



SUOMEN HEMATOLOGIYHDISTYS r.y.
HEMATOLOGFÖRENINGEN I FINLAND r.f.
FINNISH ASSOCIATION OF HAEMATOLOGY

Suomen hematologinen rekisteri: väestöpohjainen seurantatutkimus koskien veritautien ilmaantuvuutta, esiintyvyyttä, diagnostiikkaa, hoitoja ja hoitotuloksia Suomessa

Tutkimussuunnitelman versionumero: v10.0 / 4.9.2018

Päätutkija: LL Perttu Koskenvesa, kliinisen hematologian erikoislääkäri, HUS Syöpäkeskus, hematologian klinikka, PL 340, 00029 HUS

Tutkimusryhmä: prof. Kimmo Porkka, HUS, prof. Riitta Lassila HUS, dos. Marjatta Sinisalo, TaYS, dos. Taru Kuittinen, KYS, dos. Marjaana Säily, OYS, dos. Maija Itälä-Remes, TYKS, LL Perttu Koskenvesa, HUS, LL Juha Lievonen, HUS, sh Anne Gesterberg, HUS

Toimeksiantaja: Suomen hematologiyhdistys ry

Tiivistelmä

Suomen hematologinen rekisteri (SHR): väestöpohjainen seurantatutkimus koskien veritautien ja perinnöllisten verenvuototautien ilmaantuvuutta, esiintyvyyttä, diagnostiikkaa, hoitoja ja hoitotuloksia Suomessa

Tausta: Veritaudeilla on suhteellisesta harvinaisuudestaan huolimatta huomattava kliininen, tieteellinen, ja terveystaloudellinen merkitys. Osassa verisairauksista uusien hoitojen myötä hoitotulokset ja potilaiden ennuste ovat parantuneet merkittävästi viimeisen 10 vuoden aikana. Uudet hoidot ovat kuitenkin kustannuksiltaan huomattavan kalliita ja niiden käyttöaiheet osin vakiintumattomia.

Koko Suomen kattava ajanmukainen tieto veritautien ilmaantuvuudesta, esiintyvyydestä, toteamistavoista, annetuista hoidoista ja ennusteesta on puutteellista, mikä vaikeuttaa uusien hoitojen kehittämistä ja niiden laadun arviointia. Suomalaiset ja eurooppalaiset lääkeviranomaiset ovat alkaneet vaatia systemaattista seurantaa uusien lääkkeiden käytöstä; tämä on käytännössä mahdollista ainoastaan maan kattavan seurantatutkimusrekisterin avulla.

Tutkimushypoteesi: Väestöpohjaisen tietojenkeruun avulla voidaan veritautien hoitoja kehittää systemaattisesti ja varmistaa annetun hoidon hyvä ja yhdenmukainen laatu kaikissa hoitavissa yksiköissä Suomessa. Rekisterin avulla voidaan arvioida hoidon kustannusten jakautumista ja analysoida uusien hoitojen käyttöönoton merkitystä. Rekisterin avulla on mahdollista tunnistaa potilasryhmiä mahdollisia uusia hoidollisia interventioita ja tutkimuksia ajatellen.

Tavoitteet: SHR:n tavoitteena on etenevästi kerätä ja analysoida tietoa tutkittavien sairauksien ilmaantuvuudesta, esiintyvyydestä, toteamistavoista, hoidosta, seurannasta ja ennusteesta Suomessa. SHR on keskeinen työväline veritautien hoidon suunnittelussa ja sen yhteneväisessä toteutuksessa, sekä laadun ja kustannusten seurannassa maanlaajuisesti. Rekisteri on keskeinen tietolähde tulevia alan klinisiä lääketutkimuksia ajatellen.

Tutkittavat sairaudet: Tutkittavat sairaudet ovat hematologian erikoisalaan kuuluvia veritauteja ja verenvuototauteja (ICD-10 diagnoosikoodit C81-96, D45-64, D66-68 ja D69-76). Näihin ryhmiin kuuluvat hematologian erikoisalan keskeiset ja myös harvinaisemmat sairaudet.

Tutkimuskeskusten määrä: Tutkittavia sairauksia hoidetaan 5 yliopistosairaalassa, 16 keskussairaalassa ja osassa aluesairaaloista Suomen kaikissa 21 sairaanhoitopiirissä (SHP). Tavoitteena on, että tutkittavien tietoja kirjataan rekisteriin kaikista yksiköistä, joissa hoidetaan hematologisia potilaita.

Tutkimuksen toteutus: Tutkimukseen osallistuminen perustuu tutkittavan antamaan allekirjoitettuun suostumukseen ja tämä on tietojen käsittelyn nimenomainen peruste. Rekisteriin tallennetaan etenevästi kaikki kussakin keskuksessa todetut uudet veritautipotilaat, joilta diagnoosin varmistuttua on saatu kirjallinen suostumus. Tallennus tapahtuu selainpohjaisesti tietosuojattuun tietokantaan ja siitä vastaavat pääosin tutkimushoitajat sekä hoitavat lääkärit. Tutkittavista tallennetaan sekä toteamisvaiheen että seurantavaiheen tietoja. Kustakin tutkittavasta kerätään tietoja 6-12 kuukauden välein hoito- ja seurantatietojen kirjaamiseksi.

SHR täyttää EU:n GDPR-tietosuojasetuksen (General Data Protection Regulation) vaatimukset. Vastaavasti tietokantaohjelman toimittanut ja palvelintoiminnasta vastaava Granitics Oy varmistaa omalta osaltaan asetuksen vaatimusten täyttymisen.

Tutkimuksen kesto: Tutkimus on määräaikainen ja jatkuu vuoteen 2030 asti.

Tutkittavat henkilöt: Suomessa todetaan pahanlaatuinen verisairaus vuosittain noin 2 800 henkilöllä ja esiintyvyys on noin 22 000 henkilöä. Perinnöllisiä vuotosairauksia sairastaa noin 2 800 potilasta. Tutkimukseen pyritään saamaan mukaan kaikki hemofiliapotilaat (n. 300) ja myös yleisempää von Willebrandin tautia sairastavat potilaat. Myös lapsipotilaat pyritään saamaan mukaan, jolloin suostumuksen antavat huoltajat siihen asti, kunnes tutkittava itse ottaa kantaa rekisteröintiin 16v täytettyään.

