

Rejestry medyczne w reumatologii: czy w Polsce potrzebny jest rejestr reumatologiczny?

Medical registers in rheumatology: do we need a rheumatology register in Poland?

Filip Raciborski^{1,2}, Krzysztof Nyczaj³, Piotr Głuszko¹, Bolesław Samoliński², Andrzej Włodarczyk¹

¹Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Główny Urząd Statystyczny w Warszawie

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne, rejestr, epidemiologia, leczenie biologiczne.

Key words: rheumatic diseases, registry, epidemiology, biological therapy.

Streszczenie

Nie istnieje jednoznaczna definicja terminu „rejestr medyczny”. Powszechnie pod tym pojęciem rozumie się wszelkiego rodzaju zbiory danych przechowujące informacje kliniczne gromadzone w związku z prowadzoną opieką nad pacjentem. Obecnie największe zainteresowanie budzą rejestry dotyczące danej jednostki chorobowej (*disease registry*) lub terapii czy leku (*drug registry*).

Rejestry medyczne w reumatologii stanowią kluczowe źródło danych zarówno o charakterze epidemiologicznym, jak i dotyczących bezpieczeństwa oraz efektywności terapii. Na świecie w ostatnich 20 latach nastąpił istotny wzrost liczby rejestrów. Obecnie, w związku z dopuszczaniem do obrotu nowych leków, najszybciej rozwijają się rejestry leczenia biologicznego. Tego typu rozwiązania powstały na przełomie XIX i XX wieku m.in. w Wielkiej Brytanii, Szwecji, Niemczech, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Holandii oraz Szwajcarii. Pozostałe państwa europejskie albo są w toku tworzenia własnych rejestrów biologicznych, albo opierają się na innych źródłach danych.

Wstęp

W potocznym użyciu termin „rejestry medyczne” jest definiowany jako wszelkiego rodzaju zbiory danych przechowujące informacje kliniczne gromadzone w związku z prowadzoną opieką nad pacjentem [1]. Nie ma zgody co

Summary

There is no single comprehensive definition of the term “medical register”. This term generally covers all kinds of database that store clinical information collected in connection with patients’ treatment. Currently, the most popular are the disease or drug registries.

Medical registries in rheumatology are a key source of information for epidemiological purposes as well as for assessment of safety and effectiveness of treatment. In the world in the last 20 years there has been a significant increase of registries. Now, in relation to admission of new drugs, the fast development of biologicals registers is observed. Biologicals registers were created on the turn of the 20th and 21st century in the UK, Sweden, Germany, Spain, Norway, Denmark, the Netherlands and Switzerland. Other European countries either are in the process of creating their own registries or use other data sources.

do jednoznacznej naukowej definicji terminu „rejestr medyczny”. Solomon w publikacji z 1991 r. proponuje [2]: „Rejestr to zbiór danych identyfikowalnych osób, zawierający ściśle określony zestaw danych zdrowotnych i demograficznych, gromadzonych dla celów zdrowia publicznego (*public health*)”.

*A registry is a database of identifiable persons containing a clearly defined set of health and demographic data collected for a specific public health purpose.

Adres do korespondencji:

dr n. soc. Filip Raciborski, Zakład Epidemiologii i Promocji Zdrowia, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 66 33, e-mail: filip.raciborski@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 28.06.2012 r.

Według innego ujęcia, koncentrującego się w większym stopniu na samym procesie gromadzenia danych, rejestr medyczny to „systematyczne i ciągłe zbieranie zdefiniowanego zestawu informacji na temat pacjentów o określonych cechach zdrowotnych. Dane są przechowywane w ściśle określonym celu w centralnej bazie danych, do której wprowadza je wiele różnych podmiotów (np. szpitali)” [3]. Prowadzenie rejestru polega na zbieraniu od pacjenta i lekarza informacji klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych, a następnie rejestrowaniu ich w specjalnie do tego celu przygotowanej bazie danych. Niezbędne do tego jest posiadanie wystandaryzowanego protokołu, który stosuje się do wszystkich pacjentów. Informacje zgromadzone w zbiorze danych mogą być następnie wykorzystane do prowadzenia analiz statystycznych [4].

W użyciu jest wiele różnych typologii opisujących rodzaje rejestrów medycznych. Wydaje się, że kluczowy z punktu widzenia niniejszej pracy jest podział na rejestry zorientowane na konkretną jednostkę chorobową (*disease registry*) oraz na te, przedmiotem których jest konkretna terapia bądź lek (*drug registry*). Obecnie na świecie z powodzeniem są realizowane oba modele [5].

Tworząc nowy rejestr, należy przede wszystkim rozważyć takie kwestie, jak [6]: precyzyjne określenie problemu badawczego, wybór metody badawczej, określenie sposobu pomiaru oraz weryfikację, czy na podstawie uzyskanych w ten sposób wyników będzie można odpowiedzieć na zadane pytania badawcze, dobór badanej grupy, określenie, czy istnieje potrzeba dobrania grupy kontrolnej, określenie wielkości próby oraz czasu trwania obserwacji, określenie, skąd mogą zostać pozyskane dane niezbędne do realizacji badania, określenie potencjalnych źródeł obciążenia wyników badania (błąd systematyczny).

Kluczowym zagadnieniem jest kwestia uzasadnienia potrzeby istnienia lub powstawania rejestrów medycznych, szczególnie dwóch wspomnianych wcześniej typów (*drug/disease registry*). Obecnie każdy wprowadzany do obrotu lek przechodzi przynajmniej przez trzy fazy badań kontrolowanych z randomizacją (*randomized controlled trials* – RST), które są jednym z wymogów rejestracyjnych. Faza III jest realizowana przeważnie w grupie od 1000 do kilku tysięcy pacjentów przez kilka lub kilkadziesiąt miesięcy. Badania kliniczne mają jednak swoje istotne ograniczenia, m.in. problem stanowi liczba pacjentów objętych obserwacją, która pozwoli uzyskać satysfakcjonujące wyniki. Aby wykryć najczęstsze działania niepożądane wystarczy objąć obserwacją ok. 2000 pacjentów poddanych działaniu danego leku biologicznego. Jednak w przypadku mniej powszechnych działań niepożądanych taka liczba może się okazać niewystarczająca do ich rozpoznania w dłuższej perspektywie [5].

