

Romatolojide gerçek yaşam verileri

Real-life parameters in rheumatology

© Berkan Armağan¹, Levent Kılıç¹, Fatoş Önen², Sedat Kiraz¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Gerçek yaşam verileri hasta anketleri, klinik araştırmalar ve gözlemsel kohort çalışmaları yoluyla, günlük yaşamda heterojen bir hasta popülasyonundan elde edilen verilerdir. Gerçek yaşam verileri araştırmacılar, klinisyenler, medikal endüstrisi ve devletler tarafından giderek daha fazla talep edilmektedir. Bunun en büyük nedeni ise klinik bulguları gerçek hayatta doğrulamanın yani bilimsel gerçekleri test etmenin en iyi yolu olmasıdır. Bu nedenle, gerçek yaşam verileri kayıt altına alınmalı ve analiz edilmelidir. Bu yazıda, gerçek yaşam verilerinin özelliklerini, avantajlarını ve dezavantajlarını tüm dünyadan örneklerle açıklamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kayıt kütüğü, randomize kontrollü çalışma, gerçek yaşam verisi

Abstract

Real-world data is derived from many sources associated with outcomes in a heterogeneous patient population in real-world settings, such as patient surveys, clinical trials, and observational cohort studies. Real-world data is increasingly being demanded by researchers, clinicians, the medical industries, and governments. To validate the clinical findings in real life is the best way to test scientific facts. For this reason, real-world data should be collected and analyzed well. In this article, we aimed to clarify the features, advantages, and disadvantages of real world data with examples from all over the world.

Keywords: Database, randomized control trial, real world data

Gerçek Yaşam Verisinin Anlamı Nedir?

Sağlık alanında gerçek yaşam verilerinin kullanılması son yıllarda oldukça popülerdir. Elektronik sağlık kayıtları ve kayıt kütüklerinden toplanmış genel verilerin analizi bu amaçla kullanılan yeni yöntemlerdir. Gerçek yaşam verileri tedavilerin uzun dönem maliyeti, etkinliği ve yan etkileri hakkında bilgi verir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), klinik çalışmalar için altın standart olsa da, gerçek yaşamda tedavi cevaplarının değişkenliği, ilaç kullanımındaki bireysel farklılıklar, eşlik eden komorbiditeler ve dışarıdan kullanılan diğer ilaçların etkileri randomize edilmiş sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlandırmaktadır. Aslında farmako-ekonomik bilgiler elde etmek için geliştirilen bu yöntem, RKÇ dışında da klinik veri elde ederek karar vermeyi amaçlamaktadır. Sonuç olarak, verileri kanıtlara dönüştürmemizi sağlayan analitik süreçleri uygulamaya koyarak gerçek yaşam verilerinden klinik bilgiler elde ederiz.^[1]

Tarihçesi

1990'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) genel sağlık sigortalarından bir tanesi olan Medicare verileri kullanılarak miyokard enfarktüsü geçiren binlerce hastanın değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlar ile beta blokörlerin, RKÇ'leri destekleyerek, hasta ölümlerini azalttığı gösterilmiş ve miyokard enfarktüsü sonrası standart tedavi olmasını sağlamıştır.^[2] Bu ilk çalışmalardan sonra kontrollü çalışmaların dışında elde edilen verilerin önemi ortaya çıkmaya başlamıştır.

Gerçek Yaşam Verileri Neden Kullanılmaktadır?

Gerçek yaşam verileri bir tedavinin tolere edilebilirliği, etkinliği ve genel etkisinin daha doğru bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir. Bunların dışında pazarlama sonrası ilaç güvenliği ve advers olayların takibi, sağlık sigortaları kapsamında verilen kararların doğruluğunun değerlendirilmesi, yeni ve daha büyük klinik çalışmaların düzenlenmesi için kullanılmaktadır. Gerçek yaşam verileri

İletişim / Correspondence:

Berkan Armağan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: berkanarmagan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4409-059X

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



aynı zamanda kaynakların kullanımını kolaylaştırmak, hastaların tedavi yöntemlerini nasıl kullandığını belirlemek ve ilaç endüstrisi ile kamu sektörü arasındaki işbirliğini kolaylaştırmak için doğru araçtır.^[3,4]

Gerçek Yaşam Verileri Nasıl Elde Edilir?

Sağlıkla ilgili büyük miktarda veri toplamak ve depolamak için bilgisayarların, mobil cihazların, takılabilir cihazların ve diğer biyosensörlerin kullanımı hızla artmaktadır. Bunun dışında, fatura bilgileri, ürün ve hastalık kayıtları, evde kullanılan ürün ve aletler gibi hasta tarafından oluşturulan kayıtlar bu amaçla kullanılabilir. Bu nedenle günümüzde gerçek yaşam verilerinin toplanması için gereken kaynakların büyük kısmı ilaç sanayisi tarafından sağlanmaktadır, bu konuda devlet desteği tüm dünyada sınırlı kalmaktadır.