Hallinnointi, tietoturva ja eettisyys: Tutkimuksen toimeksiantaja ja rekisterin omistaja on Suomen hematologiyhdistys ry. Hallinnoinnista vastaa hematologiyhdistyksen nimeämä rekisterityöryhmä, joka myös käsittelee hakemukset tietojen analysointiin tämän tutkimussuunnitelman mukaisesti. Analysointiprojektien hyväksymisestä päättää SHY:n hallitus. Tutkimus on kajoamaton eikä vaikuta suoraan potilaan hoitoon. Kerättävä tieto on kunkin sairauden diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvää tietoa. Suomen hematologinen rekisteri: väestöpohjainen seurantatutkimus koskien veritautien ilmaantuvuutta, esiintyvyyttä, diagnostiikkaa, hoitoja ja hoitotuloksia Suomessa

Tutkimuksen rahoitussuunnitelma: Tutkimuksen toimeksiantaja Suomen hematologiyhdistys ry vastaa kaikista rekisterin ylläpitoon ja kehitysohjon liittyvistä kustannuksista. Rekisteristä saatavan tiedon analysointiprojektien kustannuksista vastaavat projektit hankkimallaan rahoituksella.

Sisällysluettelo

Tutkimuksen esittely ja perusteet	5
1.1. Taustaa.....	5
1.2. Tutkimushypoteesi	5
1.3. Tutkimuksen merkitys.....	5
1.3.1. Paikallinen taso.....	6
1.3.2. Kansallinen taso.....	6
1.3.3. Kansainvälinen taso	7
2. Tutkimuksen tavoitteet	7
2.1. Ensisijainen tavoite	7
2.2. Toissijaiset tavoitteet.....	8
3. Tutkimuksen eettisyys	8
3.1. Hyvä kliininen käytäntö	8
3.2. Tutkittavan kirjallinen suostumus.....	8
4. Tutkimussuunnitelma	8
4.1. Tutkimuksen rakenne	8
4.1.1. Tutkittavat sairaudet.....	8
4.1.2. Kohdeväestö	9
4.1.3. Kerättävät tiedot	9
4.1.4. Tutkimuskeskukset	10
4.2. Rekisteritietokanta.....	10
4.2.1. Hallinnointi.....	11
4.2.2. Käytännön toteutus	11
4.3. Tutkimuksen kesto	12
5. Tutkimuksen käytännön toteutus.....	12
5.1. Tietojen keruu	12
5.2. Tutkimusmateriaali.....	12
5.3. Toiminnot tutkimuskäyntiin liittyen.....	12
6. Tulosten raportointi	12
6.1. Rekisterin tuottamat raportit	13
6.2. Pohjoismaiset ja eurooppalaiset rekisterit	13
6.3. Julkaisutoiminta	13
6.4. Tieteellinen tutkimus.....	13
6.5. Rahoitus.....	13
7. Liitteet.....	14
7.1. SHR Tietoturvaluusselvitys	14

Tutkimuksen esittely ja perusteet

1.1. Taustaa

Veritaudeilla on suhteellisesta harvinaisuudestaan huolimatta huomattava kliininen, tieteellinen, ja terveystaloudellinen merkitys. Vain noin 9% syöpätaudeista on pahanlaatuisia veritauteja, mutta usean vuosikymmenen ajan verisyövät ovat olleet mallitauteina kehitettäessä uusia, paremmin kohdennettuja ja tehokkaampia hoitoja pahanlaatuisiin sairauksiin. Ensimmäiset molekylaarisesti kohdennetut hoidot kehitettiin ja otettiin kliiniseen käyttöön leukemioiden ja imusolmukesyöpien hoidossa (vasta-aineet, signaalivälitysestäjät) ja ensimmäiset vasta-ainehoidot syntyivät hyytymishäiriöiden perustutkimuksen myötä hyvinkin yleisen sepelvaltimotromboosin hoitoon. Osassa verisairauksista uusien hoitokeinojen myötä hoitotulokset ja sitä kautta potilaiden ennuste ovat parantuneet merkittävästi viimeisen 10 vuoden aikana. Uudet hoidot ovat kuitenkin kustannuksiltaan huomattavan kalliita ja niiden käyttöaiheet osin vakiintumattomia. Monen sairauden kohdalla uudet hoidot hakevat yhä paikkaansa suhteessa taudin vaiheeseen. Uudet hoidot ovat harvoin parantavia, mutta saattavat pidentää potilaan elinikää useilla vuosilla. Monissa veritaudeissa potilaan sairastavuus voi olla hyvin suurta ja hoitojärjestelmän kuormitus huomattava.

Uusien hoitojen pitkäaikaishyödyn osoittamiseksi tarvitaan puolueetonta rekisteritietoa (”real-world data”). Myös harvinaisten periytyvien verenvuototautien, kuten hemofilioiden, hoito on viime vuosina edistynyt merkittävästi ja hoidossa on siirrytty aikaisempaan verrattuna yhä enemmän ennaltaehkäisevään ja potilaslähtöiseen suuntaan. Säännöllistä korvaushoitoa vaativa spesifisestä hyytymistekijäpuutoksesta kärsivien potilaiden hoito on lääkeviranomaisten erityistarkkailun kohteena ja jatkossa uusien lääkkeiden käyttöönotto tulee edellyttämään systemaattista kansallista rekisteriä jälkimarkkinointiseurantana. Veritautien (ICD-10 diagnoosinumerot C81-96, D45-64 ja D69-76) ja vuotohäiriöiden (ICD-10 diagnoosinumerot D66-68) ilmaantuvuudesta, esiintyvyydestä, diagnostiikasta, hoidosta, hoidon tuloksista ja seurannasta on puutteellinen eikä mahdollista valtakunnallisia tilannearvioita.

1.2. Tutkimushypoteesi

Potilastietojen systemaattinen ja etenevä kerääminen tulee auttamaan näitä sairauksia koskevassa päätöksenteossa sekä paikallisella että kansallisella tasolla. Etenkin hoidon laadun seuranta ja kansallinen sekä kansainvälinen vertailu on mahdollista ainoastaan kattavan, väestötasoisen rekisterin avulla. Potilaskohtaisen tiedon saaminen sairauskohtaisesti mielekkäässä muodossa analysoitavaksi kokonaisuudeksi on jo itsessään jotain, mitä pirstaloitunut, sairaalakohtaisten potilastietojärjestelmien kokonaisuus ei nykyisellään tarjoa. Rekisteriin tallennetusta tiedosta tällaisia yhteenvetoja ja raportteja voidaan laadukkaasti tehdä. Rekisteritietokanta on rakennettu siten, että käytettävyyssominaisuudet vastaavat nykyaikaisia tarpeita ja tietosuojan vaatimukset otetaan huomioon.

