



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2017 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Реални ползи от приложението на епидемиологични регистри в областта на редките болести

Цонка Митева-Катранджиева<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

## Real benefits from epidemiological registers application in the field of rare diseases

Tsonka Miteva-Katrandzhieva<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

### Резюме

Абревиатурата CRISPR произлиза от Clustered Regularly Interspaced Short. Въпреки че редките болести традиционно представляват значителен интерес за клиницистите от диагностична перспектива, те са по-слабо представени по отношение на научните изследвания и епидемиология поради слабото си разпространение. Недостатъчността на данните се дължи най-вече на липсата на епидемиологични регистри на регионално или национално ниво, както и косвено на непълнотата на Международната класификация на болестите, в която огромен брой редки състояния не са описани и нямат собствен код. Епидемиологичните регистри могат да дадат основа за разрешаване на тези проблеми чрез събирането както на ретроспективни, така и на проспективни данни. Цел на настоящата публикация е изтъкването на реалните ползи от прилагането на тези регистри за редки заболявания. Проучена е достъпната научна литература и са реферирани статии, описващи множество ползи. Регистрите могат да са полезни за всички заинтересовани страни, а именно: за пациентите и пациентските организации, търсещи помощ и информация, за инвеститорите, провеждащи проучвания, за клиницистите, лекуващи пациентите, за епидемиолозите, които анализират данните, за фармацевтичните компании, проучващи нови пазари, за здравните власти, вземащи решения за планиране в системата на здравеопазване.

**Ключови думи:** епидемиологични регистри, ползи, редки болести.

### Abstract

Though traditionally rare diseases represent a significant interest for clinicians from a diagnostic perspective, they are not well represented in terms of research and epidemiology due to their low prevalence. Data insufficiency is mainly due to the lack of epidemiological registers at regional or national level and indirectly to the incompleteness of the International Classification of Diseases where a large number of rare conditions are not described and have no code of their own. Epidemiological registers can provide a basis for solving these problems by collecting both retrospective and prospective data. The purpose of this publication is to highlight the real benefits of implementing the rare diseases registers. The available scientific literature had been reviewed and articles describing many benefits have been referenced. The registers can be useful for all stakeholders, namely: for patients and patient organizations seeking help and information, for research investigators, for clinicians treating the patients, for epidemiologists who analyze data, for pharmaceutical companies exploring new markets, for healthcare decision-makers.

**Keywords:** epidemiological registries, benefit, rare diseases.

---

### Кореспонденция:

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

### Correspondence:

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

## Въведение

Повечето редки заболявания са животозастрашаващи, хронични и инвалидизиращи състояния като по-голямата част от тях са генетично предопределени. Едно заболяване се счита за рядко, ако засяга по-малко от 5 на 10 000 души в Европейския съюз [1]. Изчислено е, че съществуват между 5000 и 8000 различни редки заболявания, които засягат от 6 до 8% от населението на ЕС - с други думи между 27 и 36 милиона души в Европа са засегнати [2]. Тъй като разпространението на тези заболявания е ниско, това изисква специални обединени усилия от всички заинтересовани страни, за да може да се направи анализ на дадена болест с цел подобряването на диагностицирането, грижите и превенцията на пациентите [3-4].

Въпреки че редките заболявания традиционно представляват значителен интерес за клиницистите от диагностична перспектива, те са по-слабо представени по отношение на научните изследвания и епидемиология поради слабото си разпространение. Честотата на редките заболявания е толкова ниска, че е възможно клиницисти никога да не видят такъв случай по време на своята практика или да имат само един или два активни случая. Съществува липса на знания за редките заболявания, тъй като една клиника или малка група от клиницисти нямат достатъчно случаи, за да се реализира ефективно проследяване на патофизиологията на заболяването. Проучванията в областта на редките заболявания биха били значително подобрили, ако са достъпни достатъчен брой пациенти, които да участват в научни проекти [3]. Набирането на необходимия брой участниците, отговарящи на целите на проучването, винаги е било трудно за клиничните изследователи в областта на редките болести. Поради слабото разпространение на тези заболявания, идентифицирането на достатъчен брой единици на наблюдение за научните изследвания е голямо предизвикателство [1].

