

Zriedkavé choroby a Orphanet

MUDr. Gabriela Hrčková

Ambulancia lekárskej genetiky, Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Prvé zmienky o zriedkavých chorobách (ZCH) siahajú až do stredoveku. V tom čase boli ZCH vnímané ako nezvyčajné fenotypy, spravidla somatické alebo neskôr biochemické. Až 19. storočie otvorilo otázky dedičnosti pri „zvláštnych“ klinických obrazoch, ktoré boli pozorované opakovane. Dnes poznáme viac ako 6 000 rôznych ZCH, a hoci jednotlivito sa vyskytujú u malého počtu pacientov, spoločne postihujú 3,5–5,9 % celosvetovej populácie. Väčšina z nich je geneticky podmienená a rýchly vývoj metód molekulej diagnostiky akceleroval identifikáciu patogénnych, s chorobou asociovaných variantov. Výskum sa pohol vpred aj smerom k personalizovanej liečbe ZCH. Komplexným zdrojom informácií na poli ZCH pre odborníkov i pacientov je voľne dostupný referenčný internetový portál Orphanet (www.orpha.net). Už 23 rokov prináša aktuálne vedomosti o ZCH. Navyše združuje vo forme databázy diagnostické a výskumné laboratóriá, medicínske expertné centrá, výskumné projekty, patientske organizácie, registre, biobanky a lieky na ZCH.

Kľúčové slová: zriedkavé choroby, genetika, Orphanet.

Rare diseases and the Orphanet

The history of rare diseases (RDs) dates back to the Middle Ages. At that time, RDs were rather described as „uncommon“ phenotypes, somatic or biochemical. „Strange“ clinical pictures that were observed repeatedly were thought to have a hereditary component firstly in the 19th century. To date, approximately 6 000 different RDs are known, and although they occur individually in a small number of patients, they affect together 3.5–5.9 % population worldwide. Most of them are genetically determined and the rapid development of molecular diagnostic methods has accelerated the identification of pathogenic, disease-causing variants. Research has also moved towards personalized treatment of RDs. Orphanet is the most comprehensive information portal on RDs for professionals and patients, as well (www.orpha.net). It offers its updated content about RDs for 23 years. Additionally, it is a database of diagnostic and research laboratories, medical expert centers, research projects, patient organizations, registries, biobanks and orphan drugs.

Key words: rare diseases, genetics, Orphanet.

Zriedkavé choroby – pohľad do minulosti

Prvé zmienky o zriedkavých chorobách (ZCH)

Ochorenia s prívlastkom „zriedkavý“ sa prvýkrát v literatúre objavujú v roku 1581 v knihe belgického (flámskeho) lekára **Remberta Dodoensa** (1517–1585) *Medicinalium observationum exempla rara* (obrázok 1). Uvádza v nej prehľad približne **200 diagnóz**, v tom čase zriedkavo diagnostikovaných. Vyskytuje sa medzi nimi napríklad aneurizma, urolitiáza, úplavica, žľčové kamene, skorbut, vracanie

s obsahom krvi, ale aj narodenie dvojčiek. Spoločnou črtou týchto ochorení bola ich makroskopická rozpoznateľnosť, nakoľko opisy objektov neviditeľných voľným okom sa objavujú vďaka vynálezu mikroskopu až o takmer 100 rokov neskôr (Dooms, 2015).

Najznámejšou knihou Remberta Dodoensa je však kniha o bylinkách *Cruydenboeck* (1554), v ktorej charakterizoval (miesto výskytu, obdobie rastu, názov, poznávacie znaky, farmakologický účinok) 942 rôznych rastlín a uviedol protokoly na výrobu liečiv vrátane takých, ktoré boli určené na ním označené zriedkavé choroby, preto ich možno označiť ako prvé „or-

phan drugs“. V jeho knihe sa objavuje napríklad kolchicín, prirodzený alkaloid z jesienky obyčajnej, ktorý sa využíva aj dnes a je registrovaný na liečbu zriedkavého ochorenia, familiárnej stredomorskej horúčky (MKCH-10 E85.0, ORPHA 342 OMIM 134610) (Dooms, 2015; Orphanet).

Nad existenciou „zriedkavých foriem ochorení“ sa zamýšľal a vo svojom diele *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* ich uznal **William Harvey** (1578–1657), britský lekár, ktorý ako prvý opísal cirkuláciu krvi v tele v prvej polovici 17. storočia. Spojenie „zriedkavá choroba“ sa však až do druhej polovice 20. storočia najčastejšie používalo na



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Gabriela Hrčková, hrckova.g@gmail.com

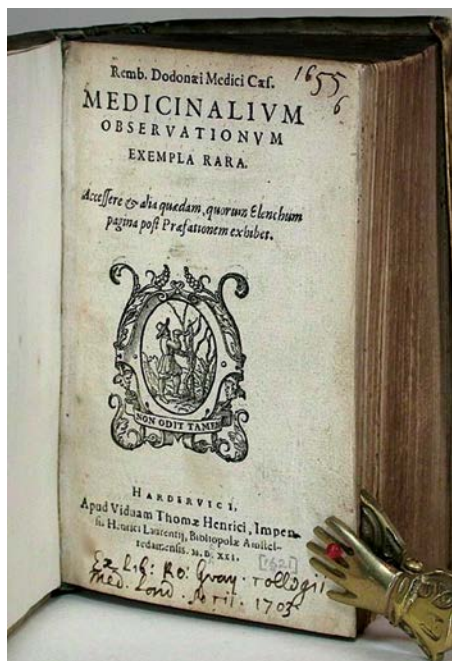
Ambulancia lekárskej genetiky, Detská klinika LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(2): 93–99

Článok prijat redakci: 12. 10. 2020

Článok prijat k publikaci: 8. 12. 2020

Obr. 1. Prvá kniha o zriedkavých chorobách – Rembert Dodoens: *Medicinalium observationum exempla rara* (AbeBooks.com)



označenie menej frekventovaného klinického obrazu či ako „nota bene“ pri diferenciálnej diagnostike, keď bolo treba uvažovať o možnosti zriedkavej choroby, pričom predstava o nej sa dlho viazala spravidla na jeden orgán (napr. zriedkavá choroba pečene a pod.) (Bollí, 2019).