1.3. Tutkimuksen merkitys

Tarve korkealaatuiselle väestöpohjaiselle tiedolle tutkittavien sairauksien kohdalla on selkeä. Hankkeella on merkitystä sekä kansallisella että kansainvälisellä tasolla. Samalla se vastaa lääkeviranomaisten vaatimukseen lääkitysten käytön ja vaikutusten seurannasta.

1.3.1. Paikallinen taso

Pahanlaatuisen verisairauden hoito voi vaihdella hyvin paljon riippuen potilaskohtaisista tekijöistä, taudin tilanteesta, hoidon tavoitteista ja hoitavan yksikön resursseista. Kliiniselle päätöksenteolle ja erilaisille painotuksille hoitoa suunniteltaessa on paljon tilaa. Paikallisella tasolla hoitoa voivat ohjata varsin erilaiset perusteet lähtien kansainvälisistä, laajoihin satunnaistettuihin tutkimuksiin pohjautuvista linjauksista ja asiantuntijapaneelien suosituksista ulottuen aina yksittäisiin julkaistuihin potilastapauksiin ja paikallisiin hoito- ohjeisiin.

Potilaan saama hoito harvinaisen diagnoosin kohdalla voi näin ollen Suomenkin kokoisessa maassa vaihdella paljon hoitopaikasta riippuen. Tämän vaikutusta potilaiden ennusteeseen ei tunneta. Vertaamalla potilaansa tilannetta kansallisen tason tietoihin hoitava lääkäri voi rekisterin avulla saada käsitystä muualla tehdyistä valinnoista ja eri hoidoilla saavutetuista tuloksista. Potilaat ovat lisäksi yhä tietoisempia sairauksistaan ja niiden hoidoista internetin avulla ja parempi tieto kansallisen tason hoidon valinnoista ja tuloksista auttaa hoitoihin liittyvässä päätöksenteossa. Diagnoosipohjainen tiedonkeruu antaa samalla tietoja siitä, miten diagnostisia kriteereitä hyödynnetään ja noudatetaan eri yksiköissä ja eri sairauksissa.

1.3.2. Kansallinen taso

Suomen syöpärekisterin tuoreimman julkaisun mukaan imukudoksen ja verta muodostavan kudoksen syöpäsairauksien esiintyvyys Suomessa oli 11 840 miestä ja 10 945 naista 31.12.2015. Tämä vastaa noin 8.7 % kaikista syöpäpotilaista. Vuonna 2015 näissä diagnoosiryhmissä ilmoitettiin 2 943 uutta tapausta, kun syöpädiagnooseja ilmoitettiin kaikkiaan 32 799. Osuus uusista diagnooseista oli 8.9%. Suomen Syöpärekisterin tavoite on kerätä epidemiologista tietoa pahanlaatuisten tautien ilmaantuvuudesta ja esiintyvyydestä. Veritautien osalta syöpäilmoituslomake ei ole optimaalinen ja aliraportointia esiintyy. Syöpärekisteriin ei tallenneta tietoa annetuista hoidoista tai hoitojen vasteesta (laadusta), eikä siinä ole systemaattista, tiettyinä ajankohtina tehtävää seurantatietojen keruuta.

Suomen hematologisen rekisterin keskeinen tavoite on kerätä tietoa annetuista hoidoista, niiden vasteista sekä tallentaa kustakin sairaudesta keskeisiä diagnoosi- ja seurantavaiheen tunnuslukuja. Täten Syöpärekisteri ja SHR eivät ole päällekkäisiä hankkeita vaan toisiaan täydentäviä. Syöpärekisterin julkaisemia tietoja voidaan käyttää hematologisen rekisterin kattavuuden arviointiin.

Hyytymishäiriöiden osalta järjestelmällisesti kerättyä valtakunnallista hoitotietoa ei ole. Perinnölliset verenvuototaudit on diagnosoitu tähän asti SPR:n Veripalvelun toimesta ja sieltä on saatavissa perustiedot potilaista ja suvullisesta esiintymisestä.

Riski sairastua syöpään kasvaa iän myötä ja hematologisten syöpien odotetaan yleistyvän väestön keski-ikä suurentuessa. Verenvuototautien parantuneen hoidon myötä on myös oletettavaa, että näiden sairauksien esiintyvyys suurenee vähitellen. Myös spontaaneja verenvuototaudin aiheuttavia mutaatioita todetaan nykyisin aiempaa enemmän. Sairaanhoitopiirien väestöpohjissa on lisääntyvästi eroja. Hoitojen kallistuessa tämä voi tuottaa merkittäviä taloudellisia eroja sairaanhoitopiirien välille. Hoitojen terveystaloustieteellinen vaikuttavuus nousee tulevaisuudessa yhä tärkeämmäksi perusteeksi varojen jakamisessa, kun pyritään turvaamaan paras mahdollinen hoito kaikille. Tässä SHR on keskeinen työväline.

Tulevaisuudessa biopankkilain myötä mahdollistuva ihmisperäisen näyte- ja tutkimusmateriaalin säilyttäminen ja tutkimuksellinen hyödyntäminen tulee hyötymään suuresti rekisteriin kerättävästä kliinisestä tiedosta. Sen kautta perustutkimuksesta saatava tieto on yhä nopeammin testattavissa kliinisten havaintojen tuottamien kysymysten kautta.

Monet hematologien hoidossa olevat verisairaudet eivät ole solutason luonteeltaan pahanlaatuisia, mutta niiden aiheuttamat moninaiset terveydelliset vaikutukset voivat olla potilaan oirekuvan ja hoidon haastavuuden kannalta huomattavia. Monen sairauden osalta ollaan vielä tilanteessa, jossa hoito ei suoranaisesti kohdennu taudin mekanismeihin vaan on luonteeltaan komplikaatioita estävää ja palliatiivista. Monen tällaisen sairauden kohdalla on kehitetty tai kehitteillä suunnattuja hoitokeinoja, joiden indikaatiot ja käyttökokemukset perustuvat vielä rajalliseen potilasmäärään. Huomattavan kalliiden hoitojen kohdalla on tärkeää alusta lähtien arvioida niillä aikaansaataava lisäarvo ja taloudellisen panostuksen terveystaloudellista vaikuttavuutta.