Badania kliniczne mają jeszcze jedno istotne ograniczenie – ściśle kryteria włączenia i wyłączenia z badania.

W zależności od ich doboru powstaje większe lub mniejsze obciążenie wyników badania z uwagi na różnice między grupą badaną a rzeczywistą populacją (w tym przypadku chorych na dane schorzenie, np. reumatoidalne zapalenie stawów). Rejestry medyczne dzięki wieloletniej obserwacji, szerokiemu doborowi pacjentów oraz liczebności poszczególnych kohort dają znacznie większe możliwości w stosunku do III fazy badań klinicznych.

Osobna kwestia uzasadniająca istnienie rejestrów medycznych to ich wysoki potencjał naukowy, wynikający z możliwości długofalowej obserwacji historii naturalnej choroby. Wykorzystanie rejestrów do celów epidemiologicznych jest wysoce uzasadnione m.in. z uwagi na bardzo wysoki poziom standaryzacji gromadzonych danych, co ma niebagatelny wpływ na jakość i wiarygodność wyników prowadzonych badań. Dane te pozwalają również na rzetelną ocenę kosztu efektywności leczenia.

Aspekty prawne dotyczące rejestrów medycznych w Europie i w Polsce

Kluczowym europejskim aktem prawnym dotyczącym gromadzenia i przetwarzania danych osobowych w rejestrach medycznych jest Dyrektywa 95/46/We Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 24 października 1995 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w zakresie przetwarzania danych osobowych i swobodnego przepływu tych danych [7]. Stanowi ona punkt odniesienia dla regulacji krajowych, w tym dla polskiej Ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych [8]. W zasadzie oba dokumenty są ze sobą zbieżne, niemniej – co warto podkreślić – polska ustawa jest nieco bardziej restrykcyjna w zakresie dostępu do danych niż ustawa europejska.

Zarówno ustawodawstwo europejskie, jak i krajowe traktują zgodę na przetwarzanie osobowych danych medycznych na zasadach wyjątku od generalnej zasady zakazującej przetwarzania danych wrażliwych, tj. danych [...] *ujawniających pochodzenie rasowe lub etniczne, opinie polityczne, przekonania religijne lub filozoficzne, przynależność do związków zawodowych, jak również przetwarzanie danych dotyczących zdrowia i życia seksualnego* [7]. Zgodnie z art. 27 Ustawy o ochronie danych osobowych wyjątkami umożliwiającymi przetwarzanie osobowych danych medycznych są m.in.: pisemna zgoda osoby, której dane dotyczą, cel związany z ochroną zdrowia (gdy przetwarzanie jest prowadzone w celu ochrony stanu zdrowia, świadczenia usług medycznych lub leczenia pacjentów) oraz cel naukowy. W wymienionych sytuacjach warunkiem przetwarzania danych osobowych jest zapewnienie pełnej gwarancji ich ochrony.

Każda z powyższych przesłanek ma swoje ograniczenia. Przesłanka w postaci pisemnej zgody osoby znacznie ogranicza funkcje rejestru. Część osób może odmówić wyrażenia zgody z uwagi na jej dobrowolny charakter, a co

za tym idzie, dane tych osób nie będą mogły zostać ujęte w ewidencji. Rejestry ustanowione na takiej podstawie trudno wykorzystywać w ramach typowych procesów administracyjnych, tj. w sytuacji gdy wpis do rejestru wiąże się z nadaniem określonych uprawnień. Mocno ograniczone są również funkcje informacyjne (np. statystyczne), gdyż podmiot gromadzący dane nie jest w stanie zagwarantować, że dobór osób w rejestrze nie obciąży wyników analiz (odmowy udzielenia zgody mogą mieć charakter systematyczny, a nie losowy). Jak zostało to już przytoczone, zgoda osoby, której dane będą przetwarzane, musi być świadoma i dobrowolna. Osoba taka może nie mieć poczucia zależności między udzieleniem zgody a udzieleniem świadczenia zdrowotnego [7].

Cel związany z ochroną zdrowia lub zarządzaniem udzielaniem świadczeń zdrowotnych ogranicza natomiast zasadniczo zasięg rejestru do osób, które są poddawane procesowi leczenia w konkretnym podmiocie leczniczym lub ich dane są przedmiotem rozliczeń z płatnikiem świadczeń zdrowotnych**. Nie jest możliwe np. ustanowienie jednej bazy danych, w której gromadzone byłyby osobowe dane medyczne z kilku podmiotów leczniczych, chyba że jest to związane z zarządzaniem udzielaniem świadczeń zdrowotnych (np. organizacją rozliczeń z płatnikiem świadczeń). Cel naukowy z kolei znacząco ogranicza zakres wykorzystania gromadzonych danych. Po przeprowadzeniu badań zgromadzone dane zawsze powinny zostać zanonimizowane [7].