Genetika – podstata ZCH

Prvé formulácie o vplyve dedičnosti na vznik ZCH sa objavujú na prelome 19. a 20. storočia. V roku 1902 **Sir Archibald Edward Garrod** (1857–1936), britský lekár, vo svojej práci o alkaptonúrii prvýkrát spája túto metabolickú poruchu s autozómovo recesívnou dedičnosťou, pričom vychádzal z asociácie výskytu alkaptonúrie u potomkov konsanguinného páru (Garrod, 1902; Knox, 1958). Pri úvahách o hereditate ochorenia sa odvoláva na prácu svojho súčasníka **Williamu Batesona** (1861–1926), ktorý vo svojej práci spopularizoval **Mendelove zákony dedičnosti** po ich znovobjavení v roku 1900 trojicou **Hugo de Vries, Carl Correns** a **Eric von Tschermak** a mechanizmy dedičnosti spojil nielen s vlastnosťami rastlín, ale aj ľudí. Batesonovi sa pripisuje prvenstvo v použití termínu „genetika“ s cieľom opisu biologickej dedičnosti. Hoci nedávna publikácia prináša dôkazy o šľachticovi maďarského pôvodu **Emmerichovi Festesovi** (1764–1847), ktorý opisom svojich skúseností s krížením oviec predbehol Mendela o takmer 50 a Batesona

Obr. 2. Orphanet – logo web stránky a slogan: „Zriedkavé ochorenia sú zriedkavé, ale pacientov so zriedkavým ochorením je mnoho“ (Orphanet)



Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous

o približne 80 rokov (Szabó, 2019)! Garrodovi však nemožno uprieť prvenstvo pri definovaní spojitosti konkrétnych ochorení (alkaptonúria, albinizmus, cystinúria) s Mendelovskými pravidlami dedičnosti ani prvenstvo nositeľstva myšlienky o poruche na úrovni metabolickej dráhy, ktorá je výsledkom dedičnej zmeny. Garrod tiež ako prvý zaviedol spojenie „dedičné poruchy metabolizmu“ (Garrod, 1902).

Objav DNA

História ZCH by sa mohla datovať až do stredoveku. O ZCH sa však neuvažovalo ako o skupine chorôb s určitými charakteristikami, spravidla išlo o opisy „nezvyčajných“ chorôb, symptómov alebo znakov. Zriedkavé choroby sú skôr mladou kapitolou v dejinách medicíny, nakoľko k objaveniu génov, za ktorými sa skrývajú dedičné ochorenia, došlo až v polovici minulého storočia po objave štruktúry DNA v roku 1953 **Jamesom Watsonom, Francisom Crickom** a dvoma ďalšími vedcami a po zavedení metódy priameho sekvenovania DNA v roku 1977 **Fredom Sangerom** (Heather, 2016). Gén pre Huntingtonovu chorobu, s lokusom na 4. chromozóme, bol v roku 1983 prvým identifikovaným génom, ktorý bol asociovaný so vznikom monogénového zriedkavého ochorenia. Nasledujúce roky prispeli zdokonaľovaním metód molekulovej genetiky k identifikácii ďalších génov pre monogénové ZCH, ako aj k sekvenovaniu celého ľudského genómu v rámci projektu HUGO (Human Genome Project) (Kennedy, 2005).

Ukotvenie spojenia ZCH

Zriedkavé choroby svoju definíciu a medicínske ukotvenie získali v rokoch 1982–1984 v návrhu zákona s názvom *Orphan Drug Act* v USA, prvom svojho druhu, ktorým sa vyjadrila podpora pre výskum a vývoj liečiv pre ZCH. Tento krok bol významným míľnikom zviditeľňovania ZCH, ktorý následne prebrali aj iné krajiny sveta. Dôležité je však podotknúť, že iniciatíva a „hlas“ ZCH, ktoré významne stáli za

zrodom ZCH ako kategórie ochorení, vychádzala prevažne z radov pacientov a ich zástupcov. Formovanie patientskych združení a ich aktivita bola a je odpoveďou na nedostatok odborníkov, informácií, dlhotrvajúcu diagnostiku, absentujúcu liečbu ZCH a nedostatočné prepojenie zložiek zdravotnej a sociálnej starostlivosti (Field et Boat, 2010; SAZCH).

Zriedkavé choroby – súčasnosť

Definícia

ZCH sú heterogénnou skupinou ochorení vo vzťahu k ich etiológii, závažnosti či geografickému výskytu (Nguengang Wakap, 2020). Zriedkavú chorobu preto definuje hranica jej maximálnej prevalencie v populácii, ktorá bola stanovená na 5 osôb z 10 000 v Európe, 6,6 v USA a 4 v Japonsku (Huyard, 2005).