1.3.3. Kansainvälinen taso

Euroopan lääkeviranomaisen EMA (European Medicinal Agency) vaatii enenevästi seurantatietoa lääketurvallisuudesta ja komplikaatioista koskien harvinaisia (orphan) sairauksia, joita useat veritaudit ovat (esiintyvyys <50/100 000, ilmaantuvuus <6/100 000). On tarve varmistaa, että tutkimuksissa saavutetut tulokset on mahdollista saavuttaa myös normaalissa kliinisessä työssä vallitsevien hoitokäytäntöjen avulla. Pitkäaikaisen käytön myötä mahdollisesti kehittyvistä sivuvaikutuksista tarvitaan lisää tietoa hoitotulosten parantumisesta ja potilaiden elinajanennusteen pidentymisestä. Ruotsin valtio on tukenut laajasti erikoislääkäriyhdistysten käynnistämää tietojen keruuta, joka toteutetaan vastaavanlaisen rekisterihankkeen kautta (<http://www.incanet.se/>).

Vuonna 2007 perustettiin European Association of Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) niminen yhdistys verenvuototauteja hoitavien toimesta. Sen tavoitteena on yhdenmukaistaa hoitoa Euroopassa, taata sen perusedellytykset ja yhtenä päätavoitteena on käynnistää yleiseurooppalainen potilasrekisteri. Säännöllistä korvaushoitoa vaativa spesifisestä hyytymistekijäpuutoksesta kärsivien potilaiden hoito on lääkeviranomaisten erityistarkkailun kohteena ja jatkossa EMA:n mukaan uusien molekyylien ja lääkkeiden käyttöönotto edellyttää systemaattista kansallista rekisteriä jälkimarkkinointiseurantana.

2. Tutkimuksen tavoitteet

2.1. Ensisijainen tavoite

SHR:n ensisijainen tavoite on kerätä etenevästi diagnoosikohtaista tietoa tutkittavista, joilla on hematologinen sairaus tai vuotosairaus. Tietoa kerätään sekä diagnoosivaiheesta että 6-12 kuukauden välein sen jälkeen hoitojen ja hoitotulosten seuraamiseksi. Tiedot tallennetaan tutkimusta varten ohjelmoitavaan tietokantaan, josta tiedot ovat käytettävissä hyödyntämään kliinistä päätöksentekoa sekä yksittäisen potilaan kohdalla että laajemmin eri sairauksien hoitolinjauksia mietittäessä. Näin voidaan mm. selvittää saavatko hematologiset potilaat Suomessa tasa-arvoista hoitoa ja ovatko hoitotulokset kaikkialla yhtä hyvät. Tutkimustuloksia voidaan myös vertailla vastaaviin kansainvälisiin tuloksiin. Tutkimusrekisterin avulla voidaan viranomaisille välittää heidän tarvitsemaansa tietoa lääketutkimusten ulkopuolisista hoitotehoista. Tutkimusrekisteri tulee tarjoamaan kerätyn tiedon pohjalta hyvät mahdollisuudet suunnattujen erillisten ja erikseen hyväksyttävien analysointiprojektien tekemiselle.

2.2. Toissijaiset tavoitteet

Vertailla seuraavia muuttujia kussakin tutkittavassa sairaudessa koko Suomessa ja eri sairaanhoitopiireissä:

1. Ilmaantuvuus ja esiintyvyys
2. Hoidot, hoitotulokset ja keskeiset sivuvaikutukset ja niiden hoito
3. Toimintakyky, elämänlaatu ja työssäkäynti
4. Kuolinsyyt

3. Tutkimuksen eettisyys

3.1. Hyvä kliininen käytäntö

Tämä tutkimus tehdään Kansainvälisen harmonisaatiokonferenssin (International Conference of Harmonisation, ICH) määrittämän hyvän kliinisen käytännön (Good Clinical Practice, GCP) mukaisesti. Lisäksi tullaan noudattamaan Euroopan unionin direktiivin 2001/20/EC eettisiä periaatteita ja Helsingin julistuksen tavoitteita. Tutkimus suoritetaan noudattaen tehtyä tutkimussuunnitelmaa. Tutkimusta suorittava henkilöstö tulee olemaan koulutuksen, harjoittelun ja kokemuksen kautta pätevä hoitamaan yksilöidyt tehtävänsä. Kajoamaton tiedonkeruututkimus ei tarvitse eettistä arviointia perustuessaan tutkittavien suostumukseen ilman tutkittaviin kohdentuvia toimia.

3.2. Tutkittavan kirjallinen suostumus

Tutkittavilta pyydetään tietojen keruuta ja rekisteröintiä varten kirjallinen suostumus. Tämä on tutkimuksen mahdollistava tietojen käsittelyn peruste. Tutkittaville tiedotetaan tutkimuksen perusteet, tavoitteet, tutkittavat parametrit yleisluontoisesti ja toimintatavat. Tietosuojaselosteessa annetaan tarkat tiedot kerättävistä tiedoista sekä mahdollisuudesta omien tietojen tarkastamiseen ja korjaamiseen tarvittaessa. Tietosuojaseloste on liitteenä 7.2.

4. Tutkimussuunnitelma

4.1. Tutkimuksen rakenne

Kyseessä on potilasasiakirjoja hyödyntävä etenevä rekisteritutkimus, jonka kautta kerätty tieto tallennetaan tutkimusta varten ohjelmoituun tietokantaan.