## Материал и методи

Осъществено е проучване на достъпната научна литература. Настоящата публикация се базира на подбрани публикации, които разглеждат въпросите, свързани с реалните ползи от употребата на епидемиологични ползи в областта на редките болести.

### Резултати и обсъждане

Наличието на оскъдни данни относно епидемиологията на редките болести се дължи най-вече на липсата на епидемиологични регистри на регионално или национално ниво, както и косвено на непълнотата на Международната Класификация на Болестите (МКБ), в която огромен брой редки състояния не са описани и нямат собствен код. Пациентски регистър може да даде основа за разрешаване на

тези проблеми чрез събирането както на ретроспективни, така и проспективни данни в продължение на дълъг период от време и обединяване на информацията от няколко клинични центрове на национално и международно ниво [3].

С цел да се преодолеят тези трудности редица организации са създадени, за да предоставят информация относно редките заболявания [5-7]. Осъзната е потребността от точна систематизирана информация, подавана не само към клиничните практики и на мениджърите на здравни услуги, но също така и към специалистите, които оценяват научните изследвания и осъществяват клиничен одит [8-12].

Приложението на епидемиологични регистри в областта на редките болести може да доведе до следните ползи:

### 1. Мониторинг на заболяемостта и разпространението

Пациентските регистри може да помогнат за проследяването на заболяемостта или разпространението на дадено заболяване [11, 13]. Това е от ключово значение поради възможността те да предоставят информация, която трудно се събира и да се използва за пълноценен анализ. Специфична индикация за създаването на този вид регистър е наличието на рядко заболяване, за което не може да се проведе скрининг в дадена популация [14]. Когато базата данни е систематична и проспективна, тя се превръща в мощен, лонгитудинален и изчерпателен източник на информация за заболяемостта в даден район [15-17].

### 2. Описание на естествения ход на болестта

Чрез регистрите би могло да бъде описан естествения ход на болестта, което означава да се даде оценка на нейните характеристики, повлияване и възможен изход от болестта със и без лечение [3]. Естественият ход на болестта може да се различава при отделни групи хора или между различни географски райони, а също така да се променя и с течение на времето. Нещо повече, естественият ход на болестта може да се промени в резултат на използването на определена терапия. Подходящ пример за това е промяната в преживяемостта на пациенти с рядкото заболяване Лизозомна Болест на Натрупването. Преди навлизането на терапията болните не са оцелявали до своята двайсет годишнина, а сега могат да живеят 40-50 години и тази промяна в естествения ход на болестта за първи път е била установена чрез използване на данни от епидемиологичен регистър [13, 18, 19].

### 3. Разкриване на етиологията и изучаване на рисковите фактори

Пациентските регистри могат да са основа за научни изследвания върху причините за дадено заболяване, когато те не са твърдо установени, при условие че

потенциалните причинни фактори са регистрирани [13, 20]. Регистрите играят важна роля и при изучаването на демографските рискови фактори за дадено заболяване. В случаите, в които се изисква подробна информация за рисковите фактори, например при изучаването на ефектите от дадено лекарство, регистрите могат да се използват като шаблонна рамка за малко проучване. Много от изследванията случай-контрола за уточняване на рисковите фактори при раковите заболявания се основават на случаи от ракови регистри [19].

#### **4. Подкрепа на пациенти и пациентски организации**

Епидемиологичните регистри може да служат като инструмент за подпомагане на пациентите чрез идентифицирането на конкретни техни проблеми и намиране на методи за разрешаването им. Това е особено важно за гарантирането на всеобхватна здравна грижа, която е цел на лечението при пациентите с редки заболявания [21].