Przesłanką umożliwiającą przetwarzanie danych medycznych są również szczególne przepisy ustawowe. W tym przypadku zaletę stanowi możliwość gromadzenia dowolnego zakresu danych bez zgody osoby, której dane są przetwarzane, oraz zapewnienie wysokiej jakości danych i skuteczności ich gromadzenia przez nałożenie obowiązków przekazywania danych. Warunkiem jest jednak ustanowienie bardzo precyzyjnych przepisów dotyczących zakresu i bezpieczeństwa przetwarzanych danych. Podstawowa trudność w tym przypadku polega na skomplikowanej i długotrwałej procedurze legislacyjnej. Do 2011 r. każdy rejestr medyczny musiał być ustanowiony na poziomie przepisów ustawowych***. Po wejściu w życie Ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia [9] ustanawianie rejestrów medycznych zostało ułatwione. Ustawa zawiera bardzo szczegółową procedurę instytucjonalizacji rejestrów przez Ministra Zdrowia na drodze rozporządzenia, czyli ścieżki legislacyjnej, któ-

ra co do zasady jest znacznie krótsza niż ustawa. Zgodnie z art. 19 ustawy Minister Zdrowia może tworzyć, prowadzić lub zlecać prowadzenie rejestrów medycznych, stanowiących uporządkowany zbiór danych i informacji o zachorowaniach, stanie zdrowia, metodach leczenia, diagnozowania, monitorowania postępów w leczeniu oraz zagrożeniach związanych z występowaniem niektórych chorób. Utworzenie takiego rejestru powinno być poprzedzone analizą potrzeb jego utworzenia. Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia [10] analiza taka powinna uwzględniać: definicję problemu, analizę ekonomiczną umożliwiającą ocenę rzeczywistych konsekwencji stosowania danego rejestru medycznego w warunkach codziennej praktyki klinicznej, ocenę nowatorstwa obejmującą problematykę kliniczną i zagadnienia funkcjonalno-eksploatacyjne, ocenę przydatności i możliwości jego wykorzystania w przyszłości oraz dalszego prowadzenia, wskaźniki monitorowania oczekiwanych efektów wdrożenia rejestru medycznego, a także analizę finansową obejmującą wskazanie źródeł finansowania rejestru.

W stosunku do już istniejących rejestrów medycznych, które nie mają podstawy prawnej, ustawodawca nałożył okres karencji do końca 2012 r. Zgodnie z art. 53 ust. 1 ustawy [9] wszystkie podmioty prowadzące rejestry medyczne, dla których nie ma podstaw prawnych, w terminie 6 miesięcy od dnia wejścia w życie ustawy (tj. do dnia 30 czerwca 2012 r.) są zobowiązane przekazać Ministrowi Zdrowia informacje o ich prowadzeniu, zakresie danych w nich zawartych oraz analizę potrzeb jego utworzenia. W przypadku gdy do 31 grudnia 2012 r. rejestr medyczny nie zostanie utworzony w drodze rozporządzenia Ministra Zdrowia, podmiot prowadzący przedmiotowy rejestr medyczny jest zobowiązany w terminie do 31 stycznia 2013 r. do zaprzestania jego prowadzenia oraz zniszczenia baz danych i nośników informacji w sposób uniemożliwiający ich wykorzystanie.

Rejestry medyczne w reumatologii

Rejestry medyczne w reumatologii stanowią kluczowe źródło informacji. W czasie ostatnich 20 lat nastąpił istotny wzrost ich liczby. Większość z nich dotyczy reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz tocznia rumieniowatego układowego (TRU) [11], a także zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

**Grupa Robocza ds. Ochrony Danych Komisji Europejskiej do funkcji zarządzania usługami opieki zdrowotnej zalicza m.in: wystawianie faktur, prowadzenie rachunków oraz prowadzenie statystyk. Dokument roboczy w sprawie przetwarzania danych osobowych dotyczących zdrowia w elektronicznej dokumentacji zdrowotnej (EHR) przyjęty przez Grupę Roboczą ds. Ochrony Danych KE z dnia 15 lutego 2007 r., 00323/07/PL WP 131, s. 10.

***Według danych Ministerstwa Zdrowia blisko 90% rejestrów medycznych działa bez podstawy prawnej – na podstawie: Czasami muszę chować głowę w piasek... Rozmowa z dr. Wojciechem Rafałem Wiewiórowskim, Generalnym Inspektorem Ochrony Danych Osobowych [Służba Zdrowia 2012; 43-50: 4144-4151].

Tabela I. Wybrane rejestry biologiczne w Europie (2008 r.)**Table I.** Selected biological records in Europe (2008)

Nazwa (skrót)	Kraj	Rok uruchomienia	Rodzaj rejestru/badania (stan na 2008 r.)	Liczba pacjentów
BSRBR	Wielka Brytania	2001	epidemiologiczne badanie kohortowe	> 14 000 + > 3000 (grupa kontrolna)
RABBIT	Niemcy	2001	epidemiologiczne badanie kohortowe	> 3500 + 1800 (grupa kontrolna)
ARTIS	Szwecja	1999	rutynowa rejestracja	15 000
BIOBADASER	Hiszpania	2000	rutynowa rejestracja	> 8000
DANBIO	Dania	2000	rutynowa rejestracja	> 3500
NOR-DMARD	Norwegia	2000	rutynowa rejestracja (w tym również LMPCh)	> 2000 + > 3000 LMPCh
DREAM	Holandia	2003	epidemiologiczne badanie kohortowe	> 1000
SCQM	Szwajcaria	1996	rutynowa rejestracja	> 2000

Źródło: na podstawie Zink A, Askling J, Dixon WG i wsp. *European biological registers: Methodology, selected results and perspectives. Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1240-1246.

Pierwotnie wspomniane rejestry służyły głównie obserwacji i pogłębieniu wiedzy o objawach klinicznych, leczeniu, a także poznaniu genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka. Obecnie rozwój rejestrów w reumatologii jest przede wszystkim spowodowany wprowadzeniem leków biologicznych, a co za tym idzie – koniecznością monitorowania skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii [11].