4.1.1. Tutkittavat sairaudet

Tutkimukseen osallistumisen edellytys on tutkittavien sairauksien joukkoon kuuluva diagnoosi. Diagnostisina kriteereinä käytetään kussakin pahanlaatuisessa sairaudessa Maailman

terveysjärjestön (World Health Organization, WHO) julkaiseman teoksen Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edition. Tämän takia diagnoosit tallennetaan rekisteriin paitsi ICD-10 koodiston myös mahdollisuuksien mukaan ICD-O koodiston mukaan. Vuotosairauksien osalta käytetään vastaavia hyväksytyjä kriteereitä. Tutkimukseen otetaan tutkittavat, joille on asetettu ICD-10 koodiston mukainen verisairauden tai vuotosairauden diagnoosi ryhmistä C81- 96, D45-64, D66-68 tai D69-76. Osalle selkeästi määritettävistä sairauksien alatyypeistä ei ole omaa ICD-10- koodia vaan joudutaan käyttämään termejä kuten Muu määritetty leukemia, jolloin samaan ryhmään tilastoituu ennusteellisesti erilaisia sairauksia. Diagnostisten kriteerien tarkentuessa hyödynnetään keskeisesti ICD-O- koodistoa, koska se paremmin erottelee eri sairauksien alaryhmiä, joissa hoidot voivat suurestikin vaihdella.

4.1.2. Kohdeväestö

Tutkimukseen otetaan kaikki tutkimuskeskusten aikuishematologian ja – onkologian yksiköissä hoidossa ja seurannassa olevat, joille on asetettu edellä määritelty verisairauden diagnoosi. Tutkimuksesta tiedottamiseksi ja suostumuksen saamiseksi kussakin tutkimuskeskuksessa voidaan tulostaa diagnoosikohtaiset potilaslistat. Kaikki määritettyä synnynnäistä verenvuototautia sairastavat potilaat (hemofilia A ja B sekä von Willebrandin tauti, vaikea tyyppi 1, 2 alatyypit ja tyyppi 3) tullaan sisällyttämään tutkimukseen. Pahanlaatuisten veritautien osalta keskitytään ensisijaisesti uusien diagnosoitujen potilaiden tietojen keräämiseen, mutta resurssien mukaan myös aiemmin diagnosoitujen potilaiden tietoja kerätään esiintyvyyssarvioiden pohjaksi.

Tautiryhmien yhteenlaskettu esiintyvyys arvioidaan olevan noin 22 000 potilasta ja ilmaantuvuus 2 800 - 2 900 uutta potilasta vuodessa.

Aiemmin menehtyneiden henkilöiden, joilta ei kirjallista suostumusta ole voitu saada, tietoja voidaan tallentaa rekisteriin ilman nimeä ja henkilötunnusta. Tallennus perustuu tutkimuksessa mukana olevan sairaalan antamaan erilliseen lupaan käsitellä vainajien tietoja. Ilman tunnistetietoja tallennettavista henkilöistä pidetään erillistä listaa, jota säilytetään samoissa tiloissa kuin allekirjoitettuja paperisia suostumuskaavakkeita.

4.1.3. Kerättävät tiedot

Tutkimukseen kerättävät tiedot kerätään suoraan hoitavissa yksiköissä (tutkimuskeskukset) potilasasiakirjoista, joihin kuuluvat potilaskertomus sekä laboratorio-, kuvantamis- ja muut tutkimustulokset sekä kuolinsyytiedot. Tutkimuksessa ei tutkittavilta kerätä mitään lisätietoja erillisillä haastatteluilla, kyselykaavakkeilla tai muilla toimilla. Jo olemassa olevia tiedonkeruumenetelmiä hyödynnetään. Esimerkkinä tällaisesta on verenvuototaudeissa tarvittava potilaan omahoidon kirjaaminen eli lokikirja itsenäisesti suoneen annetuista korvaushoidoista. Potilasasiakirjoista saatavan tiedon tallennuksesta vastaa rekisterihenkilöstö.

Kerättävät tiedot koostuvat yleisistä demografisista ja kullekin tautidiagnoosille spesifeistä muuttujista. Kaikista tutkittavista kerättäviin tietoihin kuuluvat henkilötunnus, sukupuoli, ikä, tupakointi, koulutustausta, työstatus ja aviosääty. Sairauskohtaisesti rakennetut muuttujaluettelot sisältävät kullekin sairaudelle keskeisiä kliinisiä löydöksiä, laboratoriokoe- ja kudoksenäytevastauksia sekä radiologisten tutkimusten tuloksia. Pääpaino tietojen keräyksellä on hoitotietojen kirjaamisella ja etenkin hoidon vasteen ja näin myös hoidon laadun arvioinnilla käyttäen hyväksi kansainvälisesti hyväksytyjä, rakenteellisia arviointikriteereitä.

Seurantavaiheessa kerättävät tiedot jakautuvat edellä kuvattuihin demografisiin tietoihin sekä edelleen sairauskohtaisiin tietoihin, jotka voidaan edelleen jakaa hoitokohtaisiin tietoihin ja yleisiin

seurantatietoihin. Hoitokohtaisissa tiedoissa hematologian alalle tyypilliset useiden hoitosyklarien muodostamat kokonaisuudet tulkitaan yhdeksi hoidoksi, jonka tulosta ja sivuvaikutuksia rekisteröidään. Useita lääkkeitä sisältävät hoidot rekisteröidään kokonaisuuksina, yksittäin käytetyistä lääkkeistä kertyvä tieto on lääkekohtaista. Seurattavina muuttujina ovat kunkin taudin kohdalla ennalta sovitut keskeiset vastearvioinnin keinot. Tutkittavien sairauksien ollessa kaikkiaan varsin erilaisia luonteeltaan myös odotettavissa olevat sivuvaikutukset ja komplikaatiot ovat hyvin erilaisia ja lähtökohtaisesti kerättävän tiedon osalta painotetaan tyypillisten ja harvinaisempien ongelmien eroa. Hoitojen vaikutusta työssäkäyntiin, toimintakykyyn ja elämänlaatuun rekisteröidään hoitokohtaisesti. Yleisissä seurantatiedoissa kerätään vastaavasti toimintakyky- ja työstätustietoja huomioiden mahdolliset hoidottomat jaksot. Tietojen rekisteröinnin edellytys on potilasasiakirjoista löytyvä tieto asiasta, erillistä selvittelyä rekisteriä varten ei tehdä. Myös sairauden itsensä aiheuttamia komplikaatioita rekisteröidään, mikä on erityisen keskeistä vuotosairauksien kohdalla. Huomionarvoista on, että tutkimussuunnitelmaan ei ole mahdollista sisällyttää sairauskohtaisesti tarkennettuja muuttujalistoja kaikista tutkittavista sairauksista vaan sellaisten rakentuminen on osa tutkimuksen etenemistä.

