



Výstup 5.2

Dosavadní zkušenosti a pokyny ke kódování nediagnostikovaných pacientů se vzácným onemocněním

V prosinci 2020 vydali a v prosinci 2021 aktualizovali

členové 5. souboru pracovních úkolů projektu RD-CODE



Spolufinancováno
Programem zdraví
Evropské unie

Zřeknutí se odpovědnosti:

Tato zpráva spadá pod projekt RD-CODE, který je financován z Programu zdraví Evropské unie (2014-2020). Její obsah odráží výhradně názory autora a jedině ten za něj nese odpovědnost. V žádném případě se nejedná o názory Evropské komise a/nebo Výkonné agentury pro spotřebitele, zdraví, zemědělství a potravinu ani jakéhokoliv jiného orgánu Evropské unie.

Za to, jak bude se zde uvedenými informacemi naloženo, není Evropská komise ani Agentura odpovědná.

Tento dokument je výstupem 5.2: Dosavadní zkušenosti a pokyny ke kódování nedagnostikovaných pacientů se vzácným onemocněním nebo s podezřením na něj vydaným členy týmu 5. souboru pracovních úkolů projektu RD-CODE (vedoucí úkolů: BNDMR, AP-HP, Francie; přispěvatelé: Benátsko v Itálii; BFARM, Německo; Orphanet, INSERM, Francie). V otevřené připomínkové fázi dokument revidovaly země zapojené do 5. souboru pracovních úkolů i koordinátoři sítě ERN a zástupci SOLVE-RD.

V lednu 2019 byl projekt RD-CODE spuštěn na 36 měsíců a poté prodloužen do konce prosince 2021.

Další informace o činnosti v rámci projektu RD-CODE naleznete na adrese www.rd-code.eu.

Obsah

ÚVOD: „DIAGNOSTICKÁ ODYSEA“	4
DEFINICE	5
1. Diagnóza vzácného onemocnění	5
1.1 Diagnostický proces	5
1.2 Míra jistoty a hodnocení diagnózy	6
1.2.1 Klinické vřetření.....	6
1.2.2 Etiologické vyřetření.....	6
1.2.3 Hodnocení diagnózy.....	6
1.3 Nediagnostikovaní pacienti se vzácným onemocněním.....	7
1.3.1 Nediagnostikovaní pacienti s podezřením na klinickou diagnózu vzácného onemocnění.....	7
1.3.2 Nediagnostikovaní pacienti s neznámou klinickou diagnózou.....	8
2. Diagnostická prodleva	8
2.1 Od prvních projevů do odeslání do odborného centra	8
2.2. Od odeslání do odborného centra do stanovení diagnózy	8
3. Diagnostický pat	9
4. Diagnostická vyřetření	9

PROČ NEDIAGNOSTIKOVANÉ PACIENTY DOHLEDÁVAT	10
1. K čemu to pomůže pacientům	10
2. K čemu to pomůže zdravotnickým úřadům	10
STUPNĚ ROZČLENĚNÍ KÓDOVÁNÍ.....	11
ZKUŠENOSTI S KÓDOVÁNÍM NEDIAGNOSTIKOVANÝCH PACIENTŮ	12
DOPORUČENÍ KE KÓDOVÁNÍ NEDIAGNOSTIKOVANÝCH PACIENTŮ	12
1. Soubor základních datových prvků Společného výzkumného centra (JRC) určených k registraci vzácných onemocnění	12
2. Doporučení projektu RD-CODE ke kódování nediagnostikovaných pacientů	13
2.1 Určení síly diagnostického tvrzení	13
2.2 Použití nového speciálního ORPHAkódu.....	14
2.2.1 Specifikace nového ORPHAkódu.....	14
2.2.2 Pokyny, jak nový kód správně používat.....	17
3. Dokončení popisu nediagnostikovaných pacientů v registrech	18
PŘÍLOHY	19
1. Příloha 1: Výzkum Mezinárodní sítě nediagnostikovaných onemocnění	19
2. Příloha 2: Kódování nediagnostikovaných pacientů ve Francii.....	20
2.1 Možnosti implementace do francouzských elektronických zdravotnických systémů a národního registru vzácných onemocnění	20
2.1.1 Diagnostické hodnocení.....	20
2.1.2 Nosologické deskriptory.....	21
2.1.3 Deskriptory fenotypu.....	21
2.1.4 Genetické deskriptory.....	22
2.2 Aktuální vnitrostátní projekt zabývající se diagnostickou prodlevou a diagnostickým patem (akce 1.7 PNMR3)	22
LITERATURA	24

Úvod: „Diagnostická odysea“

Cesta pacienta se vzácným onemocněním (a jeho rodiny) od prvního zjištění nemoci nebo nástupu jejích projevů/příznaků až do stanovení konečné diagnózy většinou obnáší doporučení k několika specialistům a řadu často invazivních vyšetření. Cesta to bývá časově náročná, a na zdraví pacienta může mít neblahý vliv.



Obr. 1: Konceptní rámec diagnostické odysey pacientů se vzácným onemocněním dle Blackova týmu, 2015

Podle Blackova týmu¹ se diagnostická odysea pacientů se vzácným onemocněním skládá ze tří fází: z patientské fáze od nástupu nemoci do zahájení primární péče; z fáze primární péče od jejího zahájení do odeslání k odborníkovi; a z fáze odborné péče od jejího zahájení do stanovení diagnózy, lze-li ji určit.

Po odeslání k odborníkovi na vzácná onemocnění (do odborného centra) má většina pacientů přístup k řádné péči a léčbě i bez přesné diagnózy.

Pacientova hypotetická diagnóza se znovu zvažuje při každém kroku, dokud ji nepotvrdí vyšetření nebo jiná metoda (v souladu s uznávanými diagnostickými kritérii, zobrazovacím vyšetřením atd.). U onemocnění, pro něž existují snadno dostupná, specializovaná laboratorní vyšetření, je konec diagnostické odysey většinou jasně daný.

Pokud zatím přesná diagnóza není stanovena, putování za ní může trvat poměrně dlouho. Dle Francouzského národního plánu pro vzácná onemocnění na období 2018-2022² musí například ve Francii na stanovení diagnózy čekat více než čtvrtina pacientů (včetně dětí) déle než 5 let. Stejná čísla platí i pro pacienty se vzácným onemocněním ve Španělsku³ či v Austrálii⁴. Francouzský národní plán pro vzácná onemocnění na období 2018-2022 dále uvádí, že ve francouzských odborných centrech pro vzácná onemocnění představují nediodagnostikovaní pacienti až 50 % této kohorty. U těch nejsložitějších onemocnění nemusí hledání diagnózy skončit nikdy, a výsledkem je pak diagnostický pat. Tyto pacienty lze zařadit do výzkumných programů, jako je např. SOLVE-RD, v němž se můžeme pokusit jejich putování za diagnózou uzavřít^{5,6}.

Pacienty se vzácným onemocněním, kteří diagnostickou odyseu momentálně podstupují, je potřeba mít ve zdravotních informačních systémech (ZIS) řádně označené. Členění diagnostikovaných pacientů lze precizně okóduvat ORPHAkódy, neboť tato nomenklatura obsahuje přes 6000 názvů vzácných onemocnění a jejich synonym, které se dále dělí další

podtypy. Když je však onemocnění neznámé, měli bychom mít ještě další možnosti, jak pacientův stav popsat.