Rejestry biologiczne powstały w wielu krajach europejskich, m.in. w Wielkiej Brytanii, Szwecji, Niemczech, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Holandii oraz Szwajcarii (tab. I). Pozostałe państwa są albo w toku tworzenia własnych rejestrów, albo opierają się na innych źródłach danych [12]. Zink wskazuje, że mimo istnienia różnic metodologicznych, obecne rejestry mają wiele cech wspólnych. Wśród najważniejszych można wymienić następujące kwestie:

- wszystkie rejestry zostały powołane przez krajowe towarzystwa reumatologiczne lub przy ich współpracy,
- wspomniane rejestry obejmują wszystkie licencjonowane leki biologiczne dostępne w danym kraju,
- zwiększanie się liczby licencjonowanych leków biologicznych sprawia, że część pacjentów będzie leczona więcej niż jednym lekiem biologicznym; tylko rejestry obejmujące wiele leków biologicznych jednocześnie będą w stanie ustosunkować się co do ryzyka związanego ze stosowaniem wielu różnych cząstek biologicznych u jednego pacjenta,
- wspomniane rejestry zostały zaplanowane jako epidemiologiczne badania kohortowe, rekrutujące pacjentów poprzez praktykę kliniczną lub na poziomie populacji,
- u wszystkich pacjentów wprowadzonych do rejestrów obserwacja jest kontynuowana niezależnie od tego, czy terapia nadal trwa, czy też została zakończona,

- rejestry te dysponują własną grupą kontrolną lub wykorzystują rejestry populacyjne jako grupę odniesienia,
- rejestry są wspierane finansowo (na zasadzie grantów naukowych) przez wszystkie firmy farmaceutyczne, których leki biologiczne poddaje się obserwacji; niezależność rejestrów w zakresie struktury, sposobu realizacji, prowadzonych analiz oraz publikacji zagwarantowana jest umowami,
- część z omawianych rejestrów opracowała wspólnie z firmami farmaceutycznymi standard raportowania ciężkich działań niepożądanych; dwa razy w roku sporządzany jest raport zawierający zbiorcze dane kliniczne i demograficzne pacjentów oraz występowanie określonych zdarzeń, takich jak: infekcje, choroby serca, zaburzenia hematologiczne, choroby ośrodkowego układu nerwowego, nowotwory złośliwe, ciążę oraz zgony we wszystkich kohortach oraz w grupie kontrolnej; dane te następnie służą firmom farmaceutycznym do realizacji wymogów stawianych im przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Wybrane przykłady rejestrów reumatologicznych

Poniżej przedstawiony został opis trzech rejestrów: brytyjskich NOAR i BSRBR oraz amerykańskiego CORRONA. Wybór tych przykładów ma charakter całkowicie arbitralny, ma bowiem jedynie zobrazować zróżnicowane podejście do tworzenia i organizacji rejestrów reumatologicznych. Wśród poniższych przykładów nie uwzględniono niezwykle bogatych doświadczeń szwedzkich. Decyzja ta została podyktowana tym, że w Szwecji istnieje bardzo rozbudowany i złożony system rejestrów [13–16], którego opis zasługuje na osobną publikację.

Rejestr NOAR

The Norfolk Arthritis Register (NOAR) został powołany w 1989 r. w celu obserwacji nowych przypadków chorób reumatycznych o podłożu zapalnym w populacji hrabstwa Norfolk we wschodniej Anglii (ok. 485 tys. osób). Rejestr ten umożliwił prospektywną obserwację pacjentów, co pozwoliło na poznanie naturalnej historii choroby. Był to pierwszy rejestr chorób reumatycznych o podłożu zapalnym oparty na systemie podstawowej opieki zdrowotnej [17]. Rejestr NOAR został sfinansowany przez *Arthritis Research UK Epidemiology Unit* powiązany z Uniwersytetem w Manchesterze [18].

Od 1 stycznia 1990 r. lekarze podstawowej opieki zdrowotnej oraz lokalni reumatolodzy rozpoczęli ewidencjonowanie wszystkich dorosłych (w wieku ≥ 16 lat), u których zaobserwowano obrzęk dwóch lub więcej stawów, trwający przez 4 tygodnie lub dłużej [19, 20]. NOAR, po otrzymaniu informacji o nowym przypadku, wysyła jeden ze swoich zespołów badawczych (pielęgniarki) do domu pacjenta, by zebrać dokumentację dotyczącą historii choroby oraz zbadać szczegółowo stawy oraz ich ewentualną destrukcję. W czasie wizyty pobierana jest krew pacjenta w celu oznaczenia m.in. miana czynnika reumatoidalnego oraz w celu ekstrakcji DNA. Chory wypełnia kwestionariusz *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Badania są powtarzane każdego roku przez 5 lat – później odstęp ten jest systematycznie zwiększany [19, 20]. W dokumentacji pacjenta zbierane są również wyniki badań radiologicznych.

Obecnie w rejestrze NOAR zgromadzono dane na temat ponad 3500 chorych [18]. O sukcesie przedsięwzięcia zadecydowało wiele czynników, m.in. dobrze zorganizowana współpraca między lekarzami ogólnymi i specjalistami. Istotne znaczenie miało również bardzo entuzjastyczne nastawienie do projektu reumatologów z tego regionu [17]. Rejestr NOAR odegrał i cały czas odgrywa niezwykle istotną rolę w zdobywaniu wiedzy na temat chorób reumatycznych.

Rejestr BSRBR

British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) został utworzony w październiku 2001 r. pod auspicjami Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSR), ale faktycznie zaczął funkcjonować od stycznia 2002 r. Za prowadzenie rejestru odpowiedzialny jest *Arthritis Research UK Epidemiology Unit* (poprzednio *Arthritis Research Campaign*) powiązany z Uniwersytetem w Manchesterze. Według założeń rejestr miał ewidencjonować przypadki pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych lekami biologicznymi, a następnie prowadzić ich długotrwałą obserwację w celu sprawdzenia bezpieczeństwa terapii oraz określenia jej wpływu na stan zdrowia chorych. Jednocześnie dla celów porównawczych w rejestrze została uwzględniona grupa pacjentów poddanych standardowej terapii (LMPCh)

[21, 22]. Rejestr finansowany jest przez BSR, które pozyskuje na ten cel środki od firm farmaceutycznych mających w ofercie leki biologiczne (m.in.: Wyeth, Schering-Plough, Abbott Laboratories oraz Amgen – stan na 2008 r.). Finansowanie odbywa się na zasadzie grantów naukowych, które dają całkowitą swobodę naukową jednostce nadzorującej rejestr (*Arthritis Research UK Epidemiology Unit*). Firmy farmaceutyczne mają jedynie prawo wglądu do publikacji przed ich opublikowaniem w periodykach naukowych. Mogą zgłaszać uwagi, ale nie mają możliwości zablokowania ich wydania (jedynie opóźnić je o nie więcej niż 30 dni) [22].

