>	1 (2,2)	<i>Olopatadin hidroklorid</i>	4 (8,9)
<i>Olopatadin hidroklorid<sup>k</sup></i>	3 (6,7)		
<b>Oralni antihistaminik</b>	<b>2 (4,4)</b>	<b>Oralni antihistaminik</b>	<b>2 (4,4)</b>
<i>Levocetirizin<sup>l</sup></i>	1 (2,2)	<i>Cetirizin</i>	1 (2,2)
<i>Loratadin<sup>m</sup></i>	1 (2,2)	<i>Feksofenadin hidroklorid</i>	1 (2,2)
<b>Intranazalni dekonjestiv</b>	<b>1 (2,2)</b>		
<i>Fenilefrin</i>	1 (2,2)		
<b>Ostalo</b>	<b>7 (15,6)</b>	<b>Ostalo</b>	<b>2 (4,4)</b>
<i>Biljni ekstrakt u spreju<sup>n</sup></i>	1 (2,2)	<i>Prednizon</i>	1 (2,2)
<i>Dupilumab</i>	1 (2,2)	<i>Olopatadin hidroklorid kapi</i>	1 (2,2)
<i>Montelukast</i>	1 (2,2)	<i>Dupilumab</i>	1 (2,2)
<i>Omalizumab</i>	1 (2,2)		
<i>Olopatadin hidroklorid kapi</i>	1 (2,2)		
<i>Probiotik</i>	2 (4,4)		
<i>Triamcisonolon acetonid</i>	1 (2,2)		

Ispitivani lijek	Broj (%) ispitivanja	Aktivna kontrola	Broj (%) ispitivanja
<i>TRPV1 antagonist<sup>o</sup></i>	1 (2,2)		
<b>Ukupno</b>	<b>45 (100,0)<sup>p</sup></b>	<b>Ukupno</b>	<b>23 (100,0)<sup>p</sup></b>

Kratice: TRPV1 – član 1 potporodice V prolaznog receptijskog potencijala kationskog kanala (*engl. The transient receptor potential cation channel subfamily V member*)

<sup>a</sup>U 5 (11,1%) ispitivanja bez aktivne kontrole, u po 1 (2,2%) ispitivanju aktivna kontrola bio ispitivani lijek u promijenjene doze i prednizon.

<sup>b</sup>Kombinacija s levocabastinom u 1 (2,2%) ispitivanju, aktivna kontrola im bili zasebni lijekovi iz kombinacije. U 1 (2,2%) ispitivanju kombinacija s olopatadine otopinom za okularnu primjenu, aktivna kontrola bila otopina olopatadina za okularnu primjenu.

<sup>c</sup>Aktivna kontrola u jednom (2,2%) ispitivanja bilo cetirizin.

<sup>d</sup>U po jednom (2,2%) ispitivanju aktivna kontrola bio ciklezonid manje doze i mometazon furoat.

<sup>e</sup>Irigacija nosa otopinom mometazon furoata, aktivna kontrola mometazon furoat nazalni sprej

<sup>f</sup>Iz zapisa u registru<sup>9</sup> *ClinicalTrials.gov* kao ni iz publikacije nije bilo moguće dokučiti koji je aktivni sastojak ispitivanog lijeka.

<sup>g</sup>Aktivna kontrola u 2 (4,4%) ispitivanja bila promijenjena doza ispitivanog lijeka.

<sup>h</sup>Aktivna kontrola bio isti lijek samo u većoj dozi.

<sup>i</sup>Kombinacija s dupilumabom, aktivna kontrola zasebni lijekovi iz kombinacije.

<sup>j</sup>Kombinacija s flutikazon propionatom, aktivna kontrola flutikazon propionat.

<sup>k</sup>Kombinacija s mometazon furoatom u 4 (8,9%), aktivna kontrola zasebni lijekovi iz kombinacije.

<sup>l</sup>Aktivna kontrola u ispitivanju bio feksofenadin hidroklorid.

<sup>m</sup>Kombinacija s fenilefrinom, aktivna kontrola bila povećana doza ispitivane kombinacije.

<sup>n</sup>Ekstrakt brokule, aktivna kontrola bio flutikazon furoat.

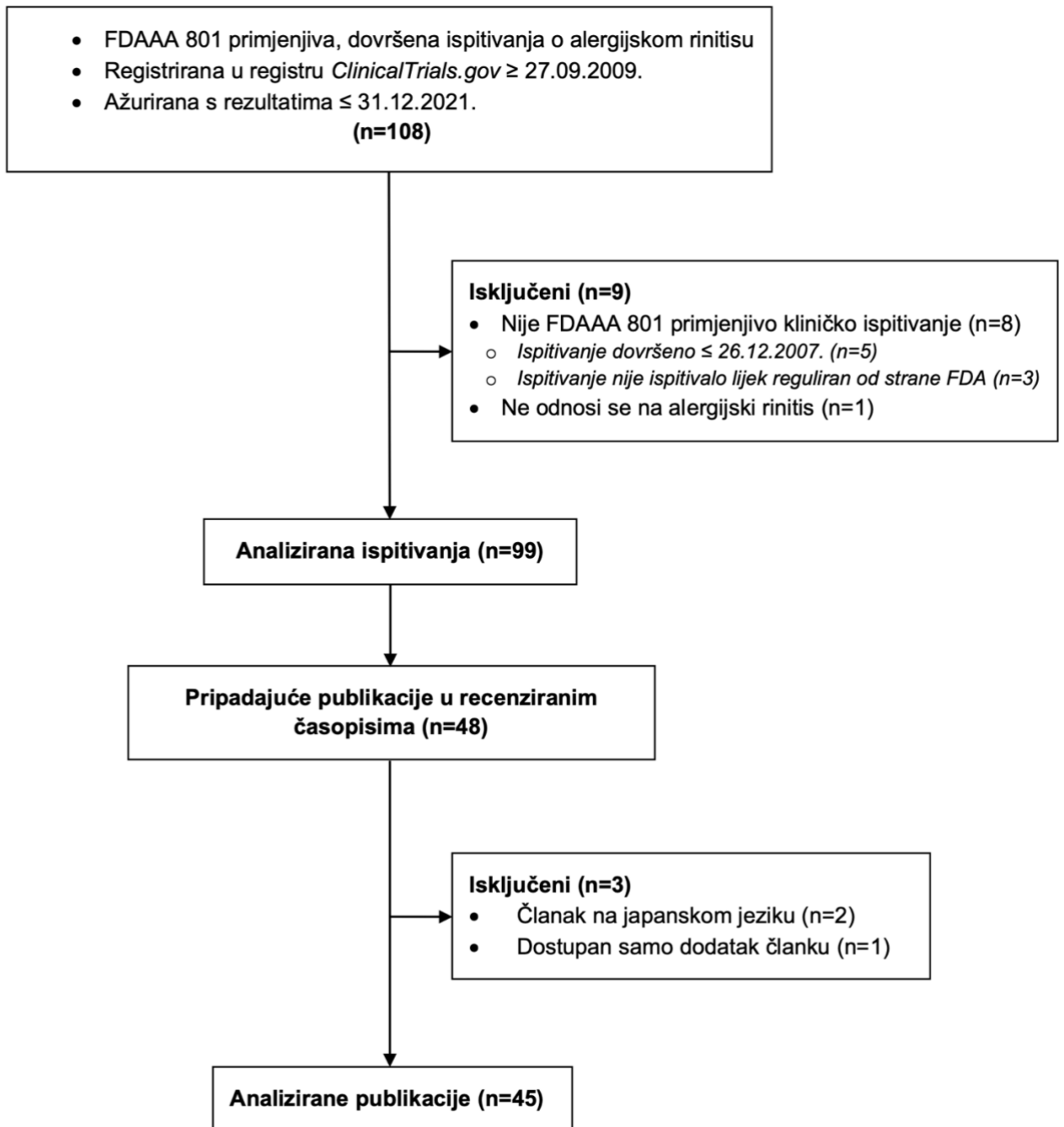
<sup>o</sup>Ispitivana samostalna primjena i primjena u kombinaciji s flutikazon propionatom, aktivna kontrola bio flutikazon propionat.

<sup>p</sup>Pojedinačni zbroj ispada veći zbog ispitivanih kombinacija kao i zbog odvajanja lijekova iz njih u aktivne kontrole.

---

<sup>9</sup>*NCT01940146*





**Slika 2.** Dijagram tijeka druge studije ovog istraživanja i selekcija kliničkih ispitivanja o AR-u registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija.

Kratice: FDAAA - Food and Drug Administration Amendments Act, RCT – Randomized Controlled Trial, FDA – Food and Drug Administration

**Tablica 18.** Nedosljednosti u prikazu štetnih događaja iz provedenih ispitivanja o alergijskom rinitisu između registra ClinicalTrials.gov i pripadajućih publikacija

	SAE-ovi, n (%)	OAE-ovi, n (%)	Smrtni ishodi, n (%)
<b>Stopa prikaza štetnih događaja</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	45 (100,0)	45 (100,0)	14 (100,0) <sup>a</sup>
Publikacije	34 (75,6)	44 (97,8)	6 (42,9)
<i>P</i> vrijednost <sup>b</sup>	<,001	,317	,001
<b>Štetni događaji prikazani kao nula</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	24 (53,3)	12 (26,7)	12 (85,7)
Publikacije	18 (40,0)	5 (11,1)	5 (35,7)
<i>P</i> vrijednost <sup>c</sup>	,001	<,001	,014
<b>Broj prikazanih štetnih događaja po ispitivanju (raspon)</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	0-28	0-10.648	0-1
Publikacije	0-15	0-2.769	0-1
<i>P</i> vrijednost <sup>b</sup>	,003	<,001	,127
<b>Broj ispitanika sa štetnim događajima po ispitivanju (raspon)</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	0-23	0-1.031	0-1
Publikacije	0-11	0-1.215	0-1
<i>P</i> vrijednost <sup>b</sup>	,006	<,001	,127
<b>Prikazani štetni događaji po ispitivanju (medijan, 95% CI)</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	0 (95% CI 0,87 do 4,51)	21 (95% CI do 60,86 - 1000,59)	0 (95% CI do 0,07 - 0,35)
Publikacije	0 (95% CI 0,30 do 2,01)	77,5 (95% CI 57,78 do 338,31)	0 (95% CI -0,05 do 0,14)
<b>Broj ispitanika sa štetnim događajima po ispitivanju (medijan, 95% CI)</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	0 (95% CI 0,78 do 3,88)	18 (95% CI 26,39 do 150,59)	0 (95% CI -0,07 do 0,35)
Publikacije	0 (95% CI 0,28 do 1,72)	59 (95% CI 54,75 do 188,73)	0 (95% CI -0,05 do 0,14)

Kratice: SAE – ozbiljni štetni događaj (*engl. serious adverse event*), OAE – drugi štetni događaj (*engl. other adverse event*), CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>a</sup>Zbroj 6 ispitivanja prije Konačnog pravilnika i 9 ispitivanja poslije njegova usvajanja koji su prikazali smrtne ishode.