#### **5. Измерване или наблюдение на безопасността и вредите**

Регистрите могат да подпомогнат оценката на безопасността, съответно вредите, свързани с хода или лечението на болестта [22]. Те служат като активна система за наблюдение на появата на неочаквани или вредни странични реакции, причинени от продукти или интервенции; за лекарства, използвани не по предназначение (каквото е случаят за повечето лекарства, приемани от пациенти с рядко заболяване). В контекста на лекарствата сираци или нова медицинска или хирургическа намеса, почти винаги е необходима иновационна стъпка, за която обикновено малко се знае в момента, в който се осъществява и със сигурност няма достатъчно информация, за да е сигурно, че всички неблагоприятни ефекти са били правилно оценени. Регистрите предоставят на изследователите информация за анализ относно клиничния опит, свързан с реално предписване на дадено лекарство на пациенти, при които има съпътстващи заболявания и се приемат и други медикаменти [23]. Пациентските регистри могат да осигурят данни за нежелани реакции и честотата им, което обяснява все по-честото им използване в областта на здравните грижи и услуги [13, 18].

#### **6. Определяне на ефективността на терапията и оценка на разходите**

Друга възможна полза от създаването на регистър е осигуряването на данни за оценка на терапевтичната ефективност или разходната ефективност на нови интервенции в реална обстановка [24]. Това се изисква тъй като клиничните проучвания, които имат за цел да оценят терапевтичната ефикасност на ново лечение, се основават на изследвания върху пациенти като е следван „идеален“ протокол. Поради това ефикасността в клинично

изпитване за точно дефинирана популация не може да бъде отнесена към други популации или подгрупи, представляващи интерес [25-26].

В допълнение към клиничната ефективност, регистрите могат да се използват за оценка на ефективността на разходите. Те могат да бъдат проектирани да събират данни за разходите и данни за ефективността, които да се използват за моделиране на ефективността на разходите [11, 13, 18].

#### **7. Отчитане на качеството на грижите и планиране в здравеопазването**

Регистрите са изключително полезни при измерване на качеството на грижите [27]. Предоставяната от тях информация се сравнява с нормативите, които са установени и които се считат за „златен стандарт“. Такива регистри могат да бъдат използвани, за да идентифицират различията по отношение на достъпа до здравни грижи или да демонстрират възможностите за подобрене, както и да осигурят прозрачност чрез публично отчитане [11, 13, 18, 21].

Използването на базата данни за контрол на качеството на здравните услуги в областта на редките заболявания може да доведе до снижаване на разходите и времето за осъществяването на тези услуги [28-30].

#### **8. Осигуряване на списък на пациентите, с които може да се установи контакт за клинични изследвания**

В областта на редките заболявания събирането на достатъчен брой данни за дадено заболяване може да привлече вниманието на изследователите и индустрията и да ги мотивира да работят върху него. Чрез пациентски регистър е възможно да се състави списък от пациенти, с които да се осъществи повторен контакт и да им бъде предложено участие в епидемиологични проучвания, клинични опити, в проучвания за оценяване на достъпа до лечение и др. [13]. Различни видове регистри са използвани за подпомагане на изследванията при редки заболявания като Мукополизахаридоза, Болест на Фабри, Паркинсонова болест и др. Освен идентифицирането на пациенти, страдащи от тези заболявания, регистрите се използват за събиране на доброволци за клинични опити, свързани с нови процедури, апаратура или терапия [1, 31].

#### **9. Одигит**

Използването на регистрите за осъществяване на одигит е разбираемо. На местно ниво клиницистите и мениджърите могат да съберат информация, свързана с техните дейности и постигнати резултати. Поради липсата на „златни стандарти“ в много зони на системата на здравеопазването, одигитът може да се извърши единствено на базата на сравнение между отделни центрове. Големи бази данни ще дадат възможност и за одигит

на редките заболявания и тяхното лечение, нещо, което отделните центрове никога не могат да предприемат поради липсата на достатъчно клинични случаи. Така ще бъде възможен одит на равнопоставеността на пациентите при получаване на здравни грижи [8].

