**UURINGU EETILISE HINDAMISE TAOTLUS EESTI BIOEETIKA JA INIMUURINGUTE NÕUKOGULE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1. Uuringu nimetus (ingliskeelsete taotluse puhul tuleb uuringu nimetus ära tuua ka eesti keeles)** | | |
| Von Willebrandi tõve diagnostika, levimus ja käsitlus Eestis | | |
| **2. Uuringu põhieesmärk kuni 450 tähemärki (0,25 lk) (ingliskeelsete taotluse puhul tuleb uuringu põhieesmärk ära tuua ka eesti keeles)** | | |
| Uuringu eesmärk on kirjeldada Eestis VWD levimust, diagnostikat, patsientide kliinilist ja laboratoorset fenotüüpi, neid mõjutavaid tegureid, haigete genotüüpi ning verejooksude sagedust ja käsitlust. | | |
| **3. Uuringu läbiviimise aeg (algus ja lõpp kuu ja aasta täpsusega)** | | |
| Andmebaasipõhiselt analüüsitakse andmeid alates 01.01.2010 kuni 31.12.2024. Prospektiivselt toimub uuring kuni kuupäevani 31.12.2030. | | |
| **4. Vastutava(d) uurija(d) ning tema (nende) kontaktandmed** | | |
| Eesnimi: Laura Johanna  Perekonnanimi: Mettis  Ametikoht: hematoloogia eriala arst-resident, doktorant  Organisatsioon: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Helsingi Ülikool  Telefon: +372 59018626  e-post: laurajohanna.mettis@regionaalhaigla.ee | | |
| **5. Uuringu läbiviijad** | | |
| 1. Eesnimi: Marika   Perekonnanimi: Pikta  Ametikoht: laboriarst-vanemarst  Organisatsioon: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla   1. Eesnimi: Kadri   Perekonnanimi: Saks  Ametikoht: laste hematoloog-onkoloog, osakonnajuhataja  Organisatsioon: SA Tallinna Lastehaigla   1. Eesnimi: Kristi   Perekonnanimi: Lepik  Ametikoht: laste hematoloog-onkoloog  Organisatsioon: SA Tallinna Lastehaigla   1. Eesnimi: Mirja   Perekonnanimi: Varik  Ametikoht: hematoloog-vanemarst  Organisatsioon: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla   1. Eesnimi: Keidi   Perekonnanimi: Suursaar  Ametikoht: hematoloog  Organisatsioon: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla   1. Eesnimi: Kreete   Perekonnanimi: Rahuoja  Ametikoht: hematoloog  Organisatsioon: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla   1. Eesnimi: Helena   Perekonnanimi: Kasemets  Ametikoht: hematoloogia eriala arst-resident  Organisatsioon: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla   1. Eesnimi: Marju   Perekonnanimi: Hein  Ametikoht: hematoloog-vanemarst  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum   1. Eesnimi: Ann   Perekonnanimi: Bell  Ametikoht: hematoloog  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum   1. Eesnimi: Tiina   Perekonnanimi: Kahre  Ametikoht: Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini Kliiniku Laboratoorse geneetika osakonna juht, vanemarst-õppejõud  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum   1. Eesnimi: Hanno   Perekonnanimi: Roomere  Ametikoht: Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini Kliiniku Molekulaardiagnostika labori vanemlaborispetsialist  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum   1. Eesnimi: Maria   Perekonnanimi: Keernik  Ametikoht: Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini Kliiniku Tsütogeneetika labori laboriarst  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum   1. Eesnimi: Pille   Perekonnanimi: Tammur  Ametikoht: Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini Kliiniku Tsütogeneetika labori vanemlaborispetsialist  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum   1. Eesnimi: Triin   Perekonnanimi: Pohlak  Ametikoht: laste hematoloog-onkoloog  Organisatsioon: SA Tartu Ülikooli Kliinikum | | |
| **6. Uuringu finantseerimine** | | |
| Finantseerimise allikad | Uuringul eraldi finantseeringut ei ole. Uuringu raames töötasusid ei maksta. Juhtivuurijal on doktorantuuri raames õigus taotleda stipendiumi teadustööga seotud kulude katmiseks. | |
| Uuringu üldmaksumus (summa) | Uuringul ei ole üldmaksumust, kuivõrd uuritavad tegevused (sh vereanalüüsid, veritsuste ravi) on osa rutiinselt teostatavatest diagnostika ja ravi protseduuridest. | |
| Uuritavale kompensatsiooni maksmine (jah, ei, põhjendus ja summa) | Uuritavatele kompensatsiooni ei maksta. | |
| Uuritavate kindlustus (jah, ei, kindlustaja ja poliis) | Ei kohaldu. | |
| **7. Teave sama uuringu projekti varasema või samaaegse hindamise kohta (sh teistes riikides)** | | |
