

d

hel

djt

jp

## Етични проблеми, свързани с епидемиологичните регистри за редки болести

Цонка Митева-Катранджиева<sup>1</sup>, Румен Стефанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по Социална медицина и обществено здраве,  
Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив  
<sup>2</sup> Институт по редки болести, Пловдив

### Резюме

Цел на настоящата публикация е дискусия върху основните етични акценти, свързани със създаването и функционирането на епидемиологични регистри за редки болести.

Проучени са научни публикации в достъпната специализирана литература, разглеждащи въпроси относно етичните проблеми в областта на регистрите за редки заболявания.

Основни етични акценти по отношение на регистрите са:

1. необходимост от информирано съгласие за съхранение, обработване и обмен на лични данни на пациенти;
2. запазване на конфиденциалността по отношение на личната информация;
3. Прозрачност на дейностите в регистъра, контрол и разпореждане с наличната информация;
4. собственост върху информацията и анализите, направени въз основа на нея.

Съществува необходимост от нормативни изисквания за използване на здравна информация за изследователски цели. Такива нормативни изисквания трябва да има на регионално, национално и европейско ниво. Генерирана е идеята за създаване на кодекс за поведение на представителите на всички заинтересовани страни, които са свързани с този процес: пациентски организации, научни изследователи, отговорните за политическите решения и представителите на индустрията.

**Ключови думи:** етични проблеми, епидемиологични регистри, редки болести

## Ethical problems connected with rare diseases epidemiological registries

Tsonka Miteva-Katrandzhieva<sup>1</sup>, Rumen Stefanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Social Medicine and Public Health,  
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv  
<sup>2</sup> Institute for Rare Diseases, Plovdiv

### Abstract

The purpose of this publication is discussing on the basic ethical accents associated with the establishment and functioning of the epidemiological registries for rare diseases.

Publications dealing with issues related to ethical problems in registries for rare diseases were explored among the available scientific literature.

Basic ethical accents regarding registers are:

1. the need for informed consent for storage, processing and exchange of patients' personal data;
2. confidentiality of personal information;
3. transparency of registry activities, control and disposal of existing information;
4. ownership of the information and the analyzes made on it.

There is a need for regulations on the health information use for research purposes. Such regulations should exist on regional, national and European level. An idea was generated for creating a conduct code for the representatives of all involved in the process stakeholders: patient organizations, researchers, policy-makers and industry representatives.

**Keywords:** ethical problems, epidemiological registries, rare diseases.

---

### Кореспонденция:

Цонка Митева-Катранджиева  
e-mail: miteva@raredis.org

### Correspondence:

Tsonka Miteva-Katrandzhieva  
e-mail: miteva@raredis.org

## Въведение

Водещи етични принципи в здравеопазването са: уважение към автономността на хората, бенефициентност и справедливост. Създателите и администраторите на епидемиологични регистри за редки болести би трябвало да отговарят на обществените очаквания за прилагането на тези принципи чрез опазване на личните данни и достойнството на пациентите. Това би могло да се осъществи чрез ясно и активно комуникиране с пациентите за предпазните мерки срещу неоторизиран достъп и използване на регистърните данни.

Научно-етичните норми трябва да бъдат ясни, да се основават на възможността за разрешаване на важен проблем и да съчетават достатъчна сила, точни критерии за подбор, подходящо подобрени елементи от данни и прецизно документирани оперативни процедури и методологии [1, 2]. Етичните норми засягат оперативните аспекти на регистрите, включително тяхното управление, прозрачност по отношение на всички дейности и собствеността на данните. Управлението на регистъра трябва да представлява не само прилагането на оптимален набор от знания и умения, но да отразява и волята на заинтересованите страни, включително пациентите. Прозрачността предполага публично достъпна информация относно управлението на регистъра и работата с него. Тя придава както обществена, така и професионална достоверност на научните цели на регистъра, на конфиденциалното използване на здравна информация за научни цели, както и на резултатите от анализи върху регистърни данни. Накратко, прозрачността на един регистър печели доверието на обществото [3].

Етичното задължение за минимизиране на вредите включва планиране на адекватни протекции за осигуряване на конфиденциалността на съдържащата се в регистъра здравна информация. Планирането предполага предприемане на физически, технически и административни предпазни мерки за достъп и работа с регистърните данни. Регулиране на потенциалните вреди от използването на здравна информация от регистър е особено важно, защото най-често индивидите, чиято здравна информация се използва в регистър, не получават преки изгоди от участието си в него. Цел на настоящата публикация е дискусия върху основните етични акценти, свързани със създаването и функционирането на епидемиологични регистри в областта на редките болести.