V tomto dokumentu jsme se pokusili navrhnout definice a zdokumentovat postupy kódování vzácných onemocnění v situacích, kdy konkrétní onemocnění dosud není známé. Komplikovaný koncept nediagnostikovaných pacientů zde jednoznačně ukotvíme do vlastního rámce. Poté popíšeme, jak se nediagnostikovaní pacienti kódují v systémech různých zemí zapojených do projektu RD-CODE a do budoucna nabídneme doporučení, jak ve zdravotních informačních systémech (elektronické zdravotní dokumentaci a/nebo registrech) nediagnostikované pacienty lépe identifikovat.

Definice

Zde uvedené definice se vztahují výhradně k projektu RD-CODE a jsou určeny pro potřeby nadnárodní statistiky založené na stejných indikátorech.

1. Diagnóza vzácného onemocnění

1.1 Diagnostický proces

V širším slova smyslu termín „diagnóza“ popisuje různé zdravotní situace s mnoha významy. V některém bodě diagnostické odysey může diagnóza znamenat název onemocnění (příčemž některé diagnózy mít název nikdy nebudou, např. neopakované chromozomální abnormality), anebo proces, kterým se určí, která nemoc nebo onemocnění objasňuje projevy a příznaky, jež daná osoba má.

Na několika webových stránkách vědeckých časopisů naleznete tuto definici lékařské diagnózy: „Ve smyslu diagnostického postupu lze diagnózu nahlížet jako snahu o zařazení stavu jednotlivce do samostatných oddělených kategorií, díky nimž mohou lékaři rozhodnout o léčbě a stanovit prognózu. Názor na diagnózu pak často pracuje s názvy onemocnění či jiného stavu.“⁷⁻⁸

Komise pro diagnostické chyby ve zdravotnictví se domnívá, že získáním správné diagnózy „se vysvětlí pacientovy zdravotní potíže a bude možno zformulovat, jak dále o pacienta pečovat. Diagnostický proces představuje komplexní spolupráci, jež se v kontextu zdravotnické práce neustále vyvíjí. Je to proces iterativní, jehož cílem je průběžným zjišťováním informací snižovat diagnostickou nejistotu, redukovat počet možných diagnóz a přesněji a úplněji porozumět zdravotním potížím pacienta“⁹.

Bylo odsouhlaseno, že v rámci projektu RD-CODE znamená diagnóza proces přiřazování názvu onemocnění klinické situaci pacienta, nebo nediagnostikovanému stavu. Název suspektního onemocnění se může v průběhu času vyvíjet (srov. kapitolu „Stupeň rozčlenění kódování“).

Zde v dokumentu na tuto definici odkazujeme termínem „diagnostický proces“ a termín „diagnóza“ zde označuje nosologickou* kategorii, kterou má pacient přiřazen.

*Nosologie je věda zabývající se klasifikací nemocí.

1.2 Míra jistoty a hodnocení diagnózy

Diagnóza se může týkat různých situací a mít různé stupně jistoty.

1.2.1 Klinické vyšetření

Na jednu stranu může diagnóza označovat klinický popis zdravotního stavu podle projevů a/nebo příznaků zjištěných pokročilými vyšetřeními: malformace, klinické projevy, histologické vlastnosti, laboratorní výsledky včetně biomarkerů, výsledky zobrazovacích vyšetření atd.

Klinický popis může vyústit v **suspektní klinickou diagnózu**, což znamená, že nehladě na klinický popis a další vyšetření nebyla porucha doposud potvrzena. V tom případě lze pacientův stav označit obecným a nepřesným názvem onemocnění. Zvolený název bude pravděpodobně zahrnovat heterogenní skupinu pacientů s odlišným průběhem onemocnění (např. pacient s dle revmatologa „neklasifikovatelnou“ polyartritidou). Pokud výsledky vyšetření nebo sama vyšetřovací metoda zatím nejsou k dispozici, suspektní klinická diagnóza může představovat krok směrem k potvrzené klinické diagnóze (srov. kapitulu 4 „Diagnostická vyšetření“).

Výsledkem klinického popisu ale naopak může být také **potvrzená klinická diagnóza**: homogenním a přesně definovaným složkám fenotypu (včetně biomarkerů) přiřadí odborníci na vzácná onemocnění přesnou klinickou diagnózu (poruchu pojmenují), a to i je-li příčina neznámá (např. asociace VATER).

A konečně, soubor projevů a příznaků, který nelze pojmenovat (např. dítě s rozštěpem rtu, hypoplazií palce, epilepsií a agenezí kalózního tělesa: syndrom bez názvu), se považuje za **neznámou klinickou diagnózu**.

1.2.2 Etiologické vyšetření

A na stranu druhou dokáže diagnostický proces také zjistit příčinu (genetickou, autoimunitní, infekční, vnější...) onemocnění pacienta. Etiopatogenní diagnóza je relevantní zejména u genetických onemocnění. Pokud se příčina zjistí, etiologická diagnóza se považuje za **potvrzenou**; pokud se nezjistí, považuje se za **neznámou**.

1.2.3 Hodnocení diagnózy

V projektu RD-CODE byla podle míry jistoty stanovena tato hodnocení diagnózy:

Klinická diagnóza	Etiologická diagnóza	Stav diagnózy – RD-CODE
Potvrzená	Potvrzená	Diagnostikováno
Potvrzená	Neznámá	Diagnostikováno
Suspektní	Potvrzená	Nediagnostikováno
Suspektní	Neznámá	Nediagnostikováno
Neznámá	Potvrzená	Nediagnostikováno
Neznámá	Neznámá	Nediagnostikováno

Tabulka 1: Diagnostikovaný a nediagnostikovaný stav dle RD-CODE na základě míry diagnostické jistoty

V projektu RD-CODE se termín „nediagnostikovaní pacienti“ používá k popisu pacientů, jimž klinická diagnóza nebyla potvrzena.

„Diagnostikovaní pacienti“ mohou mít klinickou diagnózu, jež odpovídá potvrzenému vzácnému onemocnění, stanovenou i bez etiologické diagnózy.

Klinická diagnóza může být i konečnou diagnózou, kdy žádné další úkony už nejsou potřeba (např. pokud jsou stanovená diagnostická kritéria splněna). Vždy je však dobré etiologii onemocnění zkoumat dále, aby se pacientovi dostalo lepší péče, mohl podstoupit případnou léčbu, či konzultovat s genetikem.

1.3 Nediagnostikovaní pacienti se vzácným onemocněním

Nediagnostikované pacienty si lze představit jako pacienty, kteří stojí někde v dlouhé řadě na vyšetření a doporučení k odborníkům, z nichž diagnostický proces sestává, počínaje primární péčí a konče péčí odbornou, nicméně konečnou diagnózu se jim zatím potvrdit nepodařilo.