<sup>b</sup>Nedosljednosti u prikazu nconsistencies in reporting procijenjene pomoću Mann-Whitney testa sa značajnošću ako je  $P < ,05$

<sup>c</sup>Nedosljednosti u prikazu procijenjene pomoću Hi-kvadrat testa sa značajnošću ako je  $P < ,05$

---

### 5.2.3 Prikaz OAE-ova

Publicirana ispitivanja su u registru ukupno prikazala 20.904 OAE-ova, a u publikacijama 4.429. 36 (80,0%) pripadajućih publikacija je prikazalo različit broj OAE-ova od onog u registru *ClinicalTrials.gov* ( $U=45$ ,  $P < ,001$ ), od kojih je 12 (26,7%) publikacija prikazalo manji broj nego u registru, a njih 24 (53,3%) veći. U 37 (82,2%) publikacija se razlikovao opis prijavljenih OAE-ova od pripadajućeg u registru. 17 (37,8%) publikacija je prikazalo OAE-ove samo kao TEAE-ove<sup>10</sup>, a 4 (8,9%) kao TRAE-ove<sup>11</sup>. Sve publikacije koje su OAE-ove prikazale samo kao TEAE-ove su imale više prikazanih OAE-ova nego u registru ( $\chi^2=14,400$ ,  $P < ,001$ ) dok su sve publikacije koje su OAE-ove prikazale samo kao TRAE-ove imale manje prikazanih OAE-ova nego u registru *ClinicalTrials.gov* ( $\chi^2=9,000$ ,  $P = ,003$ ). Broj ispitanika s najmanje jednim OAE-om se razlikovao u 33 (73,3%) publikacije u odnosu na registar ( $U=1.755$ ,  $P < ,001$ ). Od toga je 7 (15,6%) publikacija prikazalo manji broj ispitanika s OAE-ovima nego što je navedeno u registru, a njih 26 (57,8%) veći. Medijan prikazanog frekvencijskog praga u registru je iznosio 5% (95% CI 2,77 - 4,09), a u publikacijama 0% (95% CI 0,58 - 2,11) indicirajući prikaz nižeg frekvencijskog praga u publikacijama nego u registru. Nadalje, 26 (57,8%) publikacija je prikazalo različite frekvencijske pragove, uglavnom ( $n=24$  [53,3%]) niže nego u registru. Dodatno, značajno više publikacija s nižim frekvencijskim pragom, nego što je prikazan u registru, je prikazalo više OAE-ova nego u registru *ClinicalTrials.gov*,  $\chi^2=6,259$ ,  $P = ,012$ .

U **Tablicama 19 - 21** su navedeni najčešći ( $\geq 1\%$ ) prikazani OAE-ovi iz publiciranih ispitivanja o imunoterapeuticima u liječenju AR-a, a u **Tablicama 22 - 24** iz publiciranih

---

<sup>10</sup>*NCT02870205, NCT02709538, NCT02631551, NCT02318303, NCT01817790, NCT01794741, NCT01697956, NCT01413958, NCT01401465, NCT01330017, NCT01307319, NCT01154153, NCT01134705, NCT01133626, NCT01024608, NCT01010971, NCT00988247*

<sup>11</sup>*NCT01783548, NCT01644617, NCT01385371, NCT01231464*

ispitivanja o neimunoterapijskim, uglavnom intranazalnim kortikosteroidnim lijekovima za liječenje AR-a.

#### 5.2.4 Prikaz smrtnih ishoda

35 (77,8%) publiciranih ispitivanja je bilo završeno prije, a 10 (22,2%) nakon usvajanja Konačnog pravilnika. 17 (37,8%) ispitivanja odrađenih prije usvajanja navedenog pravilnika su prikazali smrtne ishode u pripadajućim publikacijama dok su ih samo 2 (4,4%) ispitivanja prikazala kao SAE-ove i 2 (4,4%) kroz ACM tablicu u registru *ClinicalTrials.gov*. Za razliku, sva ispitivanja odrađena nakon usvajanja Konačnog pravilnika su smrtne ishode u registru prikazali kroz ACM tablicu dok su svega 4 (40,0%) pripadajuće publikacije prikazale smrtne ishode. Ukupno je 14 (31,1%) publiciranih ispitivanja prikazalo smrtne ishode u registru *ClinicalTrials.gov* i 21 (46,7%) u publikacijama. Dakle, razlike u prikazu smrtnih ishoda su analizirane za 14 (31,1%) publiciranih ispitivanja gdje smo pronašli da su svi od njih prikazali smrtne ishode u registru, a samo njih 6 (42,9%) u pripadajućim publikacijama ( $U=154$ ,  $P=,001$ ) (**Tablica 18**). Publicirani broj prikazanih smrtnih ishoda se razlikovao od registriranog u samo 1 (2,2%)<sup>12</sup> ispitivanju koje je odrađeno prije usvajanja Konačnog pravilnika, a razlog izostavljanja prikaza smrtnih ishoda u publikaciji je prikaz AE-ova samo kao TRAE-ova ( $U=49$ ,  $P=,127$ ).

---

<sup>12</sup>NCT01385371

**Tablica 19.** Najčešći drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja imunoterapeutika za liječenje alergijskog rinitisa prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama, a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala ispitivani lijek

<b>Vrlo česti<sup>a</sup> i česti<sup>b</sup> drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja imunoterapeutika<sup>c</sup> za liječenje AR-a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala ispitivani lijek</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	n (%)	Publikacije	n (%)
Nadražaj ždrijela	3.485 (22,4)	Nadražaj ždrijela	554 (22,5)
Svrbež usta	3.269 (21,1)	Svrbež usta	462 (18,8)
Svrbež uha	2.509 (16,2)	Svrbež uha	329 (13,4)
Glavobolja	588 (3,8)	Oticanje sluznice usne šupljine	129 (5,2)
Mučnina	472 (3,0)	Oticanje usana	100 (4,1)
Bolnost jezika	467 (3,0)	Poremećaj osjeta unutar usne šupljine	95 (3,9)
Oticanje ždrijela	406 (2,6)	Bolnost jezika	78 (3,2)
Oticanje jezika	387 (2,5)	Oticanje sluznice ždrijela	77 (3,1)
Upala gornjeg dišnog puta	342 (2,2)	Mučnina	76 (3,1)
Bolnost usta i ždrijela	332 (2,1)	Oticanje jezika	76 (3,1)
Oštećenje sluznice usne šupljine	325 (2,1)	Alergijska alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka	68 (2,8)
Oticanje sluznice usne šupljine	301 (1,9)	Bolnost usta i ždrijela	61 (2,5)
Prehlada	297 (1,9)	Bol u trbuhu	61 (2,5)
Alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka	280 (1,8)	Oštećenje sluznice usne šupljine	43 (1,8)
Bol u trbuhu	279 (1,8)		
Oticanje nepca	285 (1,8)	Oticanje nepca	43 (1,8)
Oštećenje sluznice jezika	248 (1,6)		
Proljevi	232 (1,5)		
Oticanje usana	190 (1,2)		
<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
	15.524 (100,0)		2.464 (100,0)
<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
	<b>143 (95% CI -517,51 do 3.622,31)</b>		<b>102,5 (95% CI -12,11 do 504,91)</b>

Kratice: AR – alergijski rinitis, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>a</sup>Vrlo česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 10\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>b</sup>Česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 1\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>c</sup>10 (22,2%) publiciranih ispitivanja proučavalo je učinkovitost i sigurnost imunoterapeutika za liječenje AR-a, od toga njih 6 (60,0%) u obliku tableta za primjenu pod jezik, 2 (20,0%) injekcije za intralimfatičnu primjenu i po jedno (10,0%) u obliku nazalnog spreja i supkutane injekcije.

**Tablica 20.** Najčešći drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja imunoterapeutika za liječenje alergijskog rinitisa prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama, a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala aktivnu kontrolu

<b>Vrlo česti<sup>a</sup> i česti<sup>b</sup> drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja imunoterapeutika za liječenje AR-a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala aktivnu kontrolu<sup>c</sup></b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	n (%)	Publikacije	n (%)
Alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka	183 (36,7)	Nadražaj ždrijela	34 (21,3)
Nadražaj ždrijela	34 (6,8)	Oticanje sluznice usne šupljine	24 (15,0)
Prehlada	20 (4,0)	Svrbež usta	21 (13,1)
Bolnost usta i ždrijela	19 (3,8)	Alergijska alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka	19 (11,9)
Glavobolja	17 (3,4)	Svrbež jezika	6 (3,8)
Začepjenost nosa	16 (3,2)	Prehlada	6 (3,8)
Oticanje mjesta primjene lijeka	14 (2,8)	Krvarenje iz nosa	5 (3,1)
Nosna sekrecija	13 (2,6)	Upala gornjeg dišnog puta	5 (3,1)
Zaduha	13 (2,6)	Oticanje usana	5 (3,1)
Kašalj	12 (2,4)	Preosjetljivost	5 (3,1)
Svrbež usta	11 (2,2)	Začepjenost nosa	4 (2,5)
Pogoršanje simptoma AR-a	11 (2,2)	Nosna sekrecija	4 (2,5)
Oticanje sluznice usne šupljine	10 (2,0)	Oticanje mjesta primjene lijeka	8 (1,9)
Svrbež uha	9 (1,8)	Bol	3 (1,9)
Gripa	8 (1,6)	Zimica	3 (1,9)
Svrbež jezika	8 (1,6)	Glavobolja	2 (1,3)
Svrbež	8 (1,6)	Poremećaj probave	2 (1,3)
Bol u trbuhu	7 (1,4)	Oticanje sluznice ždrijela	2 (1,3)
Bronhoopstrukcija	7 (1,4)		
Krvarenje iz nosa	6 (1,2)		
Mučnina	6 (1,2)		
Upala gornjeg dišnog puta	5 (1,0)		
Preosjetljivost	5 (1,0)		
Nadražaj oka	5 (1,0)		
<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
498 (100,0)		160 (100,0)	
<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
<b>0 (95% CI -6,78 do 106,38)</b>		<b>0 (95% CI -3,28 do 35,28)</b>	

Kratice: AR – alergijski rinitis, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>a</sup>Vrlo česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 10\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>b</sup>Česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 1\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>c</sup>4 (40,0%) ispitivanja, od njih 10 koji su proučavali imunoterapeutike, su imali skupinu koja je primala aktivnu kontrolu, u njih 3<sup>13</sup> (30,0%) se radilo o promijenjenoj dozi ispitivanog lijeka, a u jednom<sup>14</sup> (10,0%) se aktivna kontrola sastojala od dvije skupine koje su primale zasebno lijekove iz ispitivane kombinacije imunoterapeutika i monoklalnog protutijela.