Sağlık alanındaki karar vericiler, kararlarını etkileyen verilerin gerçek hayattaki sonuçlarını merak ederler. Bu nedenle ilaç endüstrisi, yalnızca güvenlik, uygun kullanım ve etkinlikle ilgili değil, ayrıca ilaçlarının klinik ve ekonomik sonuçlarıyla ilgili kanıtları sağlamaya zorlanmaktadır. Kayıt kütükleri ve bilgi bankalarından elde edilen bu sonuçlarının sofistike analitik yöntemler kullanılarak değerlendirilmesi ile bilgiler anlamlı bir şekilde kullanılabilir. Yani gerçek yaşam verileri anekdotsal değildir, verilerin analiz öncesinde doğrulanması, standartlaştırılması ve düzenlenmesi gerekir.^[4,5]

Gerçek Yaşam Verileri Ne Gibi Avantajlar Sağlamaktadır?

Gerçek yaşam verileri, kontrol olarak plasebo kullanımının ötesinde optimal tedavi seçeneklerini bildirmek için eski veya daha yeni ilaç gibi alternatif araştırmaları veya klinik stratejileri karşılaştırmamıza olanak sağlar. İleri yaş, eşlik eden hastalıklar ve diğer kullanılan ilaçlar gibi etkenlerden dolayı birçok hasta RKÇ'ler için uygun olmayabilir ve bu nedenle bu hastalara ait bilgiler RKÇ'lerde bulunmayabilir. Fakat gerçek yaşam verileri, bu kısıtlamaların dışında farklı hasta popülasyonlarını da içerdiği için bize daha kapsamlı bilgiler sağlar. RKÇ'lere göre klinik fayda ve zarar konusunda daha uzun dönemlere ait bilgiler edinmemize olanak sağlar. Gerçek yaşam verilerinde tedavi yöntemleri ve kullanımlarıyla ilgili geri dönüşler, hem klinisyenler hem de ilaç sanayisi için oldukça önemlidir. Bu çalışmalar, RKÇ'lere göre çok daha az bir maliyet ile ve daha kısa sürede yapılabilir.^[3,6]

Tartışmalı Olan Konular

Doğru sonuca ulaşabilmek için daha büyük sayılarda veri toplanması, analizler için daha fazla zaman ve uzman bir

ekip gerektirmesi RKÇ'lere göre dezavantajlarıdır. Verilerin gizliliğinin korunması, hasta mahremiyeti konusunda eksiklikler ve veri kaybı da RKÇ'lere göre daha fazla olabilmektedir. Sonuçların yanlış yorumlanması ve yüksek düzeyde yanlışlık ihtimali nedeniyle araştırma öncesinde mutlaka standart bir araştırma protokolü gereklidir.^[1,3]

Bilimsel Gücü ve Önemi

RKÇ'ler her ne kadar klinik çalışmaların altın standardı olmaya devam etse de, gerçek yaşam verileri daha fazla sayıda ve daha farklı özelliklere sahip hastalardan elde edildiği için uygulanan tedavilerin verimliliği ve maliyeti konusunda daha doğru bilgi sağlayabilir. RKÇ'ler daha az sayıda ve belirli bir grup hasta üstünde yapıldığı için genelleme yapılamazken, gerçek yaşam verileri genel topluma ait bilgiler sunar. Ayrıca daha nadir görülebilecek yan etkileri bu değerlendirme ile tespit edebilir.^[6]

Dünyadan Örnekler

Romatoloji alanında da tüm dünyada ilaç etkinliği, güvenliliği, ilaçta kalım oranları, maliyet hesabı, mortalite ve nadir veya spesifik yan etkilerin değerlendirilmesi başta olmak üzere birçok amaçla gerçek yaşam verileri kullanılarak araştırmalar yapılmaktadır (Tablo 1).^[7] İngiltere, Fransa, Almanya, İsveç, Danimarka, İtalya, ABD ve Güney Amerika'da enflamatuvar artrit kayıt kütükleri kullanılmaktadır.^[8-15] Romatoloji alanında 1990'dan günümüze kadar olan kayıt kütüğü tabanlı yayınların değerlendirildiği bir çalışmada, 5 yıl aralıklı zaman dilimleri olarak yapılan çalışmalar sınıflandırılarak değerlendirildiğinde, 2015 yılından itibaren çalışmaların sayısında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalar hastalık tiplerine göre sınıflandırıldığında, son yıllara kadar en çok çalışma yapılan hastalık gruplarının sırasıyla romatoid artrit (RA), osteoartrit ve sistemik lupus eritematozus olduğu görülmüştür.^[16]