#### 10. Предоставяне на статистическа информация за здравните власти

Програмите за контрол в областта на здравеопазването са изградени с цел редуциране на заболяемостта и смъртността и подобряване на качеството на живот на пациентите в дадена страна, чрез систематично и безпристрастно прилагане на основани на доказателства стратегии за превенция, ранно диагностициране, лечение и палиативна грижа. Според Муир [32] регистрите са важна част от всяка една национална програма за контрол на дадена болест, благожелателствайки и пациента и обществото, в което той живее. Регистрите могат да бъдат от полза при мениджмънта на здравните услуги. Информацията може да се използва, за да се установи кои са централите, в които се предлага съответното лечение, така че пътуването на пациентите да се сведе до минимум или да се направи идеалното разпределение на легловата база, за да се намали препращането на пациенти от една болница към друга [8].

#### Заключение

Бързото разрастване на обществените здравни програми поражда належаща необходимост от по-голямо количество и по-качествена статистическа информация, която да се използва за изследователски цели и при планиране в областта на здравеопазването. Регистрите могат да са полезни на представителите на всички заинтересовани страни по отношение на проблемите в областта на редките болести, а именно: за пациентите и пациентските организации, търсещи помощ и информация; за инвеститорите, провеждащи проучвания; за клиницистите, лекуващи пациентите; за епидемиолозите, които анализират данните; за фармацевтичните компании, проучващи нови пазари; за здравните власти, вземащи решения за планиране в системата на здравеопазване. Всяка от изброени възможни ползи може да доведе до създаването на отделен регистър, а от друга страна регистри могат да се създават, за да служат за повече от една цел. На лице е необходимост от международно сътрудничество, за да се създаде стандартен минимален набор от данни за редки заболявания, което ще позволи обмен и акуратно сравняване на информация от няколко регистъра за различно време или региони. Уеб-базиран подход ще даде възможност за международно сътрудничество и създаването на електронни регистри за редки заболявания за преодоляване проблемите на засегнатите

хора. Национални и международни регистри могат да се използват като средство за развитие на системата на здравеопазване, а основаването на глобален регистър за редки заболявания, който да служи на всички пациенти с редки болести е благородна цел.

