

РЕГИСТРАЦИЈА ЛИЦА СА РЕТКИМ БОЛЕСТИМА У СРБИЈИ: ДЕСЕТОГОДИШЊА АНАЛИЗА

Снежана Плавшић, Драган Миљуш, Зорица Божић

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд, Србија

REGISTRATION OF PERSONS WITH RARE DISEASES IN SERBIA: A 10-YEAR ANALYSIS

Snežana Plavšić, Dragan Miljuš, Zorica Božić

Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade, Serbia

Сажетак

Европска комисија је дефинисала јединствени стандард за прикупљање података о ретким болестима у Европи, чиме је обезбедила упоредивост и интероперабилност података прикупљених из европских регистара и чиме су створени предуслови за побољшање терапије и исхода за пацијенте који болују од ретких болести. У Регистру ретких болести у Србији, у периоду од 2014. до 2023. године, укупно су евидентиране 6262 особе. Приближно трећину свих регистрованих лица (33,0%) чиниле су особе оболеле од ретких болести у оквиру мишићно-коштаног система, а потом су следиле ретке поремећаји здравља у групама: болести жлезда са унутрашњим лучењем (12,8%), злоћудних тумора (11,7%), болести нервног система (10,2%), урођених деформација и хромозомских аномалија (8,9%), болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (5,4%) и болести коже и поткожног ткива (2,1%). Најмање евидентираних лица са ретким поремећајима здравља било је у групама болести система за варење (0,6%), у оквиру симптома и патолошких клиничких налаза (0,5%) и заразних и паразитарних болести (0,1%). У посматраном периоду регистровано је и 8,0% особа које су имале само ORPHA код, односно нису имале додељену МКБ:10 шифру. Подаци Регистра за ретке болести омогућавају стручан приступ у планирању здравствене заштите, спровођење статистичких и научних истраживања, формулисање здравствене политике и унапређење организације здравствене заштите оболелих од ретких болести. Подаци Регистра користе и за информисање јавности, извршавање међународних обавеза у овој области здравства. Организација и унапређење здравствене заштите особа са ретким болестима треба да се базирају на тачним епидемиолошким подацима како би се омогућило планирање прилагођено реалним потребама и идентификованим проблемима.

Кључне речи: регистар, оболевање, преваленција, ретке болести, Србија

Abstract

The European Commission has defined a single standard for collecting data on rare diseases in Europe, ensuring the comparability and interoperability of data collected from European registers and creating preconditions for improving treatment and outcomes for patients suffering from rare diseases. From 2014 to 2023, a total of 6262 people were registered in the Rare Diseases Register in Serbia. Approximately a third of all registered persons (33.0%) were people with rare musculoskeletal diseases, followed by rare disorders in the following groups: endocrine diseases (12.8%), malignant tumours (11.7%), diseases of the nervous system (10.2%), congenital deformation and chromosomal anomalies (8.9%), diseases of the blood and blood forming organs and disorders of the immune mechanism (5.4%) and diseases of the skin and subcutaneous tissue (2.1%). The fewest persons with rare disorders were recorded in groups of diseases of the digestive system (0.6%), within symptoms and abnormal clinical findings (0.5%) and infectious and parasitic diseases (0.1%). In the observed period, 8.0% of people who only had an ORPHA code were registered, i.e. who did not have an ICD:10 code assigned. The data of the Rare Diseases Registry provides for a professional approach to healthcare planning, conducting statistical and scientific research, formulating health policies and improving the organization of healthcare for rare diseases patients. The data of the Registry is also used for informing the public and complying with international obligations in this healthcare field. Organization and improvement of healthcare for people with rare diseases should be based on accurate epidemiological data to enable planning tailored to real needs and identified problems.

Keywords: Register, disease, prevalence, rare diseases, Serbia

Увод

Ретке болести су хетерогена група обољења којима је заједничка карактеристика ниска учесталост. Према дефиницији Европске комисије, ретке болести се јављају код највише пет од 10.000 особа у општој популацији [1]. Ови поремећаји здравља често доводе до тешког инвалидитета и значајно утичу на очекивани

Introduction

Rare diseases are a heterogenic group of diseases with a common characteristic of low incidence. According to the European Commission definition, rare diseases occur in up to five out of 10,000 people in the general population [1]. These disorders often lead to severe disability and significantly affect life expectancy [2]. In the absence of

животни век [2]. У одсуству епидемиолошких студија и прецизних статистичких података, у Европи је прихваћено да се поремећај здравља сврстава у ретке болести на основу просечне учесталости у европским популацијама. На основу тога, процењено је да постоји између 5000 и 8000 различитих ретких болести, од којих је приближно 80% генетског порекла [2]. Процењује се да од ретких болести болује 6–8% становника сваке земље [3, 4, 5]. Ови поремећаји здравља се разликују по симптомима који их карактеришу, по узроку који до њих доводи, по узрасту у коме се први пут јављају, као и по могућностима за дијагностику и лечење.

Ретки поремећаји здравља се међусобно разликују по учесталости. Разликујемо ретке болести са учесталошћу мањом од 1:100.000, као и оне које су изузетно ретке, чија је учесталост мања од 1:1.000.000. Због непотпуности и непрецизности одговарајућих шифара ретких болести у Десетој ревизији Међународне класификације болести и стања (МКБ:10), врло је комплексно прикупити епидемиолошке податке о овим поремећајима здравља из здравственог информационог система [6], с обзиром да се свега 5,1% шифара ретких болести налази у МКБ:10 [7].

Поред МКБ:10 класификације, за шифрирање ретких болести користи се и ORPHA класификација [8] и *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) класификација [9].

Значај формирања регистара за ретке болести препознат је у препорукама Савета Европске уније 2009. [10] са примарним циљем формирања европских референтних мрежа (ЕРН) и подизања капацитета за истраживања и епидемиолошки надзор успостављањем регистара за ретке болести [11].

Циљеви рада били су приказ методологије регистрације ретких болести у нашој земљи и региону Европе и процена оболевања од ових поремећаја здравља у Србији током последњих десет година.

Методe

Током дела истраживања које се односило на приказ методологије регистрације ретких болести у нашој земљи и региону Европе, примењена је ситуациона анализа легислативних оквира и добрих пракси који се односе на стандарде за успостављање и функционисање регистара оболелих лица од ретких болести у нашој земљи и региону Европе. Оквир за анализу у раду био је базиран на доступним подацима о методологији регистрације ретких болести у Европи. У делу истраживања који се односио на процену оболевања од ових

epidemiological studies and precise statistics, it has been accepted in Europe that a disorder is classified as a rare disease based on the mean incidence in European populations. Based on this, it is estimated that there are between 5000 and 8000 different rare diseases, of which approximately 80% are of genetic origin [2]. Rare diseases are estimated to affect 6–8% of the population of each country [3, 4, 5]. These disorders differ by the symptoms that characterize them, by the causes that lead to them, by the age of onset, as well as by the possibilities of diagnosis and treatment.

Rare disorders differ from each other in prevalence. We distinguish rare diseases with a prevalence of less than 1:100,000, as well as those that are extremely rare, with a prevalence of less than 1:1,000,000. As rare disease codes in the tenth revision of the International Classification of Diseases and Conditions (ICD:10) are incomplete and inaccurate, collecting epidemiological data on these disorders from the health information system is very complex [6], since only 5.1% of the rare disease codes are contained in the ICD:10 [7].

In addition to the ICD:10 classification, the ORPHA classification [8] and the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) classification [9] are also used to code rare diseases.

The importance of establishing rare disease registers was recognized in the recommendations of the Council of the European Union in 2009 [10], with the primary goal of forming European Reference Networks (ERN) and building capacities for research and epidemiological surveillance by establishing rare disease registers [11].

The objective of this paper was to present the methodology of rare disease registration in our country and the region of Europe and to assess the prevalence of these disorders in Serbia over the past ten years.

