



**ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ СРБИЈЕ
„ДР МИЛАН ЈОВАНОВИЋ БАТУТ”**

**ИЗРАДА МЕТОДОЛОГИЈЕ И УЧЕШЋЕ У ПРАЋЕЊУ
РЕТКИХ БОЛЕСТИ, АНАЛИЗА ПОТРЕБА И ИЗРАДА
ПЛАНА ЗА УПРАВЉАЊЕ РЕТКИМ БОЛЕСТИМА**

2017.

Аутори извештаја:

Др спец. Наташа Лочкић¹

Др спец. Снежана Плавшић³

Др спец. Мирјана Живковић Шуловић¹

Др спец. Иван Ивановић²

Борислав Срдић,² ИТ

¹ Центар за анализу, планирање и организацију здравствене заштите,
ИЈЗ Србије

² Центар за информатику и биостатистику, ИЈЗ Србије

³ Центар за превенцију и контролу болести, ИЈЗ Србије

Лектура и коректура:

Др sc. Тамара Груден, спец. књижевне публицистике

Садржај

1. Увод	1
2. Карактеристике ретких болести у Републици Србији	2
3. Методологија са приказом података о ретким болестима у Републици Србији	9
4. Оптерећеност стационарних здравствених установа	13
5. Веома ретке болести	16
6. Малигни тумори код деце	18
7. Закључак са предлогом мера	20
8. Прилози	
Прилог 1. Листа приказаних ретких болести	24
Прилог 2. Листа анализираних веома ретких болести	29

1. Увод

Ретке болести су група различитих обољења којима је основно заједничко обележје ниска преваленција. Према дефиницији која је прихваћена у Европској заједници (земљама ЕУ) ретке болести су оне са стопом оболевања од 5 на 10.000 особа (1: 2000). Тачан број ретких болести у свету није познат, процењује се да се креће између 5000 до 8000 различитих болести. Сматра се да у Европи има око 36 милиона особа оболелих од ретких болести, што уз чињеницу да су обично хроничне и са тешком клиничком сликом, као и са великом стопом смртности, указује на њихов јавноздравствени значај.

Поред ниске преваленције, ретке болести имају и низ других заједничких обележја, па се у здравственом смислу могу посматрати као јединствена група. Заједничке карактеристике су касна и компликована дијагностика, неуједначност и сложеност самог лечења, здравствене неге и пружања здравствених услуга овој категорији пацијената. Касна дијагноза може довести до непоправљивих последица и компликација основне болести, што отежава лечење и значајно утиче на прогнозу болести. Узроци касне дијагностике ретких болести леже у чињеници да је још увек оскудно или недовољно знање медицинских радника, да су дијагностичке процедуре у овој области сложене, софистициране, често скупе и теже доступне, посебно у недовољно економски развијеним земљама. Поред недостатака у области дијагностиковања и препознавања ретких болести, велики проблем представља и само лечење јер се често ради о сложеним болестима и синдромима који захватају више органа и органских система, па је лечење компликовано, скупо, не постоје јасно дефинисани протоколи лечења, а сами лекови су теже доступни или не постоје.

Како су ретке болести често хроничне и прогресивне, доводе до инвалидности и значајно смањују квалитет живота оболелих и њиховог окружења, уз препознавање

проблема и недостатака у здравственој заштити и збрињавању ових болесника, све је израженија и социјална компонента. Велики пробем представља и недостатак регистара оболелих од ове болести, јер је класификација и кодирање ретких болести изузетно сложено због изразито хетерогене групе болести.

Иако је истакнуто да ретке болести имају неке заједничке карактеристике, ретке болести су хетерогене у погледу етиологије, времена појаве, тока болести, локализације (поједини органи, органски системи или синдроми који захватају више органа и система). Већина ретких болести су генетске, урођене, неке су и стечене, ту се убрајају и злоћудне болести, ретке инфекције, алергијске/аутоимуне болести, тровања и дегенеративни поремећаји. Животна доб у којој се испољава болест такође варира, у скоро половини случајева први симптоми се јављају још у најранијем детињству. Ток болести може бити акутан или хроничан, а тежина саме болести, ток и прогноза варијабилни. Већина ретких болести захвата већи број органа и ткива, система органа, па су по својој природи тешке, сложене, хроничне и дегенеративно-прогресивне.

2. Карактеристике ретких болести у Републици Србији

У Републици Србији не постоји посебан регистар ретких болести, па се сходно томе не зна тачан број оболелих. У циљу превазилажења овог проблема, кроз програмску активност Министарства здравља Републике Србије је кренула иницијатива формирања Националног регистра за ретке болести. С тим у вези, 2015. године је почело пилотирање прикупљања података о оболелима од ретких болести из референтних центара за ретке болести у Србији. У оквиру пилотирања ове активности урађена је методологија прикупљања података на основу обрасца пријаве оболелог од ретке болести. На основу прикупљених података формирана је пилот база од око 800 лица са дијагнозом ретке болести. Планирано је да ова фаза пилот програма траје до

2017. године, после чега ће се усвојити сва потребна законска и подзаконска акта за успостављање и редовно вођење Националног регистра оболелих од ретких болести у Републици Србији. У току је израда софтверског пакета за прикупљање и анализу података у оквиру Регистра за ретке болести.

Процењује се да је у Републици Србији оболело око 450.000 особа са дијагнозом ретких болести (применом препоруке Европске комисије за процену: 6–8% од укупне популације). Постоје подаци за појединачне ретке болести, као и за групе ретких болести (синдроми и стања) на нивоу терцијарних здравствених установа – клиника, али ти подаци нису потпуни.

У циљу решавања комплексних питања и проблема везаних за дијагностиковање, лечење и праћење особа оболелих од ретких болести, у Републици Србији предузете су следеће активности:

- Министарство здравља Републике Србије је на основу Закона о здравственој заштити и других законских и подзаконских аката формирало Републичку стручну комисију за ретке болести 2012. године, са циљем да дефинише националну политику у области ретких болести, предложи стратегију за ретке болести и формира Национални регистар ретких болести. Министарство здравља формирало је Радну групу за израду стратегије за ретке болести (2015. година). Драфт Националне стратегије за ретке болести у Републици Србији до 2023. године је урађен током 2016. године, а затим је дат и предлог Акционог плана као део предложене Стратегије.