Przyjęto założenie, że do rejestru zostanie wprowadzonych po 4000 pacjentów na każdą z 3 dostępnych w Wielkiej Brytanii terapii anty-TNF (etanercept, infliksymab i adalimumab) oraz podobnej wielkości grupa kontrolna leczona LMPCh. Zastosowana metodologia miała umożliwić wykrycie 2-krotnego wzrostu występowania chłoniaków. Pacjentów leczonych biologicznie rekrutowano w 25 szpitalach na terenie Wielkiej Brytanii. Większość pacjentów miała bardzo aktywną chorobę reumatyczną (DAS28 $> 5,1$) oraz historię leczenia przynajmniej dwoma LMPCh bez oczekiwanych wyników. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej jest prowadzony w 25 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii. Są to chorzy z RZS ze wskaźnikiem DAS28 $\geq 4,2$ [22].

Przyjęto, że obserwacja każdego pacjenta będzie trwała 5 lat. Przez pierwsze trzy lata kwestionariusze badania są wypełniane przez reumatologów lub pielęgniarki reumatologiczne co 6 miesięcy, a następnie raz w roku [22].

Obecnie w ramach BSRBR prowadzone są dwa rejestry *BSR Rheumatoid Arthritis register* (BSRBR-RA) oraz *BSR Ankylosing Spondylitis register* (BSRBR-AS). Pierwszy z nich (BSRBR-RA) koncentruje się na długofalowej obserwacji pacjentów z zaawansowanym RZS, którzy poddawani są leczeniu biologicznemu (adalimumab, Anakinra, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab, rytuksymab oraz tocilizumab). Celem jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii. Drugi rejestr (BSRBR-AS) obejmuje pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Został utworzony w kwietniu 2012 r. – nadzorują go prof. Gary Macfarlane i dr Gareth Jones z Uniwersytetu w Aberdeen. Celem projektu jest m.in. analiza skuteczności terapii, kosztów efektywności, toksyczności, przestrzegania zaleceń oraz efektywności zmiany terapii. Rozpoczęcie rejestracji pacjentów jest planowane na październik 2012 r. i ma objąć pacjentów z ZZSK, którym przepisano leczenie z zastosowaniem adalimumabu lub etanerceptu. Grupę kontrolną mają stanowić pacjenci, u których nie prowadzi się leczenia biologicznego [23].

Rejestr CORRONA

Rejestr CORRONA (*The Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) został założony przez grupę naukowców – reumatologów. W momencie jego

powstania (2002 r.) w Stanach Zjednoczonych nie istniała żadna baza danych niezależna od przemysłu farmaceutycznego, która gromadziłaby dane kliniczne chorych pochodzące od lekarzy reumatologów oraz ich pacjentów [24].

Pacjenci rekrutowani są do rejestru w trakcie rutynowych wizyt, które odbywają się w ośrodkach partycypujących w programie. Kolejne obserwacje prowadzone są co trzy miesiące w przypadku RZS oraz co sześć miesięcy w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz osteoporozy. Rejestr jest prowadzony w formie elektronicznej. System informatyczny umożliwia nie tylko wprowadzanie danych, lecz także dostęp do wyników badań oraz prowadzenie analiz statystycznych. Reumatolodzy biorący udział w projekcie otrzymują wynagrodzenie od CORRONA za wypełnianie formularzy z badania wstępnego oraz badań kontrolnych [24].

W rejestrze CORRONA dane od pacjentów i reumatologów gromadzone są przy użyciu standardowych formularzy badań klinicznych. Dotyczą one m.in.: stopnia zaawansowania choroby oraz jej aktywności, chorób współwystępujących, stosowanych leków (w tym LMPCh oraz leków biologicznych) oraz działań niepożądanych. Gromadzone są również informacje na temat liczby obrzękniętych oraz bolesnych stawów i subiektywnej oceny bólu. Stosuje się także zmodyfikowany *Health Assessment Questionnaire* (M-HAQ) oraz oznacza OB [25].

Autorzy projektu mieli świadomość, że reumatolog w swojej pracy dysponuje bardzo ograniczonymi zasobami czasu. Z tego względu system został tak zaprojektowany, by maksymalnie usprawnić pracę lekarzy.

Obecnie w systemie zarejestrowanych jest ponad 38 500 pacjentów oraz 550 lekarzy (101 ośrodków, z czego 18 ośrodków akademickich) [26]. We wrześniu 2011 r. CORRONA rozpoczęła przygotowania do uruchomienia międzynarodowego rejestru RZS w trzech regionach poza Stanami Zjednoczonymi. Planuje się rekrutację ok. 6000 pacjentów z RZS z trzech głównych obszarów: Azji, Europy Środkowo-Wschodniej i Ameryki Łacińskiej. Zaproszonych do współpracy zostało ponad 100 ośrodków z Argentyny, Brazylii, Czech, Węgier, Indii, Meksyku, Polski, Rumunii, Rosji i Ukrainy. Obecnie (połowa 2012 r.) jest już aktywnych ponad 200 lekarzy (badaczy) spoza Stanów Zjednoczonych, którzy zarejestrowali w systemie ok. 2600 pacjentów z RZS [26]. W samej Europie planuje się łącznie rekrutację ok. 2600 pacjentów, z czego część w Polsce (na razie nie są dostępne szczegółowe dane na ten temat).