K tabulce 1: **Nediagnostikovaní pacienti mohou mít buď suspektní klinickou diagnózu (označenou nekonkrétním názvem), nebo neznámou klinickou diagnózu (kterou nelze pojmenovat).**

Jak rychle se pacienta podaří diagnostikovat, záleží na typu onemocnění, ale také na odborných znalostech a dostupných vyšetřeních. Proto je nezbytné, aby aktuální stav diagnózy vzácného onemocnění stanovovala centra s příslušnou odborností, protože jen ta dokážou zaručit, že byly vyčerpány všechny nejmodernější dostupné možnosti.

1.3.1 Nediagnostikovaní pacienti s podezřením na klinickou diagnózu vzácného onemocnění

Pacienty s podezřením na vzácné onemocnění lze označit obecnou, nekonkrétní kategorií onemocnění popisující jejich projevy a příznaky. Hypotézu suspektního onemocnění lékaři doposud nepotvrdili, protože hledání konečné diagnózy bylo zatím neúspěšné.

Pacienty s **podezřením na vzácné onemocnění** lze ve zdravotních informačních systémech obvykle identifikovat: popsat a okódotovat onemocnění s nejistou diagnózou (tzv. „primární diagnóza“ nebo „pracovní diagnóza“) lze i bez etiologického zdůvodnění. Většinou se používají nekonkrétní termíny nebo skupiny nemocí (např. „epilepsie“, „mentální postižení“ nebo „vývojová porucha nervového systému“)¹⁰.

Takové kódování se využije při fakturaci, kvůli epidemiologii, a pacientům pomůže v sociálních záležitostech. Pacienti budou také dohledatelní v databázích, a snadněji se dostanou do výzkumných programů (viz níže kapitolu „Proč nediagnostikované pacienty dohledávat“).

1.3.2 Nediagnostikovaní pacienti s neznámou klinickou diagnózou

Některá onemocnění jsou tak vzácná, komplexní či zatím neznámá, že za stavu současných znalostí a diagnostických vyšetření není možné pacienta diagnostikovat. Důvodem může být,

že pacientův klinický obraz zatím nebyl rozpoznán jako samostatná klinická entita. Nebyl zatím tedy ani vypracován rozpoznatelný klinický popis, ani vysvětlena jeho etiologie.

Onemocnění pacientů s **neurčenou diagnózou** nelze označit ORPHAkódem, a proto se v elektronických zdravotnických systémech špatně hledají. Lze však použít nespecifické kódy MKN nebo běžnou terminologii (např. SNOMED-CT). Hlásit lze také fenotypy (např. pomocí Ontologie lidských fenotypů).

Na závěr poznamenejme, že v projektu RD-CODE se nediagnostikovanými pacienty rozumí pacienti, jimž ani po vynaložení veškeré přiměřené snahy o stanovení diagnózy nejmodernějšími dostupnými diagnostickými metodami nebylo odborné centrum vzácných onemocnění schopno potvrdit žádnou klinicky známou poruchu

2. Diagnostická prodleva

Diagnostická prodleva označuje období, během něhož pacient zatím nemá diagnózu.

2.1 Od prvních projevů do odeslání do odborného centra

Podle Základních mezinárodních doporučení ke specifickým potřebám nediagnostikovaných pacientů se vzácným onemocněním¹¹ se diagnostická prodleva týká pacientů, kteří mají nediagnostikované onemocnění, jež by se mělo diagnostikovat, ale doposud se tak nestalo, protože kvůli běžným zavádějícím příznakům nebo neobvyklým klinickým projevům známého vzácného onemocnění nebyli doposud ke vhodnému odborníkovi odesláni. V konceptuálním rámci diagnostické odysey pacientů se vzácným onemocněním dle Blackova týmu, 2015, by toto odpovídalo „patientské fázi“ a „fázi primární péče“.

Důvod návštěvy a potenciální diagnózu lze do zdravotních informačních systémů kódovat kódy MKN. Pacienty však není možné dohledat, protože zatím jako pacienti se vzácným onemocněním označeni nebyli.

2.2. Od odeslání do odborného centra do stanovení diagnózy

Do diagnostické prodlevy spadají také pacienti, které již síť odborníků na vzácná onemocnění zachytila, ale jejichž diagnostika stále ještě probíhá.

Informace o těchto pacientech je možné do zdravotních informačních systémů kódovat a mělo by se tak činit, protože jsou označeni jako pacienti se (suspektním) vzácným onemocněním. Je-li podezření na konkrétní diagnózu dostatečně silné, ale potvrdit jej obtížné, mohou být tito pacienti zároveň zařazeni databází (registru, kohort...) konkrétního onemocnění.

Za hlavní cíl pro období 2017-2027 navrhlo Mezinárodní konsorcium pro výzkum vzácných onemocnění (International Rare Disease Research Consortium – IRDiRC), aby pacienti s podezřením na vzácné onemocnění mohli mít diagnózu stanovenou do jednoho roku od prvního kontaktu, je-li porucha známá¹².

3. Diagnostický pat

Diagnostický pat označuje situaci, kdy pacientovi nelze stanovit diagnózu ani poté, co podstoupil všechna aktuálně dostupná vyšetření¹³.

Může se jednat o pacienty, pro něž zatím diagnostická vyšetření nemáme, protože dané onemocnění zatím nebylo popsáno a jeho příčina stanovena¹⁴.

U genetických onemocnění označuje Wiseův tým¹⁵ tyto pacienty jako „pacienty, kteří na základě svých projevů a příznaků sice podstoupili důkladná vhodná klinická vyšetření, ale etiologická diagnóza jim přesto stanovena nebyla. Je také možné, že na základě svých klinických projevů podstoupili cílené genetické vyšetření nebo vyšetření počtu chromozomálních kopií při nízkém rozlišení (např. vyšetření chromozomů technikou mikroarray), nebo mají suspektní diagnózu, nebo obojí, ale žádná genomicky podložená diagnóza dosud stanovena nebyla“.

4. Diagnostická vyšetření

Na některá onemocnění máme specializovaná vyšetření (např. biochemická či genetická), která hypotetickou diagnózu dokážou potvrdit. Jiná onemocnění však nelze diagnostikovat jinak, než že tak na základě klinických kritérií (obecně přijímaná kritéria vycházející z pozorování) učiní zkušený lékař. Některé poruchy navíc etiologické vyšetření nepotřebují, i je-li k dispozici, protože k nasazení vhodné léčby je klinická diagnóza dostačující.

Je třeba zdůraznit, že metoda, která dané onemocnění potvrzuje, se může lišit stát od státu, nebo dokonce i mezi jednotlivými odbornými centry v jedné zemi zejména kvůli dostupnosti některých vyšetření. Často je proto nezbytná vnitrostátní nebo přeshraniční spolupráce.

U genetických onemocnění se doporučuje pokusit se stanovit etiologickou diagnózu (potvrzenou geneticky), jestliže příčina je již v lékařské literatuře popsána a mohlo by to přispět k vyléčení nebo pomoci se související péči (v širším slova smyslu např. včetně genetického poradenství). U negenetických onemocnění by zlatý standard klinických kritérií měl být zveřejněn evropskými nebo mezinárodními lékařskými společnostmi. Doporučuje se taktéž vypracování rozhodovacích stromů a vnitrostátních doporučení, která vycházejí z dostupných vyšetření.