Etiológia

Dnes je podľa Orphanet databázy zriedkavých chorôb známych viac ako 6 000 unikátnych ZCH, pričom genetickú etiológiu má 72 % z nich. Medzi ZCH sa radia aj choroby ne-genetického pôvodu s nízkou prevalenciou: niektoré autoimunitné choroby (napr. Reynoldsov syndróm), onkologické ochorenia (napr. zriedkavý odontogénny tumor, zriedkavý tumor slinných žliaz), otravy (napr. arzénom, ortuťou, metanolom), infekčné choroby (napr. tetanus, cholera, lepra) či nutričné deficity (napr. pellagra) (Orphanet; Nguengang Wakap, 2020; Lee, 2020).

V OMIM databáze, ktorá zhromažďuje údaje o geneticky podmienených ochoreniach, je v súčasnosti evidovaných 6 594 geneticky podmienených ochorení (zahŕňa aj nezriedkavé geneticky podmienené choroby) na podklade mutácií v 4 225 rôznych génoch. Podľa mechanizmu dedičnosti má 45 % z nich autozómovo recesívnu, 32 % autozómovo dominantnú a 11 % na pohlavný chromozóm (X alebo Y) viazanú dedičnosť. Zvyšok tvoria chromozómové

INZERCE

abnormality, mitochondriálne dedičné ochorenia, multifaktoriálne podmienené stavy alebo poruchy imprintingu (Lee, 2020).

Epidemiológia

Epidemiologické údaje v Orphanet databáze sú známe pre 5 304 rôznych ZCH. Tieto dáta boli podkladom pre výpočet bodovej prevalencie ZCH, ktorá predpokladá v každom okamihu 263–446 miliónov ľudí postihnutých zriedkavou chorobou na celom svete, z toho 18–30 miliónov v Európskej únii. Zriedkavé choroby tak postihujú najmenej 3,5–5,9 % celosvetovej populácie (Nguengang Wakap, 2020).

Takmer 70 % ZCH sa manifestuje výlučne v detskom veku, asi 18 % sa môže prejavovať so začiatkom v detstve ale aj v dospelosti, a takmer 12 % ZCH má iniciálne prejavy v dospelom veku (Orphanet; Nguengang Wakap, 2020).

Manifestácia

Dve najčastejšie fenotypové charakteristiky zriedkavých chorôb sú globálne zaostávanie vo vývoji a intelektová nedostatočnosť, ktoré sa vyskytujú až v 40 % zriedkavých chorôb so začiatkom prejavov v detstve. Až 70 % všetkých zriedkavých geneticky podmienených ochorení má nejakú neurologickú klinickú manifestáciu, pričom pri chorobách s manifestáciou v detstve je to až takmer 90 %. To poukazuje na skutočnosť, že mutácie génov pre ZCH ovplyvňujú vývoj jedinca, obzvlášť vývoj centrálného nervového systému (Lee, 2020; Sanders, 2019).

Nové ZCH

Zoznam všetkých ZCH ešte nie je ucelený. Každý mesiac je identifikovaných 5–6 nových geneticky podmienených ochorení. Objavujú sa aj nové fenotypy na vrub mutácií génov asociovaných s inými, už známymi ochoreniami alebo naopak ku génom bez doteraz známeho klinického korelátu je pripísaný klinický obraz za podmienky mutácie daného génu (Koboldt, 2013).

Diagnostika

Nevýhodou pri diagnostike ZCH je práve ich zriedkavosť. Nízka individuálna frekvencia jednotlivých ZCH je často dôvodom, že lekár sa s konkrétnou diagnózou u pacienta stretáva prvýkrát. Okrem toho, spektrum symptómov veľkého počtu ZCH sa parciálne prelína, diferenciálna diagnostika preto môže byť široká,

a genetické vyšetrenie potvrdzujúce diagnózu nebolo vždy dostupné v potrebnej miere (napr. nízky počet vyšetovaných génov asociovaných s ochorením) alebo predstavovalo veľkú finančnú záťaž. V neposlednom rade, stanovenie diagnózy od iniciálneho nástupu príznakov trvalo často dlho, s početným množstvom absolvovaných vyšetrení u rôznych špecialistov. Prvá pracovná diagnóza je nesprávna v 40 % prípadov a cyklus stanovenia a vylúčenia suspektnej diagnózy trvá v tretine prípadov 1–5 rokov, v 15 % prípadov je to 6 a viac rokov (Maiella, 2013; Alves, 2016). Diagnostika ZCH za posledných 10 rokov však významne akcelerovala pod vplyvom dynamického vývoja nových, progresívnych metód molekulovej genetiky: masívneho paralelného skenovania a s ním sekvenovania exómu alebo genómu. Nevýhodou týchto metód je identifikácia veľkého počtu variantov, s potrebou ďalších krokov na vyfiltrovanie pravdepodobne patogénnych kandidátnych variantov, ktoré musia byť následne podrobené priamemu mutačnému skríningu, segregáčnej analýze a v ideálnom prípade aj funkčnej analýze (Koboldt, 2013). Klinickej diagnostike napomáhajú softvéry na zostavenie diagnóz diferenciálnej diagnostiky po zadaní súboru fenotypových znakov (DiagnosisPro, ISABEL, Phenomizer, Face2Gene, FindZebra, London Dysmorphology, Possum a iné) (Alves, 2016). V ČR vznikol na podporu urýchlenia diagnostiky ZCH projekt *Včasná diagnostika*, ktorý spočíva v poskytnutí odbornej konzultácie prostredníctvom „help-linky“ – konzultačnej emailovej adresy, ktorá je určená predovšetkým pre všeobecných lekárov pre deti, ale napísať na ňu svoje otázky môžu aj samotní pacienti alebo ich rodičia v prípade neobjasnených príznakov s podozrením na zriedkavú chorobu. Za projektom stojí Česká asociácia pre ZCH (ČAVO) v spolupráci s Národným koordináčnym centrom pre ZCH (NKCVO), odbornými garantmi a špecialistami na ZCH (ČAVO).