Methods

During the part of the research that pertained to the presentation of the methodology of rare disease registration in our country and region of Europe, a situational analysis of legislative framework and good practices related to the standards for establishing and operation of rare disease registries in our country and region of Europe was used. The analysis framework in this research was based on the available data on rare diseases registration methodology in Europe. In the part of the research related to the assessment of incidence of these disorders in Serbia over the last ten years, absolute frequency was used, i.e., people

поремећаја здравља у Србији током последњих десет година, коришћене су апсолутне учесталости о ново-дијагностикованим особама са ретким поремећајима здравља које су пријављене у Регистру ретких болести (Регистар) у нашој земљи у периоду 2014–2023. године. У анализи су коришћени подаци који су се односили на новодијагностиковане особе које су закључно са 31.12.2023. године биле живе. Приказани подаци су дисагрегирани према ретким болестима у оквиру група болести и стања по МКБ:10 класификацији. У структури водећих ретких болести коришћене су пропорције. Инциденције и преваленције су калкулисане на 10.000 становника, при чему су се као деноминатори користили званични подаци о становништву Републичког завода за статистику. Из анализе су биле искључене обележене особе од ретких болести из АП Косова и Метохије (КиМ). У поменутом временском оквиру, коришћени су пописни подаци о становништву (без података КиМ) за 2022, док су се за остале године користиле процене становништва.

Резултати

Приказ методологије регистрације ретких болести у региону Европе и нашој земљи

Анализом методологије регистрације ретких болести у Европи, долази се до закључка да су подаци о ретким поремећајима здравља фрагментирани у стотинама регистара широм Европе.

- **Добре праксе за пријављивање ретких болести у Европи**

Позитивна искуства у вођењу популационих регистара за ретке болести у Европи [16] имају Италија (од 2001), Француска (од 2007), Шпанија (од 2008), Белгија (од 2013), као и нордијске земље (Данска, Финска, Норвешка, Шведска). Сетови података који се прикупљају у овим популационим регистрима су различити. Постојећи регистри најчешће су ограничени у погледу броја болести које прате и/или територије коју покривају. Мало је земаља као што су Италија од 2001. године и Француска од 2007. године, које су успоставиле регистре који прате све познате ретке болести и представљају златни стандард за истраживања ретких болести и добру праксу за пријављивање ретких болести у Европи [12, 13]. На примеру регистра у италијанској покрајни Венето, ретки поремећаји здравља се пријављују према дефинисаном списку ретких болести у референтним центрима за дијагностику и лечење ових болести и из свих осталих здравствених установа у региону Венето [14].

newly diagnosed with rare disorders that were reported in the Rare Disease Register (Register) in our country in the period from 2014 to 2023. The analysis used data relating to newly diagnosed persons who were alive on the 31 December 2023. The data shown are disaggregated according to rare diseases within groups of diseases and conditions under the ICD:10 classification. Proportions were used to show the structure of the leading rare diseases. Incidences and prevalences were calculated per 10,000 population, using official population data of the National Office for Statistics as denominators. The analysis excluded persons affected by rare diseases from the AP Kosovo and Metohija (KM). In the aforementioned time frame, census data on population (excluding Kosovo and Metohija) were used for 2022, while population estimates were used for the remaining years.

Results

Overview of the methodology of rare diseases registration in the region of Europe and our country

Analysis of the methodology of rare disease registration in Europe leads to the conclusion that data on rare health disorders are fragmented in hundreds of registers across Europe.

- **Good practice for reporting rare diseases in Europe**

Positive experiences in maintaining population registers for rare diseases in Europe [16] are recorded in Italy (since 2001), France (since 2007), Spain (since 2008), Belgium (since 2013), as well as Nordic countries (Denmark, Finland, Norway, Sweden). The data sets collected in these population registers are different. Existing registers are usually limited in terms of the number of diseases and/or the territory they cover. There are only a few countries, like Italy since 2001 and France since 2007, which have established registries that monitor all known rare diseases and represent the gold standard for rare disease research and good practice for reporting rare diseases in Europe [12, 13]. In the example of a registry in the Italian province of Veneto, rare disorders are reported according to a defined list of rare diseases in the reference centres for the diagnosis and treatment of these diseases and in all other health institutions in the Veneto region [14].

- **Reporting rare diseases in Serbia**

The most effective, continuous, systematic way of collecting, storing, analysing and interpreting these data is provided by an organized and functional Rare Diseases

• Пријављивање ретких болести у Србији

Најефикаснији, континуирани, системски начин прикупљања, чувања, анализирања и интерпретације ових података, обезбеђује се организованим и функционалним Регистром за ретке болести на националном нивоу. Регистар ретких болести се састоји од низа дијагностикованих, новооткривених случајева оболелих од ових поремећаја здравља, у дефинисаној популацији наше земље и времену.

Један од основних извора података за Регистар ретких болести на националном нивоу су болнички регистри у којима се прикупљају подаци о оболелим особама које се дијагностикују и/или лече од одређених ретких болести.

Према подацима из публикације о регистрима ретких болести у Европи [15], Србија има четири регистра који представљају део европских регистра за наведене болести. То су регистри пацијената оболелих од: цистичне фиброзе, ретких поремећаја крварења, хемофилије и *von Willebrand*-ове болести и тешке хроничне неутропеније. Ови регистри обезбеђују праћење квалитета здравствене заштите у одређеној здравственој установи, али не омогућавају израчунавање инциденције јер није познат податак о популацији која је изложена ризику од појаве болести.

У нашој земљи Закон о здравственој документацији и евиденцијама у области здравства [16] препознаје Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ као установу која води Регистар за ретке болести. Институт за јавно здравље Србије, у сарадњи са члановима Републичке стручне комисије за ретке болести Министарства здравља, дефинисао је образац пријаве лица оболелих од ретких болести, који је постао саставни део Правилника о изменама и допунама Правилника о обрасцима и садржају образаца за вођење здравствене документације, евиденција, извештаја, регистра и електронског медицинског досијеа [17]. На основу наведене законске основе, Институт за јавно здравље Србије сачинио је Стручно-методолошко упутство за организацију и функционисање Регистра. Основни инструмент за прикупљање података у Регистру за ретке болести је образац Пријаве лица оболелог од ретке болести.

Према препорукама Европске комисије о заједничком минималном сету података, током 2021. године иновiran је образац Пријаве лица оболелог од ретке болести. Пријава ретке болести садржи следеће скупове података о: здравственој установи, дијагнози, истражи-

Register at the national level. The Rare Diseases Register consists of a series of diagnosed, newly discovered cases of patients affected by these disorders, in the defined population of our country and the defined time period.

One of the main sources of data for the Rare Diseases Registry, at the national level, are hospital registers collecting data on affected patients who are diagnosed and/or treated for certain rare diseases.

According to the data from the publication on rare disease registries in Europe [15], Serbia has four registers that are part of the European registers for these diseases. These are the registers of patients suffering from: cystic fibrosis, rare bleeding disorders, haemophilia and von Willebrand's disease and severe chronic neutropenia. These registers provide healthcare quality monitoring in a particular healthcare institution, but do not allow the calculation of incidence because there is no known data on the population at risk of disease.

In our country, the Law on Health Documentation and Records in the Field of Healthcare [16] recognizes the Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut” as the institution operating the Rare Diseases Register. The Institute of Public Health of Serbia, in cooperation with the members of the National Expert Commission for Rare Diseases of the Ministry of Health, defined the form for the registration of persons with rare diseases, which became an integral part of the Rulebook on Amendments and Additions to the Rulebook on Forms and Content of Forms for Maintaining Health Documentation, Records, Reports, Register and Digital Medical Records [17]. Based on the above legal basis, the Institute of Public Health of Serbia has prepared a Professional-Methodological Instruction for the Establishment and Operation of the Register. The main instrument for collecting data in the Rare Diseases Register is the Notification Form for Registering a Person Affected by a Rare Disease.

The Notification Form for Registering a Person Affected by a Rare Disease was innovated in 2021, in line with the recommendations of the European Commission on the common minimum dataset. The rare disease registration form contains the following data: healthcare institution, diagnosis, tests performed and outcome of the disease. The innovated notification form contains, in addition to the ICD-10 rare disease code, the codes of these diseases according to both ORPHA and OMIM classification. The main criteria for registration in the Rare Diseases Register in Serbia pertains to diseases and conditions that are defined according to the ORPHA classification.