Proč nediagnostikované pacienty dohledávat

1. K čemu to pomůže pacientům

Základní mezinárodní doporučení ke specifickým potřebám nediagnostikovaných pacientů se vzácným onemocněním¹⁶ uvádějí, že nediagnostikované pacienty se vzácným onemocněním by státní úřady měly považovat za samostatnou populaci, pro niž chybí vhodná péče, což posílí rozvoj personalizovaného zdravotnictví a sociální péče.

„Přezkum dosavadní technické implementace kódování vzácných onemocnění“ projektu RD-ACTION¹⁷ zdůrazňuje, že pokud by se ve zdravotních informačních systémech dali pacienti se vzácným onemocněním identifikovat, zásadním způsobem by to urychlilo nábor pacientů do klinických hodnocení či dlouhodobý sběr údajů a pozorování, např. do výzkumných nebo veřejných zdravotních registrů. A platí to i pro nediagnostikované pacienty, kteří by se tak snadněji dohledávali a pak zapojovali například do evropských genomických platform. Systém klinické správy pacientů (Clinical Patient Management System – CPMS) sítí ERN může nediagnostikovaným pacientům přispět poznatky z dané zdravotní oblasti, které od celé komunity kolem vzácných onemocnění doposud shromáždil, a jejich diagnózu tak urychlit.

Jedním z hlavních cílů IRDiRC pro období 2017-2027 je, aby „[...] všechny momentálně nediagnostikovatelné osoby nastoupily na celosvětově řízený „jezdící pás“ diagnostiky a výzkumu“, a proto musí být možné pacienty ve zdravotnických systémech vyhledávat.

Diagnostická prodleva navíc může vést k nalezení „přestávek v putování“ za diagnózou, které nastávají, když pacient o hledání diagnózy ztratí zájem, protože přestává věřit, že ji skutečně lze nalézt. Stává se to také při přechodu pacienta z péče pediatra do péče o dospělé. Pacient tím přichází o příležitost podstoupit vhodnou léčbu. Pokud by však v elektronických zdravotních systémech fungovala upozornění, dalo by se tomu předcházet.

A konečně označení stavu vzácného onemocnění může být nezbytné i u pacientů, kteří nemají přesnou diagnózu stanovenou. Mohlo by to usnadnit úhradu péče a pacientovi pomoci na sociální a psychické úrovni.

2. K čemu to pomůže zdravotnickým úřadům

Vylepšené kódování vzácných onemocnění, které ve zdravotních informačních systémech zviditelní nediagnostikované pacienty se vzácným onemocněním, zdravotnickým úřadům zároveň poskytne informace o průchodu pacienta zdravotnictvím a využití zdravotnických služeb, což při plánování péče a vyhodnocování dopadu ekonomických nákladů na zdraví představuje nezbytný krok.

Diagnostická prodleva pacientům zabraňuje začít včas využívat odbornou zdravotní péči a sociální služby¹⁸. Mezitím může onemocnění progredovat a následovat invalidita či dokonce životu nebezpečné komplikace, kterým se dalo předejít. V mezidobí možná také podstoupili bolestivé zákroky, které ale nebyly nutné, a celou řadu kontrol či vyšetření, jež mohly významně ovlivnit jejich pracovní i soukromý život, nehledě na případné finanční zatížení pacientů a výrazné navýšení nákladů zdravotnictví¹⁹.

Studium populace pacientů se vzácným onemocněním včetně těch nediagnostikovaných umožní po celé Evropě prosadit zásadnější politická opatření včetně financování péče a výzkumu. Epidemiologické statistiky, které budou země EU mezi sebou porovnávat, významně upozorní na potřeby pacientů, lékařů i vědců v dané oblasti.

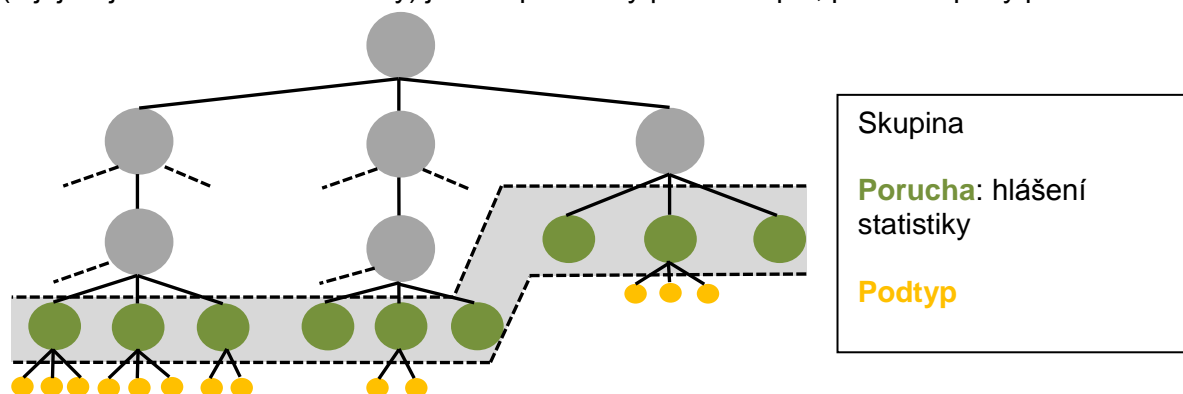
Stupně rozčlenění kódování

Termín, kterým se diagnóza vzácného onemocnění označí, může být více nebo méně přesný. V průběhu putování za diagnózou pacienta se také stupeň členění termínu může vyvíjet. Čím blíže k potvrzení diagnózy, tím přesnější bude.

I když na vzácné onemocnění existuje jen podezření, je důležité pokusit se jej klasifikovat, neboť v některých zemích nárok na úhradu péče vychází ze seznamu poruch. Lékař proto může pacientovi sdělit název skupiny/kategorie nemocí či vlastní suspektní onemocnění (primární/pracovní diagnózu). Pokaždé, když se pracovní diagnóza změní, je potřeba o tom pacienta informovat.

Nicméně i pokud lze použít přesný termín, je možné zvolit termín širšího významu podle toho, k čemu označení diagnózy slouží (klinický popis ve zdravotních informačních systémech; biobanky; výzkum v registrech/kohortách; úhrady...). Některým pacientům lze vhodnou péči poskytovat i bez etiologického zdůvodnění, protože se většinou stejně léčí jen příznaky a ne příčiny onemocnění. Genetické poradenství a náборы do klinických hodnocení a výzkumných programů však potřebují rozčlenění co nejjemnější.

Orphanet vyvinul nomenklaturu vzácných nemocí uspořádanou do multihierarchické klasifikace, jež přesně znázorňuje všechna vzácná onemocnění. Entity klasifikace Orphanetu (a jejich jedinečné identifikátory) jsou uspořádány podle skupin, poruch a podtypů.



Obr. 2: Znázornění klasifikace Orphanetu: skupiny poruch, poruchy a podtypy

V databázi znamená porucha nemoc, malformační syndrom, klinický syndrom, morfologickou nebo biologickou anomálii nebo konkrétní klinickou situaci (v průběhu onemocnění)²⁰.