Овим документом дате су опште околности и предлог стратегије по питању ретких болести, са постављеним циљевима у смислу: успостављање законских стабилних извора финансирања лечења, критеријума за укључивање нових случајева, побољшање превенције, дијагностике и лечења ретких болести,

побољшање доступности *orphan* лекова и друге одговарајуће терапије, регистрација ретких болести, скрининг болести, формирање специфичног научноистраживачког програма, као и повећање учешћа удружења пацијената и развој сарадње са европским и светским центрима за ретке болести.

- Републички фонд за здравствено осигурање учествује у свим активностима у области имплементације предлога и мера ради што ефикаснијег и доступнијег остваривања права на дијагностику и лечење оболелих од ретких болести кроз рад следећих комисија:
 - Комисија за лечење урођених болести метаболизма при РФЗО (од 2012. године)
 - Комисија за лечење ретких тумора при РФЗО (од 2016. године).
- Формиран је Фонд за *orphan* лекове као део националне стратегије у коме партиципирају редовна средства из буџета (март 2012. године) за лечење урођених болести метаболизма и за лечење ретких тумора.
- Донето је Решење о одређивању здравствених установа на терцијарном нивоу здравствене заштите које обављају послове центра за одређену врсту ретких болести (Министарство здравља РС – март 2014. године).
- Основан је Фонд за лечење обољења, стања и повреда које се не могу успешно лечити у Републици Србији за лечење одређених ретких болести при Министарству здравља (септембар 2014. године).
- Усвојен је тзв. „Зојин закон” – Закон о превенцији и дијагностици генетичких болести, генетички условљених аномалија и ретких болести („Сл. гласник РС”, бр. 8 од 26. јануара 2015. године).
- Учешће невладиног сектора (удружења пацијената оболелих од ретких болести, Национална организација за ретке болести – НОРБС и друге организације).

Један од водећих проблема у овој области је правовремено постављена тачна **дијагноза** ретке болести. Дијагностиковање ретке болести је у већини случајева изузетно компликовано, скупо и комплексно, изискује најновија научно-технолошка достигнућа, добро обучен кадар, експертске референтне центре за поједине дијагностичке методе и процедуре и знатна материјална средства. Обухвата спектар сложених клиничких, биохемијских и молекуларних поступака, као и генетичка испитивања. Чак 80% ретких болести имају откривено генетско порекло, тако да је значајан удео препознавање и дијагноза болести путем генетичких тестова (цитогенетски, молекуларни, испитивање појединих секвенци генома и сл.) у пренаталном периоду, али и по рођењу.

На основу члана 92а. Закона о здравственој заштити одређено је пет универзитетских здравствених установа на терцијарном нивоу здравствене заштите које обављају послове Центра за одређене врсте ретких болести:

- Клинички центар Србије
- Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине
- Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић”
- Универзитетска дечија клиника
- Клиника за неурологију и психијатрију деце и омладине.

У Републици Србији, осим у референтним здравственим установама терцијарног нивоа за ретке болести, дијагностичке процедуре за ретке болести се обављају и у Институту за молекуларну генетику и генетско инжењерство, у чијем су саставу три референтне лабораторије: лабораторија за хуману молекуларну генетику, лабораторија за молекуларну биологију и лабораторија за молекуларну хематологију.

На основу Правилника о упућивању пацијената на лечење у иностранство РФЗО („Сл. гласник РС”, бр. 113/2014, члан 2. као и Ша – Упућивање ради дијагнозе ретких генетских болести у иностранство), омогућено је да се пацијент или биолошки материјал пацијента пошаље у неки од референтних иностраних центара ради дијагностике на нивоу метаболита, ензима, патохистолошких анализа, као и генетске анализе (ДНК или РНК).

У Републици Србији је организован скрининг код новорођенчади ради правовремене детекције конгениталне хипотиреозе и за фенилкетонурију. У универзитетским референтним установама организује се скрининг за поједине ретке болести (нпр. код пацијената са дијагнозом ретког тумора, скрининг обухвата његове сроднике кроз лабораторијско испитивање и генетско саветовалиште, скрининг на конгениталну дисплазију кука, поремећаје слуха и сл).

Решењем Министарства здравља (бр. 500-01-275/2014-05 од 7.3.2014. године) одређене су референтне установе у Републици Србији које обављају послове центра за одређену врсту ретких болести. У оквиру ових центара за ретке болести обављају се послови дијагностике оболелих, пренаталне и неонаталне дијагностике, генетског саветовалишта, збрињавање пацијената од ретких болести, сарадња са референтним иностраним центрима за дијагностиковање и лечење ретких болести, као и са мрежом европских и светских организација за ретке болести и континуирана едукација из области ретких болести.

Лечење оболелих од ретких болести се спроводи терапијски у виду *orphan* лекова (тзв. лекови „сирочићи”), а названи су тако јер се користе у лечењу болести које су толико ретке да их фармацеутске компаније нерадо развијају у обичајеним тржишним околностима. До сада је регистровано преко 90 *orphan* лекова у ЕУ.

Велики проблем у лечењу ретких болести представља то што у већини случајева није позната етиологија и патогенеза болести, веома је мали број лекова у односу на велики број и хетерогеност ретких болести. Доступност ове терапије је недовољна, лекови често нису регистровани или нису на листи лекова, већина је у фази експерименталне, клиничке примене, недостају протоколи лечења за индикациона подручја и веома су скупи. Како су ретке болести дефинисане као по живот опасна стања или болести које воде до хроничне слабости, иако су по учесталости далеко мање од других категорија болести, постоји тенденција да се повећа успешност у лечењу и збрињавању оболелих, кроз повећање доступности и остваривање једнакости у погледу терапије, као и кроз подстицање развоја нових *orphan* лекова. У нашој земљи нису доступни сви *orphan* лекови ауторизовани у ЕУ. Осим овога, уочен је посебан проблем код терапије ретких малигних обољења које захтевају примену у специјализованим центрима лековима који нису регистровани за ту употребу, али су се у клиничкој пракси показали као делотворни (*off label* примена).