вањима и исходу болести. Иновирани образац пријаве поред шифара ретких болести према МКБ:10 класификацији, прати кодове ових болести и према ОРФНА и ОММ класификацији. Основни критеријум за упис у Регистар ретких болести у Србији су обољења и стања која су дефинисана према ОРФНА класификацији.

Институт за јавно здравље Србије је кроз информациони систем – Сервис јавног здравља (<https://sjz.gov.rs/>) од септембра 2022. године омогућио унос података о пацијентима са ретким болестима. Одмах по постављању дијагнозе пацијенти се региструју у референтним универзитетским центрима. На основу члана 72 у Закону о здравственој заштити [18], министар здравља именује здравствене установе на терцијарном нивоу здравствене заштите које обављају послове центра за одређену врсту ретких болести. Центри за ретке болести воде регистре ретких болести за које су добили статус центра за ретке болести за територију Републике Србије. Здравствене установе су у обавези да податке о оболелима од ретких болести континуирано достављају референтним центрима, а подаци из регистара центара за ретке болести достављају се електронским путем Регистру за ретке болести који води Институт за јавно здравље Србије. Према Решењу Министарства здравља (број: 500-01-89/1/2021-05, од 16. новембра 2021. године) и допунама Решења од 1. фебруара 2021. године и 16. новембра 2023. године, одређене су здравствене установе на терцијарном нивоу здравствене заштите које обављају послове центра за одређену врсту ретких болести. У оквиру Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС) то су: Клиника за пулмологију, Клиника за хематологију, Клиника за неурологију, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиника за алергологију и имунологију, Клиника за дерматологију, Клиника за кардиологију; Клиника за гастроентерологију и хепатологију, за синдром кратког црева у Универзитетском клиничком центру Војводине; Клиника за педијатрију у Универзитетском клиничком центру Ниш; Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, за цистичну фиброзу и друге врсте ретких болести; Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине у Новом Саду; Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду, за цистичну фиброзу и друге врсте ретких болести; Универзитетска дечија клиника, Београд и Клиника за неурологију и психијатрију деце и омладине у Београду.

Влада Републике Србије је почетком 2024. године усвојила закључке (број 401-636,637 и 638/2024) који се односе на једнократну новчану помоћ оболелима од ретких болести и право на доделу ваучера за купови-

The Institute of Public Health of Serbia has allowed, from September 2022, entry of the data on rare disease patients through the information system – Public Health Service (<https://sjz.gov.rs/>). Immediately after diagnosis, patients are registered in the reference university centres. Pursuant to Article 72 of the Law on Healthcare [18], the Minister of Health appoints health institutions at the tertiary level of healthcare that perform the tasks of a centre for a particular type of rare disease. The Centres for Rare Diseases keep rare disease registers for which they had been appointed as the centre for rare diseases for the territory of the Republic of Serbia. Healthcare institutions are obliged to continuously submit data on rare disease patients to reference centres, while data from the registers of rare diseases of these centres are sent electronically to the Rare Diseases Register, which is maintained by the Institute of Public Health of Serbia. According to a Decision of the Ministry of Health (number: 500-01-89/1/2021-05, dated 16 November 2021) and additions to the Decision dated 1 February 2021 and 16 November 2023, healthcare institutions at the tertiary level of health care were appointed to perform the tasks of the centre for the specified types of rare diseases. Within the University Clinical Centre of Serbia (UCCS), these are: Clinic for Pulmonology, Clinic for Haematology, Clinic for Neurology, Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinic for Allergology and Immunology, Clinic for Dermatology, Clinic for Cardiology; Clinic for Gastroenterology and Hepatology, for the short bowel syndrome at the University Clinical Centre of Vojvodina; Clinic for Paediatrics at the University Clinical Centre Nis; Institute for Pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, for cystic fibrosis and other types of rare diseases; Institute for Healthcare of Children and Youth of Vojvodina in Novi Sad; Institute for Healthcare of Mother and Child of Serbia “Dr Vukan Čupić” in Belgrade, for cystic fibrosis and other types of rare diseases; University Children's Clinic, Belgrade and Clinic for Neurology and Psychiatry of Children and Youth in Belgrade.

At the beginning of 2024, the Government of the Republic of Serbia adopted conclusions (no. 401-636, 637 and 638/2024) pertaining to one-time financial assistance for rare disease patients and the right to award vouchers for the purchase of medicines and medical devices and/or the award of vouchers for rehabilitation and recreation for patients whose data are recorded in the Rare Diseases Register at the Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”. When an affected person is registered in the Register maintained by the Institute of Public Health of Serbia, the Ministry of Demography and Care for Families receives information on this and starts the procedure for providing assistance. If the person suffering from a rare disease has not been registered in the Rare Diseases

ну лекова и медицинских средстава и/или доделу ваучера за рехабилитацију и рекреацију за оболеле чији су подаци евидентирани у Регистру за ретке болести Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. Када је оболело лице евидентирано у Регистру који води Институт за јавно здравље Србије, Министарство за демографију и бригу о породици добија повратну информацију о томе и улази се у процедуру остваривања помоћи. У случају да лице оболело од ретке болести није уписано у Регистар за ретке болести, обраћа се пре свега надлежним центрима за ретке болести у којима је дијагноза постављена и/или се оболели лечи или другим здравственим установама на терцијарном и секундарном нивоу здравствене заштите.

Ради оставаривања права пацијената оболелих од ретких болести према наведеним закључцима Владе Републике Србије, упис у Регистар омогућен је и свим лекарима који су ауторизовани на Сервису јавног здравља Института за јавно здравље Србије и који располажу податком о постављеној дијагнози ретке болести.

Наведена одлука Владе Републике Србије је у значајној мери допринела обиму регистрације особа са ретким болестима у нашој земљи.

Процена оболевања од ретких поремећаја здравља у Србији током последњих десет година

Према подацима Регистра, у периоду од 2014. до 2023 године, укупно су евидентирани 6262 особе са овим поремећајима здравља (табела 1). Приближно трећину свих регистрованих лица (2069) чиниле су особе оболеле од ретких болести у оквиру мишићно-коштаног система, а потом су следиле ретки поремећаји здравља у групама: болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (799), злоћудних тумора (730), болести нервног система (640), урођених деформација и хромозомских аномалија (566), болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (337), болести коже и поткожног ткива (132), болести система за дисање (119), душевних поремећаја и поремећаја понашања (85), болести система крвотока (85), доброћудних тумора (71) и болести мокраћно-полног система (53). Најмање евидентираних лица са ретким поремећајима здравља било је у групама болести система за варење (36), у оквиру симптома и патолошких клиничких налаза (31), заразних и паразитарних болести (6), болести ока и припоја ока (6), и повреда и тровања (3). У посматраном периоду регистроване су и 504 особе које су имале само ORPHA код, односно нису имале додељену МКБ:10 шифру.

Register, they first address the competent centres for rare diseases where they received their diagnosis and/or where they are being treated, or another healthcare institution at the tertiary and secondary level of healthcare.

To ensure the rights of patients with rare diseases according to the above conclusions of the Government of the Republic of Serbia, all physicians who are authorized to access the Public Health Service of the Institute of Public Health of Serbia and who have data on the rare disease diagnosis that has been made can also enter the patient into the Register.

The above decision of the Government of the Republic of Serbia has significantly contributed to the scope of registration of persons with rare diseases in our country.

Assessment of rare disorders in Serbia over the past ten years

According to the data from the Registry, in the period from 2014 to 2023, a total of 6262 persons were recorded with these disorders (Table 1). Approximately a third of all registered persons (2069) were persons with rare musculoskeletal diseases, followed by rare disorders in the following groups: endocrine, nutritional and metabolic diseases (799), malignant tumours (730), diseases of the nervous system (640), congenital deformations and chromosomal anomalies (566), diseases of blood and blood-forming organs and disorders of the immune mechanism (337), diseases of the skin and subcutaneous tissue (132), diseases of the respiratory system (119), mental and behavioural disorders (85), diseases of the circulatory system (85), benign tumours (71) and diseases of the genitourinary system (53). The fewest persons with rare disorders were recorded in groups of diseases of the digestive system (36), within symptoms and abnormal clinical findings (31), infectious and parasitic diseases (6), diseases of the eye and adnexa (6) and injuries and poisonings (3). In the observed period, 504 persons who only had an ORPHA code, i.e. who did not have an ICD:10 code assigned, were also registered.