„Skupina poruch“ se nepovažuje za přesnou diagnózu, protože v sobě zahrnuje několik heterogenních poruch.

Zda lze termín na úrovni poruchy považovat za přesnou diagnózu, když pod ní spadají ještě další podtypy, zatím není jasné. To budou muset rozhodnout odborníci na danou problematiku – mezi jednotlivými poruchami se toto může lišit, a rozdíly mohou být i mezi zeměmi a dokonce i mezi jednotlivými odbornými centry, mimo jiné i s ohledem na dostupnost diagnostických vyšetření.

Na úrovni EU doporučuje projekt RD-ACTION „kódovat tak, aby hlášené údaje odpovídaly stupni rozčlenění mezinárodně doporučeného seznamu ORPHA kódů“ (2. pokyn)²¹, tedy na úrovni poruch. Při vytváření souborů údajů k mezinárodnímu porovnávání získáme porovnatelné údaje tak, že podtypy sloučíme na úroveň poruch.

Zkušenosti s kódováním nediodagnostikovaných pacientů

Práce na této kapitole obnášela bibliografickou rešerši, na níž se několikakolovou revizí a při dvou specializovaných workshopech podíleli všichni partneři projektu RD-CODE.

Z provedené práce vyplynulo, že zkušeností s kódováním nediodagnostikovaných pacientů do elektronické zdravotní dokumentace (EZD) nebo registrů pacientů je pomálu. Většina zkušeností z této oblasti byla výzkumného rázu (viz Příloha 1), takže z epidemiologického hlediska údaje nebylo možné porovnat.

Jediná zkušenost, která se tímto problémem zabývá dopodrobna, je zkušenost francouzská popsaná v Příloze 2.

Tato práce dále poukazuje na potřebu odlišovat kódování v EZD od kódování v registrech, neboť prostor na další rozvoj těchto nástrojů se v obou systémech liší (registry jsou flexibilnější).

Doporučení ke kódování nediodagnostikovaných pacientů

1. Soubor základních datových prvků Společného výzkumného centra určených k registraci vzácných onemocnění

Pracovní skupina řízená Společným výzkumným centrem (Joint Research Centre – JRC) Evropské komise a složená z odborníků z projektů EU, kteří pracovali na souborech základních údajů (společná akce EUCERD, EPIRARE a RD-Connect), vypracovala „**Soubor základních datových prvků k registraci vzácných onemocnění**“²².

Soubor obsahuje 16 datových prvků, které budou registrovat všechny registry vzácných onemocnění po celé Evropě, a které se považují za naprostý základ každého dalšího výzkumu a **interoperability registrů vzácných onemocnění**. Tyto prvky pokrývají osobní údaje pacienta, jeho diagnózu, anamnézu a průchod zdravotnickým systémem, informace k dalšímu výzkumu a k invaliditě.

Bod 6.3 kapitoly „diagnóza“ se týká „nediagnostikovaného případu“: jak je nedagnostikovaný případ definován. Kódování navržené v souboru základních datových prvků lze provést dvěma deskriptory:

- **Fenotyp pomocí HPO** (Human Phenotype Ontology)
- **Genotyp pomocí HGVS** (Human Genome Variation Society) – HGVS funguje jako gramatika (pravidla struktury) popisu variant. Mutace HGVS nemají identifikátory, protože každá varianta je jedinečná.

SKUPINA	Č. PRVKU	NÁZEV PRVKU	POPIS PRVKU	KÓDOVÁNÍ	POZNÁMKA
6 Diagnóza	6.1	Diagnóza vzácného onemocnění	Diagnóza, kterou zastává odborné centrum	Orphakód (velmi doporučujeme – viz odkaz) / kód alfa / kód MKN-9 / kód MKN-9-KM / kód MKN-10	http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product1.inc.php
	6.2	Genetická diagnóza	Genetická diagnóza, kterou zastává odborné centrum	Mezinárodní klasifikace mutací (HGSV) (velmi doporučujeme – viz odkaz) / HGNC / kód OMIM	http://www.hgvs.org
	6.3	Nediagnostikovaný případ	Jak je nedagnostikovaný případ definován	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotyp (HPO) • Genotyp (HGVS) 	

Tato doporučení jsou poměrně nespécifická a nabízejí dostatek prostoru k vlastní interpretaci. Implementovat je tedy lze různými způsoby.

Jak označit, že pacient není diagnostikován, se navíc neudává. Fenotyp a genotyp se zadávají i u diagnostikovaných případů, takže nedagnostikované pacienty podle nich hledat nelze.

2. Doporučení projektu RD-CODE ke kódování nedagnostikovaných pacientů

2.1 Určení síly diagnostického tvrzení

Ve „Standardním postupu a průvodci kódováním ORPHakódy“²³ projektu RD-ACTION se uvádí, že v rámci diferenciální diagnózy se některé diagnózy během vyšetřování otestují a vyloučí. Zaznamenávat i tyto informace by mohlo být užitečné.

3. pokyn projektu RD-ACTION lze i přesto při kódování nedagnostikovaných pacientů doporučit:

Doporučení č. 1:

Kde je to možné, zaznamenejte u všech případů vzácného onemocnění sílu diagnostického tvrzení. Vyberte z možností: „podezření na vzácné onemocnění“, „potvrzené vzácné onemocnění“ a „neurčená diagnóza“.

Termín „Neurčená diagnóza“ by se měl použít, teprve až po vynaložení veškeré přiměřené snahy o nalezení diagnózy nejmodernějšími dostupnými diagnostickými metodami.

Dodržet první doporučení však může být ve stávající EZD zdravotnických zařízení či registrech obtížné, protože upravit formuláře k zadávání nových položek nemusí být všude proveditelné.

2.2 Použití nového speciálního ORPHAkódu

Zaměříme-li si na to, k čemu má kódování sloužit, tj. k vypracování porovnatelných statistik různých zemí a na základě jejich výsledků podniknout příslušné kroky, je nezbytně nutné masivně implementovat po celé Evropě. Bylo tedy potřeba nalézt způsob, jak identifikovat nedagnostikované pacienty, aniž by se do systému na sběr údajů muselo přidávat nové políčko. V projektu RD-CODE se jako nejlepší řešení ukázalo využít klasifikaci Orphanetu, kterou zúčastněné země momentálně implementují.

Účastníci projektu RD-CODE ve výsledku doporučují vytvořit speciální ORPHAkód, který bude označovat „nediagnostikovaný“ stav. Tímto novým kódem z nomenklatury Orphanetu se nedagnostikovaní pacienti označí konkrétně a jednoznačně. **Za nedagnostikované pacienty se tak považují pouze pacienti okódovaní tímto novým speciálním ORPHAkódem.**

Doporučení č. 2:

Speciální ORPHAkód označující stav „nediagnostikovaný“ lze použít samostatně nebo spolu s prvním doporučením

Aktuální nomenklatura Orphanetu se může používat beze změn struktury či formátu. Nový kód se objeví po běžné aktualizaci.