## Материал и методи

Осъществено е проучване на достъпната литература в PubMed, показало общо над 141 500 заглавия на публикации, включващи двата термина, използвани в английския

език за означаването на регистър – „registry” и „register”. Настоящата публикация се базира на подобрани сред тях публикации, които разглеждат въпросите за етичните проблеми, свързани със създаването и функционирането на епидемиологични регистри за редки заболявания.

## Резултати и обсъждане

Основни етични акценти в областта на регистрите за редки болести са:

### 1. Изискване за Информирано Съгласие и Известяване

Етичният принцип за уважение към автономността на хората създава и утвърждава практиката за наличие на информирано съгласие при използване на здравна информация относно пациентите за изследователски цели. Това включва съгласие за създаване на регистърно досие, съдържащо данните на пациента, за използване на данните в него, както и съгласие за повторно използване на данните от администраторите на регистъра или от други оторизирани лица, било то със същата цел или за други изследователски цели.

Защитата на конфиденциалността и осигуряването на правилно формулирано информирано съгласие са важни въпроси при приемането на пациенти за клинични изследвания и включването им в регистри [4, 5].

Логично възниква въпросът при изискване на информирано съгласие какъв да е обхвата на предварително предоставяната информация на пациента? Препоръчва се да бъдат разкрити целта на изследването, очакваните рискове и ползи, средствата за поддържане на конфиденциалност. На лицата следва да се предоставя избор по отношение на вида на научните изследвания, които могат да се извършват, достъп до данните или тяхното споделяне за последващо проучване, за продължителността на съхранение, както и за правото на пациентите да оттеглят данните си от регистъра. Когато се работи със съществуващ набор от данни от изследователите би трябвало да се изисква повторно свързване с пациентите, за да получат тяхното съгласие за нови проучвания. Ако това е невъзможно или неприложимо на практика, за по-нататъшното използване на данните за нови изследвания се изисква съгласието на съответна етична комисия.

В повечето международни и национални законодателства и протоколи се счита, че лицата трябва да имат абсолютното право на избор за предоставяне или не на информация, както и правото да предотвратят предаването на съхранените им данни на трета страна, за каквато и да е цел [6, 7, 8, 9].

Световната здравна организация предлага наличие на общо информирано съгласие, което ще позволи използването на данни за изследвания като цяло, включително и за

в бъдеще, като се избягва скъпоструващия повторен контакт преди всеки нов проект за научни изследвания.

През 1991 г. Съветът на Европа предлага в стандартните договори за научни изследвания да има клауза, според която споделянето на информация за правата на пациентите и разпространението на материали за тях да бъде задължително. През 1997 г. същата институция е приела препоръка за защита на медицински данни, която предвижда, че такива данни могат да бъдат използвани от професионалисти в сферата на здравеопазването за медицински изследвания, в случай че обектът на данните е информиран за тази възможност и не се е възпротивил.

Съгласието трябва да включва също и инструкции по какъв начин то може да бъде отказано във всеки един момент. Конфликти на интереси могат да доведат до оказване на неправомерно влияние върху пациенти и компрометиране на доброволното участие. Съгласието трябва да се дава свободно, без да се упражнява каквото и да било натиск или друга форма на убеждаване и да е въз основа на информацията, предоставяна от специализирания персонал. Ако съгласието бъде оттеглено, данните не могат да бъдат използвани повече. Информация и съгласие трябва да се предоставят в писмен вид, като за уязвими пациенти е необходимо да се предвидят специални протекции, основаващи се на етичния принцип за бенефициентност [10, 11].

Предварително събрани анонимни данни, които са необратимо анонимизирани, могат да се използват за цели, различни от първоначално предвидените. Решението за необратимо премахване на идентификаторите към наборите от данни обаче изисква внимателно обмисляне. Ползата от несвързани анонимизирани данни се изразява в това, че се гарантира абсолютна конфиденциалност, като данните могат да бъдат използвани и за следващи проучвания. Запазването на идентификаторите обаче, макар и да изисква последващо съгласие на субекта, осигурява по-ефективно биомедицинско проследяване и възможност за нов контакт със субекта.

Пациентските организации (или пациенти, при липса на пациентска организация) следва да участват в изготвянето на формуляра за съгласие и в процеса на неговото усъвършенстване, за да се постигне оптимално разбиране на предоставената информация.

## 2. Конфиденциалност

Използването на идентификационна информация за пациентите за изследователски цели подлежи на правна регламентация в много държави. Идентифицируемостта на пациента бива пряка и косвена. Особено в сферата на редките заболявания пациент със специфична диагноза, живущ в определено място, лесно може да бъде определен

като единствен, което улеснява идентифицирането му и нарушаване правото му за конфиденциалност.

Термини, които са свързани с конфиденциалността са „разкриване“ и „поверителност“. Терминът „разкриване“ означава публикуването, прехвърлянето, достъпът до, или издаване по каквото и да е друг начин на информация извън рамките на организационната структура, която съхранява тази информация. Разкриване на самоличност е налице тогава, когато източникът на данните става известен чрез самото публикуване на данните.