| Sellekohane teave puudub. | | |
| **8. Lühiülevaade siiani samal teemal tehtud uuringutest (kuni 900 tähemärki, 0,5 lk)** | | |
| VWD genotüübi ja fenotüübi seoseid prantsuse kohordis käsitleb 2016. aastal publitseeritud uuring (Veyradier jt. 2016). Genotüübi ja fenotüübi vahelist seost VWD tüüp 2M haigetel on kirjeldanud 2022. aastal Maas jt. 2022. aastal avaldasid Atiq jt. 390 VWD patsiendi kohta tulemused genotüübi seostest patogeneesimehhanismide ja fenotüübiga, võttes arvesse laboratoorseid näitajaid ja patsientide veritsusskoore.  Varasemalt püstitatud VWD diagnoose analüüsisid oma kohordis soomlased (Nummi jt. 2018), kes leidsid, et 83 patsiendist 52 vastas tänapäevastele VWD diagnoosikriteeritumitele.  Invasiivsete protseduuride korral hemostaasi saavutamist VWD haigetel on analüüsinud uuringud Khair jt. 2015 ja Dunkley jt. 2010.  VWD käsitlust kardiovaskulaarsete riskiteguritega antikoagulant- ja/või antiagregantravi saavatel haigetel on kirjeldanud uuringud Alesci jt. 2010, Alesci jt. 2012 ja Piel-Julian jt. 2020. | | |
| **9. Planeeritava uuringu põhjendus ning uurimisküsimused ja/või hüpoteesid (kuni 1800 tähemärki, 1 lk)** | | |
| Rahvusvahelise ASH 2021 ravijuhise (Connell jt. 2021, James jt. 2021) alusel on VWD tänapäevase käsitluse aluseks täpne diagnostika ning individuaalse raviplaani koostamine. Eestis on VWD diagnostika viimase kümne aasta jooksul märkimisväärselt paranenud, sh aastast 2016 on Eestis võimalik täpselt määratleda VWD laboratoorset fenotüüpi. Eesti VWD kohordis ei ole varasemalt uuritud fenotüüp-genotüüp korrelatsiooni, ka ei ole süstemaatiliselt üle hinnatud varasemalt püstitatud VWD diagnoose ning käsitluse printsiipe.  Uuring on jagatud kahte ossa. Esimese osa eesmärk on hinnata VWD levimust Eestis ja kirjeldada Eesti patsientide kliinilist ja laboratoorset fenotüüpi, genotüüpi ning elukvaliteeti. Uurimisküsimused:  a. Mitu ASH kriteeriumitele vastava VWD diagnoosiga patsienti elab Eestis ning milline on haiguse hinnanguline levimus?  b. Milline on Eestis ASH diagnoosikriteeriumitele vastava VWD populatsiooni kliiniline ja laboratoorne fenotüüp?  c. Milline on Eestis VWD patsientidel haiguse genotüüp ning kuidas korreleerub genotüüp laboratoorse ja kliinilise fenotüübiga?  d. Milline on VWD patsientide elukvaliteet Eestis?  e. Kui paljud VWD patsiendid on tarvitanud antikoagulant- ja/või antiagregantravimeid ning millistel näidustustel?  Teise osa eesmärk on kirjeldada Eestis VWD haigete käsitlust invasiivsete protseduuride ja operatsioonide ning traumade ja spontaansete veritsuste korral. Uuringuküsimused:  a. Milliseid invasiivsete protseduuridega seotud veritsusi esines VWD haigetel perioodil 1.01.2010 - 31.12.2024?  b. Milliseid väljaspool meditsiiniasutust tekkinud, kuid meditsiinilist sekkumist vajanud veritsusi esines VWD haigetel perioodil 1.01.2010 - 31.12.2024?  c. Milline oli verejooksu ravi VWD haigetel perioodil 1.01.2010 - 31.12.2024?  d. Milline on rauavaegusaneemia levimus VWD haigetel perioodil 1.01.2010 - 31.12.2024? | | |
| **10. Uurimismetoodika (kuni 1800 tähemärki, 1 lk)** | | |
| Disain: retro- ja prospektiivne. Uuringu läbiviimise koht: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, SA Tartu Ülikooli Kliinikum ning SA Tallinna Lastehaigla. Uuringu kaasamiskriteeriumid: VWD diagnoosikood D68.0 on patsiendile Eestis hematoloogi ja/või pediaatri või laste hematoloog-onkoloogi poolt pandud vähemalt ühel korral ajaperioodil 1.01.2010 - 31.12.2024 ning patsient on päringu tegemise hetkel elus.  Uuringu esimeses osas valideeritakse tõelised VWD juhud kaasamiskriteeriumite alusel Tervisekassast saadud isikukoodide alusel ning raviasutuse põhiselt. Päringu Tervisekassasse teostab vastutav uurija. Diagnooside valideerimisi viivad läbi vastava ravikeskuse uurijad kasutades haigla infosüsteeme. Esimese osa lõpuks valmib Excel andmetabel VWD patsientide nimede, isikukoodide ja kontaktandmetega, lisaks salvestatakse info ravikeskuse kohta, kus patsient on diagnoosi saanud. Seda kasutatakse Eestis VWD levimuse hindamiseks. Esimene osa toimub patsiendilt eelnevalt nõusolekut küsimata.  