Управљање ретким болестима, организација и унапређење здравствене заштите у овој области треба да се базира на тачним епидемиолошким подацима како би се омогућило планирање сходно правој дефиницији проблема и реалним потребама. Иако ретке болести значајно доприносе морбидитету и морталитету у популацији, због својих карактеристика постају све већи јавноздравствени проблем, ретке болести су фактички „невидљиве” у здравственом информационом систему, статистичким извештајима и другим изворима података због недостатка одговарајућег кодирања и усаглашене класификације.

Тачни и свеобухватни епидемиолошки и /или статистички подаци о ретким болестима у Републици Србији не постоје. У оквиру публикације о ретким болестима у Европи (*Orphanet Report* – јануар 2015.) дат је податак да у Србији има четири регистра

у области ретких болести који представљају део европских регистара за наведене болести:

1. Регистар пацијената оболелих од цистичне фиброзе
2. Регистар пацијената са ретким поремећајима крварења
3. Регистар пацијената са хемофилијом и *von Willebrand*-овом болести
4. Регистар пацијената са тешком хроничном неутропенијом.

Познат је такође број пацијената са неуроендокриним туморима, број пацијената са плазмацитозом и број пацијената са *Gaucher*-овом болешћу. Регистрација пацијената оболелих од ретких болести је веома сложена јер су многе од њих недијагностиковане, представљају велику хетерогену групу обољења, а додатно се отежава њихова идентификација и пријава јер се пацијенти збрињавају на различитим нивоима здравствене заштите (референтни центри терцијарног нивоа, опште болнице, клинике, амбуланте и др) различитим врстама здравствених услуга.

Национална стратегија за ретке болести је предвидела формирање Националног регистра за ретке болести у Србији као општу базу података за све ретке болести са утврђеним обележјима. Планирано је да се пацијенти прво региструју у референтним универзитетским центрима одмах по постављању дијагнозе, а затим да се подаци проследе у Национални регистар за ретке болести у Институт за јавно здравље Србије.

Тренутно постоје два начина класификације ретких болести. Прва је алфабетска листа ретких болести са *ORPHA* кодовима коју користи *Orphanet* мрежа у Европи и која приказује око 5700 болести. Неке од ових болести су изузетно ретке, па је коришћење ове врсте кодирања неприкладно у свакодневном раду. Друга врста класификације је Међународна класификација болести, МКБ-10 која је у службеној употреби али она нема одговарајуће шифре за већину ретких болести, па је њихово праћење кроз овај вид шифрирања непрецизно и инсуфицијентно. Предвиђа се да ће

МКБ-11 која је у изради дати одговарајуће кодове и шифре за већину ретких болести, па је и препорука свих релевантних експерата за ретке болести да се она користи у пуном обиму уз истовремено укрштање са *ORPHA* кодовима приликом регистравања оболелих од ретких болести.

3. Методологија са приказом података о ретким болестима у Републици Србији

Извршена је анализа података добијених из здравствених установа у Републици Србији секундарног и терцијарног нивоа здравствене заштите који се односе на оболеле од ретких болести у 2016. години. Подаци се односе на издвојене ретке болести, класификоване по дијагнозама и припадајућим групама обољења према X ревизији Међународне класификације болести (МКБ-10).

Приказана је 181 ретка болест која је најзаступљенија у болничком морбидитету у здравственим установама у Републици Србији у 2016. години (листа одабраних ретких болести у прилогу 1). Табеларно су исказане епизоде хоспитализација и број хоспитализованих лица (укупан број) по припадајућим групама болести.

Извори података:

- База података „Извештај о хоспитализацији, 2016. година”, ИЗЈЗ Србије
- Међународна класификација болести X ревизија
- Алфабетска листа ретких болести са *ORPHA* кодовима.

Табела 1. Број хоспитализованих лица оболелих од ретких болести по полу и по старосним групама у Републици Србији у 2016. години

	< 1	1–6	7–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70>	Укупно Србија
Мушко	399	803	1297	470	620	668	776	915	738	6686
Женско	272	662	1082	817	1499	1462	1553	1696	1216	10.259
Укупно	671	1465	2379	1287	2119	2130	2329	2611	1954	16.945

Највећи удео хоспитализованих лица се налази у старосној групи од 60 до 69 година живота (15,4%) што се објашњава тиме да се као узрок хоспитализације, осим ретких болести, јављају и придружена обољења и стања карактеристична за старију популацију.

Приказани су подаци који се односе на лица која су оболела од ретких болести и њихову хоспитализацију у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа здравствене заштите током 2016. године. Подаци су груписани по групама обољења класификованих по Међународној класификацији болести (X ревизија) али услед недостатака самог класификовања ретких болести по овом систему, велики број синдрома и дијагноза ретких обољења са различитом преваленцом болести категорисао се под једном шифром болести.

Приликом анализе добијених података уочено је да је сваки пацијент, односно оболело лице од ретке болести, током 2016. године имао у просеку 1,7 епизода хоспитализације. Оне су биле различите дужине болничког лечења које је зависило како од основне болести тако и од придружених обољења, стања и компликација који прате ретку болест као узрок саме хоспитализације. Број просечних епизода хоспитализација је исти као и 2015. године (1,7), што је нешто мање него током 2014. године када је свако оболело лице од ретке болести имало у просеку 1,9 епизода хоспитализације.