Изследователите използват определени методи не с цел да предотвратят разкриване, а за да ограничат или да контролират естеството на разкриването. Тези методи са известни като методи за ограничаване на разкриване на информацията.

В широк смисъл, конфиденциалността се отнася до качеството или условията на защита на статистическа информация с цел да не се допуска прехвърлянето на тази информация към неупълномощено лице. Според друга теория, произхождаща от специалните взаимоотношения между лекар и пациент, конфиденциалността се свежда до етичното, юридическо и професионално задължение на лекарите да уважават личните интереси на своите пациенти [3, 12, 13, 14].

Съществуват няколко вида практики за осигуряване на конфиденциалност на ниво отделен индивид:

- чрез „ограничена или недостатъчна информация“, т.е. ограничения на количеството или формата на оповестяваните данни. Терминът поверителност се използва за защитена здравна информация, по-конкретно до позволено използване и разкриване на индивидуално идентифицируема здравна информация. Правилото за поверителността определя на кого пазителят на защитена здравна информация може да предаде тази информация и при какви условия. То установява три основни концепции за здравната информация: идентифицируеми данни; данни, на които липсват определени преки идентификатори, известни още като ограничен набор от данни; и неидентифицирани данни. Регистрите най-често придобиват идентифицируеми данни и могат сами да съставят другите две категории данни.
- чрез „ограничен“ достъп, т.е. ограничение на достъпа до самата информация.

Известни са две основни форми на ограничен достъп. Първата е чрез лицензиране, при което ползвателите са законово обвързани с условие да не използват данни за реидентифициране. Лицензиращият подход позволява на ползвателите да прехвърлят данни към местата, на които работят, както и да използват софтуер по свои избор. Вторият подход се илюстрира от центрове за изследване

на данни и сървъри за дистанционен анализ, които идейно са сходни с центровете за данни: ползвателите, а понякога и анализите, се оценяват предварително. Резултатите се рецензират и често лимитират, за да се ограничи риска от разкриване.

Ключово предизвикателство е балансирането между потребностите на пациенти, изследователи, лечители и регистри при осигуряването на защита на личните данни и същевременно оптимизиране на ползите на регистрите за науката. Някои регистри използват множество начини за защита на личните данни в отговор на това предизвикателство:

- обучават пациентите си: използват пасивни методи (напр. уебсайтове и брошури, достъпни в чакалните). Други активно уведомяват индивидите, че информация за техните диагнози е изпратена до регистъра и че изследователи могат да се свържат с тях.
- Включват лекуващите лекари: някои регистри изискват лекарско разрешение преди изследователите да установят контакт с пациентите, а липсата на отговор се счита за мълчалив отказ. Други пък изискват само уведомяване на лекаря, за да планират контакт с пациента, като липсата на отговор се възприема за мълчаливо съгласие.
- инициират контакт с пациента: след като потенциалните участници получат предварително писмо за дадено изследване, някои регистри изискват изборителен подход, при който изследователите отговарят само на онези пациенти, които са заявили интерес (напр. чрез изпращане на уведомително писмо). Някои лекари позволяват на изследователите да се свържат с всички пациенти, с изключение на онези, които отказват по-нататъшен контакт [15-16].

### **3. Прозрачност, контрол и разпореждане**

Прозрачността придава увереност на обществено и професионално ниво в научната почтеност и в законността на регистрацията. Създателите на регистъра постигат прозрачност чрез предоставяне на достъпна за всички заинтересовани страни информация относно целите на регистъра, начина на управление му, критериите за включване и изключване на случаи в регистъра, стратегиите и източниците за набиране на информация, методиката за проверяване на качеството на постъпилата информация, общия оперативен протокол и източниците на финансиране.

Възможните управленски структури варират в широки граници в зависимост от проекта. Създателят на регистъра може да бъде единственият, който взема решенията, но обикновено има управителен съвет, включващ всички заинтересовани страни: доставчиците

на данни, пациентските организации, финансиращата структура, професионалистите, които ръководят пациентския регистър. Желателно е назначаването на независим консултативен съвет, който да контролира действията по регистъра, особено по отношение на научната независимост.

Управляващата структура трябва да контролира предприемането на мерки, които да гарантират трайна сигурност на базата данни независимо от обстоятелствата.

### **4. Собственост**

Според Британска работна група за съхраняване на информация за изследователски цели на медицинския съвет за научни изследвания финансиращият орган на регистъра запазва собствеността върху информацията, а изследователят се определя като попечител на информацията, отговорен за контрола на достъп и гарантиращ, че стандартите за поверителност се поддържат.