**Tablica 21.** Najčešći drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja imunoterapeutika za liječenje alergijskog rinitisa prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama, a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala placebo

<b>Vrlo česti<sup>a</sup> i česti<sup>b</sup> drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja imunoterapeutika za liječenje AR-a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala placebo</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	n (%)	Publikacije	n (%)
Nadražaj ždrijela	767 (21,2)	Nadražaj ždrijela	141 (28,6)
Svrbež usta	433 (12,0)	Svrbež usta	94 (19,1)
Svrbež uha	323 (8,9)	Svrbež uha	54 (11,0)
Prehlada	286 (7,9)	Bol u trbuhu	27 (5,5)
Glavobolja	264 (7,3)	Mučnina	23 (4,7)
Upala gornjeg dišnog puta	206 (5,7)	Poremećaj osjeta unutar usne šupljine	23 (4,7)
Mučnina	188 (5,2)	Bolnost usta i ždrijela	16 (3,2)
Bol u trbuhu	141 (3,9)	Bolnost jezika	15 (3,0)
Bolnost usta i ždrijela	116 (3,2)	Alergijska alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka	11 (2,2)
Kašalj	108 (3,0)	Oticanje sluznice ždrijela	11 (2,2)
Bolnost jezika	87 (2,4)	Oticanje usana	10 (2,0)
Proljevanje	77 (2,1)	Oticanje sluznice usne šupljine	9 (1,8)
Oticanje usana	61 (1,7)	Upala gornjeg dišnog puta	8 (1,6)
Alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka	56 (1,5)	Nelagoda u nosu	8 (1,6)
Poremećaj osjeta unutar usne šupljine	56 (1,5)	Oštećenje sluznice usne šupljine	8 (1,6)
Oticanje ždrijela	54 (1,5)	Oticanje jezika	6 (1,2)
Oštećenje sluznice usne šupljine	54 (1,5)	Prehlada	5 (1,0)
Poremećaj osjeta okusa	49 (1,4)		
Oticanje sluznice usne šupljine	42 (1,2)		
<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>		<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>	
3.619 (100,0)		493 (100,0)	
<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>		<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>	
<b>66,5 (95% CI -69,91 do 793,71)</b>		<b>13,5 (95% CI -11,89 do 110,49)</b>	

Kratice: AR – alergijski rinitis, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>13</sup>NCT01380327, NCT01644617, NCT01185080.

<sup>14</sup>NCT03558997

<sup>a</sup>Vrlo česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 10\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>b</sup>Česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 1\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

**Tablica 22.** Najčešći drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja neimunoterapijskih lijekova za liječenje alergijskog rinitisa prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama, a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala ispitivani lijek

<b>Vrlo česti<sup>a</sup> i česti<sup>b</sup> drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja neimunoterapijskih lijekova za liječenje AR-a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala ispitivani lijek</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	n (%)	Publikacije	n (%)
Krvarenje iz nosa	150 (20,5)	Krvarenje iz nosa	125 (17,0)
Glavobolja	113 (15,5)	Glavobolja	119 (16,2)
Prehlada	93 (12,7)	Upala gornjeg dišnog puta	112 (15,3)
Upala gornjeg dišnog puta	93 (12,7)	Prehlada	82 (11,2)
Nelagoda u nosu	42 (5,7)	Upala sinusa	46 (6,3)
Upala sinusa	38 (5,2)	Nelagoda u nosu	45 (6,1)
Povišena tjelesna temperatura	21 (2,9)	Poremećaj osjeta okusa	23 (3,1)
Bolnost nosa	21 (2,9)	Kašalj	21 (2,9)
Preosjetljivost	17 (2,3)	Bolnost usta i ždrijela	20 (2,7)
Kašalj	16 (2,2)	Povišena tjelesna temperatura	20 (2,7)
Bolnost usta i ždrijela	13 (1,8)	Povraćanje	13 (1,8)
Upala ždrijela	12 (1,6)	Upala uha	11 (1,5)
Povraćanje	12 (1,6)	Bol u trbuhu	10 (1,4)
Upala uha	12 (1,6)	Proteinurija	10 (1,4)
Proteinurija	10 (1,4)	Upala želuca i crijeva	8 (1,1)
Bol u trbuhu	9 (1,2)	Oštećenje sluznice nosa	8 (1,1)
<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
731 (100,0)		734 (100,0)	
<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
<b>6 (95% CI 6,15 do 35,62)</b>		<b>7 (95% CI 6,51 do 35,43)</b>	

Kratice: AR – alergijski rinitis, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>a</sup>Vrlo česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 10\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>b</sup>Česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 1\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.



**Tablica 23.** Najčešći drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja neimunoterapijskih lijekova za liječenje alergijskog rinitisa prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama, a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala aktivnu kontrolu

<b>Vrlo česti<sup>a</sup> i česti<sup>b</sup> drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja neimunoterapijskih lijekova za liječenje AR-a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala aktivnu kontrolu</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	n (%)	Publikacije	n (%)
Glavobolja	47 (24,9)	Glavobolja	58 (25,1)
Krvarenje iz nosa	28 (14,8)	Krvarenje iz nosa	41 (17,7)
Kašalj	11 (5,8)	Upala gornjeg dišnog puta	25 (10,8)
Preosjetljivost	11 (5,8)	Poremećaj osjeta okusa	20 (8,7)
Snižena razina kortizola u krvi	8 (4,2)	Nelagoda u nosu	13 (5,6)
Povišena tjelesna temperatura	6 (3,2)	Kašalj	11 (4,8)
Bol u trbuhu	5 (2,6)	Bolnost usta i ždrijela	9 (3,9)
Prehlada	4 (2,1)	Snižena razina kortizola u krvi	8 (3,5)
Nelagoda u nosu	4 (2,1)	Mučnina	6 (2,6)
Upala uha	4 (2,1)	Proljev	4 (1,7)
Bolnost nosa	3 (1,6)	Oštećenje sluznice nosa	4 (1,7)
Upala mokraćnog sustava	3 (1,6)	Upala uha	3 (1,3)
Zubobolja	3 (1,6)	Suhoća usta	3 (1,3)
Povraćanje	2 (1,1)	Suhoća nosa	3 (1,3)
Upala gornjeg dišnog puta	2 (1,1)		
Gripa	2 (1,1)		
Osip kože	2 (1,1)		
Upala ždrijela	2 (1,1)		
Astma	2 (1,1)		
Bol u leđima	2 (1,1)		
Upala krajnika	2 (1,1)		
Poremećaj probave	2 (1,1)		
Bol u udovima	2 (1,1)		
Produktivni kašalj	2 (1,1)		
Suhoća nosa	2 (1,1)		
<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
	189 (100,0)		231 (100,0)
<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
	<b>0 (95% CI 1,07 do 9,73)</b>		<b>0 (95% CI 2,87 do 10,33)</b>

Kratice: AR – alergijski rinitis, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>a</sup>Vrlo česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 10\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>b</sup>Česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 1\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

**Tablica 24.** Najčešći drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja neimunoterapijskih lijekova za liječenje alergijskog rinitisa prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama, a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala placebo

<b>Vrlo česti<sup>a</sup> i česti<sup>b</sup> drugi štetni događaji iz kliničkih ispitivanja neimunoterapijskih lijekova za liječenje AR-a koje su prijavili ispitanici iz skupine koja je primala placebo</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i>	n (%)	Publikacije	n (%)
Glavobolja	51 (14,9)	Glavobolja	50 (14,4)
Krvarenje iz nosa	44 (12,8)	Krvarenje iz nosa	50 (14,4)
Prehlada	39 (11,4)	Upala gornje dišnog puta	42 (12,1)
Nelagoda u nosu	35 (10,2)	Nelagoda u nosu	37 (10,7)
Upala gornjeg dišnog puta	31 (9,0)	Prehlada	28 (8,1)
Proteinurija	17 (5,0)	Proteinurija	18 (5,2)
Preosjetljivost	13 (3,8)	Upala sinusa	15 (4,3)
Upala sinusa	11 (3,2)	Upala želuca i crijeva	9 (2,6)
Povišena tjelesna temperatura	9 (2,6)	Bolnost usta i ždrijela	6 (1,7)
Upala ždrijela	7 (2,0)	Bolnost nosa	6 (1,7)
Kašalj	6 (1,7)	Kašalj	6 (1,7)
Upala uha	5 (1,5)	Povišena tjelesna temperatura	5 (1,4)
		Pogoršanje simptoma AR-a	5 (1,4)
		Povišena razina alanin aminotransferaze u krvi	4 (1,2)
		Nesanica	4 (1,2)
		Hematurija	4 (1,2)
<b>Ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
	343 (100,0)		347 (100,0)
<b>Medijan ukupno prikazanih drugih štetnih događaja</b>			
	<b>2 (95% CI 4,53 do 15,07)</b>		<b>6 (95% CI 5,57 do 14,26)</b>

Kratice: AR – alergijski rinitis, CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

<sup>a</sup>Vrlo česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 10\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

<sup>b</sup>Česti štetni događaji predstavljaju  $\geq 1\%$  ukupno prijavljenih štetnih događaja.

## **6 RASPRAVA**

## 6.1 Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

Većina ispitivanja u našoj prvoj presječnoj studiji o razlikama u prikazu podataka iz ispitivanja o AR-u je bila faze 3 i 4. Ispitivanja su publicirana u visoko utjecajnim časopisima što znači da imaju najveći utjecaj na kliničku praksu i formulaciju smjernica [145].

Za većinu ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* (n=45 [59,2%]) maskiranje/zasljepljivanje je bilo navedeno kao četverostruko i trostruko. Naprotiv, većina publikacija je navela dvostruko zasljepljivanje (n=34 [87,2%]), a samo jedna (2,6%) publikacija trostruko dok niti jedna nije navela četverostruko zasljepljivanje. Ovo različito prikazivanje maskiranja/zasljepljivanja između registriranih protokolarnih podataka i pripadajuće publikacije te nedovoljan opis postupka zasljepljivanja u publikacijama je u suprotnosti s nadograđenim CONSORT smjernicama koje zahtijevaju transparentan prikaz tog postupka [152,153].