Uuringu teises osas kogutakse andmed tagasi- ja edasivaatavalt. Teises osas andmete kogumiseks ja töötlemiseks võetakse eelnevalt patsiendilt informeeritud nõusolek, alaealise lapse korral tema vanema või seadusliku esindaja nõusolek, küsides 7-17a lapselt lisaks ka tema nõusolekut. Andmeid VWD patsientide kohta kogutakse tagasivaatavalt 15 aasta pikkuse perioodi kohta (1.01.2010 – 31.12.2024). Andmete kogumine toimub Tervisekassa, kolme nimetatud tervishoiuasutuse (SA PERH, SA TÜK, SA Tallinna Lastehaigla) infosüsteemides olevate ravijuhtude põhjal ning TEHIK kaudu (andmete väljavõtt epikriisidest läbi teiste tervishoiuasutuste ravijuhtude). Retseptikeskuse kaudu teostatakse päring antikoagulant- ja/või antiagregantravi kasutamise kohta. Andmed fikseeritakse uurijate poolt andmekogumisvormi REDCap platvormil. Andmete analüüs viiakse läbi statistikaprogrammidega SPSS ja Stata ning Excel programmis. | | |
| **11. Uuritavate valim ja värbamise viisi kirjeldus.**  **Uuritavate informeerimise ja nõusoleku vormid, ankeetide, küsitluste ja testide vormid esitada taotluse lisadena.** | | |
| **Valimi suurus ja kontrollgruppide olemasolu** | Valimi suurus (s.o kaasamiskriteeriumitele vastavate patsientide arv) on ligikaudu 150. Kontrollgrupp puudub. | |
| **Kes värbab uuritavaid ja kuidas/kus/kelle poolt võetakse informeeritud nõusolek? (kui on asjakohane)** | Esimeses osas teostab vastutav uurija päringu Eesti Tervisekassa infosüsteemi, et teha kindlaks von Willebrandi tõve diagnoosi D68.0 saanud patsientide valim Eestis (Tervisekassa andmed kättesaadavad alates aastast 2004). Antud päringu teostamise järgselt moodustub isikukoodidest, diagnoosi kuupäevadest ning raviasutustest nimekiri, mida uurijad hakkavad esimese osa teises pooles VWD diagnoosikriteeriumite alusel valideerima. Uurijad kinnitavad siin osas tõelised VWD diagnoosid ning leiavad üles potentsiaalsed valepositiivsed juhud, kes järgmisest uuringuosast välja jäävad ning kellega seetõttu ühendust ei võeta. Antud strateegiat kasutatakse tõeliste VWD diagnooside valideerimiseks ning selleks eelnevalt patsientide luba ei küsita, kuivõrd antud tegevus ei tõsta patsientide koormust.  Kõik esimeses osas valideeritud VWD juhud koondatakse uuringu teise osa läbiviimiseks andmetabelisse, kuhu lisatakse haiglate infosüsteemides patsientide kontaktandmed. Seejärel võetakse kõikide VWD patsientidega (alaealiste puhul lapsevanemaga või seadusliku esindajaga) uuringumeeskonna liikmete poolt ühendust, et järgneva andmetöötluse läbiviimiseks küsida patsientidelt, alaealiste korral lapsevanemalt või lapse seaduslikult esindajalt informeeritud nõusolekut, küsides eraldi nõusolekut ka lastelt vanuses 7-17a.  Patsiendiga võtab ühendust uurija selle tervishoiuasutuse (SA PERH, SA TÜK või SA Tallinna Lastehaigla) poolt, kus patsient on VWD tõttu jälgimisel (läbinud viimase visiidi). Patsiendiga lepitakse kokku aeg, millal ta tuleb plaanilisele visiidile 6 kuu jooksul alates patsiendiga ühenduse võtmisest. Visiidil annab uurija informatsiooni uuringus osalemise kohta suuliselt ja kirjalikult (vt lisa 3). Kui visiidi toimumise aeg on juba eelnevalt kokku lepitud, tuleb patsient sellel ajal ravikeskusesse visiidile, kus talle antakse kohapeal informatsioon uuringus osalemise kohta suuliselt ja kirjalikult. Kohapeal visiidil allkirjastab patsient (ja/või patsiendi lapsevanem või seaduslik esindaja) informeeritud nõusoleku vormi kahes eksemplaris, kusjuures uurija on selleks andnud patsiendile piisava aja. Kui patsient küsib uuringus osalemise ja informeeritud nõusoleku andmise jaoks täiendavat aega, siis uurija võimaldab talle selle. Sellisel juhul lepib uurija patsiendiga kokku uue aja visiidile tulekuks, mis toimub 6 kuu jooksul alates patsienti uuringust informeerimise hetkest. Kui patsient (või tema seaduslik esindaja) ei anna nõusolekut uuringus osalemiseks, informeerib visiiti läbiviinud uurija sellest antud ravikeskuse vastutavat uurijat ja teeb selle kohta märke uuringukeskuse põhisesse Excel andmetabelisse. Patsienti ja/või tema seaduslikku esindajat teavitatakse, et tema otsus ei mõjuta mingit moodi patsiendi edaspidist ravi ja jälgimist. Patsiendil või patsiendi seaduslikul esindajal on õigus oma nõusolek uuringus osaleda tagasi võtta, nõusoleku tagasivõtmine ei mõjuta patsiendi edaspidist ravi ega jälgimist.  Kui kõikide uuringukeskuse patsientide kohta on nõusolek (või nõusoleku puudumine) fikseeritud, siis edastatakse Excel fail nimekirjadega vastutavale uurijale. | |