През 1998 г., исландският национален парламент приема закон, наречен закон за база данни в сектор здравеопазване, който узаконява правото на министъра на здравеопазването да предостави лиценз на частна компания за изграждане на електронна база данни, съдържаща подбрани и кодирани данни от архивите на здравеопазването в страната. Базата данни има за цел да се увеличат знанията, с цел подобряване на здравеопазването и здравните услуги. Целта е докато данните в регистрите се плащат с публични средства, те да не са собственост на частни лица или институции и да се използват в полза на обществото [7].

Понятието „собственост“ не е подходящо по отношение на здравната информация, тъй като то не отчита дела на пациентските тайни в здравната информация. По-скоро, точният правен термин е попечителство. Попечителите имат законови права и отговорности, сред които да пазят тайните и достойнството на всеки пациент. Освен това, попечителството може да се прехвърля от един попечител на друг, което е особено уместно за пациентските регистри, които са дългосрочни проекти.

Съществува и мнението, че споразумения за разпореждане с информация и достъп до нея би трябвало да се определят от договори на многостранна основа, а не да се регулират от законодателството [8, 14, 17-18].

### **Заклучение**

Обръщането на сериозно внимание на изброените по-горе етичните норми, касаещи не само създаването и функционирането на даден епидемиологичен регистър,

ще допринесе за успеха на проекти за регистри за редки болести и ще гарантира реализирането на обществените и научни ползи, които те носят [3, 19-20].

Представените етични акценти в областта на епидемиологичните регистри за редки болести се дискутират с голям интерес от представителите на всички заинтересовани страни. Тези дискусии водят до налагане на мнението за наличие на необходимост от нормативни изисквания относно използване на здравна информация за изследователски цели. Такива нормативни изисквания трябва да има на регионално, национално и европейско ниво като те не винаги са идентични. Те могат да окажат влияние върху подбор на елементите на данните и на начина, по който се осъществява тяхната проверка, а така също и върху последващото използване на данните за вторични изследователски цели.

Посочените етични акценти при използването на здравна информация генерират идеята за създаването на кодекс за поведение на представителите на всички заинтересовани страни, които са свързани с този процес: пациентски организации, научни изследователи, отговорните за политическите решения и представителите на индустрията.

#### Библиография

1. Andrews J E, Richesson R L, Krischer J. Variation of SNOMED CT Coding of Clinical Research Concepts among Coding Experts, *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2007, 14(4):497-506;
2. Editorial, *Trifling with medical privacy*, *New York Times*, 1997, A30;
3. Elo S L, Karlberg I H. Validity and utilization of epidemiological data: A study of ischaemic heart disease and coronary risk factors in a local population, *Public Health*, 2009, 123:52-57;
4. Skolnick A A. Opposition to law officers having unfettered access to medical records, *JAMA*, 1998, 279(257-259);

5. Sund R. Utilization of routinely collected administrative data in monitoring the incidence of aging dependent hip fracture, *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 2007, 4(2):1-11;
6. Beskow L M, Sandler R S, Weinberger M. Research Recruitment Through US Central Cancer Registries: Balancing Privacy and Scientific Issues, *American Journal of Public Health*, 2006, 96(11):1920-1926;
7. Eng C M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. , *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(2):184-192;
8. Owen A, Spinks J, Meehan A. A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry, *J Med Econ*, 2008, 11(2):235-243;
9. Pryor D B, Califf R M, Harrell F E et al. Clinical Data Bases Accomplishments and Unrealized Potential, *Medical Care*, 1985, 23(5):623-647;
10. Drazen J M, Wood A J. Trial registration report card, *N Engl J Med*, 2005, 353:2809-2811;
11. Editorial, *The Nuremberg Code*, *JAMA*, 1997, 276:1691;
12. Bossi A. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988–2001), *Hum Biol*, 2004, 76(3):455-467;
13. Heger M. A registry of registries? The US backs the idea for patients, *Nature medicine*, 2011, 17(1):4;
14. Rubinstein Y R, Groft S C, Brown K et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB), 2010;
15. Armstrong V, Barnett J, Cooper H. *Public perspectives on the governance of biomedical research: a qualitative study in a deliberative context.*, London: Wellcome Trust, 2007;
16. Arts D, Keizer N D, Scheffer G. Defining and improving data quality in medical registries: a literature review, case study, and generic framework, *J Am Med Inform Assoc*, 2002, 9(6):600;
17. Bellows M T. Case Registers, *Public Health Reports*, 1949, 64(36):1148-1158;
18. Hampton T. Rare Disease Research Gets Boost., *JAMA*, 2006, 295(2836-2838);
19. Capron A M. Protection of research subjects: do special rules apply in epidemiology? *J Clin Epidemiol*, 1991, 44(1):81-89;
20. Nabarette H, Lermechin H, Aymé S. Use of a directory of specialized services and guidance in the healthcare system: the example of the Orphanet database for rare diseases, *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2006, 54(1):41-53;