Табела 2. Број хоспитализованих лица и број хоспитализација оболелих од ретких болести по групама болести (МКБ-10) у Републици Србији у 2016. години

Групе болести	Епизоде хоспитализација	Број хоспитализованих лица
Злоћудни тумори (C00-C99)	3271	1622
Доброћудни тумори и тумори непознате етиологије (D00-D50)	2984	2308
Болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (D50-D89)	4729	1516
Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (E00-E90)	6630	4474
Душевни поремећаји и поремећаји понашања (F84.3)	19	13
Болести нервног система (G00-G99)	8870	5350
Болести ока и припојака ока (H00-H59)	291	266
Болести система крвотока (I00-I99)	539	443
Болести мишићно-коштаног система и везивног ткива (M00-M99)	634	328
Одређена стања настала у перинаталном периоду (P00-P96)	620	456
Урођене малформације, деформације и хромозомске ненормалности (Q00-Q99)	2373	1562

Најчешће ретке болести које су се издвојиле приликом ове анализе припадају болестима нервног система, болестима жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма, болестима крви и крвотворних органа и поремећајима имунитета, злоћудним туморима и туморима непознате етиологије, као и урођеним малформацијама, деформацијама и хромозомским абнормалностима.

Подаци који се односе на ретке болести из групе обољења нервног система показују да скоро 29% свих хоспитализованих лица припадају овој групи болести са исто толиким процентом епизода хоспитализација током наведене године. Уочен је

највећи удео хоспитализација код оболелих од тешке миастеније, код болести моторног неурона, мишићних дистрофија, генерализоване епилепсије и епилепсијских синдрома. У наведеним болестима налази се неколико синдрома и стања који припадају ретким болестима, али како већина нема своју посебну шифру болести према МКБ-10 приказани су збирно у оквиру своје подгрупе болести.

Друга најчесталија група ретких болести по стопи хоспитализације припада болестима жлезда са унутрашњим лучењем, болестима исхране и метаболизма (преко 21%). У овој групи болести се по учесталости хоспитализација и броју оболелих лица издвајају стања где је смањена функција хипофизе и где убрајамо велики број синдрома и дијагноза са ниском преваленцом болести.

Трећа рангирана група ретких болести по учесталости хоспитализације током 2016. године су болести крви, крвотворних органа и поремећаји имунитета са уделом од 15% свих хоспитализација. Највећи удео чине следеће дијагнозе: *Di Georgov* синдром, хемофилија А, хемофилија Б, хиперезинофилни синдром, идиопатске пурпуре и таласемије. Уочено је да су пацијенти са овим врстама ретких болести током 2016. године у просеку били хоспитализовани по три пута у стационарним здравственим установама.

Око 9% свих хоспитализованих лица оболелих од ретких болести односи се на оболеле од злоћудних тумора, а преко 12% на оболеле од доброћудних тумора и тумора непознате етиологије. Најчешће дијагнозе као основ болничког лечења из ове групе болести односе се на тиреоидни карцином, хипофизни карцином, злоћудни тумор коре надбубрежне жлезде, Лангерхансову хистиоцитозу, Буркитов лимфом, Манте-ћелијски лимфом, промијелоцитну леукемију, системску мастоцитозу. Из друге групе се по фреквенцији хоспитализације издвајају оболели од тумора више жлезда, хистиоцитног и мастоцитног тумора, као и бенигну тумора надбубрега и хипофизе.

Највећи број болнички лечених лица оболелих од ретких болести из групе урођених малформација, деформација и хромозомских ненормалности су они са следећим дијагнозама: ретки доброћудни тумори везивног ткива живца, *Down-ов* синдром, *Turner-ов* синдром, превремено окоштавање шавова лобање, квргасто отврднуће ткива, као и синдроми урођених малформација лица. Ови пацијенти чине око 8,5% свих хоспитализованих лица оболелих од ретких болести са фреквенцијом хоспитализације у просеку један и по пута током 2016. године.

Подаци који приказују учесталост и дистрибуцију ретких болести по групама болести у стационарним здравственим установама (број хоспитализованих лица и епизоде болничког лечења) у 2016. години у Србији су кохерентни у односу на исте параметре који су праћени и током 2015. године.

4. Оптерећеност стационарних здравствених установа

Једна трећина свих хоспитализованих лица оболелих од ретких болести током 2016. године (30,9%) је лечена у референтним здравственим установама у Републици Србији. То су: Клинички центар Србије, Универзитетска дечја клиника, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије, Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине и Клиника за дечју неурологију и психијатрију Србије. У оквиру ових установа терцијарног нивоа здравствене заштите, осим лечења и збрињавања пацијената оболелих од ретких болести, обављају се и све процедуре у склопу дијагностике оболелих.

Табела 3. Укупан број хоспитализација и број хоспитализованих лица оболелих од ретких болести у референтним здравственим установама у Републици Србији у 2016. години

Референтна здравствена установа/ центар за ретке болести	Укупан број хоспитализација	Укупан број хоспитализованих лица
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине	1641	861
Универзитетска дечја клиника	1519	1047
Институт за здравствену заштиту мајке и детета	3063	1531
Клинички центар Србије	3050	2110
Клиника за неурологију и психијатрију деце и омладине Србије	220	115

Подаци који су добијени за 2016. годину показују да је већина хоспитализација и хоспитализованих лица која болују од ретких болести (преко 69% свих хоспитализација ових пацијената) лечена и у осталим здравственим установама у Србији: установама терцијарног нивоа (КЦ Војводине, КЦ Ниш и КЦ Крагујевац, клиничко-болничким центрима на територији града Београда), као и у здравственим установама секундарног нивоа (у општим и специјалним болницама).

Честе епизоде болничког лечења код ових пацијената су очекиване због природе основне болести и њених честих егзарцербација, низа придружених обољења и синдрома, често недефинисаних и недијагностикованих стања која захтевају хитно збрињавање пацијената са ретким болестима. Велики удео у свему томе има и инсуфицијентно лечење, веома мали терапијски опсег за многе ретке болести, као и немогућност лечења због недостајућих лекова или слабо ефикасних лекова.