Činjenice iz studije da je SAD kao zemlja provođenja ispitivanja najzastupljenija unutar naše kohorte i da je značajno više multicentričnih ispitivanja provedeno na njenom teritoriju nego u ostatku svijeta dodatno potkrjepljuje podatak iz literature da je SAD zemlja s najvećom gustoćom istraživačkih centara na svijetu kao i zemlja s najviše registriranih ispitivanja faze 3 [154].

Gotovo polovica registriranih ispitivanja je imalo nepotpunu prvu registraciju. Nadalje, više od četvrtine ispitivanja je bilo retrospektivno registrirano u registru *ClinicalTrials.gov*, a ta ispitivanja su ujedno imala cjelovitiju prvu registraciju. Moguće je da su istraživači potaknutiji na cjelovitu registraciju kada ispitivanje već značajno napreduje ili je pred publikacijom nego kada ga je potrebno prospektivno registrirati [127].

U više od polovice publikacija je također nedostajalo registracijskih stavki koje su se značajno razlikovale od onih u registru *ClinicalTrials.gov*. Uz slab prikaz smrtnih ishoda, gotovo četvrtina publikacija nije eksplicitno prikazala SAE-ove. Procjena razlika u prikazu smrtnih ishoda između registra *ClinicalTrials.gov* i publikacija je manjkava zbog činjenice da je stavka "All-cause Mortality" zahtijevana tek usvajanjem Konačnog pravilnika, a taj kriterij je ispunjavalo svega 9 (11,8%) ispitivanja. Za razliku, nismo mogli povezati usvajanje Konačnog pravilnika s publikacijom rezultata ispitivanja prije njihova prikaza u registru zbog činjenice da su svega dva (5,1%) ispitivanja bila publicirana prije travnja 2017. godine, od kada je obavezno pridržavanje pravilnika, odnosno prikazivanje rezultata [102].

Sva ispitivanja u registru *ClinicalTrials.gov* kao i sve pripadajuće publikacije su imali značajne promjene stavki TRDS-a SZO-e, uglavnom zbog skupnih promjena (npr. brisanja, dodavanja ili promjene metodologije ishoda). Zabrinjavajuća činjenica je što su promjene ishoda, ustroja studije i intervencija među najzastupljenijima. Očekivali smo promjene stavki TRDS-a SZO-e za prospektivno registrirana ispitivanja [25, 29], ali promjene primarnih i sekundarnih ishoda u više od 80% ispitivanja između prve i posljednje registracije kao i promjene primarnih ishoda u 26% i sekundarnih u 82% pripadajućih publikacija su, bez navoda o odobrenju etičkog povjerenstva, neopravdane.

Prisustvo neinformativnih stavki TRDS-a SZO-e se jasno smanjilo između prve i posljednje registracije te publikacije, posebice između posljednje registracije i publikacije. Posebno je zabrinjavajuća značajna učestalost neinformativnih ishoda i intervencija pri prvoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov*.

Sukladno svemu navedenom, može se zaključiti da časopisi koji slijede ICMJE preporuke ne smatraju registracijske podatke nepravovaljanima ukoliko nedostaje pojedina stavka TRDS-a ili je neinformativna [93]. Kako bi se riješio ovaj problem, Talebi i suradnici su predložili uvođenje popisa za provjeru registracije u kojem bi istraživači prilikom slanja rezultata za publikaciju objasnili urednicima časopisa bilo kakvo odstupanje od registriranih podataka i priložili im poveznicu na odgovarajući zapis u *ClinicalTrials.gov* kako bi im pomogli pronaći odstupanja između registriranih podataka i podataka u predanim rukopisima [145].

Kako registar *ClinicalTrials.gov* osim zahtjevima SZO-e, ICMJE-a i Helsinške deklaracije, udovoljava prvenstveno zahtjevima FDAAA 801 i Konačnog pravilnika pa tako prilikom registracije ispitivanja u ovaj registar autori su dužni ispuniti 41 traženo polje [155]. Međutim, među njima nisu sve stavke TRDS-a SZO-e poput etičkog pregleda i kontakata za javna pitanja. Kontakt za znanstvena pitanja traži se u registru, ali u sklopu odgovorne osobe koja osim glavnog istraživača (stavke TRDS-a SZO-e) može biti i sponzor, dakle nije jasno definirana [155]. Nadalje, postoji opcija navođenja glavnog istraživača u registru unutar polja „overall official“ no polje nije obavezno stoga smo i tu stavku izostavili iz analize.

Situacija se glede registracije znatno poboljšala nakon usvajanja Konačnog pravilnika jer je promijenjen dio sučelja registra *ClinicalTrials.gov* u kojem se provodi registracija ispitivanja koji više ne dozvoljava dovršetak registracije ukoliko postoje nepopunjena obavezna registracijska polja. Usprkos navedenom, i dalje se javljaju ispitivanja kojima nedostaju podatci o ustroju kao i mjere ishoda. Zahtjevi pri popunjavanju određenih polja u registru su

nedovoljno jasno definirani i zbunjuju autore stoga se mogu pojaviti neinformativnosti unutar intervencija i kriterija uključenja i isključenja. Dakle, Miron i suradnici tvrde da je moguća razlika u traženim poljima u registru *ClinicalTrials.gov* i stavkama TRDS-a SZO-e te razlike i nejasnoće u zahtjevima pri njihovom popunjavanju kao i neusklađena ažuriranja registra i TRDS-a mogla dovesti do ispitivanja s nedostajućim stavkama pri registraciji ili s neinformativnostima unutar priloženih stavki [155].

Naši rezultati koji ukazuju da je većina ispitivanja (n=64 [84,2%]) bilo industrijski sponzorirano i značajno kraćeg trajanja su dosljedni s rezultatima presječne studije provedene na uzorku od 245.999 registriranih intervencijskih studija u registru *ClinicalTrials.gov* [156]. Iako je u našoj studiji dominacija industrijski sponzoriranih ispitivanja, manje od pola (n=36 [47,4%]) ih je bilo publicirano, a inače u literaturi je prikazan nešto veći postotak (55-68%) industrijski sponzoriranih ispitivanja [157,158]. Naime, u registru *ClinicalTrials.gov* je podatak o primarnom sponzoru prikazan zajedno izvorom financiranja, stavkom SZO-e koja nije sastavni dio trenutno važećeg administrativnog seta podataka o ispitivanju. Stoga bi administratori u registru *ClinicalTrials.gov* trebali uvesti odvojeno polje "Izvor(i) financijske ili materijalne potpore" kako bi unaprijedili usporedbu i smanjili rizik pogrešne klasifikacije sponzora [156].

### 6.1.1 Ograničenja studije

Analizirali smo samo ispitivanja registrirana u registru *ClinicalTrials.gov*, što je ograničenje ove studije. Trenutno postoji 17 ostalih primarnih registara u mreži registara SZO-e koji udovoljavaju ICMJE zahtjevima stoga naši analizirani podatci možda nisu primjenjivi na ispitivanja registrirana izvana registra *ClinicalTrials.gov* [159]. Međutim koristili smo se registrom *ClinicalTrials.gov* koji je najveći registar kliničkih ispitivanja [83,160]. Drugo ograničenje bi mogao biti previd nekih postojećih publikacija usprkos različitim metodama pretrage. Nadalje, interpretacija podataka je mogla biti subjektivna, posebice glede značajnih promjena stavki TRDS-a SZO-e i rezultata zbog pristranosti sakupljača i interpretatora. Zbog toga je drugi autor (SP) neovisno izvlačio i interpretirao podatke te je po završetku proveden test pouzdanosti između promatrača, a potom i konsenzus nakon diskusije. Također su dogovorena jasna pravila za unos podataka kako bi se smanjila subjektivna interpretacija podataka. Naposljetku, naš uzorak ispitivanja i pripadajućih publikacija je malen stoga bi se dobivene promjene i razlike u prikazu podataka trebali promatrati s oprezom.

## 6.2 Izvještavanje o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama

Naša druga presječna studija o razlikama u prikazu podataka o sigurnosti iz ispitivanja o AR je prikazala necjelovit i nedosljedan prikaz neželjenih događaja u pripadajućim publikacijama. Većina publiciranih ispitivanja je bila faza 2, 3 i 4 (n=42 [93,3%]) te publicirana u visoko utjecajnim časopisima. Takve publikacije stoga trebaju sadržavati dosljedne i cjelovite podatke u odnosu na registar obzirom da imaju najveći utjecaj na kliničku praksu i formulaciju smjernica za liječenje AR [145]. Sličan problem nedovoljnog prikaza sigurnosti koji baca sumnju na upotrebu časopisa je do sada već dobro dokumentiran, a ograničen prostor u časopisima je citiran kao jedan od najčešćih razloga [136,138,161]. Pitanje je koliko je navedeni razlog izostavljanja prikaza SAE-ova i smrtnih ishoda opravdan obzirom da rečenica “nije bilo SAE-ova niti smrtnih ishoda” ne zauzima mnogo mjesta.

Autori prethodno provedenih studija o razlikama u prikazu AE-ova i ostalih rezultata su zaključili da postoji potreba za izmjenom postojećih i usvajanjem novih regulatornih zahtjeva za pravovremen i cjelovit prikaz rezultata uključujući jasniji prikaz AE-ova [129]. Nadalje, predložen je i dodatni kontrolni spisak tijekom slanja rada u časopis gdje bi autori morali objasniti moguće podatkovne razlike u odnosu na registar te priložiti poveznicu s pripadajućim stranicama registra *ClinicalTrials.gov* i time pomogli urednicima pri usporedbi podataka [145]. Dodatno je moguće da sučelje registra ne dozvoljava dovršetak registracije ukoliko postoje nepopunjena obavezna polja.

Procjenom prikazanih AE-ova u registru i publikacijama te usporedbom ostalih obilježja pripadajućih ispitivanja došli smo do znatnih razlika između prikazanih AE-ova iz ispitivanja o imunoterapiji i ostalih lijekova za liječenje AR-a. Stoga je odvojen prikaz prijavljenih AE-ova tih dviju kohorti ispitivanja. Znatno veću brojnost prijavljenih AE-ova iz imunoterapijskih ispitivanja povežujemo s njihovim značajno dužim trajanjem jer su pojedini ispitanici prijavili višestruke AE-ove, iste ili različite vrste. Isto tako u kohorti imunoterapijskih ispitivanja tri<sup>15</sup> odskaču brojem prikazanih AE-ova i znatno pridonose dobivenim rezultatima. Naime sva tri su ispitivala podjezične tablete, svako od njih je trajalo preko godinu dana, a samo u skupini koja je primala aktivni lijek su brojali više od 700 ispitanika.