According to the same data source, in the observed period, an average of 626 newly diagnosed people with rare diseases were reported annually (Table 1). At the annual level, the most newly diagnosed individuals with rare diseases on average were reported to the Register from the musculoskeletal system group (207), followed by rare disorders in the groups of: endocrine, nutritional and metabolic diseases (80), malignant tumours (73), diseases of the nervous system (64), congenital deformations and chromosomal anomalies (57), diseases of blood and blood-form-

Према истом извору података у поменутом периоду у просеку се годишње пријављивало 626 новодијагностикованих особа са ретким болестима (табела 1). Највише новодијагностикованих лица са ретким болестима у просеку годишње је било пријављено у Регистру у групи мишићно-коштаног система (207), а затим су по учесталости следили ретки поремећаји здравља у групама: болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (80), злоћудних тумора (73), болести нервног система (64), урођених деформација и хромозомских аномалија (57), болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (34), болести коже и поткожног ткива (13), болести система за дисање (12), душевних поремећаја и поремећаја понашања (9), болести система крвотока (9), доброћудних тумора (7) и болести мокраћно-полног система (5). Најмање регистрованих новодијагностикованих лица са ретким поремећајима здравља било је у групама: болести система за варење (4), у оквиру симптома и патолошких клиничких налаза (3), заразних и паразитарних болести (1) и болести ока и припоја ока (1). У истом периоду регистровано је годишње у просеку и 50 особа које су имале само ORPHA код, односно нису имале додељену МКБ:10 шифру.

ing organs and disorders of the immune mechanism (34), diseases of the skin and subcutaneous tissue (13), diseases of the respiratory system (12), mental and behavioural disorders (9), diseases of the circulatory system (9), benign tumours (7) and diseases of the genitourinary system (5). The least registered newly diagnosed persons with rare disorders were in groups of diseases of the digestive system (4), symptoms and abnormal clinical findings (3), infectious and parasitic diseases (1) and diseases of the eye and adnexa (1). In the same period, 50 persons who only had an ORPHA code, i.e. who did not have an ICD:10 code assigned, were also registered.

Табела 1. Учесталости новодијагностикованих ретких болести према групама обољења, Република Србија, 2012–2023. година

Table 1. Incidence of newly diagnosed rare diseases by groups of diseases, Republic of Serbia, 2012–2023

Ранг Rank	Групе болести (МКВ 10) Group of diseases (ICD 10)	Године Years											Просек Average 2014–2024	Укупно Total 2014–2024
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023			
1	Болести мишићно-коштаног система (M00-M99) <i>Diseases of the musculoskeletal system (M00-M99)</i>	148	166	180	184	170	177	157	246	287	354	206,9	2069	
2	Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (E00-E90) <i>Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)</i>	30	27	48	40	37	62	53	105	237	160	79,9	799	
3	Злоћудни тумори (C00-C97) <i>Malignant tumours (C00-C97)</i>	13	22	19	38	54	70	81	102	160	171	73,0	730	
4	Болести нервног система (G00-G99) <i>Diseases of the nervous system (G00-G99)</i>	33	50	45	53	57	63	61	83	83	112	64,0	640	
5	Урођене деформације и хромозомске аномалије (Q00-Q99) <i>Congenital deformations and chromosomal anomalies (Q00-Q99)</i>	31	26	35	47	43	52	62	67	83	110	55,6	556	
6	Болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (D50-D89) <i>Diseases of the blood and blood-forming organs and disorders of the immune mechanism (D50-D89)</i>	16	18	17	32	23	31	31	38	66	65	33,7	337	
7	Болести коже и поткожног ткива (L00-L99) <i>Diseases of the skin and subcutaneous tissue (L00-L99)</i>	6	6	7	8	7	19	15	33	14	17	13,2	132	
8	Болести система за дисање (J00-J99) <i>Diseases of the respiratory system (J00-J99)</i>	0	3	3	6	3	9	5	11	33	46	11,9	119	
9	Душевни поремећаји и поремећаји понашања (F00-F99) <i>Mental and behavioural disorders (F00-F99)</i>	3	3	5	4	17	13	3	12	16	9	8,5	85	
10	Болести система крвотока (I00-I99) <i>Diseases of the circulatory system (I00-I99)</i>	2	3	1	5	9	10	8	18	16	13	8,5	85	
11	Доброћудни тумори (D00-D48) <i>Benign tumours (D00-D48)</i>	6	1	7	9	5	6	4	8	12	13	7,1	71	
12	Болести мокраћно-полног система (N00-N99) <i>Diseases of the genitourinary system (N00-N99)</i>	0	2	1	2	3	4	7	5	12	17	5,3	53	
13	Болести система за варење (K00-K93) <i>Diseases of the digestive system (K00-K93)</i>	1	0	2	2	4	6	3	8	4	6	3,6	36	
14	Симптоми и патолошки клинички налаз (R00-R99) <i>Symptoms and abnormal clinical findings (R00-R99)</i>	1	1	1	7	3	0	1	3	7	7	3,1	31	
15	Заразне и паразитарне болести (A00-B99) <i>Infectious and parasitic diseases (A00-B99)</i>	0	0	0	0	0	0	1	3	0	2	0,6	6	
16	Болести ока и припоја ока (H00-H59) <i>Diseases of the eye and adnexa (H00-H59)</i>	1	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0,6	6	
17	Повреде и тровања (S00-T98) <i>Injuries and poisoning (S00-T98)</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0,3	3	
18	Друге групе болести (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98) <i>Other groups of diseases (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98)</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	0	
Укупно – све групе болести по МКВ 10 <i>Total – all groups of diseases according to ICD 10</i>		291	328	371	437	435	523	493	743	1035	1102	575,8	5758	
Укупно – све групе болести без МКВ 10 <i>Total – all groups of diseases without ICD 10</i>		12	10	22	26	28	40	35	68	113	150	50,4	504	
УКУПНО – све групе болести <i>TOTAL – all groups of diseases</i>		303	338	393	463	463	563	528	811	1148	1252	626,2	6262	

На табели 2 приказане су учесталости новодијагностикованих особа са ретким болестима у оквиру МКБ:10 група према изабраним узрасним категоријама. Највише укупно пријављених особа са ретким болестима у Регистру било је у узрасту 18–64 године (2554), а потом у узрастима 6–17 година (1193), 0–1 године (935), 65 година и старијим (805), док је у узрасту 2–5 година регистровано најмање пријављених особа (773).

Табела 2. Учесталости новодијагностикованих ретких болести према узрасту и групама обољења, Република Србија, 2012–2023. година

Ранг Rank	Групе болести (МКБ 10) Group of diseases (ICD 10)	Године Years					Укупно Total 2014–2023
		0–1	2–5	6–17	18–64	65+	
1	Болести мишићно-коштаног система (M00-M99) Diseases of the musculoskeletal system (M00-M99)	44	154	214	1250	407	2069
2	Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (E00-E90) Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)	215	95	304	162	23	799
3	Злоћудни тумори (C00-C97) Malignant tumours (C00-C97)	15	44	86	413	172	730
4	Болести нервног система (G00-G99) Diseases of the nervous system (G00-G99)	136	109	142	220	33	640
5	Урођене деформације и хромозомске аномалије (Q00-Q99) Congenital deformations and chromosomal anomalies (Q00-Q99)	294	103	118	38	1	556
6	Болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (D50-D89) Diseases of the blood and blood-forming organs and disorders of the immune mechanism (D50-D89)	64	47	89	125	12	337
7	Болести коже и поткожног ткива (L00-L99) Diseases of the skin and subcutaneous tissue (L00-L99)	5	2	7	87	31	132
8	Болести система за дисање (J00-J99) Diseases of the respiratory system (J00-J99)	3	1	4	50	61	119
9	Душевни поремећаји и поремећаји понашања (F00-F99) Mental and behavioural disorders (F00-F99)	8	34	6	17	20	85
10	Болести система крвотока (I00-I99) Diseases of the circulatory system (I00-I99)	6	8	4	43	24	85
11	Доброћудни тумори (D00-D48) Benign tumours (D00-D48)	2	1	11	49	8	71
12	Болести мокраћно-полног система (N00-N99) Diseases of the genitourinary system (N00-N99)	5	16	14	18	0	53
13	Болести система за варење (K00-K93) Diseases of the digestive system (K00-K93)	4	4	18	9	1	36
14	Симптоми и патолошки клинички налаз (R00-R99) Symptoms and abnormal clinical findings (R00-R99)	3	2	9	11	6	31
15	Заразне и паразитарне болести (A00-B99) Infectious and parasitic diseases (A00-B99)	2	3	-	-	1	6
16	Болести ока и припоја ока (H00-H59) Diseases of the eye and adnexa (H00-H59)	2	1	-	3	-	6
17	Повреде и тровања (S00-T98) Injuries and poisoning (S00-T98)	-	-	2	1	-	3
18	Друге групе болести (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98) Other groups of diseases (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98)	-	-	-	-	-	0
Укупно – све групе болести по МКБ 10 Total – all groups of diseases according to ICD 10		808	624	1028	2496	800	5758
Укупно – све групе болести без МКБ 10 Total – all groups of diseases without ICD 10		127	149	165	58	5	504
УКУПНО – све групе болести TOTAL – all groups of diseases		935	773	1193	2554	805	6262