Etika

S rozmachom genetickej diagnostiky sa stretávame s novými etickými aspektmi zdravotnej starostlivosti. O výhodách genetického vyšetrenia niet pochybností a dnes je nenahraditeľná napríklad pri rozpoznaní monogénových ochorení. Pozitívnym výstupom je zhromažďovanie dát o konkrétnych chorobách, o spektre

ich príznakov, veku v čase manifestácie, prirodzenom priebehu či etiopatogenéze, čím dáva možnosť prevencie komplikácií, manažmentu a liečby ochorenia (WHO, Orphanet). Táto výhoda je však zároveň aj nevýhodou, nakoľko možnosti diagnostiky zriedkavých chorôb presahujú možnosti intervencie, a to práve v zmysle prevencie a liečby. Môže sa zdať, že diagnostika preto stráca svoj zmysel, avšak tá má aj svoj širší rozmer. Prevencia v prípade zriedkavých chorôb sa okrem prevencie komplikácií ochorenia u samotného pacienta zameriava aj na prevenciu výskytu tohto ochorenia v jeho rodine. Toto je obzvlášť dôležité, pokiaľ je dané ochorenie dlhodobou obmedzujúcou a má nepriaznivú prognózu. Rozšírením tohto pohľadu môže byť genetické vyšetrenie s cieľom sekundárnej prevencie, napr. onkologických ochorení so známym genetickým pozadím, alebo terciárnej prevencie, ktorú charakterizuje napríklad vývoj a používanie farmakogenomických testov (Khoury, 2006). V každom prípade ide o zisťovanie veľmi citlivých charakteristík jedinca zdedených alebo získaných počas embryologického vývoja a je zásahom do súkromia každého človeka, ktorý má diagnostiku podstúpiť. Je preto namieste indikovať genetické vyšetrenie tak, aby bola klinická využiteľnosť očakávaného výsledku jednoznačná, aby jedinec nebol na základe výsledku diskriminovaný, aby bol o povahe a účele vyšetrenia vopred zrozumiteľne informovaný a mal možnosť sa slobodne rozhodnúť, či si ho želá alebo neželá podstúpiť (Lwoff, 2009).

Legislatíva

Rada Európy, ktorej prioritou je ochrana základných ľudských práv, pod vplyvom narastajúceho využívania metód molekulovo-genetickej diagnostiky ukotvila potrebu zachovania ľudských práv v Dohovore o ochrane ľudských práv a dôstojnosti človeka v súvislosti s aplikáciou biológie a medicíny/ Dohovor o ľudských právach a biomedicíne (*Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Applications of Biology and Medicine/ Convention on Human Rights and Biomedicine*). Je známy aj ako Oviedsky dohovor a po zasadnutí Rady Európy dňa 4. apríla 1997 v Oviede bol postupne podpísaný väčšinou európskych krajín vrátane Slovenskej a Českej republiky. Zakladá sa na bazálnych princípoch medicíny,

ktoré aplikuje aj na využívanie nových technológií, a zohľadňuje prioritu ľudskej bytosti a zachovanie jej dôstojnosti, ochranu maloletých a osôb s duševnou poruchou, dodržiavanie profesionálnych postupov na základe aktuálnych štandardov, zamedzenie diskriminácie osôb na základe genetickej výbavy, spravodlivý prístup poskytovania zdravotnej starostlivosti a právo na informácie a súkromie. Dohovor zahŕňa aj ochranu osôb v súvislosti s výskumom, výskum na embryách in vitro a transplantáciu orgánov a častí tela. Dohovor bol po 11 rokoch doplnený o sekciu Genetické vyšetrenie zo zdravotných dôvodov (Lwoff, 2009; Dohovor o ľudských právach a biomedicíne, Právny predpis č. 40/2000 Z. z.). V Českej republike je aplikácia genetickej diagnostiky v súlade s vyššie opísanými princípmi ukotvená v zákone č. 373/2011 (zákon č. 373/2011 Sb.).

Liečba

Vývoj farmakoterapie pre úzko špecifickú skupinu pacientov so ZCH nie je vzhľadom na malý trh príliš atraktívny a nízky počet pacientov predstavuje prekážku napríklad v podobe limitovanej uskutočniteľnosti klinických skúšok nových liečiv. Napriek tomu výskum v oblasti vývoja „Orphan drugs“ napreduje. Genomická éra prináša možnosti personalizovanej medicíny s liekmi určenými na konkrétny genetický profil (Klein 2018). V roku 1999 vydala Európska komisia nariadenie (Nariadenie Komisie ES č. 141/2000 a č. 847/2000) na podporu vývoja liekov na ZCH, čím podnietila ich výskum a vývoj. Odvtedy sa do liečby pacientov so ZCH dostalo viac ako 100 liekov, hoci nie všetky napokon našli svoje uplatnenie. Každý členský štát Európskej únie zabezpečuje dostupnosť liekov na ZCH pre svojich občanov osobitne. Na Slovensku je predpokladom dostupnosti lieku na trhu jeho kategorizácia. Ak je liek registrovaný a nie je kategorizovaný, je možné žiadať poisťovňu pacienta o udelenie výnimky a možný je aj individuálny dovoz lieku v prípade, že liek v krajine nie je ani registrovaný. Na Slovensku je úhrada liekov zdravotnými poisťovňami definovaná v zákone o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia č. 363/2011 Z. z., pričom kategorizácia, a teda určenie ceny lieku je možné aj pre orphan lieky. Avšak pri kategorizácii liekov určených na choroby s vý-

skytom menej ako 1 : 50 000 sa obzvlášť prihliada na význam vplyvu prostriedkov verejného zdravotného poistenia (zákon č. 363/2011 Z. z.). Vysoká cena lieku je často prekážkou procesu schvaľovania a možnosti preskripcie. V Českej republike je od roku 2015 v zákone č. 48/1997 definovaný nárok pacientov so zriedkavou chorobou na farmakologickú liečbu, čo umožňuje za podmienok daných týmto zákonom kategorizáciu a reguláciu úhrady orphan liekov z verejného zdravotného poistenia (zákon č. 48/1997 Sb.).