---

<sup>15</sup>NCT01700192, NCT02478398, NCT01385371

### 6.2.1 Prikaz SAE-ova

Gotovo četvrtina analiziranih publikacija nije eksplicitno prikazala SAE-ove te je evidentno da su u publikacijama SAE-ovi kao i ispitanici pogođeni SAE-ovima slabije prikazani u odnosu na registar *ClinicalTrials.gov*. One publikacije koje su prikazale SAE-ove, njihov opis je detaljniji i time jasniji od onog u registru. Razlog tomu možda leži u tabličnom prikazu AE-ova u registru no određena ispitivanja su neke događaje u registru detaljnije opisali u fusnotama pripadajuće tablice.

Kao što je već navedeno u rezultatima, odsustvo SAE-ova tijekom ispitivanja i njihov prikaz u registru kao nula je jedan od razloga izostavljanja njihova eksplicitnog prikaza u publikacijama. SAE-ovi bi trebali biti eksplicitno navedeni bez obzira i što ih autori ne povezuju s liječenjem. Nekoliko drugih autora je pronašlo slične razlike u prikazu SAE-ova između registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija [130,134–136]. Razlog statistički značajne razlike između proteklog vremena od objave rezultata u registru *ClinicalTrials.gov* do datuma publikacije i različitog opisa SAE-ova u publikacijama je najvjerojatnije činjenica da je 20 ispitivanja bilo publicirano prije objave njihovih rezultata u registru.

### 6.2.2 Prikaz OAE-ova

Samo je jedna (2,2%) publikacija izostavila prikaz OAE-ova, no većina (n=37 [82,2%]) ih je imala nedosljedan prikaz u usporedbi s registrom *ClinicalTrials.gov*. Nasuprot slabijem prikazivanju SAE-ova, prikaz OAE-ova i ispitanika pogođenih OAE-ovima u publikacijama je bio izdašniji nego u registru. Jedan od razloga takvom prikazu OAE-ova u publikacijama je niži frekvencijski prag prikaza u više od polovice publikacija. Do sličnog zaključka su došli i *Jurić i sur.* [129]. Razlike u prikazu OAE-ova i prikaz više pogođenih ispitanika u publikacijama je također opisao *Hartung i sur.*, no za razliku od naše studije, pronašao je slabiji prikaz OAE-ova u analiziranim publikacijama u odnosu na registar [136]. Primijetili smo da je slabiji prikaz OAE-ova u publikacijama rezultat prikaza OAE-ova kao TRAE-ova. Većina autora je istraživala razlike u prikazu SAE-ova [130,134–136], no mali broj ih je istraživao dosljednost prikaza OAE-ova koji također predstavljaju sigurnost ispitivanih lijekova i kliničkih studija. Dosljedan prikaz OAE-ova kroz višestruke izvore također doprinosi sigurnosti krajnjih korisnika stoga su potrebne daljnje studije.

Najčešće prikazani OAE-ovi iz ispitivanja su navedeni sukladno podjeli dostupnoj na službenim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) koja u vrlo



česte štetne događaje svrstava one koji se događaju u  $\geq 10\%$  slučajeva, a česte u  $\geq 1\%$  slučajeva [162]. Osim ostalih navedenih razlika u rezultatima između ispitivanja o imunoterapijskim i neimunoterapijskim lijekovima za liječenje AR-a, vidljive su i razlike u najčešćim prikazanim OAE-ovima koje u najvećem broju možemo povezati s mjestom primjene lijeka. Naime predominacija nadražaja ždrijela i svrbeža usta odgovora predominaciji ispitivanja tableta za podjezičnu primjenu, a s druge strane krvarenje iz nosa uz glavobolju odgovora predominaciji ispitivanja intranazalnih sprejeva.

### 6.2.3 Prikaz smrtnih ishoda

Procjena prikaza smrtnih ishoda se razlikovala od procjene ostalih neželjenih događaja zbog različitih regulativa i zahtjeva njihova prikaza tijekom proučavanog vremena. Stoga, razlike u prikazu smrtnih ishoda su analizirane u manje od trećine publiciranih ispitivanja, a pronađeni slabiji prikaz smrtnih ishoda u publikacijama podupire rezultate ostalih studija koje su analizirale razlike u prikazu AE-ova između registra i publikacija [136,163]. Rezultati također pokazuju da je 15 (33,3%) publikacija više prikazalo smrtne ishode dok je taj podatak nedostajao u registru *ClinicalTrials.gov*. Prikaz smrtnih ishoda je etička odgovornost održavanja transparentnog prikaza podataka o ispitanicima i bez obzira je li vremenski okvir prikaza bio prije ili poslije Konačnog pravilnika, prikaz smrtnih ishoda u ovoj studiji je sličan prikazu ostalih studija od prije gotovo 10 godina [136,163]. Potrebne su nove i veće studije navedenog problema.

### 6.2.4 Ograničenja studije

Analizirali smo samo ispitivanja registrirana u registru *ClinicalTrials.gov*. Trenutno postoji 17 ostalih primarnih registara u mreži registara SZO-e koji udovoljavaju zahtjevima ICMJE-a stoga naši analizirani podatci mogu biti nepotpuni i netočni [159]. S druge strane, koristili smo *ClinicalTrials.gov*, koji je najveći registar kliničkih ispitivanja [83,160]. Drugo ograničenje moglo bi biti previđanje postojećih publikacija usprkos različitim metodama pretraživanja. Nadalje, interpretacija podataka je mogla biti subjektivna, posebice glede brojnosti OAE-ova u publikacijama. Zbog toga je drugi autor (SP) neovisno izvlačio i interpretirao podatke te je po završetku proveden test pouzdanosti između promatrača, a potom i konsenzus nakon diskusije. I konačno, naš uzorak ispitivanja i publikacija je malen stoga zabilježene razlike treba promatrati s oprezom.

## **7 ZAKLJUČCI**

Usprkos registracijskim zahtjevima SZO-e i ICMJE-a te pravnim regulativama SAD-a, cjelovitost i dosljednost stavki TRDS SZO-e iz provedenih kliničkih ispitivanja o AR-u registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* kao i u pripadajućim publikacijama je uglavnom loša. Postoji veća cjelovitost proučavanih stavki TRDS-a SZO-e u posljednjoj nego u prvoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov*, dok je cjelovitost proučavanih stavki registracijskog skupa manja u pripadajućim publikacijama nego u posljednjoj registraciji u registru.

Sva ispitivanja o AR-u u registru *ClinicalTrials.gov* kao i sve pripadajuće publikacije imale su značajne promjene proučavanih stavki TRDS-a SZO-e.

Podatci sadržani u proučavanim stavkama TRDS-a SZO-e pružaju najinformativniji uvid u ispitivanja o AR-u u pripadajućim publikacijama, a najmanje su informativni u prvoj registraciji u registru *ClinicalTrials.gov*.

Prikaz rezultata je kao i prikaz AE-ova iz dovršenih i publiciranih ispitivanja o AR-u bio cjelovit u registru *ClinicalTrials.gov*, a necjelovit i nedosljedan u pripadajućim publikacijama usprkos svim preporukama i smjernicama.

SAE-ovi i smrtni ishodi su bili brojnije prikazani u registru *ClinicalTrials.gov* dok su OAE-ovi bili brojniji u pripadajućim publikacijama. Svi prikazani AE-ovi u publikacijama su detaljnijeg opisa nego u registru.

Ispitivači bi trebali osigurati točnost podataka za svaku stavku TRDS SZO-e koja je primjenjiva za određeno kliničko ispitivanje. Potrebne su dodatne provjere podataka od strane uredništva časopisa prije publikacije rezultata ispitivanja o AR-u. Naime, provjerom točnosti podataka pojedinog ispitivanja kroz višestruke izvore i rješavanjem bilo koje razlike prije publiciranja će se pomoći u sprječavanju publikacijske pristranosti te će se unaprijediti transparentnost i dosljednost prikaza podataka iz provedenih kliničkih ispitivanja. Nadalje, nedosljedan i necjelovit prikaz AE-ova u publikacijama ugrožava sigurnost pacijenata stoga je također tijekom procesa publikacije ispitivanja potrebna detaljnija usporedba registriranih i navedenih AE-ova u priloženim manuskriptima.

## **8 SAŽETAK**

## **Obilježja prikaza podataka iz kliničkih ispitivanja o alergijskom rinitisu registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i u pripadajućim publikacijama**

**Cilj:** Podatci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja o alergijskom rinitisu (AR) trebaju biti potpuni i dosljedni kroz višestruke izvore kako bi se osigurale točne informacije utemeljene na dokazima. Nadalje, nepotpuno i nedosljedno prijavljivanje štetnih događaja (AE) može iskriviti dojam o ukupnoj sigurnosti medicinskih intervencija kao i o odnosu koristi i rizika. Cilj ove studije bio je utvrditi postoje li razlike u prikazanim podacima iz ispitivanja AR-a, uključujući štetne događaje, između registra *ClinicalTrials.gov* i publikacija.

**Metode:** Prva presječna studija retrospektivno je analizirala dovršena ispitivanja o AR-u registrirane *ClinicalTrials.gov* 27. 09. 2009. ili nakon toga i ažurirane najkasnije do 4. 10. 2019. s rezultatima i odgovarajućim publikacijama. Analizirani su cjelovitost, informativnost i značajne promjene stavki registracijskog skupa podataka o kliničkom ispitivanju Svjetske zdravstvene organizacije, kao i cjelovitost prikaza podataka o rezultatima u registru i publikacijama. Druga presječna studija retrospektivno je ispitala proširenu kohortu iz prve studije dobivenu pomicanjem završnog datuma na 31. 12. 2021. zajedno s odgovarajućim publikacijama. Cjeloviti prikaz AE-ova u registru je njihov tablični prikaz, a potpuni prikaz u publikacijama je bio eksplicitni navod bilo kojeg AE-a. Razlika u potpunosti, broju ili opisu AE-ova između registra i publikacija klasificirana je kao nedosljedan prikaz AE-ova.