| **Kuidas ja kelle hulgast toimub uuritavate valik? Millised on uuritavate kaasamise või väljajätmise kriteeriumid?** | Uuritavateks on kaasamiskriteeriumitele vastavad von Willebrandi tõvega patsiendid, kes leitakse Eesti Tervisekassa infosüsteemi teostatud päringu alusel. Uuritavate kaasamise kriteeriumid on järgmised: VWD diagnoosikood D68.0 on patsiendile Eestis hematoloogi ja/või pediaatri või laste hematoloog-onkoloogi poolt pandud vähemalt ühel korral ajaperioodil 1.01.2010 - 31.12.2024 ning patsient on päringu tegemise hetkel elus. Uuringu teise osa andmeanalüüsi eelduseks on patsiendi (või lapsevanema või lapse seadusliku esindaja) informeeritud nõusolek. Nõusoleku andmisest keeldumisel ei salvestata uuritava kohta uuringu teises osas kirjeldatud andmeid. | |
| **Sekkumiste liik (füüsiline, vaimne või andmed, sh eriliiki isikuandmed)** | Planeeritud sekkumine haarab retrospektiivselt VWD diagnoosiga seotud andmete töötlust ning prospektiivselt kogutakse meditsiinilisi andmeid vastavalt punktis 9 kirjeldatud eesmärkidele. Andmed fikseeritakse andmetabelisse (vt lisa 2). Uuringus kogutakse ja analüüsitakse järgmiste laboriuuringute tulemusi:  ● VWD laboratoorne fenotüüp: VWF antigeen (VWF:Ag), VWF aktiivsus (VWF:Act), VWF:Act/VWF:Ag, hüübimisfaktor VIII (FVIII:C), VWF multimeerid; hemogrammis trombotsüütide arv;  ● trombotsüütide funktsiooniuuringud (Multiplate või PFA analüsaatoril);  ● VWD genotüüp, lisaks fikseeritakse andmetabelisse muu geneetiline patoloogia hüübimishäirete paneelil (kui see on geenipaneelil leitud);  ● Desmopressiini (DDAVP) testi tulemused;  ● täiendavad hemostaasiuuringud, kui patsiendil esineb nendes analüüsides patoloogiline leid: teiste hüübimisfaktorite sisaldus, fibrinolüütilise süsteemi komponendid, veritsusaeg ning ADAMTS-13, kui see on patsiendil määratud.  Uuringus kogutakse andmeid veritsusprofiili mõjutavate ravimite, s.o antiagregant- ja antikoagulantravimite kasutamise ja näidustuse kohta.  Uuringus kogutakse järgmiseid VWD patsiendi kliinilist haiguspilti kirjeldavaid parameetreid:  ● ISTH-BAT veritsusküsimustik, menorraagia skoor (PBAC) (vt lisa 4.1 ja 4.2) ja patsientide raporteeritud aastane veritsuste sagedus (ingl k. annual bleeding rate ABR);  ● elukvaliteedi hindamiseks kasutatakse täiskasvanutel rahvusvaheliselt tunnustatud Haem-A-Qol küsitluse eestindatud versiooni, lastel Haemo-Qol eestindatud versiooni vastavalt vanusele (vt lisa 4.3).  Uuringus kogutakse andmeid järgmiste invasiivsete protseduuridega seotud veritsuste kohta VWD haigetel perioodil 1.01.2010 – 31.12.2024: hamba väljatõmbamine või muu stomatoloogiline invasiivne protseduur, günekoloogiline operatsioon, sünnitus, ortopeediline operatsioon, sh liigese endoproteesimine, muu operatsioon üldnarkoosis, pindmine naha- ja pehmete kudedega setud protseduur, muu (tekst). Andmetabelis fikseeritakse järgmised patsiendil esinenud veritsus(te) diagnoosikoodid: seedetrakti verejooks K92, liigesesisene verejooks M25.0, lihasesisene verejooks M79.8, günekoloogiline emaka- ja tupe verejooks N93, sünnitusjärgne verejooks O72, verejooks hingamisteedest koodiga R04, muu (tekst). Andmetabelisse sisestab uurija informatsiooni verejooksu(de) ravi kohta, milleks on VWF kontsentraat, desmopressiin, traneksaamhape, trombotsüütide ülekanne, kirurgiline ravi, muu (tekst). Lisaks fikseeritakse uuringuprotokollis, kas patsiendile on teostatud vereülekanne protseduuriga seotud veritsuse tagajärjel tekkinud aneemia tõttu vähemalt ühel korral uuringuperioodi vältel ning kas patsient saab regulaarset pikaajalist profülaktikat VWF preparaadiga.  Invasiivsed protseduurid, mis on seotud veritsusriskiga ja registreeritakse käesoleva uuringu raames: endoskoopilised protseduurid koos biopsia võtmise või muu invasiivse protseduuriga või ilma (sh gastroskoopia, koloskoopia, ERCP), tsentraalveenikateetri paigaldus (sh port-a-cath paigaldus), angiograafilised protseduurid, kirurgilised operatsioonid üldnarkoosis (sh kõhuõõnes, rinnaõõnes, peaajus, günekoloogilised operatsioonid), ortopeedilised operatsioonid, uroloogilised protseduurid (sh tsüstoskoopia, nefrostoomi rajamine), lumbaalpunktsioon, luuüdi punktsioon, pindmised nahka ja nahaaluskude haaravad protseduurid (lümfisõlme eemaldamine, biopsia, nahamoodustiste, sh sünnimärgi eemaldamine), stomatoloogilistest protseduuridest hamba eemaldamine.  