I toto řešení má pochopitelně své mínusy, např. nelze přidávat doplňující informace o klinických projevech pacienta. Identifikace kohorty je však prvním krokem, na který se musíme zaměřit. Dále budeme potřebovat ještě doporučení, jakým způsobem populaci detailněji rozčlenit, a to zejména v registrech (viz níže další doporučení).

2.2.1 Specifikace nového ORPHAkódu

Specifikace jsou výsledkem spolupráce odborníků.

Číslo ORPHAkódu: ORPHA:616874

Název ORPHAkódu:

- **Pref_label** (přednostní označení): Rare disorder without a determined diagnosis after full investigation (Vzácné onemocnění, jemuž ani po kompletním vyšetření nebyla diagnóza stanovena)
- **Synonymum**: Fully investigated rare disorder without a determined diagnosis (Vzácné onemocnění po kompletním vyšetření a bez stanovené diagnózy)

Definice ORPHAkódu:

Vzácné onemocnění, na zjištění jehož diagnózy vynaložili odborníci na vzácná onemocnění veškerou přiměřenou snahu a použili nejmodernější dostupné diagnostické metody, ale přesto se jim žádný klinicky známý pojem nepodařilo stanovit.

Doporučujeme, aby touto entitou kódovali jen odborníci na vzácná onemocnění.

Rare disorder without a determined diagnosis after full investigation Suggest an update

Disease definition

A rare disorder for which all reasonable efforts have been done by rare diseases experts to determine a diagnosis according to the state of the art and available diagnostic capabilities, but did not enable to conclude on a clinically known concept. It is recommended to restrict the use of this entity for coding purpose to rare disease experts.

ORPHA:616874

Classification level: Disorder

<i>Synonym(s):</i>	<i>Inheritance:</i> -	<i>UMLS:</i> -
Fully investigated rare disorder without a determined diagnosis	<i>Age of onset:</i> -	<i>MeSH:</i> -
<i>Prevalence:</i> -	<i>ICD-10:</i> -	<i>GARD:</i> -
	<i>OMIM:</i> -	<i>MedDRA:</i> -

*Snímek obrazovky z webové stránky Orphanetu ze dne 15. 12. 2021
(úpravy zmíněné ve specifikaci kódu se do Orphanetu zavedou v nejbližší době)*

Úroveň klasifikace: Porucha (definice poruchy se upřesní poznámkou o výjimce)

Povaha: Klinická entita

Doplnění klasifikace:

Navrhujeme vytvoření nové klasifikační hierarchie Orphanetu, kterou tým Orphanetu posoudí a rozhodne, jak nejlépe postupovat dále, aby se nový ORPHAkód podařilo uspokojivě implementovat a umístit do produktů nomenklatury.

Shoda s ostatními terminologiemi:

MKN-10 R96: Neznámé a neurčené příčiny nemocnosti

R69	Unknown and unspecified causes of morbidity
<i>Incl.:</i> Illness NOS	
Undiagnosed disease, not specified as to the site or system involved	

MKN-11: MG48 Neznámé a neurčené příčiny nemocnosti

Foundation URI : <http://id.who.int/icd/entity/1525902245>

MG48 Unknown and unspecified causes of morbidity

Parent

General symptoms

Show all ancestors

ICD-10 : R69 ?

Inclusions

- Undiagnosed disease, not specified as to the site or system involved

SNOMED-CT: 3219008 Neznámý typ A/NEBO kategorie onemocnění (nález)

<http://browser.ihtsdotools.org/?perspective=full&conceptId1=404684003&edition=MAIN/2021-07-31&release=&languages=en>

Parents

▶ ● General finding of observation of patient (finding)

● Disease type AND/OR category unknown (finding) ☆

SCTID: 3219008

3219008 | Disease type AND/OR category unknown (finding) |

en Disease type AND/OR category unknown (finding)

en Disease type AND/OR category unknown

en Undiagnosed disease AND/OR syndrome present

No attributes

Children (0)

No children

Dostupnost v produktech Orphanetu:

Produkt Orphanetu	Obsahuje kód?	Poznámky
ORDO	ANO	Zavádí se jako součást třídy „Porucha“, neboť ORDO je uspořádáno podle typologie
Soubor nomenklatury ORPHA	ANO	
Soubor klasifikace ORPHA	ANO	Orphanet tým upřesní.
Mapovací soubor ORPHA-MKN-10	ANO	
Linearizační soubor	ANO	
Hlavní dokument	ANO	
Upravené záznamy mezi 2 aktualizacemi nomenklaturního balíčku	ANO	První rok

Vzhledem ke svému specifickému klinickému účelu a rozsahu neobsahuje tato entita žádnou vědeckou anotaci (např. geny, anamnézu, epidemiologii, popis fenotypu atd.) vyjma související terminologie. Zároveň bude také propojovat speciální odborné zdroje, které se případně budou muset v katalogu Orphanetu objevit.

Termín vydání: Nomenklaturní balíček z července 2022

2.2.2 Pokyny, jak nový kód správně používat

K označení nemocí, které v klasifikaci Orphanetu (zatím) nejsou zavedené, se kód používat nesmí.

Není-li kód k dispozici, použijte, prosím, online systém GitHub, kam lze zadávat požadavky, dohledávat je a zobrazovat ostatním. Požadavky můžete začít zadávat po založení účtu (<https://github.com/orphanet-rare-diseases-issues/RD-CODE>).

Během hledání diagnózy se pacienti kódem kódovat nesmí.

Kód použijte výhradně až poté, co byla na stanovení diagnózy vynaložena veškerá snaha a využity všechny nejmodernější dostupné diagnostické metody.

Vzhledem k poslednímu uvedenému bodu doporučujeme, aby **tento kód směli používat pouze odborníci (kde existují centra vzácných onemocnění, pak ta).**

A konečně, kód je možno kombinovat i s dalšími deskripty.

Toto pod projekt RD-CODE sice nespadá, ale určitá doporučení lze nalézt v jiných zdrojích (viz níže).

3. Dokončení popisu nedagnostikovaných pacientů v registrech

Vedle výše uvedených doporučení by se v registrech měl u nedagnostikovaných pacientů popsat také genotyp a fenotyp, aby informace odpovídaly Souboru základních datových prvků k registraci vzácných onemocnění komise JRC.