Tablo 1. Gerçek yaşam verileri ve randomize kontrollü çalışmaların karşılaştırılması

	Gerçek Yaşam Verileri	Randomize Kontrollü Çalışmalar
Çalışma tipi	Gözlemsel	Deneysel
Kapsam	Olağan şartlar	İdeal şartlar
Primer amaç	Geçerlilik ve verimlilik	Etkinlik ve güvenlik
Hasta popülasyonu	Heterojen, geniş	Homojen, kısıtlı
İzlem	Günlük pratik içinde	Planlı ziyaretler dahilinde
Katılan hekim	Birçok katılımcı	Araştırmacı
Randomizasyon/Körlük	Hayır	Evet
Tedavi	Daha esnek protokol	Sabit bir protokol
Karşılaştırma	Aktif karşılaştırma/olağan olgular	Plasebo

Dünyadaki Spondiloartrit Veri Tabanları

Günümüzdeki spondiloartrit (SpA) kayıt sistemleri genel olarak iki tiptedir: İlk gruptakiler daha çok SpA temelinde oluşturulmuş kayıt sistemleridir; kesitsel veya uzunlamasına çalışmalar şeklinde, büyük hasta gruplarında hedeflenen sonlanma ölçütlerini araştırmayı amaçlar. Bu ölçütler arasında genellikle hastalığın ilerleme hızı, hastalık seyrini etkileyen faktörler, tedavi etkinlikleri ve mortalite gibi konular yer alır. İkinci gruptakiler ise daha çok tedavi temelinde kurulmuş kayıt sistemleridir, genellikle SpA dışında diğer enflamatuvar romatizmal hastalıkları da içermektedirler. Bu kayıt sistemlerinde çeşitli ilaçların zaman içerisindeki etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmektedir. Daha çok ilaç şirketleri veya ulusal hükümetler tarafından desteklenirler. İlaçların pazarlama sonrası durumlarını gözlemleme konusunda oldukça değerli veriler sağlarlar.

Spondiloartrit Temelli Veri Tabanı Örnekleri

REGISPONSER (Registro español de espondiloartritis de la sociedad española de reumatología)

Nisan 2004'de İspanyol Romatoloji Derneği Spondiloartrit Çalışma Grubu tarafından, çok sayıdaki SpA hastasının hastalık başlangıç özelliklerinin değerlendirilmesi ve hastalığın izlenmesi amacıyla kurulmuş ve ülkedeki tüm romatoloji ünitelerinin katılımının sağlanmaya çalışıldığı bir veri tabanıdır.^[17]

RESPONDIA (The Ibero-American Registry of Spondyloarthritis)

2005'ten beri, 10 Latin Amerika ülkesinden 100 üniversite merkezinin yürüttüğü kayıt çalışmasıdır. İspanyol Romatoloji Derneği'nin desteğiyle REGISPONSER protokolü temel alınmıştır.^[18] Kayıt sisteminin amacı; hastaların demografik, klinik ve yaşam kalitesi verilerinin değerlendirilmesidir. Ülkeler arasındaki verilerin karşılaştırılması, SpA klinikleri arasında ülkeden ülkeye önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu durumun merkezlerdeki farklı hasta sevki paternleri ve ilgi odakları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

GESPIC (German Spondyloarthritis Inception Cohort)

Halen devam eden bu prospektif, uzunlamasına çalışmada, hastalık başlangıç süresi kısa olan SpA hastalarındaki (inception cohort)^[19] klinik, fonksiyonel ve yapısal sonuçlanma ölçekleri değerlendirilmektedir. 2000

yılında "German Competence Network Rheumatology" programının bir parçası olarak kurulmuştur. Veriler dört üniversite hastanesi, beş kamu hastanesi ve dört özel muayenehaneden toplanmaktadır. The German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) esas olarak aksiyal SpA (axSpA) üzerinde odaklıdır; hem ankilozan spondilit (AS) hem de non-radyografik aksSpA (nr-axSpA) hastalarını içerir.