Národný akčný plán

Rada Európskej únie vydala v roku 2009 Odporúčanie Rady o činnosti v oblasti zriedkavých chorôb (*Council recommendation on an action in the field of rare diseases*), na základe ktorého sa vypracovala na Slovensku *Národná stratégia rozvoja zdravotnej starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami na roky 2012–2013* (a neskôr na roky 2016–2020) a v Česku *Národná stratégia pre ZCH na 2010–2020* (Národná stratégia, Národní strategie). V súvislosti s týmito dokumentmi boli pripravené Národné akčné plány (NAP) na dvojročné (Slovensko), resp. trojročné (Česko) obdobia, ktoré si kladú konkrétne ciele na zabezpečenie zlepšenia situácie pacientov so ZCH v SR, resp. v ČR. Na vytvorenie NAP bola zriadená Komisia MZ SR pre zriedkavé choroby (SR), resp. Medzirezortná a medziodborová pracovná skupina pre zriedkavé choroby (ČR). Medzi hlavné ciele NAP oboch krajín od začiatku patrí:

- zvýšenie informovanosti verejnosti o ZCH,
- vzdelávanie odbornej verejnosti o ZCH,
- rozšírenie a skvalitnenie diagnostiky ZCH,
- zlepšenie a rozšírenie novorodeneckého skríningu ZCH,
- zlepšenie dostupnosti a kvality zdravotnej starostlivosti o pacientov so ZCH,
- zber údajov o pacientoch so ZCH, zber biologických vzoriek, vytvorenie a podpora registrov o ZCH (patientske, biobanky),
- podpora a posilnenie starostlivosti o kvalitu života a sociálne začlenenie pacientov so ZCH,
- podpora výskumu v oblasti ZCH,
- posilnenie úlohy patientskych organizácií,
- medzirezortná a medziodborová spolupráca,
- zahraničná spolupráca v oblasti ZCH (Odporúčanie Rady, Národná stratégia, Národní strategie, NAP, MZSR).

Za realizáciu cieľov stanovených v NAP na Slovensku zodpovedá samotná Komisia MZ SR pre ZCH. V Českej republike vzniklo Národné koordinačné centrum pre ZCH (NKCVO), ktoré bolo poverené riešením tejto problematiky (MZ SR; NKCVO)

Európske referenčné siete (ERN, European Reference Networks)

V roku 2017 vzniklo na základe návrhu Európskej komisie expertov na zriedkavé choroby (EUCERD) 24 európskych referenčných sietí. Ide o pracovné skupiny zložené z vysoko špecializovaných zdravotníckych pracovísk štátov Európskej únie vybraných na základe prísnych odborných kritérií. Takto vytvorená medzinárodná spolupráca má za úlohu zdieľať registre, skúsenosti s diagnostikou a liečbou ZCH a tak skvalitniť a zefektívniť zdravotnú starostlivosť o pacientov so ZCH. Na Slovensku o vstup do ERN požiadalo 9 špecializovaných pracovísk a v Česku sa doteraz zapojilo 26 špecializovaných pracovísk (ERN; Macek, 2019)!

Európsky program pre zriedkavé choroby (EJPRD, European Joint Programme for Rare Diseases)

EJPRD spája viac ako 130 inštitúcií zo štátov EÚ aj mimo nej (vrátane 24 ERN), aby vytvorila komplexnú sieť, ktorá je nevyhnutná na prekonanie chýbajúcej skúsenosti so zriedkavými chorobami práve z dôvodu ich zriedkavosti. Jeho program sa sústreďuje na európske a celosvetové zdieľanie výstupov z výskumných úloh, klinických dát, postupov zdravotnej starostlivosti a ďalších vedomostí a know-how na sociálny dopad výskumu na ZCH. Zároveň si stanovil za cieľ vývoj a implementáciu vhodného modelu financovania všetkých druhov výskumu zameraného na ZCH (EJPRD).

Podpora pre pacientov so ZCH

Hlasom pacientov so ZCH sa na Slovensku stala Slovenská aliancia zriedkavých chorôb (SAZCH) a v Českej republike Česká asociácia pre zriedkavé choroby (ČAVO), ktoré vznikli, aby riešili situáciu pacientov so ZCH. Sú zastrešujúcou organizáciou patientskych organizácií aj zástupcom jednotlivých pacientov so ZCH. Svojou aktivitou zlepšujú zdravotné a sociálne podmienky pacientov so ZCH, ochraňujú ich

práva a potreby a tým zvyšujú ich kvalitu života. Na dosiahnutie svojich cieľov ponúkajú pre pacientov konzultačnú činnosť, publikujú o problematike ZCH, potreby pacientov so ZCH komunikujú ich medializáciou, vytvárajú a distribuujú informačné materiály o ZCH, vytvárajú registre pacientov so ZCH či pripomienkujú legislatívne kroky vlády (SAZCH, ČAVO).