Табела 4. Дистрибуција хоспитализација и броја хоспитализованих лица оболелих од ретких болести по групама обољења МКБ-10 у референтним здравственим установама у Републици Србији у 2016. години

Референтна здравствена установа	Ретке болести – групе обољења по МКБ -10	Број хоспитализованих лица
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине	<i>C 71-C 99</i>	33
	<i>E 00-E 88</i>	307
	<i>G 11- G98</i>	303
	<i>Q 02- Q99</i>	150
	<i>D, H, I,M,P,F</i>	65
Универзитетска дечја клиника	<i>C 71-C 99</i>	63
	<i>E 00-E 88</i>	135
	<i>G 11- G98</i>	103
	<i>Q 02- Q99</i>	510
	<i>D, H, M, I,P</i>	238
Институт за здравствену заштиту мајке и детета	<i>C 71-C 99</i>	99
	<i>E 00-E 88</i>	591
	<i>G 11- G98</i>	128
	<i>Q 02- Q99</i>	367
	<i>D, H, M, I,P</i>	343
Клинички центар Србије*	<i>C 71-C 99</i>	186
	<i>E 00-E 88</i>	279
	<i>G 11- G98</i>	764
	<i>Q 02- Q99</i>	10
	<i>D, H,I,M</i>	871
Клиника за неурологију и психијатрију деце и омладине Србије	<i>E 00-E 88</i>	8
	<i>G11-G98</i>	72
	<i>Q 02- Q99</i>	20
	<i>D,H,F,I,P</i>	16

*Напомена: Приказани су подаци Клинике за неурологију, Клинике за ендокринологију, дијабетес и поремећаје метаболизма и Клинике за хематологију КЦ Србије.

Приликом анализе дистрибуције хоспитализованих лица оболелих од ретких болести уочена је највећа заступљеност неуролошких болести (код деце и код одраслих), затим следе конгениталне малформације код деце која су лечена у Универзитетској дечјој клиници и ендокринолошки поремећаји код деце хоспитализоване у Институту за здравствену заштиту мајке и детета.

5. Веома ретке болести

Као посебан сегмент приказани су подаци који се односе на хоспитализована лица оболела од веома ретких болести у Србији током 2016. године. Те тзв. „ултра” ретке болести су оне чија је преваленција изузетно ниска, од 1 до 9 случајева на 1.000.000 особа, чак и мања (1 оболела особа на 1.000.000). По овом критеријуму, издвојено је укупно 36 веома ретких болести (листа дефинисаних ретких болести у прилогу 2).

Током 2016. године хоспитализовано је укупно 2238 лица која су оболела од веома ретких болести са просечно 1,5 епизода болничког лечења у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа здравствене заштите.

Табела 5. Број хоспитализованих лица оболелих од веома ретких болести по полу и по старосним групама у Републици Србији у 2016. години

	< 1	1–6	7–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70>	Укупно Србија
Мушко	14	80	103	48	63	80	109	168	131	796
Женско	13	79	102	100	170	196	246	319	217	1442
Укупно	27	159	205	148	233	276	355	487	348	2238

У овој групи обољења учача се преминација женског пола са 64,4% и старијих преко 60 година живота са уделом од 21,8% од укупно хоспитализованих.

Најчешће веома ретке болести које су се издвојиле приликом анализе су болести које припадају групи злоћудних тумора, а затим следе болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета. Током 2016. године болнички је лечено 971 лице оболело од веома ретких карцинома попут анапластичног тиреоидног карцинома, адренкортикалног карцинома и злоћудног тумора маст-ћелија. Преко 900

пацијената хоспитализовано је због ултра ретких болести крви попут таласемије, ретких облика хемофилије, идиопатских врста анемија и других синдрома поремећаја крви и имунитета. Затим следе лица оболела од ендокриних болести и болести метаболизма, болести нервног система и на крају су по учесталости хоспитализација конгенитални поремећаји.

Њихова дистрибуција по групама болести, са епизодама хоспитализација и бројем хоспитализованих лица у 2016. години приказана је у табели 6.

Табела 6. Број хоспитализованих лица и број хоспитализација оболелих од веома ретких болести по групама болести (МКБ-10) у Републици Србији у 2016. години

Групе болести	Епизоде хоспитализација	Број хоспитализованих лица
Злоћудни тумори (C00-C99)	1415	971
Болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (D50-D89)	1572	930
Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (E00-E90)	319	193
Болести нервног система (G00-G99)	126	105
Урођене малформације, деформације и хромозомске ненормалности (Q00-Q99)	96	59

Карактеристична је и дистрибуција обољења по старосним групама, тако да је уочена преминација адултне популације код болничког лечења за лица са веома ретким карциномима, док су код идиопатских ретких болести крви и крвотворних органа најчешће хоспитализације код деце.

6. Малигни тумори код деце

Малигне болести код деце и адолесцената чине око 1% укупног броја оболелих од малигнитета и јављају се са учесталошћу од око 140 на милион деце годишње. Чешће оболевају деца до шесте године живота. Малигне болести код деце се битно разликују од малигних болести одраслих и то према етиологији, хистолошком типу, локализацији малигне болести и према прогнози.

Малигне болести су други по учесталости узрок смрти код деце. Процењује се да у Србији годишње оболи преко 300 деце узраста од 0 до 14 година. У току 2016. године регистровано је 364 деце оболеле од малигнома.

Најчешћи облик малигних тумора код деце је леукемија (око 60%). Уочава се тренд пораста оболеле деце од малигнитета у Србији, док је смртност од малигних тумора код деце у паду захваљујући раној дијагнози и савременим методама лечења.

Етиологија малигних тумора код деце је мултифакторијална и настаје као резултат комплексне интеракције генетских фактора и фактора средине. У мање од 5% оболеле деце постоји позитивна породична анамнеза или физикални налаз у погледу присуства наследних фактора. Најчешћи пример је појава ретинобластома (40% свих ретинобластома је наследно). У одсуству познатих генетских чинилаца код оболелог детета или чланова његове породице, ризик за појаву малигног обољења је два пута већи код браће и сестара него у општој популацији.

Генетски синдроми који повећавају ризик од настајања малигних тумора код деце су *Down*-ов, *Tarner*-ов, *Klinefelter*-ов синдром, тризомија 18. Инфективни агенси који су доведени у везу са малигном етиологијом су присуство *Epstein-Barr*-ог вируса, вируса хепатитиса Б и HIV-а. Од осталих фактора наводе се јонизујуће и нејонизујуће зрачење, пестициди, излагање канцерогеним и токсичним материјама и др.