GESPIC'teki hastaların sisteme dahil olabilmesi için kendisini tedavi eden romatoloji hekimi tarafından klinik olarak axSpA tanısı almış olması gerekir. AxSpA'lı hastalar daha sonra, bölgedeki romatolog tarafından, radyografik bulgularına göre ve eşlik eden psoriasis veya enflamatuvar barsak hastalığı göz önüne alınmaksızın AS veya nr-axSpA olarak sınıflandırılmıştır. AS sınıflandırması için modifiye New York (MNY) kriterleri^[20] kullanılmış ancak semptom başlangıcı 10 yıldan daha az olan hastalar kohorta kabul edilmiştir. Nr-axSpA sınıflandırması için de Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri^[21] minör modifikasyonlar yapılarak kullanılmış ve en fazla 5 yıl veya 5 yıldan daha az semptom süresi olanlar kayıt sistemine alınmıştır. Başlangıçta ve 2 yıl sonra omurga ve sakroiliak eklem grafileri elde edilmiştir.

SPARCC (The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Registry for Spondyloarthritis)

Bu veri tabanı, SpA ile ilgilenen Kanadalı araştırmacıların kurduğu ve Artrit Derneği tarafından desteklenen bir projedir. Ana amaçları, SpA'daki genetik yatkınlık, klinik ve görüntüleme sonuçlanma ölçekleri, yapısal hasar ilerlemesi, tedaviye yanıt, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kısıtlılık konularında araştırma yapmaktır.^[22]

SAA (The Spondylitis Association of America)/SPARTAN (Spondyloarthritis Research and Treatment Network)/PULSAR (Program to Understand the Longterm Outcomes in Spondyloarthritis Registry)

Daha önce kurulmuş olan 3 Kuzey Amerika uzunlamasına kohortunun bir araya gelmesiyle oluşturulan bir kayıt sistemidir. Bu kohortlar; the Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis (PSOAS), Toronto Üniversitesi Sağlık Ağ Spondilit Programı ve the Program to Understand the Longterm Outcomes in Spondyloarthritis (PULSAR) veri tabanlarıdır.

PSOAS^[23], Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından desteklenen ve Birleşik Devletlerdeki 4 akademik medikal merkez tarafından 2002'den beri yürütülen uzunlamasına

bir kohorttur. Günümüzde hastaların büyük kısmı izlenmeye devam edilmektedir; standardize klinik, psikolojik ve sosyodemografik izlem ölçekleri her çalışma vizitinde uygulanmakta, genetik, serolojik ve radyografik veriler toplanarak kaydedilmektedir.

Toronto Üniversitesi Sağlık Ağı Spondilit Programı kohortu aynı zamanda SPARCC Kayıt Sisteminde de yer almaktadır. 2001'den itibaren prognostik, klinik ve translasyonel araştırmaların yapıldığı uzunlamasına gözlemsel bir kohorttur.^[24]

PULSAR, ABD gazilerindeki SpA'ların klinik ve patofizyolojik yönlerini değerlendirmek amacıyla 2007'de oluşturulmuştur.^[25]

OASIS (Outcome Assessments in Ankylosing Spondylitis International Study)

Hollandalı, Fransız ve Belçikalı toplam 277 AS hastasından oluşan ve uzunlamasına gözlemsel verileri içeren tarihi bir kohorttur.^[26] 1996'da kurulmuş ve bir sonraki dekada kadar hastalar izlenmiştir. Hastaların %85,3'ü HLA-B27 pozitifdir. Tüm hastalar TNFi-naiftir; çoğu primer olarak tek başına non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile tedavi edilmiştir. OASIS kohortu, AS hastalarında TNF inhibitörü çalışmalarındaki radyografik ilerlemeyi karşılaştırmak amacıyla kullanılmıştır.

DESIR (Devenir dEs spondyloarthropathies récentes)

Fransız Romatoloji Derneği tarafından kurulan bu büyük çaplı, uzunlamasına, çok merkezli Fransız SpA kohortunda, 25 merkezden yaşları 18-50 arasında olan ve erken dönem enflamatuvar bel ağrısı (İBA) olan hastaların verileri toplanarak, erken İBA ve SpA'da tanı, prognoz, epidemiyoloji ve mediko-ekonomik faktörlerle ilişkili çalışmalar yapılmaktadır.^[27]

Üç aydan daha uzun ve 3 yıldan daha kısa bir süredir İBA olan hastalar kütüğe kaydedilir ve ilk 2 yılda her 6 ayda bir, daha sonra en azından 5 yıllık süre içinde yılda bir kez izlenirler. Demografik özellikler, hastalık aktivitesi, ciddiyeti, komorbiditeler, sosyoekonomik faktörler, tedaviler ve lokal araştırmacılar tarafından yapılan omurga ve sakroiliak grafi ve manyetik rezonans değerlendirmeleri sisteme kaydedilir.

Toplam 25 merkezdeki 708 hastanın (ortalama yaş: 34±9 yıl, kadın %54, HLA-B27 pozitif: %57) sisteme dahil edilme periyodu 26 aydır (Aralık 2007- Nisan 2010).