Orphanet

Charakteristika

Orphanet (www.orpha.net) (obrázok 2) je voľne dostupný referenčný internetový portál pre ZCH, ktorý bol založený vo Francúzsku v roku 1997 s podporou ministerstva zdravotníctva a Európskej Komisie. Je databázou všetkých doteraz známych ZCH, zhromažďuje údaje o ich prevalencii, etiológii, klinickom obraze, diagnostike a možnostiach liečby a jeho poslaním je zvýšiť informovanosť odbornej aj laickej verejnosti o ZCH. Jednou z hlavných pohnútok zakladateľky Orphanet, profesorky klinickej genetiky z Marseille, **Segolene Aymé** bol nedostatok dostupných a relevantných informácií o ZCH, ako aj potreba zosieťovania klinických odborníkov a diagnostických laboratórií na jednom mieste (Orphanet; EAN, 2018).

Pôvodná internetová stránka bola vytvorená vo francúzštine, neskôr bola preložená do angličtiny a postupne sa projekt rozšíril a celý obsah stránky bol preložený do ďalších 5 jazykov (nemčiny, španielčiny, portugalčiny, taliančiny a holandčiny). Dnes sú do projektu zapojené aj mimoeurópske krajiny, napríklad Austrália, Kanada či Tunisko.

Koordinátorom projektu je tím z Francúzskeho národného inštitútu pre zdravotnícky a medicínsky výskum – INSERM. Úlohou spolupracujúcich krajín je získavanie údajov do databázy, tj. každá krajina na národnej úrovni zadáva do databázy Orphanet expertné centrá, diagnostické laboratóriá, patientske organizácie, špecialistov na konkrétne diagnózy, registre či projekty z vlastnej krajiny.

Úlohou národných tímov je tiež zvyšovať povedomie o zriedkavých chorobách a aj o Orphanete na národnej úrovni a zviditeľniť tak problematiku zriedkavých ochorení. K napĺňaniu cieľov tejto spolupráce slúžia školenia vedené francúzskym tímom (Orphanet; Maiella, 2013).

Obsah stránky

Väčšina zriedkavých chorôb uvedených na stránke má svoju stručnú definíciu, pod ktorou je „identifikačná karta“ so špecifickým číslom ZCH (ORPHA číslo/kód), synonymickými pomenovaniami, údajom o prevalencii, mechanizme dedičnosti, veku v čase prvých klinických príznakov a kódmi podľa viacerých klasifikácií (MKCH-10, OMIM, GARD a iné). Nasleduje sumár choroby a pod ním, v prípade známej genetickej podstaty, sú uvedené gény, ktorých mutácie vedú k vzniku ochorenia. Mnohé diagnózy sú na stránke spojené s prehľadovým článkom a detailným opisom choroby, diagnostickými kritériami a odporúčaniami pre sledovanie a liečbu pacienta. Charakter a množstvo informácií vytvára zo stránky **online encyklopédiu zriedkavých chorôb**.

Kvalitu informácií na stránke zaručuje recenzia textu medzinárodne uznávaným expertom pre danú oblasť ZCH a dáta sú aktualizované tak, aby zodpovedali úrovni súčasného vedeckého poznania.

Orphanet je zároveň:

- **databáza expertných centier** – t. j. klinických pracovísk, ktoré sa profilujú na diagnostiku, dlhodobú starostlivosť a liečbu pacientov s konkrétnou zriedkavou diagnózou alebo skupinou príbuzných zriedkavých chorôb,
- **databáza komerčných a výskumných laboratórií** pre molekulo- a genetickú alebo biochemickú diagnostiku týchto ochorení, čím zvyšuje dostupnosť diagnostiky,
- **databáza patientskych organizácií** a ich zastrešujúcich aliancií, na ktoré sa môžu obrátiť odborníci i samotní pacienti,
- **databáza liekov na zriedkavé choroby („orphan drugs“)**, schválených aj vyvíjaných,
- **databáza registrov zriedkavých chorôb** v jednotlivých krajinách,
- **databáza vedeckých štúdií, klinických štúdií a biobáň**.

Stránku denne navštívi vyše desaťtisíc návštevníkov a mesačne viac ako milión (Orphanet).

OrphaNews

Orphanet na svojej internetovej stránke ponúka dvojtýždenník v elektronickej forme –

OrphaNews – v ktorom sú publikované najnovšie údaje o zriedkavých chorobách. Informuje o národných a medzinárodných zmenách v legislatíve k otázkam zriedkavých chorôb, o etických, právnych a sociálnych otázkach. Uvádza prehľad novodiagnostikovaných syndrémov a novoobjavených génov. Prináša zoznam aktuálne prebiehajúcich klinických výskumných projektov, vývoja nových liekov, odporúčania pre zdravotnú starostlivosť a liečbu podľa najnovších overených prístupov. Zverejňuje výzvy na podávanie žiadostí ku grantovým projektom, termíny vzdelávacích aktivít – kurzov, národných alebo medzinárodných konferencií (Orphanet).