Table 2 shows the frequency of newly diagnosed persons with rare diseases within ICD:10 groups according to the selected age categories. The highest number of people reported with rare diseases in the Register were aged 18–64 years (2554), followed by 6–17 years (1193), 0–1 years (935), 65 years and older (805), while the fewest persons registered were the age of 2–5 (773).

Table 2. Incidence of newly diagnosed rare diseases by age and groups of diseases, Republic of Serbia, 2012–2023

У структури водећих група новодијагностикованих ретких болести запажено је да су у најмлађем узрасту, до једне године старости, биле најзаступљеније ретке бо-

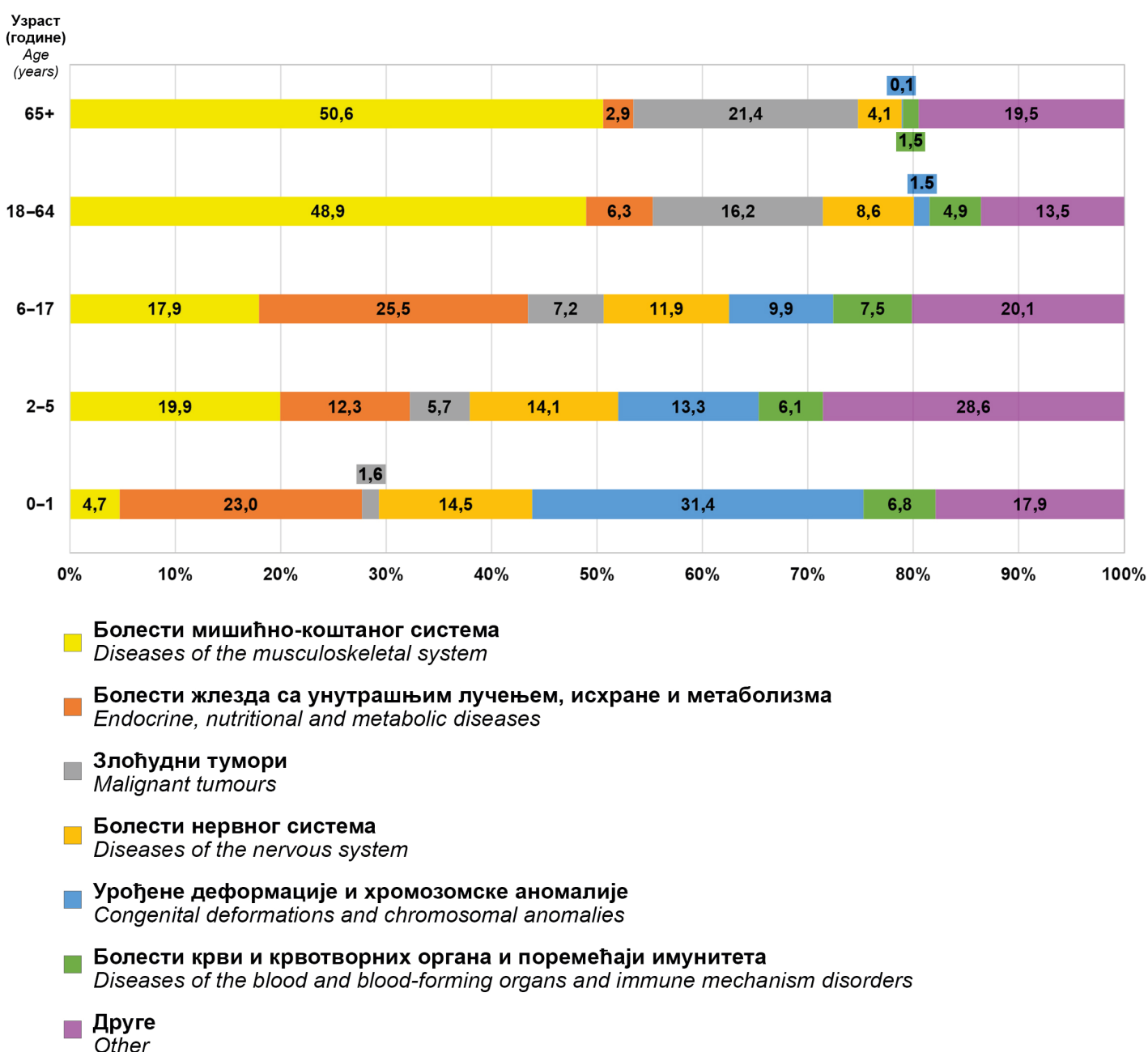
In the structure of the leading groups of newly diagnosed rare diseases, it is noted that at the youngest age, up to one year of age, the rare diseases from the group of con-

лести из групе урођених деформација и хромозомских аномалија (31,4%). У предшколском узрасту, од 2 до 5 година, приближно свако пето регистровано дете имало је ретку болест у групи болести мишићно-коштаног система (19,9%). Код регистроване школске деце у узрасту 6–17 година, најчешће су се евидентирале ретке болести из групе болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (25,5%). Скоро свако друго регистровано радно активно лице (48,9%) и особе од 65 година и старије (50,6%) имале су дијагнозу ретке болести из групе болести мишићно-коштаног система (Графикон 1).

genital deformation and chromosomal anomalies were the most common (31.4%). At preschool age, from 2 to 5, approximately one in five registered children had a rare disease in the group of diseases of the musculoskeletal system (19.9%). Among the registered school children aged 6–17 years, rare diseases from the group of endocrine, nutritional and metabolic diseases were registered with highest frequency (25.5%). Almost every other registered working-age person (48.9%) and people aged 65 and older (50.6%) had been diagnosed with a rare disease from the group of diseases of the musculoskeletal system (Chart 1).

Графикон 1. Водеће групе новодијагностикованих ретких болести према узрасту, Република Србија, 2012–2023. година

Chart 1. Leading groups of newly diagnosed rare diseases by age, Republic of Serbia, 2012–2023



Просечна годишња инциденција од ретких болести у нашој земљи у посматраном периоду износила је 0,92 на 10.000 становника (табела 3) и евидентирала је највише вредности у групама болести мишићно-коштаног система (0,30) и болестима жлезда са унутрашњим лучењем (0,12), док су најниже забележене вредности инциденција ретких болести од 0,01 на 10.000 становника биле у групама болести мокраћно-полног система и болестима система за варење.

Преваленција од свих регистрованих ретких болести у Републици Србији у десетогодишњем периоду износила је 9,04 на 10.000 становника (табела 3). Највише вредности преваленција ретких болести на 10.000 становника уочене су у групама болести мишићно-коштаног система (2,99), болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (1,15) и злоћудних тумора (1,05), док су најниже вредности преваленција ретких обољења евидентиране у групама болести система за варење (0,05), симптома и патолошких клиничких налаза (0,04), заразних и паразитарних болести (0,01) и болести ока и припоја ока (0,01).