SPACE (Spondyloarthritis Caught Early) Kohortu

2009'dan itibaren Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi Romatoloji Polikliniği'ne 45 yaşından önce başlamış, en azından 3 ay süren ama 2 yılı geçmeyen kronik (hemen her gün) bel ağrısı ile başvuran hastalar, gözlemsel bir insepshon kohortu olan SPACE kohortuna dahil edilmiştir.^[28] Hastalara başlangıçta sakroiliak grafi ve MR çekilmiştir. Hastalar İBA (ASAS uzman kriterleri) ve en azından 3 SpA özelliği taşıyorsa veya İBA ile birlikte bir veya iki SpA özelliği taşıyıp aynı zamanda HLA-B27 pozitifse axSpA olarak tanı almışlardır. İBA'ya ek olarak diğer SpA özellikleri olmayan hastalar sadece hem HLA-B27'leri pozitifse ve hem de MR'da aktif sakroilitleri varsa axSpA tanısı alabilmişlerdir.

ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) Kohortu

Bu kohort, yeni axSpA sınıflandırma kriterlerinin validasyonu için oluşturulmuştur. En az 3 aydır süren kronik bel ağrılı ve ağrısı 45 yaşından önce başlamış olan ve SpA şüphesi olan ama kesin tanısı olmayan hastalar çalışmaya alınmış, SpA alanında uzman romatologlar tarafından belirli bir protokole göre değerlendirilmiştir.^[29] Değerlendirmeler içerisinde geçmişteki veya çalışma anındaki SpA özellikleri, C-reaktif protein ve HLA-B27 tiplendirmesi yer almıştır. Pelvis direkt grafileri tüm hastalarda çekilmiştir. Lokal romatolog ve radyolog standart radyografilerde sakroilit varlığını ve pelvik MR'lerde aktif enflamasyonla ilgili tipik bulguların olup olmadığını değerlendirmişlerdir.

OSKAR (The Observation Study of Korean Spondyloarthropathy Registry) Kohortu

Kore'de devam eden, uzunlamasına gözlemsel SpA çalışmasıdır; SpA'da klinik, fonksiyonel ve yapısal sonuç ölçütlerini araştırır.^[30] Kore Sağlık, Refah ve Aile İşleri Bakanlığı tarafından desteklenmektedir. Bu kohortta MNY kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar yer almaktadır.

Corrona PsA/SpA Kayıt Sistemi

Corrona psöriyatik artrit (PsA)/SpA Kayıt Sistemi, 2013'de kurulan çok merkezli ve hastalık temelli bir veri tabanıdır. Hastalar geriye dönük olarak izlenmektedir. PsA ve SpA kayıt sistemi, RA kayıt sistemi modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Amaçları hastalıkların doğal seyirlerinin ve diğer epidemiyolojik özelliklerinin, komorbiditelerin, reçeteleme farklılıklarının ve karşılaştırmalı etkinliklerinin ve özellikle uzun dönem güvenilirlik verilerinin değerlendirilmesidir. Tedavi ile ilişkili majör kardiyak

olaylar, maligniteler ve enfeksiyonlar, ana ilgi odakları arasında yer almaktadır.^[31]

Tedavi Temelli Veri Tabanı Örnekleri

DANBIO

Bu kayıt kütüğü, Danimarka'da günlük romatoloji pratiği verilerini kaydetmek amacıyla tasarlanmış, ulusal kalite kayıt sistemi olarak onaylanmıştır. Aynı zamanda, güçlü bir araştırma veri tabanı özelliği kazanarak literatüre önemli katkılarda bulunmuştur. Kayıt kütüğünde RA, PsA ve AS'li hastalar longitudinal olarak izlenmektedirler. Veriler elektronik ortamda kaydedilir. IT platformu açık kaynaklı bir yazılım üzerine kurulmuştur. Tek bir kişisel kimlik kodu yoluyla araştırma amacıyla diğer kayıt sistemleri ile bağlantı kurulması mümkündür. DANBIO araştırmaları daha çok biyolojik tedavi etkinliği ve ilaçta kalım üzerinde odaklanmıştır.^[32]

NOR-DMARD

Norveç'teki beş merkezde, enflamatuvar artritlerdeki hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) kullanımı ve sonuçlarını izlemek amacıyla Aralık 2000'de oluşturulmuş bir kayıt kütüğüdür. Veri tabanında RA, PsA, AS, juvenil artrit ve diğer enflamatuvar artritli hastalar longitudinal olarak izlenir. Zaman içerisinde, biyolojik DMARD kullanan hasta oranlarının tüm hasta gruplarında giderek arttığı gözlenmiştir.^[33]