Potilaan seurannan siirtyessä esimerkiksi avoterveydenhuoltoon kaventuu tutkittavasta saatavissa oleva tieto mahdollisesti vain muista viranomaislähteistä saatavaan tietoon.

Verenvuototautipotilaiden seuranta pyritään keskittämään erikoissairaanhoidon.

Rekisteriin voidaan liittää tietoa potilasasiakirjojen lisäksi Väestörekisteristä, Suomen syöpärekisteristä, Tilastokeskuksen kuolinsyyrekisteristä ja sairaaloiden poisto/hoitoilmoitusrekisteristä sekä seurakuntien arkistoista, maakunta-arkistoista ja maistraateista niiden vaatimien kriteerien mukaisesti.

4.1.4. Tutkimuskeskukset

Tutkimuksen perustana on normaalin kliinisen toiminnan kautta syntyvät tiedot, jotka kertyvät hoitavissa yksiköissä potilaskohtaisiin kertomuksiin. Suomi jakaantuu kahteenkymmeneen yhteen (21) sairaanhoitopiiriin. Tutkimuskeskuksella tarkoitetaan yksikköä, jossa hematologin, onkologin tai sisätautilääkärin toimesta diagnosoidaan, hoidetaan ja seurataan tutkimuksen piiriin kuuluvia sairauksia. Tällaisia yksiköitä Suomessa ovat viisi yliopistosairaala ja kuusitoista keskussairaala. Osassa aluesairaaloista on myös hematologista toimintaa, mutta painopiste tulee olemaan keskussairaalatasolla. Kussakin tutkimuskeskuksessa on vastuuhenkilö, jonka kautta rekisteriin liittyvää tiedonkulkua hoidetaan. Tutkimuksen ja rekisterin keskuspaikka on Helsingin yliopistollinen sairaala (HUS), jonka toimivat rekisterin vastuulääkäri, rekisterikoodrinaattori sekä 1-2 osa-aikaista tutkimushoitajaa. Kussakin tutkimuskeskuksessa anotaan tutkimuslupa paikallisen käytännön mukaan.

4.2. Rekisteritietokanta

4.2.1. Hallinnointi

SHR:n omistaa Suomen hematologiyhdistys ry (SHY). Hallinnoinnista vastaa SHY:n asettama rekisterin hallintaryhmä, johon kuuluvat el Perttu Koskenvesa (rekisterivastaava) (HUS), el Jonna Salonen (THL), el Juha Lievonen (HUS) ja tutkimushoitaja Anne Gesterberg (HUS).

Hallintaryhmän keskeiset tehtävät ovat käyttöoikeuksien myöntäminen ja seuranta, rekisterissä olevan tiedon analysointiprojektien arviointi sekä rekisteristä tehtävien raporttien suunnittelu ja toteutus.

Rekisterin käyttö edellyttää lääkäreiltä Suomen hematologiyhdistyksen jäsenyyttä tai työtehtävien kautta syntyvää vastuuta tutkimuksen piiriin kuuluviin sairauksiin. Rekisterin käyttö ei ole mahdollista lääketeollisuuden palveluksessa työskenteleville. Hoitavilla lääkäreillä on oikeus omien potilaidensa henkilötunnuksen sisältäviin potilastietoihin. He voivat sekä selata että muuttaa näitä tietoja. Muista tutkittavista on mahdollista selata tietoja, jotka näkyvät ilman tunnistetietoja. Myöskään hoito- tai asuinpaikka ei näy. Näin on mahdollista tutustua helposti varsin laajaan ja alati karttuvaan tietomäärään kunkin diagnoosin kohdalla. Käyttäjakohtaisesti voidaan hyvin tarkkaan rajata, mitä sairausryhmiä käyttäjä voi selailta ja mistä voi nähdä tietoja.

Laajemmat käyttöoikeudet on varattu rekisteriä hoitavalle henkilöstölle, johon kuuluvat erikseen nimetty rekisterin vastuulääkäri sekä rekisterin hallintaryhmä ja lisäksi tutkimushoitajat, jotka voivat olla joko rekisterin puitteissa eri keskuksia kiertäviä henkilöitä tai yksittäisessä keskuksessa toimivia henkilöitä, jotka ovat saaneet koulutuksen tietojen keruuseen ja tallennukseen. Myös tietokannan toteutuksesta vastaavan yrityksen (Granitics Oy) työntekijöillä on mahdollisuus näiden tapahtumien yhteydessä selata koko tietokantaa. Suomen Hemofiliaryhmä on Suomen hematologiyhdistyksen alainen jaos, jonka jäsenille käyttöoikeus myönnetään diagnoosikohtaisesti laajempaan. Jäsenistö edustaa SPR:n Veripalvelua ja viiden yliopistosairaalan lasten- ja aikuishematologiaa.

Tietojärjestelmä ylläpitää tarkkaa lokitiedostoa, johon kaikki rekisteriin tehdyt toimet kirjautuvat (ks. 7.1. Tietosuojaselvitys).

4.2.2. Käytännön toteutus

Tutkimuksessa käytettävän tietokantaohjelman on toimittanut Granitics Oy (Y-tunnus 1660905-6). Rekisteritietokannan suunnittelusta, toteutuksesta ja toimittamisesta SHY ja Granitics Oy ovat tehneet erillisen sopimuksen. Rekisteritietokannan sisältämän tiedon omistaa SHY ry.

Rekisterin sisältämän tiedon suojaamiseksi tietokantaan pääsy vaatii käyttäjätunnuksen ja salasanan. Kirjautumisen yhteydessä on vielä annettava kirjautumiskertakohtaisesti vaihtuva salasana, joka tulee käyttäjän ilmoittamaan puhelimeen tekstiviestinä. Lisäksi rekisterin käyttöä valvoo loki, jonka seurannasta vastaa edellä kuvailtu hallintaryhmä. Tietojen syöttö ja selailu tapahtuvat suojatussa yhteydessä.

SHR täyttää EU:n GDPR-tietosuojasetuksen (General Data Protection Regulation) vaatimukset. Tietosuojaselvitys pidetään ajantasaisena ja tutkittavien oikeudet tuodaan esiin sekä siinä että tutkittavan tiedotteessa. Vastaavasti tietokantaohjelman toimittanut ja palvelintoiminnasta vastaava Granitics Oy varmistaa omalta osaltaan asetuksen vaatimusten täyttymisen. Teknisestä toteutuksessa tarkemmin kohdassa 7.1.