Uuringus kogutakse andmeid väljaspool meditsiiniasutust tekkinud veritsuste kohta, mis on vajanud meditsiinilist sekkumist ning on esinenud vähemalt ühel korral perioodil 1.01.2010 – 31.12.2024. Andmetabelisse märgitakse veritsus(t)e tõttu meditsiiniasutusse pöördumiste ja/või hospitaliseerimiste arv (v.a sünnitus, plaanilised kirurgilised jm. invasiivsed protseduurid). Andmetabelis fikseeritakse järgmised patsiendil esinenud veritsus(te) diagnoosikoodid: seedetrakti verejooks K92, liigesesisene verejooks M25.0, lihasesisene verejooks M79.8, günekoloogiline emaka- ja tupe verejooks N93, sünnitusjärgne verejooks O72, verejooks hingamisteedest koodiga R04, muu (tekst). Andmetabelisse sisestab uurija informatsiooni verejooksu(de) ravi kohta, milleks on VWF kontsentraat, desmopressiin, traneksaamhape, trombotsüütide ülekanne, kirurgiline ravi, muu (tekst). Lisaks fikseeritakse uuringuprotokollis, kas patsiendile on teostatud vereülekanne protseduuriga seotud veritsuse tagajärjel tekkinud aneemia tõttu vähemalt ühel korral uuringuperioodi vältel ning kas patsient saab regulaarset pikaajalist profülaktikat VWF preparaadiga.  Andmetabelisse märgitakse, kas patsiendil on uuringuperioodi 1.01.2010 – 31.12.2024 vältel vähemalt ühel korral pandud rauavaegusaneemia diagnoosikood D50.9. | |
| **Koormus uuritavale (kontaktivõtmise viisid, visiitide arv, uuringute tüüp ja arv, kutsete saatmise kordus jms)** | Esimese osa eesmärk on tõeliste VWD diagnooside valideerimine ning selleks eelnevalt patsientidega ühendust ei võeta ega haigetelt luba ei küsita, kuivõrd antud tegevus ei tõsta patsientide koormust. Teostatud päringu ja valideerimise käigus elimineeritakse valepositiivsed VWD juhud, et ei võetaks tarbetult ühendust haigetega, kelle VWD diagnoos ei ole tõeline.  Nende patsientide osas, kelle VWD diagnoos uuringu esimeses osas ei kinnitunud, jääb patsiendiga tegelenud arsti otsustada, kas patsiendiga selles osas ühendust võtta või mitte. Neid patsiente on potentsiaalselt vähe ning nende elu ei ole tõenäoliselt ka D68.0 diagnoosist ja veritsustest (siinkohal veritsusprobleemide puudumisest) mõjutatud.  Esimeses ja teises osas rakendatava retrospektiivse andmetetöötluse käigus ei ole patsientidele ette näha füüsilist ega vaimset lisakoormust, ka ei ole uuringus ette nähtud uuritavate ega nende lähedaste eluolusse sekkumist. Kuivõrd andmeanalüüsi tulemusena võib muutuda patsiendi diagnoos ja/või tema haiguse käsitlus, siis on oodatav mõju patsientidele neutraalne või positiivne.  Prospektiivselt kogutakse andmed tavapäraste visiitide käigus patsiendi veritsushäirega tegelevas ravikeskuses (SA PERH, SA TÜK või SA Tallinna Lastehaigla). Patsiendiga võtab esmaselt telefoni teel ühendust uurija selle veritsushäiretega tegeleva tervishoiuasutuse poolt, kus patsient on VWD tõttu jälgimisel (läbinud viimase visiidi).  Patsiendiga lepitakse kokku aeg, millal ta tuleb plaanilisele visiidile 6 kuu jooksul alates patsiendiga ühenduse võtmisest. Esimesel visiidil annab uurija informatsiooni uuringus osalemise kohta suuliselt ja kirjalikult ning toimub informeeritud nõusoleku võtmine (vt kirjeldus punktis 11 eespool).  Visiidil informeeritud nõusoleku allkirjastamise järgselt teostatakse täiendava meditsiinialase informatsiooni kogumine, kui selleks on näidustus. Antud meditsiinialane informatsioon ja/või analüüsid, mida täiendavalt kogutakse, on osa tänapäeval rutiinselt teostatavatest diagnostilistest protseduuridest, mistõttu patsiendile lisakoormust antud protseduuri(de)ga ei põhjustata. Visiidil täidetakse veritsusküsimustikud (ISTH-BAT ja ABR, lisaks naistel PBAC küsimustik) ning elukvaliteedi küsitlus Haem-A-Qol (lastele Haemo-Qol) (vt taotluse lisa 4). | |
| **12. Koeproovide väljastamine kolmandatele osapooltele (RNA, DNA, plasma vms)** | | |
| **Mitme geenidoonori koeproove ja mis tüüpi koeproove väljastatakse?** | Uuringu käigus analüüsitakse VWD diagnostikaks ja ravi juhtimiseks vajalikke rutiinselt teostatavaid vereanalüüside tulemusi, mis on kirjeldatud käesoleva taotluse punktis 11 ning andmetabelis (vt lisa 2). Muid koeproove antud uuringu käigus ei koguta ega kolmandatele osapooltele ei väljastata. Uuring ei kaasa geenidoonoreid. | |