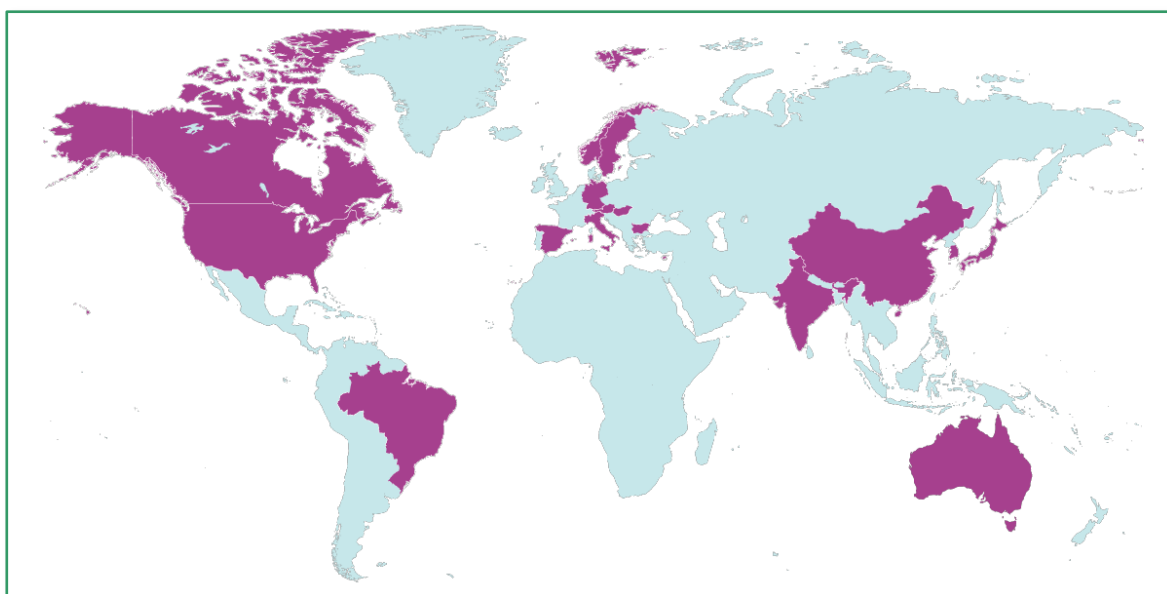
Doporučení č. 3:

V registrech by měl být každý nedagnostikovaný pacient popsán svým fenotypem ve formě HPO. Je-li to možné, kvůli stanovení diagnózy v budoucnu uveďte také genotyp ve formě HGVS. Použít lze i další deskripty fenotypu (např. MKN, SNOMED, kategorie Orphanetu...) a genetické deskripty (ve formátu obecně doporučeném k popisu genetických či genomických anomálií).

Přílohy

1. Příloha 1: Výzkum Mezinárodní sítě nedidiagnostikovaných onemocnění

V několika zemích již začal probíhat státní výzkumný program pro nedidiagnostikované pacienty, např. v Japonsku²⁴, západní Austrálii²⁵, USA²⁶ či Kanadě²⁷. Na základě jejich úspěchů byla vytvořena mezinárodní síť, která pro pacienty se vzácnými a nedidiagnostikovanými onemocněními zřizuje celosvětové programy: Mezinárodní síť nedidiagnostikovaných onemocnění (Undiagnosed Diseases Network International – UDNI)²⁸. Patnáct zemí (včetně evropských), které se do sítě zapojily, musejí dodržovat obecné principy sítě UDNI (<http://www.udninternational.org/>).



Tyto programy se soustředí zejména na hledání genetické etiologie nemocí, což sestává z hloubkového fenotypování pacientů mezioborovými týmy odborníků, důkladné genetické analýzy sekvenováním nové generace k určení fenotypu a sdílení klinických a genomických údajů. Údaje se zapisují do formulářů bez řízeného a strukturovaného slovníku, ale doporučuje se upřesnit je kódem. Formuláře jsou určeny pro konkrétní výzkumy, a proto s elektronickou dokumentací zdravotnických zařízení nejsou propojené.

Případ nedidiagnostikovaného onemocnění se předkládá podle vzoru vypracovaného sítě UDNI²⁹. Jakmile je pacientovi předložena hypotetická diagnóza, „kódovač diagnózy“ vygeneruje výsledky s následujícími deskriptory:

- ⇒ Název diagnózy (volný text)
- ⇒ Fenotyp (číslo MIM)
- ⇒ Gen (číslo MIM)
- ⇒ Číslo MKN

Určí se také síla diagnostického tvrzení:

The overall certainty of the diagnosis.

- Certain
- Highly Likely
- Tentative
- Low (still on differential diagnosis, but lacking clear evidence)

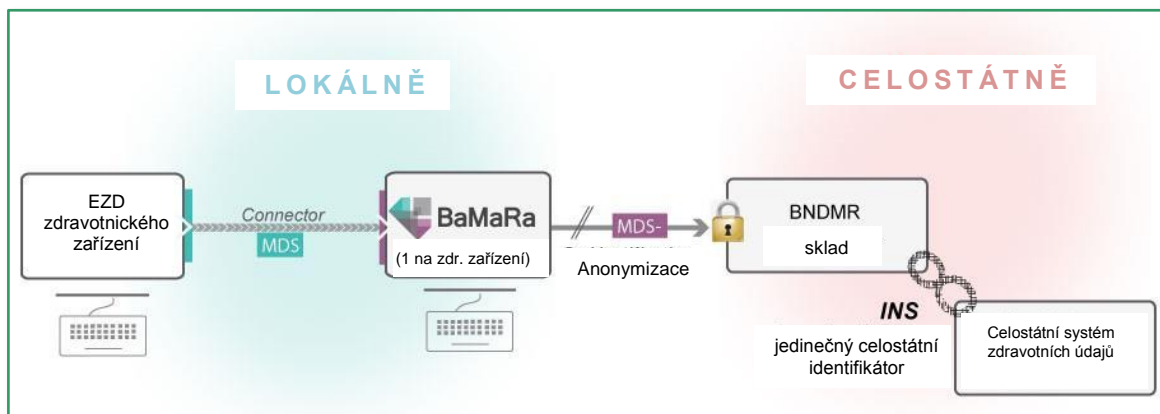
2. Příloha 2: Kódování nediagnostikovaných pacientů ve FRANCII

Více než čtvrtina pacientů musí ve Francii čekat na diagnózu déle než 5 let. Ve francouzských centrech vzácných onemocnění představují nediagnostikovaní pacienti až 50 % kohorty. Národní registr vzácných onemocnění (BNDMR) kódování pacientů v databázi i v EZD (elektronické zdravotní dokumentaci) umožňuje. Francouzský národní plán pro vzácná onemocnění navíc každoročně věnuje přes 3 miliony eur na řešení diagnostické prodlevy i diagnostického patu (akce 1.7), podílí se na vytváření „pozorovatelné diagnózy“ a zajišťuje další pracovní síly na koordinaci diagnostického kódování a sdílení odborných zkušeností odbornými centry.

Francouzský registr vzácných onemocnění (BNDMR) zpracovává pouze údaje zjištěné odbornými centry vzácných onemocnění. Jejich definice diagnostické prodlevy proto nezahrnuje „patientskou fázi“ hledání diagnózy – ta se zde nazývá „prodleva zahájení péče“, protože v této fázi jde zejména o nalezení správné infrastruktury/odborného centra, které bude moci poskytnout vhodná vyšetření a diagnózu zjistit.

2.1 Možnosti implementace do francouzských EZD a národního registru vzácných onemocnění

V rámci druhého národního plánu pro vzácná onemocnění³⁰ byl přijat národní Soubor minimálních údajů (Minimal Data Set – MDS). Údaje mohou zadávat pouze odborná centra vzácných onemocnění buď do webové aplikace (BaMaRa), nebo do EZD. Na závěr se všechny zjištěné údaje odešlou do Národního registru vzácných onemocnění (BNDMR). Odborná centra musejí ve Francii do BNDMR přispívat povinně (dle předpisu) a celý proces je propojen se speciálním systémem financování.