Orpha číslo

V medzinárodných klasifikáciách chorôb vrátane aktuálne platnej medzinárodnej klasifikácie MKCH-10 má len obmedzený počet zriedkavých chorôb svoj vlastný kód, pričom ďalšie sú uvedené pod kódom inej choroby alebo nie sú uvedené vôbec. Zriedkavé choroby sú preto v zdravotníckych informačných systémoch „neviditeľné“. Napr. klasifikácia MKCH-10 rozoznáva približne 500 zriedkavých ochorení (z vyše 6000), pričom aj z nich je len polovica uvedená pod samostatným klasifikačným kódom. Táto skutočnosť znemožňuje napríklad získať presné štatistické údaje o výskyte zriedkavých chorôb na danom pracovisku alebo v danej krajine, ktoré sa v nemocničných informačných systémoch „skrývajú“ za iné kódy. Orphanet preto presadil nový klasifikačný systém, podľa ktorého sa ku každému zriedkavému ochoreniu a každému jej podtypu priraduje samostatné číslo, tzv. Orpha číslo (Orpha number). Toto číslo je stabilné, nemenné a jedinečné pre každé ochorenie (Rath, 2012; Aymé, 2015).

Záver

Zriedkavé choroby sú veľkou nehomogénnou skupinou ochorení s nízkou prevalenciou, ktoré svojimi atribútmi predstavujú veľkú výzvu pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti a sociálnych služieb. Dôvodov je mnoho, je to napríklad „neviditeľnosť“ ZCH v používaných zdravotníckych klasifikáciách chorôb, náročná a oneskorená diagnostika, nevysvetlený patofyziologický mechanizmus, absentujúce odporúčania pre zdravotnú starostlivosť a dlhodobé sledovanie založené na medicínskych dôkazoch, nedostatočný výs-

kum v oblasti zdravotnej starostlivosti, často pre malú kohortu pacientov, sporé údaje longitudinálneho sledovania úzkej skupiny pacientov a ďalšie. Vedomosti o ZCH sú preto nedostatočné a anglické označenie ZCH „orphans“ – siroty – vyjadruje aj postoj nezájmu o klinický alebo farmakologický výskum či odmietnutie zmeny v legislatíve v prospech ZCH (Valdez, 2016).

Podpora zriedkavých chorôb a zviditeľňovanie ZCH sa však napriek mnohým prekážkam prehlbuje. Povedomie o ZCH a databázu aktuálnych informácií ponúka online ency-

klopédia o ZCH – **Orphanet**, ktorá zároveň ponúka kontakty a vytvára možnosť spolupráce medzi klinickými a molekulárnymi genetikmi, medzi pacientmi a ich organizáciami či vytvára možnosť získať údaje o registroch ZCH alebo nových liekoch.

Významné pokroky v uvedení si potreby výskumu pri riešení problematiky ZCH dosiahli národné a medzinárodné organizácie: **EURORDIS** – Európska organizácia pre ZCH, **NORD** – Národná organizácia pre ZCH (v USA), **Care for Rare** – Kanadské konzorcium na zlepšenie diagnostiky a liečby ZCH,

Rare Genomics Institute – organizácia spája pacientov s možnosťami výskumu a liečby pre konkrétnu ZCH. Osvetu o ZCH šíria mnohé významné pacientske iniciatívy vo svete: **Unique** – podporuje, informuje a spája rodiny s chromozómovou alebo monogénovou poruchou, **Rare Diseases International** – aliancia zastrešujúca pacientske organizácie celosvetovo a iné, na Slovensku: **SAZCH** – Slovenská aliancia ZCH, **Zriedkavé choroby** – organizácia spájajúca odborníkov s rodinami so ZCH, a v Českej republike: **ČAVO** – Česká asociace pro vzácná onemocnění.