The average annual incidence rate of rare diseases in our country in the observed period was 0.92 per 10,000 inhabitants (Table 3) and recorded the highest values in groups of diseases of the musculoskeletal system (0.30) and endocrine diseases (0.12), while the lowest recorded incidence of rare diseases of 0.01 per 10,000 inhabitants was in the groups of genitourinary diseases and digestive system diseases.

The prevalence of all registered rare diseases in the Republic of Serbia over the ten-year period was 9.04 per 10,000 inhabitants (Table 3). The highest prevalence of rare diseases per 10,000 inhabitants was observed in groups of diseases of the musculoskeletal system (2.99), endocrine, nutritional and metabolic diseases (1.15) and malignant tumours (1.05), while the lowest rare disease prevalence rates were recorded in groups of diseases of the digestive system (0.05), symptoms and abnormal clinical findings (0.04), infectious and parasitic diseases (0.01) and diseases of the eye and adnexa (0.01).

Табела 3. Инциденција и преваленција ретких болести према групама обољења, Република Србија, 2012–2023. година **Table 3.** Incidence and prevalence of rare diseases by groups of diseases, Republic of Serbia, 2012–2023

Ранг Rank	Групе болести (МКВ 10) Group of diseases (ICD 10)	Године Years										Инциденција на Incidence per	Преваленција на Prevalence per
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	10.000	10.000
1	Болести мишићно-коштаног система (M00-M99) <i>Diseases of the musculoskeletal system (M00-M99)</i>	0,21	0,23	0,26	0,26	0,24	0,25	0,23	0,36	0,43	0,53	0,30	2,99
2	Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (E00-E90) <i>Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)</i>	0,04	0,04	0,07	0,06	0,05	0,09	0,08	0,15	0,36	0,24	0,12	1,15
3	Злоћудни тумори (C00-C97) <i>Malignant tumours (C00-C97)</i>	0,02	0,03	0,03	0,05	0,08	0,10	0,12	0,15	0,24	0,26	0,11	1,05
4	Болести нервног система (G00-G99) <i>Diseases of the nervous system (G00-G99)</i>	0,05	0,07	0,06	0,08	0,08	0,09	0,09	0,12	0,12	0,17	0,09	0,92
5	Урођене деформације и хромозомске аномалије (Q00-Q99) <i>Congenital deformations and chromosomal anomalies (Q00-Q99)</i>	0,04	0,04	0,05	0,07	0,06	0,07	0,09	0,10	0,12	0,17	0,08	0,80
6	Болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (D50-D89) <i>Diseases of the blood and blood-forming organs and disorders of the immune mechanism (D50-D89)</i>	0,02	0,03	0,02	0,05	0,03	0,04	0,04	0,06	0,10	0,10	0,05	0,49
7	Болести коже и поткожног ткива (L00-L99) <i>Diseases of the skin and subcutaneous tissue (L00-L99)</i>	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,05	0,02	0,03	0,02	0,19
8	Болести система за дисање (J00-J99) <i>Diseases of the respiratory system (J00-J99)</i>	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	0,05	0,07	0,02	0,17
9	Душевни поремећаји и поремећаји понашања (F00-F99) <i>Mental and behavioural disorders (F00-F99)</i>	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,01	0,01	0,12
10	Болести система крвотока (I00-I99) <i>Diseases of the circulatory system (I00-I99)</i>	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,02	0,01	0,12
11	Доброћудни тумори (D00-D48) <i>Benign tumours (D00-D48)</i>	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,10
12	Болести мокраћно-полног система (N00-N99) <i>Diseases of the genitourinary system (N00-N99)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,01	0,08
13	Болести система за варење (K00-K93) <i>Diseases of the digestive system (K00-K93)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05
14	Симптоми и патолошки клинички налаз (R00-R99) <i>Symptoms and abnormal clinical findings (R00-R99)</i>	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,04
15	Заразне и паразитарне болести (A00-B99) <i>Infectious and parasitic diseases (A00-B99)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
16	Болести ока и припоја ока (H00-H59) <i>Diseases of the eye and adnexa (H00-H59)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
17	Повреде и тровања (S00-T98) <i>Injuries and poisoning (S00-T98)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	Друге групе болести (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98) <i>Other groups of diseases (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Укупно – све групе болести по МКВ 10 <i>Total – all groups of diseases according to ICD 10</i>		0,41	0,46	0,53	0,62	0,62	0,75	0,71	1,09	1,56	1,66	0,84	8,31
Укупно – све групе болести без МКВ 10 <i>Total – all groups of diseases without ICD 10</i>		0,02	0,01	0,03	0,04	0,04	0,06	0,05	0,10	0,17	0,23	0,07	0,73
УКУПНО – све групе болести <i>TOTAL – all groups of diseases</i>		0,42	0,48	0,56	0,66	0,66	0,81	0,77	1,19	1,73	1,89	0,92	9,04

На табели 4 приказане су узрасно-специфичне стопе инциденције и десетогодишња преваленција од ретких болести у оквиру МКБ:10 група према изабраним узрастним категоријама. Највише вредности инциденција од ретких болести на 10.000 становника евидентирани су у узрасту 0–1 године (72,58), а потом у узрастима 2–5 година (29,52), 6–17 година (14,43), 65 година и старијим (5,95) и у узрасту 18–64 године (5,78).

Табела 4. Узрасно-специфичне инциденције и преваленција ретких болести према узрасту и групама обољења, Република Србија, 2012–2023. година

Table 4 shows the age-specific incidence and ten-year prevalence rates for rare diseases within ICD:10 groups according to the selected age categories. The highest rare disease incidence per 10,000 population was observed for ages 0–1 years (72.58), followed by 2–5 years (29.52), 6–17 years (14.43), 65 years and older (5.95), and for ages 18–64 (5.78).

Table 4. Age-specific incidence and prevalence of rare diseases by groups of diseases, Republic of Serbia, 2012–2023

Ранг Rank	Групе болести (МКБ 10) Group of diseases (ICD 10)	Инциденција на 10.000 становника Incidence per 10.000 population					Преваленција на 10.000 становника Prevalence per 10.000 population
		Узраст (године) / Age (years)					
		0–1	2–5	6–17	18–64	65+	
1	Болести мишићно-коштаног система (M00-M99) Diseases of the musculoskeletal system (M00-M99)	3,42	5,88	2,59	2,83	3,01	2,99
2	Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма (E00-E90) Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90)	16,69	3,63	3,68	0,37	0,17	1,15
3	Злоћудни тумори (C00-C97) Malignant tumours (C00-C97)	1,16	1,68	1,04	0,93	1,27	1,05
4	Болести нервног система (G00-G99) Diseases of the nervous system (G00-G99)	10,56	4,16	1,72	0,50	0,24	0,92
5	Урођене деформације и хромозомске аномалије (Q00-Q99) Congenital deformations and chromosomal anomalies (Q00-Q99)	22,82	3,93	1,43	0,09	0,01	0,80
6	Болести крви и крвотворних органа и поремећаји имунитета (D50-D89) Diseases of the blood and blood-forming organs and disorders of the immune mechanism (D50-D89)	4,97	1,79	1,08	0,28	0,09	0,49
7	Болести коже и поткожног ткива (L00-L99) Diseases of the skin and subcutaneous tissue (L00-L99)	0,39	0,08	0,08	0,20	0,23	0,19
8	Болести система за дисање (J00-J99) Diseases of the respiratory system (J00-J99)	0,23	0,04	0,05	0,11	0,45	0,17
9	Душевни поремећаји и поремећаји понашања (F00-F99) Mental and behavioural disorders (F00-F99)	0,62	1,30	0,07	0,04	0,15	0,12
10	Болести система крвотока (I00-I99) Diseases of the circulatory system (I00-I99)	0,47	0,31	0,05	0,10	0,18	0,12
11	Доброћудни тумори (D00-D48) Benign tumours (D00-D48)	0,16	0,04	0,13	0,11	0,06	0,10
12	Болести мокраћно-полног система (N00-N99) Diseases of the genitourinary system (N00-N99)	0,39	0,61	0,17	0,04	0,00	0,08
13	Болести система за варење (K00-K93) Diseases of the digestive system (K00-K93)	0,31	0,15	0,22	0,02	0,01	0,05
14	Симптоми и патолошки клинички налаз (R00-R99) Symptoms and abnormal clinical findings (R00-R99)	0,23	0,08	0,11	0,02	0,04	0,04
15	Заразне и паразитарне болести (A00-B99) Infectious and parasitic diseases (A00-B99)	0,16	0,11	0,00	0,00	0,01	0,01
16	Болести ока и припоја ока (H00-H59) Diseases of the eye and adnexa (H00-H59)	0,16	0,04	0,00	0,01	0,00	0,01
17	Повреде и тровања (S00-T98) Injuries and poisoning (S00-T98)	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
18	Друге групе болести (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98) Other groups of diseases (H60-H95, O00-O99, P00-P96, V01-Y98)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Укупно – све групе болести по МКБ 10 Total – all groups of diseases according to ICD 10		62,72	23,83	12,44	5,65	5,92	8,31
Укупно – све групе болести без МКБ 10 Total – all groups of diseases without ICD 10		9,86	5,69	2,00	0,13	0,04	0,73
УКУПНО – све групе болести TOTAL – all groups of diseases		72,58	29,52	14,43	5,78	5,95	9,04