4.3. Tutkimuksen kesto

SHR-tutkimus on määräaikainen ja tämän tutkimussuunnitelman puitteissa kerätään tutkimusrekisteriin tietoja vuoden 2030 loppuun asti. Tutkimusrekisteriin kerätty tieto säilytetään elektronisessa muodossa myös tiedonkeruun päättymisen jälkeen. Tähän anotaan lupa Kansallisarkistosta.

5. Tutkimuksen käytännön toteutus

5.1. Tietojen keruu

Tutkimustiedon keruu ja vienti tietokantaan tulee tapahtumaan joko rekisterin oman henkilöstön (tutkimushoitaja, rekisterin vastaava lääkäri) tai kussakin keskuksessa muuten työssä olevan rekisterin vastuuhenkilön (tutkimushoitaja/ lääkäri) toimesta. Tutkimuskeskuksessa muutenkin työskentelevän henkilön toimesta on mahdollista, että tietoja syötetään tiheämmin kuin suunnitellun 6-12kk välein. Rekisteriin viety tieto on välittömästi hyödynnettävissä käyttäjien toimesta siinä laajuudessa kuin kunkin käyttäjän oikeudet sallivat.

5.2. Tutkimusmateriaali

Tutkimusmateriaalina ovat tutkimuskeskuksissa potilastietoja sisältävät potilasasiakirjat. Tutkimusta varten ei pyydetä tai tuoteta mitään ylimääräistä materiaalia. Sairauksettomuksista kerätään ennalta suunniteltujen sairauskohtaisten muuttujien pohjalta sovitut tiedot.

Tietosuojaselosteessa kuvataan henkilötietojen käsittelyn perusteet ja käytännön toteutus. Se pidetään ajantasaisena ja helposti saatavana sekä kaikissa tutkimuskeskuksissa että sähköisessä muodossa.

Kerättävän tiedon tallennukseen ja analysointiin käytettävää tietokantaohjelmaa on edellä kuvailtu.

5.3. Toiminnot tutkimuskäyntiin liittyen

Tämä tutkimus ei puutu mitenkään potilaiden hoitoon tai seurantaan. Tutkimuskäynniksi tämän tutkimuksen puitteissa tulkitaan jokainen tapahtuma, jossa rekisterissä olevaa tutkittavaa koskevaa tietoa lisätään tai muutetaan. Tämä tapahtuu minimissään 6-12 kuukauden välein, mutta on mahdollista aina, kun uutta tietoa on ilmaantunut. Uutta tietoa lisättäessä on mahdollista tarkistaa eri lähteistä aiemmin tallennettujen tietojen oikeellisuus mahdollisesti ilmaantuneiden muutosten suhteen.

6. Tulosten raportointi

6.1. Rekisterin tuottamat raportit

Tietokantajärjestelmä sisältää muutamia kiinteämuotoisia raportteja, jotka rakentuvat erikseen määriteltyjen haku- ja muokkaustekijöiden avulla. Raportteja voi kukin käyttäjä muodostaa esimerkiksi tietyn ajanjakson tai sairauden osalta. Raportit ovat tiedoiltaan tyypistä riippuen yhteenvetoja tai listauksia. Tuloksena voi olla myös yksittäisiä tapauksia tai graafinen esitys. Niiden avulla kliinistä työtä tekevän lääkärin on mahdollista varsin nopeasti hankkia laajastakin tutkittavien määrästä tietoja. Raporttien tiedot vastaavat kunkin käyttäjän oikeuksilla nähtäväksi tulevia tietoja. Tämä raporttityökalu tulee olemaan keskeinen hyöty koko tutkimushankkeesta.

6.2. Pohjoismaiset ja eurooppalaiset rekisterit

Rekistereitä eri sairauksien osalta on syntynyt ja syntyy lähiaikoina sekä kansallisina että Euroopan alueen yhteisinä hankkeina. Tiedonkeruu suunnitellaan lähtökohtaisesti siten, että osallistuminen yhteisiin ilman tunnistetietoja kerättäviin rekistereihin sekä Pohjoismaiden että Euroopan tasolla on mahdollista.

6.3. Julkaisutoiminta

Tutkimuksen ja rekisterin kautta kertyy laajasti terveydenhuollon toimijoita kiinnostavaa tietoa, jota pyritään tekemään tiettäväksi alan kansallisten lehtien kautta. Vastaavanlaisten projektien syntyminen muillakin erikoisaloilla on tulevaisuudessa hyvin todennäköistä ja projektin edistymisen ja ongelmien raportointi palvelee suomalaista lääketiedettä yleisemminkin.

6.4. Tieteellinen tutkimus

Rekisteriin kertyvä tietomäärä mahdollistaa varsin laajasti tutkimustoiminnan kerätyn tiedon pohjalta. Käytännössä kyse on kertyneen tiedon analysoinnista. Rajallisen tiedonkeruukapasiteetin takia raporttien luonne tulee olemaan pääosin yleiskuvaa luova ja käytäntöjä kuvaavaa.

6.5. Rahoitus

Tutkimuksen toimeksiantaja Suomen hematologiyhdistys vastaa kaikista rekisterin ylläpitoon ja kehitystyöhön liittyvistä kustannuksista. Tietojen analysointiin tähtäävissä projekteissa tarvittavasta rahoituksesta vastaa projekti itse hankkimallaan rahoituksella.

7. Liitteet

7.1. SHR Tietoturvaluusselvitys

Suomen hematologinen rekisteri on Granitics Oy:n ylläpitämä verkkoselaimella käytettävä tietojärjestelmä. Järjestelmä mahdollistaa potilaiden tietojen tallentamisen tutkimusten tarvitsemassa laajuudessa. Tutkittaville voidaan tallentaa mm. diagnoosi-, seuranta- ja hoitotietoja. Järjestelmään tallennetaan myös potilaiden tutkimuskohtaiset suostumustiedot.