BIOBADASER

Biyolojik tedavi kullanan romatizmal hastalıklı olgularda, özellikle tedavinin istenmeyen etkilerini değerlendirmek amacıyla kurulmuş bir İspanyol veri tabanıdır. Aynı zamanda ilaçta kalım hızlarını değerlendirmeyi hedefler. Kayıt sisteminin ilk verileri, en sık gözlenen yan etkilerin enfeksiyonlar olduğunu göstermiştir. Daha sonra sırasıyla infüzyon reaksiyonları, deri lezyonları ve kardiyovasküler olaylar tanımlanmıştır. İlk gözlemlerde malignite ve kalp yetersizliğinde artış görülmüştür.^[34]

Çok yeni olarak, BIOBADASER faz 3 veri tabanının ilk sonuçları yayımlanmıştır. BIOBADASER faz 3 veri tabanının ana hedefi, yine ilaçların istenmeyen etkilerini değerlendirmektir. Aralık 2015'te veriler toplanmaya başlanmıştır; bu kez orijinal biyolojiklerin yanında biyobenzerler ve hedefe yönelik sentetik küçük moleküller de vardır. Ayrıca sekonder amaç olarak ilaç etkinlik parametreleri de kayıt sistemine eklenmiştir.^[35]

Antirheumatic Therapies in Sweden

1999'da etanersept ve infliksimab Birleşik Devletlerde onay aldıktan sonra, İsveçli romatologlar da bu ilaçları kullanmak üzere İsveç Medikal Ürün Teşkilatı'ndan (MPA) özel lisans istemiştir. MPA bunun için ruhsat verirken ilaçların kullanımını sırasındaki ayrıntılı ve sistematik bir izlem yapılmasını önermiştir. 1999 sonlarında biyolojikler İsveç'te de onay almış ancak MPA'nın verilerin aynı şekilde toplanmasını istemesi üzerine kayıt sistemi devam etmiş ve Antirheumatic Therapies in Sweden olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu kayıt sisteminde RA dışında, SpA'nın da yer aldığı diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklar kaydedilmeye başlanmıştır.^[36]

ATTRA

Çek Cumhuriyeti'nde, biyolojik tedavi kullanan romatizmal hastalıklı tüm hastaların geriye dönük olarak kaydedildiği ulusal bir veri tabanıdır. Diğer çoğu veri tabanlarında olduğu gibi, tedavi etkinliği, güvenliği ve tedavi alan hastaların yaşam kalitesi ile ilgili verilerini toplamak ve değerlendirmek üzerine odaklanmıştır.^[37]

Türkiye'de Durum

Ülkemizde romatoloji alanında gerçek yaşam verilerinin kullanıma girmesi ise 2000'li yıllardan sonra gerçekleşmiş ve giderek hızlanmıştır.

HÜRBİO

Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Kayıt kütüğü (HÜRBİO) 2005 yılında kurulmuş ve tek merkezde biyolojik tedavi alan romatolojik hastalar kaydedilmeye başlanmıştır. Halen devam eden kayıt sisteminde 5084 hasta kayıtlıdır. Bu hastaların %53'si SpA, %38'i RA ve %9'u PsA'dır. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, serolojik testleri ve hastalık aktivasyonu ile kullandıkları biyolojik tedavilerin kaydedildiği bu kayıt kütüğünde tek merkez olmanın avantajı olarak daha az kayıp veri içermesine rağmen tüm ülke için genelleme yapılamaması bir dezavantajdır. HÜRBİO veri tabanında RA, SpA ve PsA hastalarında biyolojik DMARD devam oranları ve ilişkili faktörler, tüberküloz taraması, hepatit B taraması, interstisyel akciğer hastalığı, mortalite, kanser gibi konularda çalışmalar yapıldı.^[38,39]

TÜRKBİO

2011 yılında ulusal çapta, koordinatör merkezin Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı olduğu, çok merkezli ilk biyolojik veri tabanı, TÜRKBİO kurulmuştur. Kayıt sistemi, başlangıçta DANBIO'nun Türkçe sürümü

olarak geliştirilmiş, gereksinimlere göre bazı değişikliklere gidilmiştir.^[40]