Rejestr CORRONA finansowany jest ze środków uzyskanych od firm farmaceutycznych (m.in. Abbott, Amgen, BMS, Centocor, Genentech, Lilly oraz Roche). Firmy płacą subskrypcję za dostęp do bazy danych [25], nie mają jednak wglądu do surowych danych, a jedynie do opracowań statystycznych, które są przygotowywane przez

zespół biostatystyków CORRONA. Każdej firmie przyznano kwartalnie liczbę godzin, w czasie których wspomniany zespół przygotowuje analizy na ich zlecenie [24].

Rejestry reumatologiczne w Polsce

W Polsce nie ma rejestrów reumatologicznych, które mogłyby być porównywane z największymi rejestrami zachodnioeuropejskimi. Przyczyny takiego stanu zostaną omówione w dalszej części pracy. Dwa istniejące w Polsce rozwiązania wymagają natomiast szerszego omówienia: Rejestr MIZS oraz Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS oraz ZZSK (przekształcona później w rejestr/ewidencję innego rodzaju).

Rejestr MIZS

Jedynym funkcjonującym obecnie w Polsce rejestrem reumatologicznym jest rejestr dzieci leczonych biologicznie (<http://rejestrmizs.pl>). Projekt, w ramach którego prowadzona jest ewidencja, nosi nazwę „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”. Rejestr funkcjonuje od kwietnia 2009 r. [27]. Zainicjowała go Sekcja Pediatria Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego przy wsparciu Prezesa i Zarządu PTR oraz konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. Projekt finansowano w ramach grantu naukowego firmy Pfizer Polska. Nadzór nad rejestrem sprawuje Polskie Towarzystwo Reumatologiczne za pośrednictwem powołanej do tego celu Rady Naukowej.

Główny cel projektu to długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowanego leczenia. Pierwszy z wspomnianych celów realizowany jest dzięki ewidencjonowaniu i analizie zdarzeń niepożądanych. Ocena skuteczności opiera się na obserwacji aktywności choroby oraz jakości życia pacjentów. Dzięki prowadzeniu rejestru możliwe będzie także dokładne omówienie powodów przerwania leczenia i zmiany terapii oraz ocena kosztów.

Wśród danych gromadzonych w rejestrze znajdują się m.in. informacje dotyczące: początku i przebiegu MIZS; uprzedniego leczenia oraz oceny jego skuteczności i tolerancji; aktywności choroby; występowania chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie; jakości życia przed rozpoczęciem terapii biologicznej.

Dane do rejestru gromadzone są w czasie wizyt kontrolnych, podczas których lekarz uzupełnia specjalnie w tym celu opracowany elektroniczny kwestionariusz składający się z 35 pytań dotyczących rozwoju somatycznego dziecka oraz prowadzonego leczenia. Oceniana jest aktywność choroby (wg Gianinniego) i wyliczany wskaźnik poprawy ACR Ped. Skuteczność leczenia ocenia lekarz, pacjent oraz jego rodzice. Uwzględniane są takie czynniki, jak absencja w szkole i liczba hospitalizacji [27].

Obecnie w rejestrze znajduje się 260 pacjentów z MIZS (w tym 68,1% dziewcząt i 31,9% chłopców), u których stosowana jest terapia biologiczna; 250 dzieciom podawany jest etanercept, a pozostałym 10 adalimumab. Dalszy rozwój rejestru utrudnia fakt, iż ze względów proceduralnych (przekształcenie podmiotu odpowiedzialnego za prowadzenie rejestru) chwilowo Rejestr MIZS pozbawiony jest źródeł finansowania. W najbliższym czasie sytuacja ta powinna ulec zmianie.

Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS, ŁZS oraz ZZSK

W latach 2009–2010 funkcjonowała w Polsce ogólnokrajowa elektroniczna ewidencja leczenia biologicznego, której celem było wsparcie procesu kwalifikacji do programów terapeutycznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz monitorowanie pacjentów chorujących na aktywne RZS, MIZS i ZZSK. Rejestr wspierał się na systemie informatycznym składającym się z elektronicznych formularzy oraz algorytmów odpowiedzialnych za proces kwalifikacji. Utrzymanie ewidencji finansował NFZ za pośrednictwem Instytutu Reumatologii, który też odpowiadał za jej prowadzenie.

System wymagał od lekarzy wprowadzania znacznej liczby danych klinicznych, wyników badań laboratoryjnych itp., kontrolując jednocześnie wszystkie kryteria pozwalające (lub nie) na kwalifikację chorego do programu terapeutycznego refundowanego przez NFZ. Był więc zaprojektowany jako swego rodzaju automatyczny układ kwalifikacyjno-kontrolny, nie zaś jako typowy rejestr medyczny. W trakcie jego 2-letniego funkcjonowania kilkakrotnie dokonano istotnych modyfikacji związanych z kolejnymi zmianami wprowadzanymi w zapisach programów terapeutycznych. Mimo iż ta forma ewidencji gromadziła znaczną liczbę danych klinicznych, zwłaszcza wyników badań laboratoryjnych, nie dawała możliwości śledzenia m.in. działań niepożądanych leków biologicznych, czasu trwania remisji, a także zastosowania innych leków. Dodatkowo, zapis kolejnych wizyt monitorujących był podyktowany wytycznymi programów terapeutycznych, nie wynikał natomiast z przesłanek naukowo-badawczych. Mimo wszystko ewidencja ta dawała możliwość policzenia chorych wprowadzanych do programu w poszczególnych miesiącach oraz informowała, ilu chorych jest leczonych poszczególnymi preparatami.