Дискусија

У свету не постоји опште прихваћена дефиниција ретке болести, и у складу са тим тачан број ових поремећаја здравља је тешко утврдити. На пример, у групу ретких болести у Русији убрајају се болести чија је учесталост до 10 оболелих на 100.000 становника. У САД болест је ретка ако погађа 1 особу на 200.000 становника, док се у Јапану болест сматра ретким поремећајем здравља када се јави код 1 особе на 10.000 становника.

У нашој земљи дефиниција ретких болести, по којој се ретке болести јављају код највише пет од 10.000 особа у општој популацији, саставни је део предлога измене Закона о здравственом осигурању. Предлог је прошао јавну расправу 2021. године. Очекује се увођење дефиниције ретких болести и у остале релевантне прописе, укључујући и област социјалне заштите.

Према Стручно-методолошком упутству за рад у Регистру, евидентирање података се обавља у центрима за ретке болести. Референтни центри не евидентирају ажурно податке у Регистар за ретке болести из различитих разлога. Најчешће се као проблеми наводе: недодељене ауторизације лицу задуженом за регистровање од стране особе из референтног центра са највећим приступом подацима, компликовано *software* решење, недостатак времена за унос податка, недостатак кадра и други.

Комисија Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО) додељује лекове за приближно 500 пацијената оболелих од ретких болести. У циљу унапређења квалитета података о оболелим особама од ретких болести, Републичка стручна комисија за ретке болести Министарства здравља предложила је да се приликом достављања молбе за додељивање лека Комисији РФЗО уврсти и податак да је пацијент уписан у базу података Регистра.

Један од начина за ефикасније функционисање попуњавања пријава у Регистру је да се у локалним информативним системима у референтним центрима за ретке болести омогући да се одмах по препознавању дијагнозе ретких болести отвори образац Пријаве лица оболелог од ретке болести.

У циљу сталног унапређења Регистра неопходна је континуирана едукација здравствених радника и сарадника о свим елементима организације, методолошким принципима вођења и информатичкој подршци Регистру, уз сталну комуникацију са здравственим рад-

Discussion

There is no generally accepted global definition of rare disease, so the exact number of these disorders is difficult to determine. For example, in Russia, diseases with an incidence up to 10 patients per 100,000 population are classified in the group of rare diseases. In the United States, a disease is rare if it affects 1 person per 200,000 population, while in Japan a disease is considered a rare disorder when it occurs in 1 person per 10,000 population.

In our country, the definition of rare diseases as diseases that occur in a maximum of five out of 10,000 people in the general population, is an integral part of the proposed amendments to the Law on Health Insurance. The proposal passed its public hearing in 2021. The definition of rare diseases is expected to be introduced in other relevant regulations, including the field of social protection.

According to the Professional-methodological Instructions for work with the Register, data is recorded in the centres for rare diseases. Reference centres do not keep data in the rare diseases register up to date for various reasons. Most commonly listed problems include lack of an assigned authorization to the person in charge of registration by the person in the reference centre with the greatest access to data, complicated software solution, lack of time to enter data, insufficient staff and others.

The Commission of the National Health Insurance Fund (NHIF) allocates medicines for approximately 500 patients with rare diseases. To improve the quality of data on rare diseases patients, the National Expert Commission for Rare Diseases of the Ministry of Health proposed that, when submitting the application for allocation of a medicine to the NHIF Commission, the data that the patient has been registered in the Register database should be included.

One way to improve the efficiency of filling out applications in the Register is to enable local information systems in the reference centres for rare diseases to open the form for the registration of a person suffering from a rare disease immediately upon recognising a rare disease diagnosis.

To keep improving the Registry, continuous education of healthcare professionals and associates on all elements of the organization, methodological principles of operation and information support to the Registry is necessary, with constant communication with healthcare professionals in charge of data entry and data quality control in the Register.

ницима који су задужени за унос и контролу квалитета података у Регистру.

Европска комисија је 2011. године покренула пројекат Европска платформа за регистрацију ретких болести (енг. *European Platform for Rare Disease Registries*, EPIRARE) у циљу дефинисања скупа података који би се прикупљали о оболелима од ретких болести у регистрима и развоја заједничке платформе за размену података [19, 20]. Током последњих година забележен је пораст броја регистара за ретке болести са унапређењем квалитета података у регистрима [21, 22].

Европска платформа за регистрацију ретких болести омогућава шире коришћење података регистара на старом континенту, са циљем генерисања знања за пружаоце и кориснике здравствених услуга, истраживаче и креаторе здравствених политика за побољшање дијагностике и лечења пацијената који живе са ретком болешћу [20].

Популациони регистар особа оболелих од ретких болести у регији Венето (Италија) је у периоду 2002–2012. године евидентирао просечну годишњу нестандардизовану инциденцију ретких болести од 3,85 на 10.000 становника и укупну преваленцију од 33,09 на 10.000 становника [14]. У односу на поменуте показатеље оболевања од ретких болести у региону Венето, у нашој земљи забележене су скоро три пута ниже просечне годишње инциденције (0,92 на 10.000) и десетогодишња преваленција (9,04 на 10.000) од ретких болести, вероватно као резултат инсуфицијентнијег пријављивања ових болести на почетку периода који је анализиран. Регистар регије Венето као најчесталије ретке болести пријављује ретке поремећаје ока и припоја ока (инциденција – 0,76 на 10.000 становника и преваленција – 4,47 на 10.000 становника), а потом урођене деформације и хромозомске аномалије (0,62; 5,45), болести крви и крвотворних органа (0,45; 4,83), обољења периферног нервног система (0,22; 1,72), болести коже и поткожног ткива (0,21; 2,76) и болести жлезда са унутрашњим лучењем (0,12; 1,05). Просечне годишње инциденције и десетогодишње преваленције ретких болести у Регистру регије Венето и у нашем Регистру показале су врло сличне вредности за најчесталије ретке поремећаје здравља: болести мишићно-коштаног система, болести жлезда са унутрашњим лучењем, злоћудне туморе, болести нервног система, урођене деформације и хромозомске аномалије, болести крви и крвотворних органа и поремећаје имунитета и болести коже и поткожног ткива.

The European Commission launched the project European Platform for Rare Disease Registries (EPIRARE) in 2011 to define a set of data to be collected on rare disease patients in registers and to develop a common data exchange platform [19, 20]. In recent years, the number of rare disease registries has increased, as has the quality of data in registers [21, 22].

The European Platform for Rare Disease Registries enables a wider use of registry data on the old continent, with the aim of generating knowledge for healthcare service providers and users, researchers and policy makers to improve the diagnosis and treatment of patients living with a rare disease [20].