**Rezultati:** Izostavljene stavke iz prve studije bile su prisutne u 35 (46,1%) od 76 ispitivanja u prvoj registraciji, 15 (19,7%) u posljednjoj te u 22 (56,4%) od 39 publikacija. Svih 76 ispitivanja u registru i svih 39 publikacija imalo je značajne promjene registracijskih stavki. Neinformativan prikaz analiziranih stavki je bio prisutan i u registru i u publikacijama. Cjelovitost rezultata u registru je bila zadovoljavajuća. Nasuprot tome, publikacije su prikazale manje AE-ova. U drugoj studiji bilo je 99 registriranih ispitivanja s 45 (45,5%) dostupnih publikacija. Sva publicirana ispitivanja su u potpunosti prikazala AE-ove u registru, a 21 (46,7%) u publikacijama. U 43 (95,6%) publikacije postojala je barem jedna nedosljednost u prikazu AE-ova. 8 (17,8%) publikacija imalo je različit broj ozbiljnih AE-ova, 36 (80,0%) drugih AE-ova, dok je prijava smrtnih ishoda bila nedosljedna u 8 (57,1%) publikacija.

**Zaključak:** Izvještavanje o AE-ovima iz ispitivanja o AR-u je bilo cjelovito u registru *ClinicalTrials.gov*, a necjelovito i nedosljedno u odgovarajućim publikacijama. Odstupanja

u ostalim registracijskim stavkama bila su česta i u registru i u publikacijama. Potrebne su višestruke provjere točnosti, dosljednosti i cjelovitosti prikaza podataka iz ispitivanja o AR-u kako bi se uočila odstupanja prije publiciranja te na taj način osiguralo transparentno i dosljedno izvještavanje ispitivanja o AR-u.

## **9 SUMMARY**

## **Reporting characteristics of allergic rhinitis trials registered on *ClinicalTrials.gov* and in publications**

**Background:** Data from randomized controlled trials on Allergic rhinitis (AR) should be complete and consistent throughout multiple sources to ensure accurate evidence-based information. Furthermore, incomplete and inconsistent reporting of adverse events (AEs) can distort impressions of the overall safety of the medical interventions as well as the benefit-risk relationship. The aim of this study was to determine whether there are discrepancies in the reported data from AR trials, including AEs, between *ClinicalTrials.gov* and publications.

**Methods:** The first cross-sectional study retrospectively analyzed completed trials on AR registered in *ClinicalTrials.gov* on or after 9/27/2009 and updated on or before 10/4/2019 with results and corresponding publications. Completeness, informativeness and major changes to World Health Organization Trial Registration Data Set items as well as completeness of results data in *ClinicalTrials.gov* and publications were analyzed. The second cross-sectional study retrospectively examined an expanded cohort from the first study obtained by moving the end date to 12/31/2021 along with corresponding publications. Complete reporting of AEs in *ClinicalTrials.gov* were summarized in tables, and complete reporting in publications was an explicit statement of any AE. Difference in completeness, number, or description of AEs between *ClinicalTrials.gov* and publication was classified as inconsistent reporting of AEs.

**Results:** Omitted items from the first study were present in 35 (46.1%) of the 76 trials at initial registration, 15 (19.7%) at last registration, and in 22 (56.4%) of the 39 publications. All 76 trials in *ClinicalTrials.gov* and all 39 publications had major changes in registration items. Uninformative reporting of analyzed items were present both in *ClinicalTrials.gov* and publications. Completeness of results in *ClinicalTrials.gov* was satisfactory. In contrast, publications reported fewer AEs. In the second study, there were 99 registered trials with 45 (45.5%) available publications. All published trials completely reported AEs in *ClinicalTrials.gov*, and 21 (46.7%) in publications. In 43 (95.6%) publications, there was at least one inconsistency in the reporting of AEs. 8 (17.8%) publications had different number of serious AEs, 36 (80.0%) of other AEs while deaths reporting was inconsistent in 8 (57.1%) publications.

**Conclusions:** The reporting of AEs from AR trials was complete in *ClinicalTrials.gov* and incomplete and inconsistent in corresponding publications. Discrepancies in other data



elements were common both in *ClinicalTrials.gov* and publications. To ensure transparent data reporting from AR trials, multiple stakeholders should control the accuracy, consistency, and completeness of AR trial data to notice discrepancies before publication.

## **10 POPIS LITERATURE**

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\*. *Allergy* 2008;63:8–160.  
<https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01620.X>.
- [2] Mims JW. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4 Suppl 2:S18-20. <https://doi.org/10.1002/alr.21385>.
- [3] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140:950–8.  
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2017.03.050>.
- [4] Stipiae-Markoviae A, Èvorišèec B, Pevec B, Raduloviae-Pevec M. INCREASING INCIDENCE OF ALLERGY IN CROATIA. *Medical Sciences* 2008:105–16.
- [5] Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Medical Science Monitor* 2007;13:CR505–9.
- [6] Tedeschi A, Barcella M, Dal Bo GA, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:449–54.  
<https://doi.org/10.1046/J.1365-2222.2003.01628.X>.
- [7] Smith JM. The long-term effect of moving on patients with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:191–9. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(71\)90065-0](https://doi.org/10.1016/0091-6749(71)90065-0).
- [8] Kivity S, Sade K, Abu-Arisha F, Lerman Y, Kivity S. Epidemiology of bronchial asthma and chronic rhinitis in schoolchildren of different ethnic origins from two neighboring towns in Israel. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:217–21.  
<https://doi.org/10.1002/PPUL.1111>.
- [9] EDFORS-LUBS M -L. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26:249–85.  
<https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1971.TB01300.X>.
- [10] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:S1-43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>.

- [11] Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:S12-6. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.10.014>.
- [12] Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:375–80. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3329>.
- [13] Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi A v., Day D, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203–10. <https://doi.org/10.1185/030079906X112552>.
- [14] Cardell LO, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study. *Npj Primary Care Respiratory Medicine* 2016 26:1 2016;26:1–5. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2015.82>.
- [15] Hansel FK. Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *J Allergy (Cairo)* 1929;1:43–70. [https://doi.org/10.1016/S0021-8707\(29\)90083-6](https://doi.org/10.1016/S0021-8707(29)90083-6).
- [16] Ozdoganoglu T, Songu M, Inancli HM. Quality of life in allergic rhinitis. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:25–39. <https://doi.org/10.1177/1753465811424425>.
- [17] Ciprandi G, Klersy C, Cirillo I, Marseglia GL. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1528–35. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.2007.02809.X>.
- [18] Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325–32.
- [19] Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S9-15. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115562>.
- [20] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108. <https://doi.org/10.1067/MAI.2001.118891>.
- [21] Hopper JL, Bui QM, Erbas B, Matheson MC, Gurrin LC, Burgess JA, et al. Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2012.08.003>.

- [22] Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:122–34. <https://doi.org/10.1007/S11882-010-0087-1>.
- [23] Gautrin D, Desrosiers M, Castano R. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:77–84. <https://doi.org/10.1097/01.ALL.0000216848.87699.38>.
- [24] Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy* 1997;52:28–34. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1997.TB04881.X>.
- [25] Scadding GK. Rhinitis medicamentosa. *Clin Exp Allergy* 1995;25:391–4. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.1995.TB01068.X>.
- [26] Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1017–8. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2006.06.018>.
- [27] ELLEGÅRD E, KARLSSON G. Nasal congestion during the menstrual cycle. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994;19:400–3. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2273.1994.TB01256.X>.
- [28] Ellegård E, Karlsson G. Nasal congestion during pregnancy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24:307–11. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2273.1999.00264.X>.
- [29] Mabry RL. Rhinitis of pregnancy. *South Med J* 1986;79:965–71. <https://doi.org/10.1097/00007611-198608000-00012>.
- [30] Silvers WS. The skier’s nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Ann Allergy* 1991;67:32–6.
- [31] Shusterman D, Balmes J, Avila PC, Murphy MA, Matovinovic E. Chlorine inhalation produces nasal congestion in allergic rhinitics without mast cell degranulation. *Eur Respir J* 2003;21:652–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00049102>.
- [32] Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, Cheng KH, Swift DL. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect* 1995;103:1026–30. <https://doi.org/10.1289/EHP.951031026>.
- [33] Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health* 1996;11:89–100. <https://doi.org/10.1515/REVEH.1996.11.3.89>.

- [34] Villar MTA, Holgate ST. IgE, smoking and lung function. *Clin Exp Allergy* 1995;25:206–9. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.1995.TB01030.X>.
- [35] Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy* 1991;21:595–600. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.1991.TB00852.X>.
- [36] Dutt SN, Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 2005;119:843–52. <https://doi.org/10.1258/002221505774783377>.
- [37] van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005;60:1471–81. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2005.00975.X>.
- [38] Leone C, Teodoro C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Caviglioli G, Marazzini L, et al. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:775–80. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70273-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70273-2).
- [39] Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wüthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy* 1998;53:608–13. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1998.TB03937.X>.
- [40] Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M. Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy* 1992;47:463–6. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1992.TB00665.X>.
- [41] Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1039–43. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90048-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90048-9).
- [42] Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy* 2018;8:e7. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e7>.
- [43] MS D, S F, R N, R L, J B-M, JT L, et al. Joint Task Force Algorithm and Annotations for Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:469–73. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63153-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63153-5).

- [44] Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111. <https://doi.org/10.1067/MAI.2003.82>.
- [45] van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116–34. <https://doi.org/10.1034/J.1398-9995.2000.00526.X>.
- [46] Walls RS, Heddle RJ, Tang MLK, Basger BJ, Solley GO, Yeo GT. Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective. *Med J Aust* 2005;182:28–33. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2005.TB06551.X>.
- [47] Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:52–9.
- [48] Braun-Fahrländer C, Wüthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:75–82. <https://doi.org/10.1111/J.1399-3038.1997.TB00147.X>.
- [49] Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579–88. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90130-T](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90130-T).
- [50] May JR, Dolen WK. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. *Clin Ther* 2017;39:2410–9. <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2017.10.006>.
- [51] Schuler IV CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:981–93. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2019.06.004>.
- [52] Varricchio A, Capasso M, de Lucia A, Avvisati F, Varricchio AM, Bettoncelli G, et al. Intranasal flunisolide treatment in patients with non-allergic rhinitis. *Int J*

Immunopathol Pharmacol 2011;24:401–9.  
<https://doi.org/10.1177/039463201102400213>.