Сви малигни тумори код деце, по дефиницији, припадају ретким болестима. У педијатријској онкологији су ретки сквамозни рак језика, тумор гранулозних ћелија оваријума, малигни меланом, плућни бластом и плућни карциноидни тумори.

У току 2016. године у Србији је 1071 дете болнички лечено од малигнух тумора.

Табела 7. Укупан број хоспитализоване деце са дијагнозом из групе C00-C99 (МКБ 10) у 2016. години по полу и по старосним групама

	0–3 г.	4–6 г.	7–10 г.	11–14 г.	Укупно Србија
Мушко	119	154	121	150	544
Женско	125	163	126	113	527
Укупно	244	317	247	263	1071

Највећи број хоспитализоване деце која болују од малигнух болести се налазе у групи од 4 до 6 година живота (30%), док се код оболеле деце других старосних група не уочава значајна разлика. Такође нема статистички значајне разлике између оболеле мушке и женске деце.

У табели 8 су приказани подаци који се односе на децу узраста од 0 до 14 година која су оболела од малигнух тумора и која су лечена током 2016. године у референтним здравственим установама у Републици Србији. Више од две трећине све хоспитализоване деце оболеле од малигнух болести (66,8%) лечена су у наведеним терцијарним установама где су у просеку хоспитализовани два и по пута током 2016. године.

Табела 8. Укупан број хоспитализација и број хоспитализоване деце оболеле од малигнух тумора у здравственим установама терцијарног нивоа у 2016. години

Референтна здравствена установа / центар за онкологију	Укупан број хоспитализација	Укупан број хоспитализованих лица
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине	272	90
Универзитетска дечја клиника	314	144
Институт за здравствену заштиту мајке и детета	784	347
Институт за онкологију и радиологију Србије	567	134

Према подацима из базе болничког морбидитета током 2016. године, од укупно 715 лечене деце од малигнух болести у референтним здравственим установама, двадесетосморо деце узраста до 14 година лечено је од следећих веома ретких тумора (према МКБ 10 класификацији: *C 10, C 11, C 23, C 25 и C 48*): злоћудни тумори усно-ждрелног дела уста, носног дела ждрела, жучне кесе, панкреаса и злоћудни тумори перитонеума и ретроперитонеума.

7. Закључак са предлогом мера

Методологија праћења ретких болести, анализа потреба и управљање ретким болестима у свету, као и код нас, представља веома компликован и сложен проблем. По својој дефиницији, ретке болести су оне које имају стопу оболевања 1:2000. Њихов тачан број још увек није познат, па се процењује да их има од 5000 до 8000 различитих болести. Оне су по природи тешке, хроничне, најчешће дегенеративно-прогресивне и смртоносне. Представљају веома хетерогену групу обољења, како по етиологији тако и по патогенези болести, току и прогнози. Животна доб у којој се јављају је такође

различита, али око половине њих јавља се још у најранијем детињству. Ретке болести доминантно имају генетско порекло (чак око 80%) а остале настају као последица инфекција (бактеријских или вирусних), алергијских реакција, имунолошких поремећаја, дејства радијације или хемијских агенаса. Ипак, за већину ретких болести етиолошки механизми су непознати због недостатка научних и стручних сазнања. Следствено томе, јављају се многобројни проблеми:

- немогућност постављања тачне и благовремене дијагнозе
- недостатак информација о самој болести и могућностима добијања адекватне стручне помоћи
- недостатак научног и стручног знања у области лечења ретких болести што се огледа у недостатку одговарајуће терапије, протокола лечења, као и веома малог броја откривених лекова за ефикасно лечење (*orphan* лекови)
- недостатак одговарајуће и квалитетне здравствене заштите (проблеми у доступности терапије, мултидисциплинарност у вођењу ових болесника, високе цене како дијагностике тако и самог лечења оболелих од ретких болести, придружене компликације, инвалидност и велика стопа смртности).

Праћење ретких болести у Републици Србији је за сада инсуфицијентно јер не постоји Национални регистар за ретке болести, па се сходно томе и не зна тачан број оболелих од ретких болести. Подаци о броју оболелих од појединих ретких болести постоје на нивоу терцијарних референтних здравствених установа, али нису свеобухватни, униформни по обележјима и потпуни.

Управљање ретким болестима, организација и унапређење здравствене заштите у овој области треба да се базира на тачним епидемиолошким подацима. То је основни

услов како би се омогућило адекватно планирање према реалним потребама и тачно дефинисаним проблемима.

У складу са наведеним, предлог мера за праћење ретких болести, анализу потреба и адекватно управљање ретким болестима је:

- усвајање предложене Националне стратегије за ретке болести у Републици Србији
- формирање Националног регистра за ретке болести према јасно дефинисаним обележјима
- усаглашавање шифрирања дијагноза ретких болести по важећој МКБ-10 класификацији са *ORPHA* кодовима (формирање листе ретких болести са адекватним кодирањем ради прецизне и униформне регистрације пацијената, тзв. *match* листа) до примене XI ревизије МКБ
- прилагођавање и унапређење информационог система за праћење ретких болести како би се омогућила координација и максимални обухват лица оболелих од ретких болести здравственом заштитом на националном нивоу
- унапређење дијагностике ретких болести (генетичке, лабораторијске, клиничке, пренаталне, неонаталне и др) у референтним центрима
- стално увођење нових *orphan* лекова на дефинисану листу РФЗО-а за лечење оболелих од ретких болести у нашој земљи
- унапређење у смислу убрзања регистрације иновативних лекова и целокупне терапије за лечење ретких болести
- унапређење процедуре стављања регистрованог лека за лечење ретких болести на тзв. „позитивну” листу лекова РФЗО-а
- унапређење здравствене заштите оболелих од ретких болести кроз побољшање доступности лекова и осталих терапијских мера, као и побољшање здравствене

неге и пружања здравствених услуга оболелим од ретких болести кроз рад мултидисциплинарних тимова

- дефинисање посебне листе лекова, суплемената и медицинско-техничких помагала за ретке болести
- посебно праћење трошкова дијагностике, лечења и рехабилитације лица оболелих од ретких болести
- јачање свести о условима за осваривање права из домена социјалне заштите
- јачање капацитета референтних центара за дијагностику и лечење ретких болести (терцијарних здравствених установа)
- формирање базе података о лабораторијама у којима се ради цитогенетичка, генетичка или биохемијска дијагностика ретких болести
- унапређење и спровођење мера и интервенција у области примарне превенције ретких болести
- јачање сарадње са референтним међународним центрима за ретке болести у Европи и свету (експертски медицински центри за дијагностиковање и лечење ретких болести, *EURORDIS*, *ORPHANET*, *WHO* и др).