In the period from 2002 to 2012, the population register of persons with rare diseases in the Veneto region (Italy) recorded an average annual non-standardized incidence of rare diseases of 3.85 per 10,000 population and a total prevalence of 33.09 per 10,000 population [14]. Compared to these indicators of rare diseases in the Veneto region, almost three times lower average annual incidence (0.92 per 10,000) and ten-year prevalence (9.04 per 10,000) of rare diseases were recorded in our country, probably due to less sufficient reporting of these diseases at the beginning of the period analysed. The registry of the Veneto region lists, as the most common rare diseases, rare diseases of the eye and adnexa (incidence – 0.76 per 10,000 population and prevalence – 4.47 per 10,000 population), followed by congenital deformations and chromosomal anomalies (0.62; 5.45), diseases of the blood and blood-forming organs (0.45; 4.83), diseases of the peripheral nervous system (0.22; 1.72), diseases of the skin and subcutaneous tissue (0.21; 2.76) and endocrine diseases (0.12; 1.05). The average annual incidence and ten-year prevalence of rare diseases in the Veneto region Registry and in our Register have shown very similar values for the most common rare disorders: musculoskeletal diseases, endocrine diseases, malignant tumours, diseases of the nervous system, congenital deformation and chromosomal anomalies, diseases of the blood and blood forming organs, disorders of the immune mechanism and diseases of the skin and subcutaneous tissue.

In the French National Rare Disease Registry [23], which covered approximately 2200 different rare disorders in the period from 2007 to 2022, a structure of groups of registered rare diseases similar to that in our Register was observed. About four-fifths of all rare diseases registered in our Register and in the National Rare Disease Registry in France were from diagnostic groups of musculoskele-

У Француском Националном регистру ретких болести [23], који је у периоду од 2007. до 2022. године пратио приближно 2200 различитих ретких поремећаја здравља, уочена је слична структура у групама регистрованих ретких болести са подацима у нашем Регистру. Чак приближно четири петине свих регистрованих ретких болести у нашем Регистру и Националном регистру ретких болести у Француској било је из дијагностичких група: болести мишићно-коштаног система, болести жлезда са унутрашњим лучењем, злоћудних тумора, болести нервног система, урођених деформација и хромозомских аномалија и болести крви и крвотворних органа.

Закључак

Регистар подразумева организовано, систематско и континуирано прикупљање, унос, чување, анализу и интерпретацију податка о свим новодијагностикованим и оболелим пацијентима од ретких болести у дефинисаној популацији. Подаци прикупљени у Регистру омогућавају праћење тренда регистрованих случајева у односу на одређене категорије становништва, време и географску локацију, израчунавање показатеља оптерећења друштва болестима, анализу квалитета здравствене заштите, евалуацију спровођења превентивних мера, планирање здравствене заштите становништва, клиничка и епидемиолошка истраживања, као и утврђивање директних и индиректних трошкова лечења оболелих од ретких болести, насталих због привремене или трајне онеспособљености или превремене смрти. Регистар особа са ретким болестима у Србији је добар ресурс за планирање и спровођење епидемиолошких и клиничких истраживања, као и за боље разумевање природе ретких поремећаја здравља.

tal diseases, endocrine diseases, malignant tumours, diseases of the nervous system, congenital deformation and chromosomal anomalies, diseases of the blood and blood forming organs.

Conclusion

A registry encompasses organized, systematic and continuous collection, entry, storage, analysis and interpretation of data on all patients newly diagnosed with and affected by rare diseases in the defined population. The data collected in the Register allow for monitoring of the trends of registered cases by certain categories of population, time and geographical location, calculation of societal disease burden, analysis of the quality of healthcare, evaluation of preventive measure implementation, population healthcare planning, clinical and epidemiological research, as well as determining the direct and indirect costs of treatment of rare diseases, resulting from temporary or permanent disability or premature death. The Register of persons with rare diseases in Serbia is a good resource for planning and conducting epidemiological and clinical research, as well as for a better understanding of the nature of rare disorders.

Литература / References

1. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation. Collaboration : A key to unlock the challenges of rare diseases research. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024. <https://data.europa.eu/doi/10.2777/371608>
2. Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003). Official Journal of the European Communities L:1999:155:TOC. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dec/1999/1295/oj>
3. Schieppati A, Henter DE, Daina E, Aperia A. Why Rare Diseases are an Important Medical and Social Issue. *Lancet* 2008; 371(9629): 2039–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60872-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60872-7)

4. Tröster TS, von Wyl V, Beeler PE, Dressel H. Frequency-based rare diagnoses as a novel and accessible approach for studying rare diseases in large datasets: a cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol.* 2023; 23(1): 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-023-01972-y>
5. Makarova EV, Krysanov IS, Valilyeva TP, Vasiliev MD, Zinchenko RA. Evaluation of orphan diseases global burden. *Eur J Transl Myol.* 2021; 31(2): 9610. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2021.9610>
6. Sjeničić M, Milenković M. Društveni i pravni položaj osoba sa retkim bolestima i njihovih porodica u Srbiji [Social and legal status of persons with rare diseases and their families in Serbia]. Belgrade: SUPRAM, Institut društvenih nauka; 2016. 46p.
7. Ayme S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:35. <http://doi.org/10.1186/s13023-015-0251-8>
8. Mazzucato M, Pozza LVD, Facchin P, Angin C, Agius F, Cavero-Carbonell C et al. ORPHA codes use for the coding of rare diseases: comparison of the accuracy and cross country comparability. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18(1): 267. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02864-6>
9. Hamosh A, Amberger JS, Bocchini C, Scott AF, Rasmussen SA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®): Victor McKusick's magnum opus. *Am J of Med Genet A.* 2021; 185(11): 3259–65. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62407>
10. The Council of the European Union. Council Recommendation of 8 June 2009 on an Action in the Field of Rare Diseases. Official Journal of the European Union 2009/C 151/02. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:C:2009:151:TOC>
11. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the Application of Patients' Rights in Cross-Border Healthcare. Official Journal of the European Union L:2011:088:TOC. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2011:088:TOC>
12. Taruscio D, Vittozzi L, Rocchetti A, Torreri P, Ferrari L. The occurrence of 275 rare Diseases and 47 rare Disease Groups in Italy. Results from the National Registry of Rare Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(7): 1470. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071470>
13. Messiaen C, le Mignot L, Rath A, Richard JB, Dufour E, Ben Said M et al. CEMARA: a web dynamic application within a N-tier architecture for rare diseases. *Stud Health Technol Inform.* 2008; 136:51–6. PubMed PMID: 18487707
14. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:37. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-37>
15. Rare diseases Registries in Europe. Orphanet reports series; Paris: INSERM; 2021. 46p.
16. Zakon o zdravstvenoj dokumentaciji i evidencijama u oblasti zdravstva [Law on health documentation and records in the field of health]. „Službeni glasnik Republike Srbije”, broj 92/2023 [Official . Gazette of the Republic of Serbia, No. 92/2023]
17. Pravilnik o izmenama i dopunama Pravilnika o obrascima i sadržaju obrazaca za vođenje zdravstvene dokumentacije, evidencija, izveštaja, registara i elektronskog medicinskog dosijea [Rulebook on Amendments to the Rulebook on Forms and Content of Management Forms medical records, records, reports, registers and electronic medical files]. „Službeni glasnik Republike Srbije”, broj 123/14, 106/15, 105/17 i 20/19 [Official Gazette of the Republic of Serbia , No. 123/14, 106/15, 105/17 and 20/19]
18. Zakon o zdravstvenoj zaštiti [Law on Healthcare]. „Službeni glasnik Republike Srbije”, broj 25/2019 i 92/2023 [“Official . Gazette of the Republic of Serbia” No. 25/2019 and 92/2023].
19. European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform). Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_en
20. European Platform for Rare Disease Registries-EPIRARE. Esperienze internazionali. European Platform for Rare Disease Registries-EPIRARE. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2011; 24(9 Suppl 1): 21. Available from: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20113399795>
21. RD-Connect. [accessed on 2018 Jun 9]; Available online: <https://rd-connect.eu/>

22. Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier SL, Van Enkevort D et al. Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(8): 1644. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081644>
23. Pichon T, Messiaen C, Soussand L, Angin C, Sandrin A, Elarouci N, et al. Overview of patients' cohorts in the French National rare disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18(1): 176. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02725-2>



Примљено / Received

10. 6. 2024.

Ревидирано / Revised

13. 6. 2024.

Прихваћено / Accepted

14. 6. 2024.

Кореспонденција / Correspondence

Снежана Плавшић – Snežana Plavšić
snezana_plavsic@batut.org.rs