TÜRKBİO veri tabanına biyolojik tedavi başlanan 18 yaş ve üzerindeki erişkin RA, AS, nr-axSpA ve PsA hastaları kaydedilmektedir. Hastaların başlangıç ve izlemedeki demografik ve klinik özellikleri, hastalık aktivite ve fonksiyon göstergeleri, eşlik eden hastalıklar, halen ve önceden kullandıkları tedaviler (NSAİİ, glukokortikoid, konvansiyonel sentetik DMARD, küçük moleküllu hedefe yönelik DMARD ve biyolojikler), tedaviler sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkiler sisteme kaydedilir; verilerin değerlendirilmesi sonucunda ilaçların etkinliği, ilaçta kalım hızları ve güvenliliği, tedaviyi kesme nedenleri konusunda yorumlar yapılabilir. Veriler ortalama 3 ayda bir yapılan vizitler sırasında, açık kaynaklı bir yazılım yoluyla elektronik olarak kaydedilir. Başlangıçta ve daha sonra her 2 yılda bir, RA ve PsA hastalarında standart her 2 el-el bileği ve ayak-ayak bileği grafileri ve axSpA hastalarında pelvis, lumbosakral, torakal, servikal ve topuk grafileri çekilir. Nr-axSpA tanısı için sakroiliak eklem MR incelemesi yapılır. Tüm RA hastalarında romatoid faktör ve anti-CCP antikolar; SpA ve PsA hastalarında da HLA-B27 rutin olarak çalışılır. Tedavilerin istenmeyen etkileri, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (<https://apps.meddra.org/selfservice/>) kullanılarak kaydedilmektedir. Ağustos 2019 itibariyle kayıt sisteminde, 15 farklı merkezden kaydedilmiş toplam 9232 hasta bulunmaktadır. Bunların 2901'i (%31) RA, 4028'i (%44) AS, 690'ı (%7,5) nr-axSpA ve 648'i (%7) PsA'dır.

TÜRKBİO, ülkemizde romatizmal hastalıklarda kullanılan biyolojik tedavilerle ilgili gerçek yaşam verilerini elde etme yönünde önemli olanaklar sunmuştur. Yıllar içerisinde sadece tedavi edilen hasta sayılarının değil aynı zamanda tedavi çeşitliliğinin de giderek arttığı görülmüştür. Kayıt sisteminde farklı hastalık gruplarının yer alması, farklı hastalık gruplarındaki tedavi etkinliklerinin karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Elektronik kayıtlar, tedavi kullanan hastaların daha yakından izlenmesine olanak vermektedir. Bu durumun tedavi başarısını artırabileceği öngörülebilir.

2017 sonlarında TURKBİO, yeni kurulan ve Avrupa'dan 15 ülkenin kayıt sistemlerinin yer aldığı "EuroSpA Research Collaboration Network in Spondyloarthritis" veri tabanına katılmıştır. Kısa süre içinde, veri tabanlarından toplanan çok sayıdaki verinin havuzlanıp değerlendirilmesiyle elde edilen çeşitli araştırmaların sonuçları uluslararası toplantılarda sunulmuş ve yayınlanmaya başlamıştır.^[41] Ortak çalışmalar, hem çok büyük çapta veri elde edilmesiyle sonuçların güvenilirliğini artırmakta hem de coğrafi ve sosyoekonomik

faktörlerin tedaviler üzerindeki etkisini araştırmak ve karşılaştırmak açısından önemli olanaklar sunmaktadır.

Trials-network

2012 yılında Trials-network elektronik veri tabanı ile romatoloji alanında enflamatuvar artritler dışında bağ doku hastalıkları ve vaskülitlerin de çok merkezli olarak verileri toplanmaya başlanmıştır. Valide bir sistemdir ve eş zamanlı farklı projelerin yürütülmesini sağlar.

Treasure

2017 yılında Türkiye'nin farklı bölgelerinden 17 merkezin katıldığı RA ve SpA hastalarını içeren, internet-tabanlı, geriye dönük, gözlemsel bir kohort olan Treasure veri tabanı oluşturulmuştur. Aralık 2017 tarihinden itibaren merkezler veri tabanına geriye dönük hasta girişine başlamışlar, öncesi dönem ise geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Ağustos 2019 itibariyle biyolojik DMARD kullanan 8573 hastanın veri tabanına girişi yapılmıştır. Bu hastaların yaklaşık %35'i RA, %59,5'i SpA ve %5,5'i PsA hastalarıdır. Treasure veri tabanına hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, serolojik testleri, hastalık aktivasyonu değerlendirilmesi için gerekli olarak ölçeklere ait bilgiler, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve kullandığı ilaçlara ait bilgiler kaydedilmektedir.^[42]

Gelecekte Yapılması Planlananlar

Veri toplanmasındaki kalitenin artırılması, araştırma merkezlerinin birbirleriyle olan iş birliklerinin ilerlemesi ve ayrıca daha sofistike analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ile verilerin daha kolay ve daha doğru değerlendirilmesi önümüzdeki yıllarda gerçek yaşam verilerinin sağlık alanında daha fazla bir rol almasına neden olacaktır. Her ne kadar, gerçek yaşam verileri günümüzde hala RKÇ'lerin yerini tutamasalar da, iki yöntemin birlikte kullanılması klinik gerçekliği daha doğru yansıtır, kanıt dayalı tıpta daha güçlü bir kaynak oluşturur.^[4] Gelecekte hastalık yönetimi için kullanılacak kılavuzlar için de klinik araştırmalardan elde edilenlere ek olarak gerçek yaşam verilerinden elde edilen bilgilerin de kullanılması uygun olabilir.^[16]

Kaynaklar

1. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007;10:326-35.
2. Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;279:1351-7.

3. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
4. Webster J, Smith BD. The Case for Real-world Evidence in the Future of Clinical Research on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Ther* 2019;41:336-49.
5. Berger M, Daniel G, Frank K, et al. Duke-Margolis Center for Health Policy. A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence, 2018.
6. Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci* 2018;33:213.
7. Curtis JR, Foster PJ, Saag KG. Tools and Methods for Real-World Evidence Generation: Pragmatic Trials, Electronic Consent, and Data Linkages. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:275-89.
8. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
9. Lapadula G, Ferraccioli G, Ferri C, Punzi L, Trotta F, Gisea. GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo* 2011;63:155-64.
10. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50:222-9.
11. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-20.
12. de la Vega M, da Silveira de Carvalho HM, Ventura Rios L, Goycochea Robles MV, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int* 2013;33:827-35.
13. Ibfelt EH, Jensen DV, Hetland ML. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clin Epidemiol* 2016;8:737-42.
14. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:497-503.
15. Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther* 2017;4:489-502.
16. Misra DP, Agarwal V. Real-world evidence in rheumatic diseases: relevance and lessons learnt. *Rheumatol Int* 2019;39:403-16.
17. Almodovar R, Font P, Zarco-Montejo P, et al. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:822-7.
18. Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Goncalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol* 2010;50:581-9.
19. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
20. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism* 1984;27:361-8.
21. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism* 1991;34:1218-27.
22. Gladman DD, Rahman P, Cook RJ, et al. The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada registry for spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38:1343-8.
23. Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, Davis JC Jr, Reveille JD, Weisman MH. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: differences in early and late disease. *Arthritis care & research* 2013;65:257-65.
24. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *The Journal of rheumatology* 2011;38:2442-4.
25. Quinzanos I, Luong PT, Bobba S, et al. Validation of disease activity and functional status questionnaires in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:146-52.
26. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.
27. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011;78:598-603.
28. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:1646-53.
29. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:777-83.
30. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine* 2010;77:235-40.
31. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, et al. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res* 2018;70:1661-70.
32. Hetland ML. DANBIO--powerful research database and electronic patient record. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50:69-77.
33. Kvien TK, Heiberg, Lie E, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):188-94.
34. Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R. [Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of January 14, 2005]. *Reumatol Clin* 2005;1:95-111.
35. Sanchez-Piedra C, Hernandez Miguel MV, Manero J, et al. Objectives and methodology of BIOBADASER phase iii. *Reumatologia clinica* 2019;15:229-36.

36. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:204-13.
37. Mann HF, Zavada J, Senolt L, et al. Real world use of secukinumab for treatment of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: nationwide results from the ATTRA registry. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:342-3.
38. Armagan B, Sari A, Erden A, et al. Starting of biological disease modifying antirheumatic drugs may be postponed in rheumatoid arthritis patients with multimorbidity: Single center real life results. *Medicine* 2018;97:9930.
39. Kalyoncu U, Kiraz S, Bilgen SA, et al. Change in PsAID-12 scores in patients continuing or discontinuing anti-TNF treatments in psoriatic arthritis: results from the HUR-BIO biologic registry. *Clin Rheumatol* 2019;38:1187-92.
40. Güllüoğlu H, Çetin P, Sarı İ, Birlik M, Önen F, Akkoç N. TÜRKİBİO veritabanında kayıtlı biyolojik ilaç tedavisi kullanan ankilozan spondilit hastalarının değerlendirilmesi (The analysis of ankylosing spondylitis patients receiving biological therapies: data from TURKBIO registry). *RAED* 2014;6:13-8.
41. Ornbjerg LM, Brahe CH, Askling J, et al. Treatment response and drug retention rates in 24 195 biologic-naive patients with axial spondyloarthritis initiating TNFi treatment: routine care data from 12 registries in the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1536-44.
42. Kalyoncu U, Tascilar EK, Ertenli AI, et al. Methodology of a new inflammatory arthritis registry: TReasure. *Turk J Med Sci* 2018;48:856-61.