| **Kui palju ühe geenidoonori kohta koeproove väljastatakse?** | Uuring ei kaasa geenidoonoreid. | |
| **Kuhu koeproov väljastatakse (riik, asutuse nimetus, aadress)?** | Uuring ei kaasa geenidoonoreid. | |
| **Mida tehakse järelejäänud koeproovidega (kas ülejääk hävitatakse või saadetakse tagasi)?** | Uuringu käigus analüüsitakse VWD diagnostikaks ja ravi juhtimiseks vajalikke rutiinselt teostatavaid vereanalüüside tulemusi, mis on kirjeldatud käesoleva taotluse punktis 11 ning andmetabelis (vt lisa 2). Muid koeproove antud uuringu käigus ei koguta ega kolmandatele osapooltele ei väljastata. Uuring ei kaasa geenidoonoreid | |
| **13. Uuringu eetiliste aspektide analüüs (3600 tähemärki, kuni 2 lk).**  **Kõik uuringud, mille objektiks on inimesed, peavad olema läbi viidud, arvestades eetilisi nõudeid, eelkõige autonoomia austamise, heategemise ja kahju vältimise ning õigluse printsiipe.**  **vt ka** [**https://etag.ee/wp-content/uploads/2023/01/HE-eetikano%CC%83uded-juhendmaterjal.-Final.pdf**](https://etag.ee/wp-content/uploads/2023/01/HE-eetikano%CC%83uded-juhendmaterjal.-Final.pdf)[**https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/common/guidance/how-to-complete-your-ethics-self-assessment\_en.pdf**](https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/common/guidance/how-to-complete-your-ethics-self-assessment_en.pdf) | | |
| **13 a Inimesed** | | |
| **Abiküsimused** | **Ei** | **Jah** |
| **Kas uurimisobjektiks on inimesed?** |  | Jah. |
| **Kas uurimisobjektiks on haavatavad isikud või isikute grupid?** |  | Jah, potentsiaalselt võivad olla. |
| **Kas uurimisobjektiks on isikud, kes ei saa ise anda teadlikku nõusolekut uuringus osalemiseks (sh piiratud teovõimega isikud)?** |  | Jah, alaealised. |
| **Kas üheks uurimisobjektiks on alaealised?** |  | Jah.   1. Uuringusse kaasatakse ka alaealised, vanusest sõltumata. 2. Nõusolek lapsevanemalt või lapse seaduslikult esindajalt võetakse visiidi käigus meditsiiniasutuses, kus patsient on VWD tõttu jälgimisel. Nõusoleku võtmisele eelneb uurija poolt suuliselt ja kirjalikult informatsiooni jagamine. 3. Alaealise korral toimub uuringusse värbamine lapsevanema või seadusliku esindaja nõusolekul, küsides 7-17a lapselt ka tema nõusolekut. Alla 7-aastaste puhul annab nõusoleku lapsevanem või lapse seaduslik esindaja. 4. Alaealiste heaolu tagatakse vabatahtlikkuse, eraelu puutumatuse, mittekahjustamise, heategemise, konfidentsiaalsuse ja eesmärgipärasuse printsiipe rakendades. 5. Alaealistel VWD haigetel esinevad samuti veritsusprobleemid sarnaselt täiskasvanutega. |
| **Kas uurimisobjektiks on patsiendid?** |  | Jah.   1. Uuritavatel on kaasasündinud veritsushäire – von Willebrandi tõbi. 2. Uuritavad leitakse kaasamiskriteeriumite alusel Tervisekassa infosüsteemi teostatud päringu alusel. Teises osas andmetöötluse läbiviimiseks võetakse kõikidelt patsientidelt informeeritud nõusolek. 3. Uuringu käigus analüüsitakse VWD genotüüpi, geenipaneelilt juhuslike leidude avastamise korral nõustab patsienti antud muutus(te) osas meditsiinigeneetik. |
| **Kas uurimistöös kogutakse inimestelt bioloogilisi proove? Kas inimestelt võetud bioloogiliisi proove kavatsetakse eksportida kolmandasse riiki (**[**https://www.aki.ee/isikuandmed/andmetootlejale/isikuandmete-edastamine-valisriiki**](https://www.aki.ee/isikuandmed/andmetootlejale/isikuandmete-edastamine-valisriiki) **) või importida neid teisest riigist Eestisse?** |  | Kogutavad vereanalüüsid on osa rutiinselt VWD diagnostikas teostatavatest analüüsidest. Proove ei ekspordita. |
| **13 b Isikuandmed ja andmestikud** | | |
|  | **Ei** | **Jah** |