8. Прилози

Прилог 1. Листа приказаних ретких болести

1. Злоћудни тумор мозга
2. Злоћудни тумори штитасте жлезде
3. Злоћудни тумор надбубрежне жлезде
4. Злоћудни тумор коре надбубрежне жлезде
5. Злоћудни тумор хипофизе
6. *Mantle cell* лимфома
7. Буркитов лимфом
8. Злоћудне имунопролиферативне болести
9. Акутна леукемија лимфобластних ћелија
10. Леукемија власастих ћелија
11. Хронична атипична мијелоидна леукемија, BCR/ABL-
12. Акутна промијелоцитна леукемија
13. Мултифокална и мултисистемска (дисеминована) хистиоцитоза Лангерхансових ћелија (*Letterer-Siwoova* болест)
14. Злоћудни тумор маст-ћелија (лаброцита)
15. Мултифокална и унисистемска хистиоцитоза Лангерхансових ћелија
16. Унифокална хистиоцитоза Лангерхансових ћелија
17. Доброћудни тумор надбубрежне жлезде
18. Доброћудни тумор хипофизне жлезде
19. Тумор надбубрежне жлезде
20. Тумор више жлезда
21. Хистиоцитни и мастоцитни тумор
22. Хронична еозинофилна леукемија – Хиперееозинофилни синдром
23. Алфа таласемија
24. Бета таласемија
25. Друге таласемије
26. Наследна сфероцитоза
27. Пароксизмално ноћно појављивање хемоглобина у мокраћи
28. Хронична стечена изолована аплазија црвене лозе
29. Конституциона апластична анемија
30. Наследни недостатак фактора VIII
31. Наследни недостатак фактора IX
32. *Von Willebrandova* болест
33. Наследни недостатак фактора XI
34. Наследни недостатак других фактора згрушавања крви
35. Стечени недостатак згрушавања крви
36. Квалитативни поремећаји крвних плочица (тромбоцита)
37. Идиопатска пурпура узрокована смањењем броја крвних плочица (тромбоцита)
38. Наследни мањак гамаглобулина
39. *Di Georgeov* синдром

40. Друга означена смањења имунитета
41. Синдром урођеног недостатка јода, микседематозни тип
42. Урођена смањена функција са увећањем штитасте жлезде
43. Урођена смањена функција штитасте жлезде
44. Други снижен ниво шећера у крви
45. Привидно смањена функција параштитасте жлезде
46. Друга смањена функција параштитасте жлезде
47. Хипофизна акромегалија и циновски раст
48. Смањена функција хипофизе
49. Шећерна болест узрокована поремећајем функције хипофизе
50. Друге болести хипофизе
51. *Cushingova* болест, хипофизно зависна
52. Други *Cushingov* синдром
53. Поремећаји лучења полних хормона надбубрежне жлезде због урођеног недостатка ензима
54. Други поремећаји лучења полних хормона надбубрежне жлезде
55. Примарно смањена функција коре надбубрежне жлезде
56. *Addisonova* криза
57. Други поремећаји функције јајника
58. Поремећај функције јајника, неозначен
59. Аутоимунски смањена функција више жлезда са унутрашњим лучењем
60. Синдром неосетљивости на хормоне надбубрежне жлезде
61. Други означени поремећаји жлезда са унутрашњим лучењем
62. Класично повећање фенил-аланина у мокраћи
63. Остала повећања фенил-аланина у крви
64. Недостатак пигмента у организму
65. Поремећаји преноса аминокиселина
66. Обољење узроковано накупљањем гликогена
67. Други означени поремећаји метаболизма угљених хидрата
68. GM2-ганглиозидоза
69. Друга сфинголипидоза
70. Неуронална цероидна липофусциноза
71. Мукополисахаридоза, тип I
72. Мукополисахаридоза, тип II
73. Друге мукополисахаридозе
74. Мукополисахаридозе, неозначене
75. Друга порфирија
76. Поремећај метаболизма бакра
77. Поремећаји метаболизма фосфора и фосфата
78. Цистична фиброза плућа
79. Цистична фиброза црева
80. Цистична фиброза са другим манифестацијама
81. Цистична фиброза, неозначена
82. Поремећаји метаболизма беланчевина плазме, неklasификовани на другом месту

83. Мешовити специфични поремећаји развоја
84. *Rett*-ов синдром
85. Церебрална атаксија са раним почетком
86. Спинална мишићина атрофија и сродни синдроми
87. *Werdnig-Hofman*-ова спинална мишићина атрофија, тип 1
88. Друга наследна спинална мишићина атрофија
89. Идиопатска породична дистонија
90. Друге означене дегенеративне болести нервног система
91. Педијатријска мултипла склероза
92. Епилепсија – Падавица
93. Друга генерализована епилепсија и епилепсијски синдроми
94. Миастенија – тешка слабост мишића и други мишићно-живчани поремећаји
95. Наследна прогресивна миастенија
96. Дистрофија мишића
97. Поремећаји изражени спорим деконтраховањем мишића
98. Наследно обољење мишића
99. Повремена одузетост
100. Спастичка квадриплегична церебрална парализа
101. Комуницирајући хидроцефалус
102. Други поремећаји нервног система неклассификовани на другом месту
103. Наследна дистрофија мрежњаче
104. Атрофија видног живца
105. Друга означена разрокоост
106. Спонтани и други неједнаки покрети ока
107. Примарна плућна хипертензија
108. *Моуатоуа* болест
109. Тромботична микроангиопатија
110. Кожно-мишићно запаљење у деце
111. Прогресивна склеродерма
112. Остала коштано-зглобна задебљања [Остале хипертрофичне остеоартропатије]
113. Урођено повишен тонус мишића новорођенчета
114. Урођено снижен тонус мишића новорођенчета
115. Мала глава
116. Урођене малформације жуљевитог тела
117. Шупљикавост предњег дела мозга
118. Други деформитети са недовољним развојем мозга
119. Неправилан развој очних преграда
120. Цистично око
121. Други недостатак ока
122. Мало око
123. Двоструки отвор десне коморе срца
124. *Fallot*-ова тетрада – урођена комбинована аномалија срца
125. Урођена преграда плућне артерије
126. Потпуна аномалија повезаности вена плућа