#### Библиография

1. Richesson R. L., H. S. Lee, D. Cuthbertson, J. Lloyd, K. Young, J. P. Krischer, An Automated Communication System in a Contact Registry for Persons with Rare Diseases: Scalable Tools for Identifying and Recruiting Clinical Research Participants, *Contemp Clin Trials*, 2009, 30(1):55-62;
2. EC, Rare diseases – what are they?, [cited 2015 02/26], [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm);
3. Toutou I., V. Hentgen, I. Kone-Paut, Web resources for rare auto-inflammatory diseases: towards a common patient registry, *Rheumatology*, 2009, 48:665-669;
4. Aymé S., J. Schmidtke, Networking for rare diseases: a necessity for Europe, *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 2007, 50:1477-1483;
5. Trang H., M. Dehan, B. F. I. Zaccaria, J. Amiel, C. Gaultier, The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General data, phenotype, and genotype, *Chest*, 2005, 127:72-79;
6. Stockley R. A., M. Luisetti, M. Miravittles, E. Piitulainen, P. Fernandez, Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development, *Eur Respir J*, 2007, 29:582-586;
7. Lavery A., A. Jaffe, S. Cunningham, Establishment of a Web-Based Registry for Rare (Orphan) Pediatric Lung Diseases in the United Kingdom: The BPOLD Registry, *Pediatric Pulmonology*, 2008, 43:451-456;
8. Black N., High-quality clinical databases: breaking down barriers, *Lancet*, 1999, 353(9160):1205-1206;
9. Knerr V., B. Grimbacher, Primary immunodeficiency registries, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 7:475-480;
10. Morgan M., N. Mays, W. Holland, Can hospital use be a measure of need for health care?, *J Epidemiol Community Health*, 1987, 41:269-274;
11. Wigertz A., R. Westerling, Measures of prevalence: which healthcare registers are applicable?, *Scand J Public Health*, 2001, 29:55-62;
12. Wright J., R. Williams, J. R. Wilkinson, Development and importance of health needs assessment, *Br Med J*, 1998, 316:1310-1313;
13. Kole A., C. Rodwell, S. Aymé, Patient Registries in the field of rare diseases: Rare Diseases Task Force, 2009;
14. Mehta G., E. J. Sims, F. Culross, J. D. McCormick, A. Mehta, Potential benefits of the UK Cystic Fibrosis Database Journal of the Royal Society of Medicine, 2004, 97(44):60-71;
15. Elm E. v., D. G. Altman, M. Egger, Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *Brit Med J*, 2007, 335:806-808;
16. Stewart R., M. Soremekun, G. Perera, M. Broadbent, F. Callara, M. Denis, et al., The South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLAM BRC) case register: development and descriptive data, *BMC Psychiatry*, 2009, 9(51);
17. Tilling K., Capture-recapture methods - useful or misleading?, *International Journal of Epidemiology*, 2001, 30:12-14;
18. Glicklich R. E., N. A. Dreyer, Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. (Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome] under Contract No. HHS290200500351 T03). Rockville, MD, 2010, Report No.: 10-EHC049;
19. Thompson J. R., The role of registers in epidemiology: discussion paper, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1989, 82:151-152;
20. Pastores G. M., P. Arn, M. Joe, T. R. Clarke, N. GuVon, P. Kaplan, et al., The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I, *Molecular Genetics and Metabolism*, 2007, 91:37-47;
21. Reitter S., W. Streif, T. Schabetsberger, F. Wozak, H. Hartl, C. Male, et al., Austrian Hemophilia Registry: design, development and set of variables, *Wiener klinische Wochenschrift*, 2009, (1211):196-201;

22. Gutierrez L. P., M. Koltowska-Haggstrom, P. J. Jonsson, A. F. Mattsson, D. Svensson, B. Westberg, et al., Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database), *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2008, 17:90-102;
23. Sipkoff M., Support Grows for Establishing National Clinical Trial Registry, *MANAGED CARE*, 2005, 14(7):24-26;
24. Iskov G., R. Stefanov, Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations., *Orphan Drugs Res Rev*, 2014, (4):1-9;
25. Rubinstein Y. R., S. C. Groft, K. Brown, R. A. Christensen, E. Collier, A. Farber, et al., Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB), 2010;
26. Owen A., J. Spinks, A. Meehan, 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;
27. Drolet B. C., K. B. Johnson, Categorizing the world of registries, *Journal of Biomedical Informatics*, 2008, 41:1009-1020;
28. Singer R. B., Cystic fibrosis mortality: registry data of cystic fibrosis, *Insur Med*, 1997, 29(4):233-239;
29. McCormick J., E. J. Sims, M. W. Green, G. Mehta, F. Culross, A. Mehta, Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2005, 4:115-122;
30. Andersen L. V., L. S. Mortensen, J. S. Lindholt, O. Faergeman, E. W. Henneberg, L. Frost, Completeness and positive predictive value of registration of upper limb embolectomy in the Danish National Vascular Registry, *Clinical Epidemiology*, 2009, 1:27-32;
31. Koch C., International practice patterns by age and severity of lung disease in cystic fibrosis: data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF). *Pediatr Pulmonol*, 1997, 24(2):147-154;
32. Muir C. S., E. Demaret, P. Boyle, The cancer registry in cancer control: an overview., *IARC Scientific Publications*, 1985, 66:13-26;