- [53] Smith PK, Collins J. Olopatadine 0.6% nasal spray protects from vasomotor challenge in patients with severe vasomotor rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e149-52. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3620>.
- [54] Lieberman P, Meltzer EO, LaForce CF, Darter AL, Tort MJ. Two-week comparison study of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% versus azelastine hydrochloride nasal spray 0.1% in patients with vasomotor rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:151–8. <https://doi.org/10.2500/aap.2011.32.3439>.
- [55] Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624–9. <https://doi.org/10.1136/BMJ.317.7173.1624>.
- [56] Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479–84.  
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62085-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62085-6).
- [57] Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med* 2005;4:439–46. <https://doi.org/10.2165/00151829-200504060-00007>.
- [58] Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017;72:1297–305. <https://doi.org/10.1111/ALL.13162>.
- [59] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131.  
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2013.01.049>.
- [60] Allen-Ramey F, Mao J, Blauer-Peterson C, Rock M, Nathan R, Halpern R. Healthcare costs for allergic rhinitis patients on allergy immunotherapy: a



retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2017;33:2039–47.  
<https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1359517>.

- [61] Cox LS, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40:69–85.  
<https://doi.org/10.1016/J.IAC.2019.09.003>.
- [62] Tkacz JP, Rance K, Waddell D, Aagren M, Hammerby E. Real-world evidence costs of allergic rhinitis and allergy immunotherapy in the commercially insured United States population. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1903848> 2021;37:957–65.  
<https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1903848>.
- [63] Linton S, Burrows AG, Hossenbaccus L, Ellis AK. Future of allergic rhinitis management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:183–90.  
<https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2021.04.029>.
- [64] Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:70-80.e3. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.06.049>.
- [65] Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593–6. <https://doi.org/10.1136/BMJ.318.7183.593>.
- [66] Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016;6:1–14. <https://doi.org/10.1186/S13601-016-0137-4/FIGURES/3>.
- [67] Belgrave DCM, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1101–9. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201309-1700OC>.
- [68] Broek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of

evidence about interventions. *Allergy* 2009;64:669–77.

<https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2009.01973.X>.

- [69] Padjas A, Kehar R, Aleem S, Mejza F, Bousquet J, Schünemann HJ, et al. Methodological rigor and reporting of clinical practice guidelines in patients with allergic rhinitis: QuGAR study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2013.08.029>.
- [70] Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466–76. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2010.06.047>.
- [71] Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, van Wijk RG, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008;63:38–46. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01560.X>.
- [72] Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A, Erhola M, Hellings PW, Zuberbier T, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: A model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:1–15. <https://doi.org/10.1186/S13601-019-0279-2/FIGURES/4>.
- [73] Global Alliance Against Chronic Respiratory Disease n.d. <https://gard-breathefreely.org/> (pristup 25. siječnja 2023.).
- [74] Bousquet J, Dahl R, Khaltsev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy* 2007;62:216–23. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01307.X>.
- [75] Bousquet J, Bourquin C, Augé P, Domy P, Bringer J, Aoustin M, et al. MACVIA-LR, Reference site of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP on AHA) in Languedoc Roussillon. *Eur Geriatr Med* 2014;5:406–15. <https://doi.org/10.1016/J.EURGER.2014.07.013>.
- [76] Droessaert V, Timmermans M, Dekimpe E, Seys S, Ceuppens JL, Fokkens WJ, et al. Real-life study showing better control of allergic rhinitis by immunotherapy than regular pharmacotherapy. *Rhinology* 2016;54:214–20. <https://doi.org/10.4193/RHINO14.282>.

- [77] Hellings PW, Fokkens | W J, Bachert | C, Akdis CA, Bieber | T. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis-A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement 2017. <https://doi.org/10.1111/all.13162>.
- [78] The European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP on AHA) | Shaping Europe's digital future n.d. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/eip-aha> (pristup 25. siječnja 2023.).
- [79] Viergever RF, Ghersi D. The ClinicalTrials.gov results database. *N Engl J Med* 2011;364:2169–70; author reply 2170. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1103910#SA4>.
- [80] Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One* 2013;8:e66844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844>.
- [81] Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457–65. <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2457>.
- [82] Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by *The Lancet*. *Lancet* 2008;372:201. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61060-0).
- [83] ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov background 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
- [84] World Health Organization. What is a clinical trial. *Clinical Trials* 2020.
- [85] ICMJE | About ICMJE | Clinical Trials Registration n.d. <https://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/> (pristup 5. veljače 2023.).
- [86] International Committee of Medical Journal Editors n.d.
- [87] ICMJE | Recommendations | Archives n.d. <https://www.icmje.org/recommendations/archives/> (pristup 12. veljače 2023.).

- [88] ICMJE | About ICMJE | ICMJE Recommendations (“The Uniform Requirements”) n.d. <https://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations/#5> (pristup 12. veljače 2023.).
- [89] ICMJE | Journals stating that they follow the ICMJE Recommendations n.d. <https://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/> (pristup 12. veljače 2023.).
- [90] History, Policies, and Laws - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history> (pristup 5. veljače 2023.).
- [91] Fredrickson MJ, Ilfeld BM. Prospective trial registration for clinical research: what is it, what is it good for, and why do I care? *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:619–24. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318230fbc4>.
- [92] De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ* 2004;171:606–7. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041281>.
- [93] De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med* 2005;143:146–8.
- [94] Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting “basic results” in ClinicalTrials.gov. *Chest* 2009;136:295–303. <https://doi.org/10.1378/chest.08-3022>.
- [95] World Health Organization. The Trial Registration Data Set (TRDS) has been expanded 2017;2022. <https://www.who.int/news/item/06-11-2017-TRDS-expanded>.
- [96] The Trial Registration Data Set (TRDS) has been expanded n.d. <https://www.who.int/news/item/06-11-2017-TRDS-expanded> (pristup 5. veljače 2023.).
- [97] THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC. DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects n.d.
- [98] Clinical trials n.d. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/clinical-trials> (pristup 18. veljače 2023.).
- [99] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) n.d. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> (pristup 18. veljače 2023.).

- [100] Home - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/> (pristup 18. veljače 2023.).
- [101] TITLE I-PRESCRIPTION DRUG USER FEE AMENDMENTS OF 2007 n.d.
- [102] ClinicalTrials.gov. FDAAA 801 and the Final Rule 2021;2021.  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>.
- [103] National Institutes of Health. Clinical trials registration and results information submission. A Rule by the Health and Human Services Department on 09/21/2016 2016;81:64981–5157.
- [104] About the Results Database - ClinicalTrials.gov n.d.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results> (pristup 18. veljače 2023.).
- [105] FDAAA 801 and the Final Rule - ClinicalTrials.gov n.d.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa> (pristup 19. veljače 2023.).
- [106] eCFR :: 42 CFR Part 11 -- Clinical Trials Registration and Results Information Submission n.d. <https://www.ecfr.gov/current/title-42/chapter-I/subchapter-A/part-11> (pristup 19. veljače 2023.).
- [107] ELABORATION OF DEFINITIONS OF RESPONSIBLE PARTY AND APPLICABLE CLINICAL TRIAL 2009.
- [108] Frequently Asked Questions - ClinicalTrials.gov n.d.  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/faq#fr\\_1](https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/faq#fr_1) (pristup 19. veljače 2023.).
- [109] ClinicalTrials.gov Final Rule (42 CFR Part 11) Information n.d.  
<https://prsinfo.clinicaltrials.gov/> (pristup 19. veljače 2023.).
- [110] Library of Medicine N. Checklist for Evaluating Whether a Clinical Trial or Study is an Applicable Clinical Trial (ACT) Under 42 CFR 11.22(b) for Clinical Trials Initiated on or After January 18, 2017 1 (NOT FOR SUBMISSION 2 ) 2018.
- [111] ClinicalTrials.gov Protocol Registration Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies n.d. <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html> (pristup 19. veljače 2023.).
- [112] NIH's Definition of a Clinical Trial | grants.nih.gov n.d.  
<https://grants.nih.gov/policy/clinical-trials/definition.htm> (pristup 18. veljače 2023.).
- [113] Cuschieri S. Clinical trial publications. Saudi J Anaesth 2019;13:S42.  
[https://doi.org/10.4103/SJA.SJA\\_575\\_18](https://doi.org/10.4103/SJA.SJA_575_18).

- [114] Brænd AM, Straand J, Jakobsen RB, Klovning A. Publication and non-publication of drug trial results: a 10-year cohort of trials in Norwegian general practice. *BMJ Open* 2016;6. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2015-010535>.
- [115] Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BMW, Barlinn K, Siepmann T. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1341–9. <https://doi.org/10.2147/NDT.S101938>.
- [116] EQUATOR Network: what we do and how we are organised | EQUATOR Network n.d. <https://www.equator-network.org/about-us/equator-network-what-we-do-and-how-we-are-organised/> (pristup 5. ožujka 2023.).
- [117] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340. <https://doi.org/10.1136/BMJ.C869>.
- [118] Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials: The CONSORT Statement. *JAMA* 1996;276:637–9. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1996.03540080059030>.
- [119] CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials | EQUATOR Network n.d. <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/> (pristup 5. ožujka 2023.).
- [120] Rennie D. CONSORT revised--improving the reporting of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2006–7. <https://doi.org/10.1001/JAMA.285.15.2006>.
- [121] Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0114023>.
- [122] Speich B, Gryaznov D, Busse JW, Gloy VL, Lohner S, Klatte K, et al. Nonregistration, discontinuation, and nonpublication of randomized trials: A repeated meta-research analysis. *PLoS Med* 2022;19. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003980>.
- [123] Snyder RJ. Lack of Transparency in Publishing Negative Clinical Trial Results. *Clin Podiatr Med Surg* 2020;37:385–9. <https://doi.org/10.1016/J.CPM.2019.12.013>.

- [124] Jones PM, Chow JTY, Arango MF, Fridfinnson JA, Gai N, Lam K, et al. Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in Anesthesiology Journals. *Anesth Analg* 2017;125:1292–300. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002272>.
- [125] Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg* 2014;259:193–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318299d00b>.
- [126] Riemer M, Kranke P, Helf A, Mayer D, Popp M, Schlesinger T, et al. Trial registration and selective outcome reporting in 585 clinical trials investigating drugs for prevention of postoperative nausea and vomiting. *BMC Anesthesiol* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/S12871-021-01464-W>.
- [127] Huic M, Marusic M, Marusic A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PLoS One* 2011;6:e25258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025258>.
- [128] Pranić S, Marušić A. Changes to registration elements and results in a cohort of Clinicaltrials.gov trials were not reflected in published articles. *J Clin Epidemiol* 2016;70:26–37. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2015.07.007>.
- [129] Juric D, Pranic S, Tokalic R, Milat AM, Mudnic I, Pavlicevic I, et al. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol* 2018;104:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.07.017>.
- [130] Wong EK, Lachance CC, Page MJ, Watt J, Veroniki A, Straus SE, et al. Selective reporting bias in randomised controlled trials from two network meta-analyses: comparison of clinical trial registrations and their respective publications. *BMJ Open* 2019;9:e031138. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031138>.
- [131] Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny MP. Rationale for WHO’s new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. *PLoS Med* 2015;12. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001819>.