Najprawdopodobniej, po wprowadzeniu odpowiednich dalszych modyfikacji spełniających zalecenia rejestrowe *European League Against Rheumatism* (EULAR) [28], ewidencja ta mogłaby być przekształcona w naukowy rejestr leczenia biologicznego w Polsce. Na przeszkodzie stanęły jednak względy prawne, organizacyjne i zapewne także finansowe. W konsekwencji NFZ od stycznia 2011 r. wpro-

wadził zupełnie nowy system informatyczny oparty na zmienionych formularzach. Formularze te, w porównaniu z poprzednimi, były znacznie bardziej uproszczone. W praktyce więc uzyskano ewidencję, która stała się wyłącznie spisem chorych kwalifikowanych do leczenia biologicznego. Zachowano podstawową funkcjonalność systemu, to znaczy możliwość określenia liczby chorych kwalifikowanych z powodu RZS, ZZSK, MIZS, a od 2012 r. także ŁZS, do refundowanego leczenia biologicznego. Dzięki temu wiadomo, iż w lipcu 2012 r. w Polsce zakwalifikowanych do terapii będzie łącznie 5452 chorych. Największy udział (57,4%) stanowi grupa z RZS (3130 osób). Najmniej jest chorych kwalifikowanych z powodu ŁZS oraz dzieci z MIZS. Podane wartości nie oznaczają, że wszyscy ci chorzy aktualnie są leczeni. Część z nich zakończyła kurację, część pozostaje w remisji, a u innych leczenie nie zostało wdrożone lub je przerwano. Ewidencja pozwala na dokładne określenie, ilu chorych otrzymuje konkretny preparat biologiczny, ilu osiąga remisję lub niską aktywność choroby oraz u ilu chorych lek zmieniono. Nie daje jednak odpowiedzi na wiele pytań klinicznych dotyczących działań niepożądanych, przyczyn zmiany leku, efektywności takiej zmiany i wielu innych kwestii, np. ryzyka rozwoju chorób nowotworowych, wpływu leków biologicznych na ewentualne obniżenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, wpływu na rozwój amyloidozy, osteoporozy, a wreszcie aktywność zawodową i społeczną leczonych chorych. Ścisłe odliczanie liczby wniosków odrzuconych, zawieszonych, uzupełnionych itp. jest niewątpliwie przydatne dla potrzeb administracyjnych; niestety nie stanowi większej wartości naukowej ani dla badań epidemiologicznych, ani klinicznych.

Powiązanie już istniejącej ewidencji z odpowiednio zaprogramowanym i finansowanym rejestrem o charakterze naukowo-badawczym mogłoby się stać zatem nieocenionym źródłem informacji zarówno dla ekonomistów zdrowia, epidemiologów, jak i lekarzy. Obecny system ewidencji dotyczy jedynie chorych leczonych konkretnymi preparatami wymienionymi w refundowanych programach lekowych, a wiele osób otrzymuje inne leki biologiczne lub korzysta z kuracji opłaconych z innych źródeł. A przecież praktycznie co roku wprowadzane są zupełnie nowe preparaty. Najlepszą formą rejestru byłby więc rejestr chorych cierpiących na poszczególne jednostki chorobowe (np. RZS, ZZSK itd.), pozwalający śledzić przez wiele lat przebieg choroby, powikłania, skuteczność wprowadzanych kuracji.

Podsumowanie

Ostatnia dekada to okres intensywnego rozwoju rejestrów medycznych w reumatologii. Wpłynęło na to wiele czynników, ale najbardziej istotnym było wprowadzenie nowych leków biologicznych. Badania oparte na danych z istniejących rejestrów stanowią w tej chwili kluczowe

źródło informacji na temat chorób reumatycznych i metod ich leczenia. W tym kontekście pozycja Polski na arenie międzynarodowej jest niezwykle słaba. Obecnie w naszym kraju rozwijany jest jedynie rejestr dotyczący leczenia biologicznego w MIZS (w którym zarejestrowanych jest 260 pacjentów). Dodatkowo doświadczenia naukowe płynące z istniejącej do końca 2010 r. Ewidencji Pacjentów z RZS, MIZS oraz ZZSK (pozostających w programach terapeutycznych NFZ) nie zostały w żaden sposób wykorzystane z uwagi na samą konstrukcję rejestru (utworzonego dla potrzeb kwalifikacji do leczenia) oraz kwestii formalno-prawnych. Prowadzona obecnie ewidencja komputerowa leczenia biologicznego nie spełnia naukowych kryteriów rejestru medycznego.

W związku z istniejącą sytuacją oraz brakiem perspektyw jej poprawy należy rozważyć możliwość powołania w Polsce nowego rejestru reumatologicznego. Takie działanie wydaje się koniecznością, jeżeli Polska ma zamiar partycypować w światowym rozwoju naukowym.

Obserwując rozwój zachodnich rejestrów, możliwe jest wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków. Stworzenie rejestru stanowi poważne przedsięwzięcie zarówno w ujęciu organizacyjnym, naukowym, jak i finansowym. W tym celu konieczne jest:

1. Uzyskanie poparcia dla inicjatywy ze strony Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii.
2. Powołanie struktury organizacyjnej, której zadaniem będzie opracowanie podstaw do stworzenia rejestru reumatologicznego w Polsce, a w przyszłości zarządzanie nim.
3. Zapewnienie stałego finansowania dla wspomnianej struktury, gwarantującego jej niezależność, obiektywność oraz pewność funkcjonowania.
4. Powołanie grupy ekspertów, którzy opracują założenia metodologiczne nowego rejestru (w tym również – wymaganej przez polskie prawo – analizy potrzeby jego utworzenia).
5. Nawiązanie współpracy naukowej w zakresie rejestrów reumatologicznych z głównymi ośrodkami europejskimi prowadzącymi własne bazy danych, aby zapewnić niezbędną kompatybilność wyników.
6. Uzyskanie wsparcia ze strony Ministerstwa Zdrowia – ustanowienie nowego rejestru na drodze rozporządzenia Ministra Zdrowia.
7. Uzyskanie akceptacji rejestru ze strony Głównego Inspektora Ochrony Danych Osobowych.
8. Nawiązanie współpracy z NFZ w zakresie wymiany informacji oraz możliwości współfinansowania rejestru.
9. Nawiązanie współpracy z Ministerstwem Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Narodowym Centrum Nauki oraz Narodowym Centrum Badań i Rozwoju w celu uzyskania wsparcia dla prowadzonych prac naukowych na bazie rejestru.