| **Kas uurimistöö käigus kogutakse või analüüsitakse isikuandmeid, sh eriliiki isikuandmeid?** |  | Jah.   1. Andmekoosseis on esitatud andmetabelis (vt lisa 2). 2. Informeeritud nõusoleku vormid on esitatud taotluse lisas (vt lisa 3). 3. Eesmärkide saavutamiseks kogutakse meditsiinialast informatsiooni, mis võimaldab teha järeldusi VWD diagnostika ja ravi kohta, et tagada Eesti patsientidele rahvusvaheliste juhiste kohane käsitlus. 4. Uuringu käigus kasutatakse isikuandmeid isiku tuvastamist võimaldaval kujul. Antud uuringus on täidetud järgmised isikuandmete kaitse seaduse (IKS § 6 lg 3) punktid.    1. Pärast tuvastamist võimaldavate andmete eemaldamist ei ole andmetöötluse eesmärgid enam saavutatavad või neid oleks ebamõistlikult raske saavutada, kuivõrd tegemist on VWD patsientidega, kelle diagnostikat, haiguse kulgu ja ravi on plaanis analüüsida.    2. Teadus- või riikliku statistika tegija hinnangul on selleks ülekaalukas avalik huvi, kuivõrd Eesti populatsioonis ei ole VWD haigeid varasemalt uuritud.    3. Töödeldavate isikuandmete põhjal ei muudeta andmesubjekti kohustuste mahtu ega kahjustata muul viisil andmesubjekti õigusi, kuivõrd kõik uuringu raames kogutavad ja analüüsitavad meditsiinialased andmed on osa tänapäevasest diagnostika ja käsitluse juhistest. |
| **Kas uurimistöö hõlmab üksikisiku süsteemset jälgimist, tema andmeprofiili kogumist või töödeldakse suures ulatuses eriliiki ja/või tundlikke andmeid või kasutatakse (sekkuvaid) andmete töötlemise meetodeid varjatud viisil (nt elulemuse uuringud, jälgimine, järelevalve, audio ja video salvestamine, geo- positsioneerimine jne) või mistahes andmete töötlemise protsessi, mis võib kahjustab uuritavate õigusi ning vabadust?** |  | Uurimistöö hõlmab üksikisikute VWD diagnoosiga seotud andmeprofiilide kogumist ja talletamist pseudonümiseeritud kujul, mis ei kahjusta uuritavate õigusi ega vabadust.   1. Andmete kogumine toimub retrospektiivselt andmeallikate põhiselt, prospektiivselt analüüsitakse elukvaliteeti, veritsuse fenotüüpi ja vereanalüüside tulemusi. 2. Uuritavate profiili loomise aluseks on Tervisekassast päritud andmed. Kõik uuritava kohta kogutud andmed sisestatakse andmetabelisse REDCap platvormil. 3. Uuritavaid informeeritakse nende õigustest (sh saada teavet enda kohta kogutavate andmete kohta) ja võimalikest riskidest nõusoleku võtmise eelselt suuliselt ja kirjalikult. 4. Uuritavate profiili jaoks andmete kogumine toimub nimetatud infoallikate põhjal. Uuritavate teavitamine võimalikest tagajärgedest ja kaitsemeetmetest toimub suuliselt ja kirjalikult enne informeeritud nõusoleku võtmist, vajadusel ka edaspidi. |
| **Kas uurimistöös analüüsitakse eelnevalt kogutud isikuandmeid?** |  | Jah.   1. Andmed pärinevad Tervisekassast, haiglate elektroonsete haiguslugude infosüsteemidest, TEHIKust ja Retseptikeskusest. 2. Uuritavaid informeeritakse nende õigustest ja võimalikest riskidest nii suuliselt kui kirjalikult. Patsienti nõustatakse selles tervishoiuasutuses, kus patsient on VWD diagnoosiga ravil. 3. Uuringu andmekoosseis (vt lisa 2) võimaldab teha järeldusi Eesti VWD kohordi kohta ning süstemaatiliselt analüüsida patsientide käsitlust. 4. VWD patsientide kohta kogutud andmed on pseudonüümitud kujul. |
| **Kas uurimistöös analüüsitakse avalikult kättesaadavaid andmeid?** | Ei. |  |
| **Kas kavatsetakse edastada isikuandmeid või võimaldada neile juurdepääs kolmandast riikidest (**[**https://www.aki.ee/isikuandmed/andmetootlejale/isikuandmete-edastamine-valisriiki**](https://www.aki.ee/isikuandmed/andmetootlejale/isikuandmete-edastamine-valisriiki) **)?** | Ei. |  |
| **Kas uurimistöö lõppedes toimub isikuandmete hävitamine/ anonüümimine?** |  | Jah, uuringu lõppedes toimub isikuandmete hävitamine.  1) Andmed kustutatakse pärast statistikaprogrammi sisestamist. SA PERH serveris säilitatakse kodeerimisfaili ja nõusolekuvorme 10 aasta jooksul (kuni 31.12.2040).  2) Andmesubjektide kaudne tuvastamine on välistatud, kuna patsientidele omistatakse pseudonüümid. Kogutavate andmete alusel ei ole võimalik patsientide isikuid tuvastada. |
| **13 c Teised eetilised küsimused** | | |
| **Kas uurimistöö läbiviimine võib kaasa tuua eelpool kirjeldamata eetilisi riske?** | Ei. |  |
| **14. Tehisintellekti kasutamise eetiliste aspektide analüüs**  **vt ka** <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai> | | |
| **Abiküsimused** | **Ei** | **Jah** |
| **Kas uurimistöö läbiviimine hõlmab tehisintellektil põhinevate süsteemide arendamist, juurutamist ja/või kasutamist?** | Ei. |  |
| **Kas tehisintellektil põhinev süsteem võib potentsiaalselt inimesi stigmatiseerida või diskrimineerida?** | Ei. |  |
| **Kas tehisintellekt mõjutab, suunab või asendab inimest otsustusprotsessis?** | Ei. |  |