Tekninen toteutus

Järjestelmään kuuluu Apache Tomcat-web-palvelimella ajettava, Java-ohjelmointikielillä toteutettu tietojärjestelmä ja Microsoft SQL Server-tietokanta. Järjestelmää ajetaan Windows Server 2012 R2 -käyttöjärjestelmässä. Järjestelmän käyttöliittymä on toteutettu HTML- ja JavaScript-kielillä.

Käyttäjäroolit ja käyttöoikeudet

Järjestelmän käyttöoikeuksia ja oikeuksia potilaiden tietoihin hallinnoidaan rekisterin ylläpitäjän toimesta. Käyttäjien oikeuksia potilaiden tietoihin rajataan tauti-, tutkimus- ja hoitopaikkakohtaisesti. Käyttäjäroolit ovat:

Tutkija: Ryhmän käyttäjillä on oikeus käsitellä omissa tutkimuksissaan olevien, ilman henkilötietoja tallennettujen potilaiden tietoja.

Lääkäri/hoitaja: Ryhmän käyttäjillä on oikeus käsitellä työskentelysairaalaansa ja omien tutkimustensa potilaiden täydellisiä tietoja rajoituksin.

Ylläpitäjä: Ryhmän käyttäjillä on samat oikeudet potilaisiin, kuin Lääkäri/hoitaja-käyttäjällä. Lisäksi tämän ryhmän käyttäjillä on oikeus hallinnoida järjestelmän ohjaustietoja.

Super-ylläpitäjä: Ryhmän käyttäjillä on täydet oikeudet kaikkeen järjestelmään tallennettuun tietoon.

Tietoturvaluus

Suomen hematologisessa rekisterissä tietoturvaluusudelle on asetettu erittäin korkeat vaatimukset. Rekisterin tietojärjestelmä perustuu huolellisesti suunniteltuihin ja tietoturvaluusiksi todettuihin ratkaisuihin. Järjestelmän tieturvaluus on jatkuvan seurannan ja ylläpidon alaisena.

Tietoliikenne

Tutkimusrekisterin tietojärjestelmän tietoliikenne on salattu SSL-protokollalla. Järjestelmässä käytetään luotetun kolmannen osapuolen myöntämää sertifikaattia.

Järjestelmän käyttöä rajataan tietoverkkotasolla sallimalla tietoliikennetyhteys vain ennalta määritellyistä IP-osoitteista. Sallittujen käyttöpaikkojen listalla on pääasiassa suomalaisia sairaaloita ja yliopistoja. Pääsyn rajaamiseen käytetään IDS (Intrusion Detection System)-järjestelmällä varustettua palomuuria.

Käyttäjien todennus

Tutkimusrekisterin tietojärjestelmään sallitaan pääsy vain käyttäjärekisteriin ylläpitäjän toimesta määritellyille käyttäjille. Käyttäjä tunnustetaan sisäänkirjautumisen yhteydessä kaksivaiheisesti käyttäjätunnuksella ja salasanalla sekä erikseen matkapuhelimeen lähetettävällä kertakäyttötunnuksella.

Kummassakin vaiheessa on tietty määrä yrityskertoja. Jos käyttäjä syöttää käyttäjätunnuksensa, salasanansa tai kertakäyttösalsanansa väärin liian monta kertaa, järjestelmä lukitsee käyttäjätilin. Lukittu käyttäjätili voidaan avata vain käyttäjähallinnan toimesta.

Käytön valvonta

Tutkimusrekisterin tietojärjestelmä on toteutettu siten, että sen manipuloiminen on mahdotonta käyttäjän oikeuksien ulkopuolisen tiedon saamiseksi. Manipulointirytyksistä kirjataan tieto rekisterin lokitietoihin ja niistä ilmoitetaan järjestelmän valvojalle automaattisesti.

Järjestelmä tallentaa lokitietoja mm. onnistuneista ja epäonnistuneista kirjautumisista järjestelmään, kaikista käyttäjätietojen muutoksista ja kaikista tutkimuksiin liittyvien tietojen muutoksista. Lokitietoja ei voida muuttaa tai poistaa. Tutkimuskohtaiset lokitiedot ovat asiakkaan pääkäyttäjien luettavissa.

Tietojen säilyminen

Tutkimusrekisterin kaikki tiedot varakopioidaan versioidusti kerran vuorokaudessa. Kunkin päivittämisen varakopion säilytysaika on kuusi kuukautta. Tiedot voidaan tarvittaessa palauttaa halutun päivän tilanteeseen kyseiseltä ajalta.

Tietojärjestelmien operoiminen

Järjestelmän operoiminen on sallittua vain suppealle joukolle nimettyjä henkilöitä. Operoiminen tapahtuu aina suojattujen tietoverkkoyhteyksien kautta.

Tietojärjestelmien ajantasaisuuden varmistaminen

Käyttöjärjestelmien, tietokantojen ja palvelinohjelmistojen tietoturvapäivitykset pidetään ajantasaisina. Saatavilla olevat päivitykset tarkastetaan säännöllisesti. Mahdolliset epäillyt tietoturvariskit tietojärjestelmissä tutkitaan ja tarvittaessa korjataan viivytyksettä.

Fyysiset tilat

Rekisterin tietojärjestelmä on sijoitettu tietoturvalliseen konesaliin, joka täyttää Viestintäviraston määräykset (Viestintävirasto 54B/2008 M) tärkeysluokkien 1 ja 2 laitetiloille. Määräys koskee yleisten viestintäverkkojen ja viranomaisverkkojen sekä niissä tarjottavien viestintäpalveluiden tärkeysluokittelua, laitteistovarmistuksia ja varatiejärjestelyitä, tehonsyöttöä ja tehonsyötön varmistamista sekä fyysistä suojaamista. Järjestelmän tietoja säilytetään vain Suomessa sijaitsevilla konesaleilla.

Yhteensopivuus koskien EU:n uutta tietosuoja-asetusta (General Data Protection Regulation, GDPR)

Granitics Oy toimii Suomen hematologisen rekisterin teknisenä ylläpitäjänä ja EU:n uuden tietosuoja-asetuksen määrittelemänä henkilötietojen käsittelijänä. Granitics Oy:n toiminta on EU:n uuden tietosuoja-asetuksen mukaista sen astuessa voimaan 25.05.2018. Granitics Oy myös edellyttää tietosuoja-asetuksen mukaista toimintaa kaikilta osapuolilta, jotka osallistuvat henkilötietojen käsittelyyn.