Niezależnie od przyjętych rozwiązań, można założyć, że przyszły rejestr będzie obejmował m.in. pacjentów poddanych terapii lekami biologicznymi. Z tego względu należy poważnie rozważyć możliwość współfinansowania rejestru przez sektor farmaceutyczny. Model ten sprawdził się w wielu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych. Warunkiem współpracy powinna być gwarancja pełnej niezależności naukowej nowego rejestru.

Tworząc nowy rejestr, należy pamiętać o istniejących ograniczeniach tej metody obserwacji. EULAR zwraca uwagę, iż – mimo utworzenia nowych rejestrów – nie udało się uzyskać wielu jednoznacznych odpowiedzi na temat bezpieczeństwa i skuteczności nowych terapii. Brak szczegółowych opisów sposobu prowadzenia badań i zastosowanej metodologii to m.in. przyczyna takiego stanu. W konsekwencji nie jest jasne, czy zaobserwowane rozbieżności wyników są efektem przypadku, czy też różnic między badaniami [28]. Aby ograniczyć to zjawisko, EULAR przygotował zalecenia dotyczące kwestii, które powinny być uwzględnione w trakcie tworzenia rejestrów biologicznych. Dodatkowo zostały przedstawione rekomendacje związane ze sposobem raportowania wyników i nawiązujące do dokumentu *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* [29]. Wspomniane rekomendacje mogą stanowić bardzo istotną pomoc przy ustanawianiu nowego polskiego rejestru reumatologicznego.

Podziękowania

Autorzy artykułu serdecznie dziękują prof. Dimitriosowi Pappasowi (dyrektorowi naukowemu CORRONA International), prof. Witoldowi Tłustochowiczowi (konsultantowi krajowemu w dziedzinie reumatologii) oraz dr. Zbigniewowi Żuberowi (ordynatorowi Oddziału w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym im. św. Ludwika w Krakowie) za pomoc w uzyskaniu niezbędnych informacji.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Drolet BC, Johnson KB. Categorizing the world of registries. *J Biomed Inform* 2008; 41: 1009-1020.
2. Solomon DJ, Henry RC, Hogan JG, et al. Evaluation and implementation of public health registries. *Public Health Rep* 1991; 106: 142-150.
3. van der Veer SN, de Keizer NF, Ravelli AC, et al. Improving quality of care. A systematic review on how medical registries provide information feedback to health care providers. *Int J Med Inform* 2010; 79: 305-323.
4. Gladman D, Menter A. Introduction/overview on clinical registries. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii101-ii102.

5. Kremer JM, Gibofsky A, Greenberg JD. The role of drug and disease registries in rheumatic disease epidemiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 123-130.
6. Gliklich RE, Dreyer NA (red). *Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide – second edition*. AHRQ Publication No. 10-EHC049, September 2010.
7. Dyrektywa 95/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady WE: http://www.giodo.gov.pl/568/id_art/603/j/pl/ [dostęp: 18.08.2012].
8. Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych, Dz.U. 2002 r. Nr 101, poz. 926, ze zm., http://www.giodo.gov.pl/593/id_art/386/j/pl/ [dostęp: 18.08.2012].
9. Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia, Dz.U. 2011 nr 113, poz. 657, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111130657> [dostęp: 18.08.2012].
10. Wytyczne w zakresie przygotowania dokumentacji niezbędnej w celu przeprowadzenia analizy potrzeb utworzenia rejestru medycznego www.csioz.gov.pl/file.php?s=YT8xNTk= [dostęp: 18.08.2012].
11. Kremers HM. Methods to analyze real-world databases and registries. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67: 193-197.
12. Zink A, Askling J, Dixon WG, et al. European biologics registers: Methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1240-1246.
13. van Vollenhoven RF, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5 Suppl 39): 195-200.
14. Neovius M, Simard JF, Askling J. ARTIS Study Group. How large are the productivity losses in contemporary patients with RA, and how soon in relation to diagnosis do they develop? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1010-1015.
15. Neovius M, Simard JF, Askling J, ARTIS Study Group. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 624-629.
16. Simard JF, Arkema EV, Sundström A, et al. Ten years with biologics: To whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 204-213.
17. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 735-739.
18. www.medicine.manchester.ac.uk/musculoskeletal/research/arc/clinicalepidemiology/outcomestudies/noar/ [dostęp: 18.08.2012].
19. Symmons DP, Silman AJ. The Norfolk Arthritis Register (NOAR). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (5 Suppl 31): 94-99.
20. Symmons DP, Silman AJ. Aspects of early arthritis. What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 214.
21. Silman A, Symmons D, Scott D, Griffiths I. British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl 2): ii28-ii29.
22. Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DP; BSR Biologics Register. The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1441-1443.
23. www.rheumatology.org.uk/bsr_biologics_register/what_is_bsrbr.aspx [dostęp: 18.08.2012].
24. Kremer J. The CORONA database. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4: iv37-41.
25. Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, et al. Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: Results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 856-864.
26. www.corronea.org/i/publications_30_3048521657.pdf [dostęp: 18.08.2012].
27. Żuber Ż, Rutkowska-Sak L, Postępski J i wsp. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego. *Reumatologia* 2011; 49: 10-15.
28. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1596-1602.
29. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297.