LITERATÚRA

1. AbeBooks.com – online kníhkupectvo. Dodoens R. Medicinalium observationum exempla rara. Dostupné na: <https://www.abebooks.com/Medicinalium-observationum-exempla-rara-Accessere-alia/21929234636/bd>.
2. Alves R, Piñol M, Vila-plana J, Teixidó I, Cruz J, Comas J, Vila-prinyo E, Sorribas A, Solsona F. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *PeerJ*. 2016; 4: e2211. Published 2016 Jul 21. doi:10.7717/peerj.2211.
3. Aymé S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information system through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 35–49. DOI: 10.1186/s13023-015-0251-8.
4. Bolli R. William Harvey and the Discovery of the Circulation of the Blood. *Circ Res*. 2019; 124(9): 1300–1302. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314977.
5. ČAVO – Česká asociace pro vzácná onemocnění. Dostupné na: <http://www.vzacna-onemocneni.cz/>.
6. Dohovor o ľudských právach a boimedícine. 40/2000 Z.z., Oznámenie Ministerstva zahraničných vecí Slovenskej republiky. Dostupné online: http://www.pravo-medicina.sk/___files/Dohovor%20o%20ludskych%20pravach%20a%20biomedicine.pdf.
7. Dooms MM. Rare diseases and orphan drugs: 500 years ago. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 161. Published 2015 Dec 21. doi:10.1186/s13023-015-0353-3.
8. EAN – European academy of neurology. Interview with Prof. Segolene Aymé, Founder of Orphanet. Published 2018 March 1. Dostupné na <https://www.eanpages.org/2018/03/01/16324/>.
9. EJPRD – European Joint Programme Rare Diseases. Dostupné na: <https://www.ejprarediseases.org/index.php/about/>.
10. ERN – European Reference Networks. Dostupné na: https://ec.europa.eu/health/ern_en.
11. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. *Yale J Biol Med* 2002; 75(4): 221–31.
12. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics* 2016; 107(1): 1–8. DOI: 10.1016/j.ygeno.2015.11.003.
13. Huyard C. How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Sociol Health Illn*. 2009; 31(4): 463–77. DOI: 10.1111/j.1467-9566.2008.01143.x.
14. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Field MJ, Boat TF, editors. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. 3, Regulatory Framework for Drugs for Rare Diseases. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56185/>.
15. Kennedy MA. Mendelian genetic disorders. eLS; e-pub, first published: 23 September 2005; DOI: 10.1038/npg.els.0003934.
16. Khoury MJ, Jones K, Grosse SD. Quantifying the health benefits of genetic tests: the importance of a population perspective. *Genet Med* 2006; 8(3): 191–5. DOI: 10.1097/01.gim.0000206278.37405.25. PMID: 16540755.
17. Klein C, Gahl WA. Patients with rare diseases: from therapeutic orphans to pioneers of personalized treatments. *EMBO Mol Med*. 2018; 10(1): 1–3. DOI: 10.15252/emmm.201708365.
18. Knox WE. Sir Archibald Garrod's inborn errors of metabolism. II. Alkaptonuria. *Am J Hum Genet* 1958; 10(2): 95–124.
19. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell* 2013; 155(1): 27–38. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.006.
20. Lee CE, Singleton KS, Wallin M, Faundez V. Rare Genetic Diseases: Nature's Experiments on Human Development. *iScience*. 2020; 23(5): 101123. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101123.
21. Lwoff L. Council of Europe adopts protocol on genetic testing for health purposes. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(11): 1374–1377. doi:10.1038/ejhg.2009.84. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19568268.
22. Macek M. jr. Vzácná onemocnění a jejich domácí a mezinárodní kontext v roce 2019. *Čas. Lék. čes*. 2019; 158: 33–37.
23. Maiella S, Rath A, Angin C, Mousson F, Kremp O. Orphanet et son réseau: où trouver une information validée sur les maladies rares [Orphanet and its consortium: where to find expert-validated information on rare diseases]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013; 169(Suppl. 1): S3–8. French. DOI: 10.1016/S0035-3787(13)70052-3.
24. MZSR – Aktualizácia Akčného plánu na roky 2018–2019 k Národnému programu rozvoja starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami v Slovenskej republike na obdobie rokov 2016–2020 podľa 9 základných priorít. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok/zriedkave-choroby-aktualizacia-ap-2018-2019>.
25. NAP – Národný akčný plán pro vzácná onemocnění na léta 2018–2020. Dostupné na: https://www.dataplano.info/img_upload/7bdb1584e3b8a53d337518d988763f8d/3.-narodni_akcni_plan_pro_vzacna_onemocneni_2018-2020.pdf.
26. Nariadenie Komisie (ES) č. 141/2000, Lieky na ojedinelé ochorenia. Dostupné na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SK/LSU/?uri=celex:32000R0141>.
27. Nariadenie Komisie (ES) č. 847/2000 z 27. apríla 2000, ktorým sa ustanovujú vykonávacie pravidlá ku kritériám na zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia a definície pojmov podobný liek a klinická nadradenosť. Dostupné na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SK/ALL/?uri=CELEX:32000R0847>.
28. Národná stratégia rozvoja zdravotnej starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami na roky 2012–2013. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?narodna-strategia>.
29. Národný strategický plán pro vzácná onemocnění 2010–2020. Dostupné na: <https://www.databaze-strategie.cz/cz/mzd/strategie/narodni-strategie-pro-vzacna-onemocneni-na-leta-2010-2020>.
30. NKCV – Národní koordináční centrum pro vzácná onemocnění – Dostupné na: <http://nkcv.cz/>.
31. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Guyeydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020; 28(2): 165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.
32. Odporúčanie Rady 2009/C 151/02. Dostupné na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:SK:PDF>.
33. Orphanet: online databáza zriedkavých chorôb a liekov na zriedkavé choroby. ©INSERM 1997. Dostupné na: <http://www.orpha.net>.
34. Právny predpis č. 40/2000 Z. z. Dostupné na: <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2000/40/>.
35. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Aymé S. Representation of rare diseases in health information systems: the Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat* 2012; 33: 803–808. DOI: 10.1002/humu.22078.
36. Sanders SJ, Sahin M, Hostyk J, Thurm A, Jacquemont S, Avillach P, Douard E, Martin CL, Modi ME, Moreno-De-Luca A, Raznahan A, Anticevic A, Dolmetsch R, Feng G, Geschwind DH, Glahn DC, Goldstein DB, Ledbetter DH, Mülle JG, Pasca SP, Samaco R, Sebat J, Parisier A, Lehner T, Gur RE, Bearden CE. A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nat Med* 2019; 25(10): 1477–1487. DOI: 10.1038/s41591-019-0581-5.
37. SAZCH – Slovenská aliancia zriedkavých chorôb, o.z. Dostupné na: <http://sazch.sk/>.
38. Szabó AT, Poczaí P. The emergence of genetics from Fesetics' sheep through Mendel's peas to Bateson's chickens. *J Genet* 2019; 98(2): 63.
39. Valdez R, Ouyang L, Bolen J. Public Health and Rare Diseases: Oxymoron No More [published correction appears in *Prev Chronic Dis*. 2016; 13: E20]. *Prev Chronic Dis*. 2016; 13: E05. DOI: 10.5888/pcd13.150491.
40. World Health Organization (WHO). Human Genomics in Global Health. Genetic testing. Dostupné na: <https://www.who.int/genomics/elsi/gentesting/en/>.
41. Zákon č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů. Dostupné na: <https://www.zakonyprolid.cz/cs/1997-48>.
42. Zákon č. 363/2011 Z. z. Zákon o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Dostupné na: <https://www.zakonyprolid.cz/zz/2011-363>.
43. Zákon č. 373/2011 Sb. Zákon o specifických zdravotních službách. Dostupné na: <https://www.zakonyprolid.cz/cs/2011-373>.