| **Kas tehisintellekti rakendamine võib põhjustada negatiivseid tagajärgi ühiskonnale ja/või keskkonnale?** | Ei. |  |
| **15. Täita, kui uuring põhineb andmekogu ja/või andmeallika andmetel.** | | |
| **Andmekogu ja/või andmeallika nimetus:** Tervisekassa, haiglate elektroonsete haiguslugude infosüsteemid (vastavalt SA Tartu Ülikooli Kliinikumis eHL, SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas Ester, SA Tallinna Lastehaiglas LIISA), TEHIK, Retseptikeskus | | |
| **Isikuandmete töötlemise eesmärk:** kirjeldada Eestis VWD diagnostikat, haiguse levimust, kliinilist ja laboratoorset fenotüüpi ning genotüüpi, sh verejooksude sagedust ja käsitlust. Isikuandmete töötlemine võimaldab uurida Eesti VWD patsientide kohorti, mida varasemalt süstemaatiliselt uuritud ei ole. | | |
| **Andmekoosseis ja periood, mille kohta andmed kogutakse (vajadusel lisana):** Andmekoosseis on esitatud taotluse lisas (lisa 2). Andmebaasipõhiselt analüüsitakse andmeid alates 01.01.2010 kuni 31.12.2024. Prospektiivselt toimub uuring kuni kuupäevani 31.12.2030. | | |
| **16. Isikuandmete kaitse meetmete kirjeldus, sealhulgas andmete hoidmise, säilitamise, turvalisuse ja kustutamise kohta, sh andmete ja/või koodivõtme kustutamise kuupäev (kuni 1800 tähemärki, 1 lk).** | | |
| **Kirjeldada ja põhjendada uuringu vajaduseks kogutud andmete säilitamist ja tähtaega.** | Diagnooside valideerimiseks salvestatakse Tervisekassast saadud andmed Excel failina iga ravikeskuse patsientide kohta antud haigla serveris. Excel andmetabel kustutatakse tähtajaga 31.03.2026, kui on valmis kodeerimisfailid.  Tsentraalset kodeerimisfaili hoitakse SA PERH serveris, haiglapõhist kodeerimisfaili hoitakse iga ravikeskuse serveris. Andmetega Excel faile säilitatakse SA PERH serveris ning koos REDCap andmetabelitega kuni statistikafaili loomiseni. Paberkandjal olevad andmed hävitatakse koheselt REDCapi sisestamise järgselt. SA PERH serveris säilitatakse kodeerimisfaili 10 aasta jooksul (s.o kuni 31.12.2040) juhuks, kui selle aja sees planeeritakse jätku-uuringut. Juhul kui selle perioodi jooksul jätku-uuringut ei planeerita, siis vastutav uurija kustutab kodeerimisfaili SA PERH serverist hiljemalt kuupäeval 31.12.2040. | |
| **Kirjeldada isikuandmete pseudonüümimise protsessi ja vahendeid.** | Vastutava uurija poolt luuakse tsentraalne kodeerimisfail kõikide patsientide andmetega (sisaldab isikukoodi ja pseudonüümi ehk uuritava koodi), mida hoitakse SA PERH serveris. Eraldi luuakse iga ravikeskuse kodeerimisfailid, mis salvestatakse antud ravikeskuse serveris. | |
| **Kas kavatsetakse geenidoonorite isikuandmeid depseudonüümida?** | Uuring ei hõlma geenidoonoreid. | |
| **Kas toimub isikuandmete transportimine ning kirjeldada, kuidas on tagatud andmete turvalisus.** | Andmevahetus isikustatud andmetega toimub krüpteeritult meili teel vaid uuringus osalevate uurijate poolt tervishoiuastutuste meiliaadresse kasutades. Kõik uuringus kasutatavad andmetabelid salvestatakse konkreetse tervishoiuasutuse serverisse parooliga kaitstud kausta, millele on juurdepääs vaid selle ravikeskuse uurijatel. | |
| **Kirjeldada, kuidas on andmed kaitstud loata või ebaseadusliku töötlemise eest.** | Isikustatud andmete töötlemine toimub vaid uuringumeeskonna poolt, andmete salvestamine toimub uuringus osalevate tervishoiuasutuste serveritesse parooliga kaitstud ja piiratud juurdepääsuga kausta, meili teel edastatakse andmeid krüpteeritult ravikeskuste meiliaadresse kasutades, paberkandjal olevad andmed hävitatakse sisestamise järgselt. | |
| **Kinnitan, et kõik uuringu läbiviijad on teadlikud projekti läbiviimisega kaasnevatest eetilistest ja isikuandmete kaitsega kaasnevatest nõuetest.** | | |
| **Vastutava uurija allkiri**  **/*digiallkiri*/** | **Taotluse esitamise kuupäev**  **20.05.2025** | |
|  | | |
| **Taotluse EBIN ID**  **(täidab hindaja)** | | |
|  | | |

**Lisadokumentide loetelu:**

1. Vastutava uurija CV
2. Andmekoosseis
3. Informeeritud nõusoleku vormid: 3.1 uuritavale (täiskasvanu), 3.2 lapsevanemale või lapse seaduslikule esindajale, 3.3 lapsele vanuses 7-12a, 3.4 lapsele vanuses 13-17a
4. Uuringu instrumendid: 4.1 ISTH-BAT küsimustik, 4.2 PBAC küsimustik, 4.3 Elukvaliteedi küsimustikud, 4.4 VWD diagnoosi algoritm