- [132] Mlinarić A, Horvat M, Smolčić VŠ. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem Med (Zagreb)* 2017;27. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.030201>.
- [133] AllTrials n.d. <https://www.alltrials.net/> (pristup 7. ožujka 2023.).
- [134] Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med* 2013;10:e1001566; discussion e1001566. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001566>.
- [135] Tang E, Ravaud P, Riveros C, Perrodeau E, Dechartres A. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles. *BMC Med* 2015;13:189. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0430-4>.
- [136] Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med* 2014;160:477–83. <https://doi.org/10.7326/M13-0480>.
- [137] Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O’Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781–8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009>.
- [138] Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437–43. <https://doi.org/10.1001/jama.285.4.437>.
- [139] Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:1756–61. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.306>.
- [140] Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med* 2009;169:1737–9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.313>.
- [141] Fu R, Selph S, McDonagh M, Peterson K, Tiwari A, Chou R, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:890–902. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00006>.



- [142] Phillips AT, Desai NR, Krumholz HM, Zou CX, Miller JE, Ross JS. Association of the FDA Amendment Act with trial registration, publication, and outcome reporting. *Trials* 2017;18:333. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2068-3>.
- [143] Zou CX, Becker JE, Phillips AT, Garritano JM, Krumholz HM, Miller JE, et al. Registration, results reporting, and publication bias of clinical trials supporting FDA approval of neuropsychiatric drugs before and after FDAAA: a retrospective cohort study. *Trials* 2018;19. <https://doi.org/10.1186/S13063-018-2957-0>.
- [144] Swanson MJ, Johnston JL, Ross JS. Registration, publication, and outcome reporting among pivotal clinical trials that supported FDA approval of high-risk cardiovascular devices before and after FDAAA. *Trials* 2021;22. <https://doi.org/10.1186/S13063-021-05790-9>.
- [145] Talebi R, Redberg RF, Ross JS. Consistency of trial reporting between ClinicalTrials.gov and corresponding publications: one decade after FDAAA. *Trials* 2020;21:675. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04603-9>.
- [146] STROBE Statement; Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. *STROBE checklists* 2014;2021. <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>.
- [147] U.S. National Library of Medicine. Clinical Trial Registry Numbers in MEDLINE/PubMed Records 2019. [https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/clin\\_trials.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/clin_trials.html).
- [148] Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Krumholz HM. Time to publication among completed clinical trials. *JAMA Intern Med* 2013;173:825–8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.136>.
- [149] International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals n.d.;2021. <http://www.icmje.org/recommendations/browse/>.
- [150] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov “Basic Results” Data Element Definitions (DRAFT) 2015. [https://prsinfo.clinicaltrials.gov/results\\_definitions.html](https://prsinfo.clinicaltrials.gov/results_definitions.html).
- [151] Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O’Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781–8.

- [152] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
- [153] Penic A, Begic D, Balajic K, Kowalski M, Marusic A, Puljak L. Definitions of blinding in randomised controlled trials of interventions published in high-impact anaesthesiology journals: a methodological study and survey of authors. *BMJ Open* 2020;10:e035168. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035168>.
- [154] Drain PK, Parker RA, Robine M, Holmes KK, Bassett I V. Global migration of clinical research during the era of trial registration. *PLoS One* 2018;13:e0192413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192413>.
- [155] Miron L, Gonçalves RS, Musen MA. Obstacles to the reuse of study metadata in ClinicalTrials.gov. *Sci Data* 2020;7. <https://doi.org/10.1038/S41597-020-00780-Z>.
- [156] Gresham G, Meinert JL, Gresham AG, Meinert CL. Assessment of Trends in the Design, Accrual, and Completion of Trials Registered in ClinicalTrials.gov by Sponsor Type, 2000-2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2014682. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14682>.
- [157] Turer AT, Mahaffey KW, Compton KL, Califf RM, Schulman KA. Publication or presentation of results from multicenter clinical trials: evidence from an academic medical center. *Am Heart J* 2007;153:674–80. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.005>.
- [158] Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013;347:f6104. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6104>.
- [159] World Health Organization. Primary registries in the WHO registry network. 2021;2021. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>.
- [160] ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov home 2022;2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

- [161] Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1–193, iii, ix–xi. <https://doi.org/10.3310/hta14080>.
- [162] Navođenje nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku - Obavijesti za Nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet | Farmakovigilancija .: HALMED n.d. <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Navodenje-nuspojava-u-Sazetku-opisa-svojstava-lijeka-i-Uputi-o-lijeku/> (pristup 23. ožujka 2023.).
- [163] Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005535. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005535>.
- [164] WHO data set n.d. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set> (pristup 5. veljače 2023.).

## **11 ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODACI

Ime i Prezime: Ivan Paladin  
Datum i mjesto rođenja: 8. lipnja 1986., Sinj  
E-mail: ivan.paladin@gmail.com

## OBRAZOVANJE

2020. Specijalistički ispit iz otorinolaringologije
2019. - Poslijediplomski doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE)
- 2017./2018. Poslijediplomski specijalistički studij Otorinolaringologije
- 2014.- 2020. Specijalizacija iz otorinolaringologije, KBC Split
2012. Stručni ispit za doktora medicine
- 2011.- 2012. Pripravnički staž u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo SDŽ
- 2005.- 2011. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, smjer doktor medicine

## DODATNO OBRAZOVANJE

2023. Dvodnevni tečaj „GPRA Amsterdam“ o protetičkoj vokalnoj, plućnoj i olfaktornoj rehabilitaciji nakon laringektomije uključujući praktični rad, kirurgiju i prikaz pacijenata, Amsterdam, Nizozemska, 8. - 9. lipnja 2023.
2022. Virtualno izlaganje postera na konferenciji „7th World Conference on Research Integrity“ Cape Town, Južna Afrika, 29. svibnja – 1. lipnja 2022. Tema postera: „*Reporting characteristics of allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications*“
2022. Predavač na Godišnjem sastanku hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Zagreb, 6. svibnja 2022. Tema predavanja: „*Znanost u hrvatskoj otorinolaringologiji*“
2019. Tečaj trajne medicinske izobrazbe 3. kategorije „Suvremeni pristup tonzilarnom problemu“, Split, veljača 2019.

2019. 11. Kongres hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Mali Lošinj, 9. – 11. svibnja 2019.
2018. Simpozij „Dijagnostika i liječenje tumora grkljana te rehabilitacija laringektomiranih osoba“, Split, veljača 2018.
2017. Predavač na 10. Kongresu hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Šibenik, 24. – 27. svibnja 2017. Tema predavanja: *„Strana tijela u dječjoj otorinolaringologiji klinička prezentacija i tretman retrospektivna studija“*
2017. Predavač i član organizacijskog odbora na Tečaju trajne medicinske izobrazbe 2. kategorije „Diferencijalna dijagnoza oteklina vrata“, Split, 17. i 18. veljače 2017. Tema predavanja: *„Prikazi slučajeva oteklina vrata benigne etiologije“*
2016. Predavač na Tečaju trajne medicinske izobrazbe 3. kategorije „Bolesti žlijezda slinovnica“, Split, 13. veljače 2016. Tema predavanja: *„Anatomija i fiziologija žlijezda slinovnica“*
2016. Kongres „Trenutne i buduće smjernice u dijagnostici i terapiji tumora glave i vrata“, Split, veljača 2016.
2015. Tečaj trajne medicinske izobrazbe 3. kategorije „Akutna stanja u otologiji“, Split, veljača 2015.
2015. Predavač na 9. Kongresu hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Rovinj, 6. – 9. svibnja 2015. Tema predavanja: *„Konkomitantni papilarni karcinom štitnjače i ne-mikrocelularni karcinom pluća – prikaz bolesnika“*
2015. 4. Provox Master class tečaj, Šibenik, 9. – 10. listopada 2015.
2014. Napredni International Trauma Life Support (ITLS) tečaj, Ravna Gora, 6. – 8. lipnja 2014.
2009. Internacionalni simpozij regionalne anestezije i liječenja boli, Zagreb, 18. – 20. lipnja 2009.

## RADNO ISKUSTVO

2022. - Naslovni asistent na Katedri za opće i zajedničke predmete Pomorskog fakulteta u Splitu
2020. - Specijalist otorinolaringologije – Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Split
2014. - 2020. Specijalizant otorinolaringologije - Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Split
2013. - 2014. Zavod za hitnu medicinu SDŽ
2011. - 2012. Pripravnički staž u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo SDŽ

## OBJAVLJENI ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI

1. Perić I, Paladin I, Vukovac EL, Vela Ljubić J, Gudelj I, Lozo M. Tracheomalatia, to stent or not to stent. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2015;16:137-139. doi:10.1016/j.rmcr.2015.09.012.
2. Ljubica Juretic Kuscic, Marisa Klancnik, Ivan Paladin, Sanja Kusacic Kuna. Obstructive nephropathy caused by renal metastasis of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Endocrine Oncology and Metabolism*, 2016. Volume 2, pp 94-98. doi:10.21040/eom/2016.2.11.
3. Kontic M, Colovic Z, Paladin I, Gabelica M, Baric A, Pesutic-Pisac V (2019) Association between EGFR expression and clinical outcome of laryngeal HPV squamous cell carcinoma. *Acta oto-laryngologica* 139 (10):913-917. doi:10.1080/00016489.2019.1651938
4. Paladin I, Martinic MK, Gabelica M and Puljak L. Nasopharyngeal Perforation After Blunt Neck Trauma During Epileptic Seizure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 78: 1812 e1- e4. doi:10.1016/j.joms.2020.05.008.
5. Paladin, I., Pranić, S.M. Reporting of the safety from allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study. *BMC Med Res Methodol* 22, 262 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01730-6>
6. Paladin I and Pranić S. Reporting characteristics of allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: an observational study. *F1000Research* 11:644 [Preprint], lipanj 2022, (<https://doi.org/10.12688/f1000research.122125.1>)

## VJEŠTINE

Rad na računalu      Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa

Strani jezici          Engleski aktivno u govoru i pismu

## OSTALO

2009.- 2011.          Predsjednik Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora

2009.                  Rektorova nagrada za znanstveni rad „Kvalitativna i kvantitativna obilježja morfologije dendrita u subpopulacija projekcijskih neurona infragranularnih slojeva prefrontalnog korteksa u čovjeka“.

## ČLANSTVO U ZNANSTVENIM I STRUČNIM DRUŠTVIMA

Hrvatska liječnička komora