127. Обострани расцеп усне и тврдог непца
128. Једнострани расцеп усне и тврдог непца
129. Обострани расцеп усне и меког непца
130. Једнострани расцеп усне и меког непца
131. Обострани расцеп усне и тврдог и меког непца
132. Једнострани расцеп усне и тврдог и меког непца
133. Обострани расцеп усне и непца, неозначен
134. Једнострани расцеп усне и непца, неозначен
135. Друге урођене малформације јетре
136. Друге означене деформације мишићно-коштаног система
137. Друге урођене аномалије руке, укључујући рамени појас
138. Превремено окоштавање шавова костију лобање
139. Ненормално окоштавање костију лобање и лица
140. Велика глава
141. Неправилан развој хрскавице тачкастог облика
142. Одсуство раста костију у дужину
143. Лако ломљива кост
144. Неправилан фиброзирајући развој костију
145. *Ehlers-Danlos*-ов синдром
146. Друге урођене малформације мишићно-коштаног система
147. Обично мехурасто љуштење покожице
148. Ектодерматички поремећај развоја
149. Многобројни доброћудни тумори везивног ткива живца
150. Квргасто отврднуће ткива
151. Друге факоматозе, неklasификоване на другом месту
152. Синдроми урођених малформација претежно лица
153. Синдроми урођених малформација претежно повезани са малим растом
154. Синдроми урођених малформација који претежно захватају удове
155. Синдроми урођених малформација који укључују рани прекомерни раст
156. Марфанов синдром
157. Други означени синдроми урођених малформација, неklasификовани на другом месту
158. Тризомија 21, нераздвајање у мејози
159. Тризомија 21, мозаицизам, нераздвајање у митози
160. Тризомија 21, транслокација
161. *Down*-ов синдром, неозначен
162. Тризомија 18, мозаицизам, нераздвајање у митози
163. Тризомија 13, нераздвајање у мејози
164. Аутозомна тризомија, мозаицизам (нераздвајање у митози)
165. Аутосомна мала делимична тризомија
166. Аутозомна дупликатура са потпуном реорганизацијом
167. Делеција кратког крака хромозома 4
168. Друге делеције дела хромозома

169. Парцијална делеција хромозома 18
170. Делеције са другим комплексним реорганизацијама
171. Делеције других аутозомних хромозома
172. Делеција аутозомног хромозома, неозначена
173. Кариотип 45, X
174. Кариотип 46, X изо (Xq)
175. Кариотип 46, X са ненормалним полним хромозомом, осим изо (Xq)
176. Мозаицизам 45, X/46, XX или XY
177. Мозаицизам 45, X друге ћелијске линије са ненормалним полним хромозомом
178. Други облици *Turner*-овог синдрома
179. *Turner*-ов синдром, неозначен
180. Кариотоп 47, XXX
181. *Klinefelter*-ов синдром, кариотип 47, XXY

Прилог 2. Листа анализираних веома ретких болести
(преваленција болести 1-9/1000000 и мања од 1/1000000)

1. Злоћудни тумори штитасте жлезде – анапластични тиреодни карцином
2. Злоћудни тумор хипофизе – адренокортикални карцином
3. Злоћудни тумор маст – ћелија (лаброцита)
4. Агресивна системска мастоцитоза
5. Системска мастоцитоза са придруженом клонском хематолошком болешћу
6. Бета таласемија
7. Наследна сфероцитоза
8. Конституциона апластична анемија
9. Наследни недостатак фактора XI
10. Наследни недостатак других фактора згрушавања крви
11. Стечени недостатак згрушавања крви
12. Квалитативни поремећај крвних плочица (тромбоцита)
13. Наследни мањак гамаглобулина
14. Друга означена смањења имунитета
15. Примарно смањена функција коре надбубрежне жлезде – *ACTH resistantia*
16. Класично повећање фенил-аланина у мокраћи – *progeria*
17. Други означени поремећаји метаболизма угљених хидрата
18. Мукополисахаридоза, тип I
19. Поремећаји метаболизма фосфора и фостата
20. Аутозомно доминантни хипофосфатемички рахитис
21. Церебрална атаксија са раним почетком
22. Друга наследна спинална мишићна атрофија – *Kugelberg-Welander* синдром
23. Идиопатска породична дистонија
24. Повремена одузетост
25. Друге урођене аномалије руке, укључујући рамени појас
26. Ненормално окоштавање костију лобање и лица – *Cruzon* синдром
27. Неправилан фиброзирајући развој костију – *McCune-Albright* синдром
28. *Ehlers-Danlos*-ов синдром
29. Синдроми урођених малформација који укључују рани прекомерни раст – *Weaver* синдром
30. Други означени синдроми урођених малформација, неklasификовани на другом месту – *Kleefstra* синдром
31. Тризомија 18, мозаицизам, нераздвајање у митози – *Edwards* синдром
32. Аутозомна тризомија, мозаицизам (нераздвајање у митози)
33. Друге делеције дела хромозома
34. Тризомија 13 – *Patau* синдром
35. *Angelman* синдром
36. Микроделеције хромозома