2.1.1 Diagnostické hodnocení

Tento celosvětový systém měl zařazování nediagnostikovaných pacientů na paměti hned od samého počátku. Položka č. 9.1 francouzského MDS se týká síly diagnostického tvrzení a je povinná.

Síla diagnostického tvrzení	Definice
Průběžná (původní)	Raná fáze vyšetřování, diagnóza se zjišťuje. Žádné výsledky zatím nejsou k dispozici.
Suspektní (pravděpodobná)	Předběžná diagnóza – možný kandidát, ale stále ještě ne definitivní.

Potvrzená	K dispozici je dostatek diagnostických a/nebo klinických důkazů, aby se onemocnění mohlo považovat za potvrzené.
Neurčená (neznámá)	Lékař není schopen klinickou diagnózu stanovit, protože vhodná vyšetření nejsou dostupná, nebo nejsou přínosná. Vyšetření již proběhla, nebo je nelze provést.

Důležité: Nezapomeňte, prosím, že ve Francii údaje zaznamenávají odborná centra vzácných onemocnění a předpokládá se tedy, že neurčenou diagnózu zadali odborníci schválně, a v běžném zdravotnictví se nepoužívá.

Se silou tvrzení je třeba zacházet opatrně. Pokud se už přeci jen použije, doporučujeme doplnit jej jasnými pokyny pro odborníky na vzácná onemocnění.

K dispozici je zde několik dalších možností, jak pacienta popsat, i když dosud diagnóza stanovena nebyla. Jedná se například o **popis fenotypu a genotypu nediodagnostikovaného pacienta**. Tyto doplňkové deskriptory nejsou povinné, ale velmi je doporučujeme, protože pacienty s podobnými profily fenotypu nebo genotypu pak můžeme slučovat do skupin, nebo se využijí ve studiích populací.

2.1.2 Nosologické deskriptory

Nejpřesnější termíny nomenklatury Orphanetu, tj. úrovně poruchy a podtypů, byly vytvořeny k popisování suspektní diagnózy. Nomenklatura obsahuje přes 17 000 termínů, což představuje více než 7 300 ORPHAkódů (termíny totiž zahrnují i synonyma) na jednoduchém seznamu, tedy bez klasifikačních úrovní. Ke kódování diagnózy pacientů se vzácným onemocněním Evropská komise ORPHAkódy doporučuje. V daném políčku může být uveden vždy pouze jeden termín („vzácné onemocnění (Orphanet)“).

2.1.3 Deskriptory fenotypu

Fenotyp lze označit pomocí nomenklatury HPO. Tuto nomenklaturu, která obsahuje více než 10 000 termínů, podporuje Evropská komise a v mnoha databázích a kohortách/registrech po celé Evropě se již používá. Dále jsou tu také skupiny poruch z nomenklatury Orpha a termíny MKN-10 (které zahrnují i několik názvů vzácných onemocnění, ale většinou se jedná o obecné termíny).

Některými kódy z těchto nomenklatur lze pacientův fenotyp popsat velice přesně.

ORPHA = skupiny nemocí

2.1.4 Genetické deskriptory

Genotypy lze popisovat ze seznamu genů HGNC. Kódovat je možné i několik genů.

Mutace se dají zapsat volným textem, ale doporučujeme dodržovat formát HGVS.

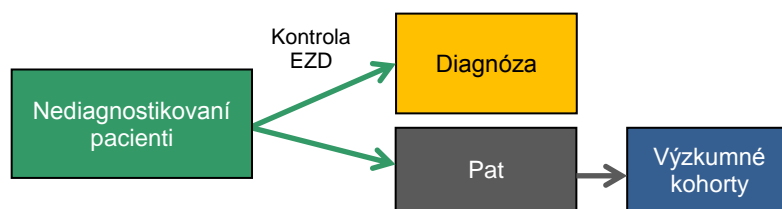
2.2 Aktuální vnitrostátní projekt zabývající se diagnostickou prodlevou a diagnostickým patem (akce 1.7 PNMR3)

Tento projekt si klade za cíl naplnit „pozorovatelnou diagnózu“ (vytvářet se bude v nejbližší době) přesnými prvky na daný počet pacientů a jejich „vzdálenost“ od diagnózy. To nám umožní údaje z BNDMR a je možné, že k zaznamenávání údajů bude potřeba doplnit další políčko, abychom se na hledání diagnózy mohli lépe soustředit a zvýšit tak pravděpodobnosti, že bude nalezena.

Na vnitrostátní úrovni by toto mělo přispět ke standardizaci homogenního souboru údajů pacientů bez diagnózy podle lékařských oborů (filières de santé maladies rares) a umožnit vnitrostátní vyhledávání nediagnostikovaných pacientů s podobným klinickým obrazem; a dále k vytvoření algoritmů upozorňujících na pacienty, kteří byli po dané období mimo

zdravotnický systém a jimž by nové pátrání mohlo diagnózu úspěšně nalézt. Kontrola patientské dokumentace je nutná, neboť poznatky i technologie se rychle rozvíjejí.

Tento projekt také umožní vyhledávání pacientů, kteří by se mohli zúčastnit náboru do výzkumu diagnostických patů, nebo kteří by mohli být vhodnými kandidáty na celoxomové / celogenomové sekvenování (WES/WGS).



Literatura

- ¹ Black, N.; Martineau, F.; Manacorda, T. Diagnostic Odyssey for Rare Diseases: Exploration of Potential Indicators. Policy Innovation Research Unit. 2015. Dostupné online: <http://piru.lshtm.ac.uk/assets/files/Rare%20diseases%20Final%20report.pdf> (odkaz z 9. srpna 2019).
- ² French national Plan for Rare Diseases 2018-2022. Dostupné online: https://solidariteessante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr3_-_en.pdf (odkaz ze 13. srpna 2019)
- ³ https://enfermedades-raras.org/images/pdf/FINAL-ENSERio_Estudio-sobre-situacion%20de-NecesidadesSociosanitarias-Personas-con-Enfermedades-Raras-en-Espana.pdf
- ⁴ Molster, C., Urwin, D., Di Pietro, L. *et al.* Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 11, 30 (2016) doi:10.1186/s13023-016-0409-z
- ⁵ Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, Bedford HM, Bernard G, Bernier FP, Brais B, Bulman DE, Warman Chardon J, Chitayat D, Deladoëy J, Fernandez BA, Frosk P, Geraghty MT, Gerull B, Gibson W, Gow RM, Graham GE, Green JS, Heon E, Horvath G, Innes AM, Jabado N, Kim RH, Koenekoop RK, Khan A, Lehmann OJ, Mendoza-Londono R, Michaud JL, Nikkel SM, Penney LS, Polychronakos C, Richer J, Rouleau GA, Samuels ME, Siu VM, Suchowersky O, Tarnopolsky MA, Yoon G, Zahir FR; FORGE Canada Consortium; Care4Rare Canada Consortium, Majewski J, Boycott KM. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*. 2016 Mar;89(3):275-84. doi: 10.1111/cge.12654.
- ⁶ Boycott, K.M., Rath, A., Chong, J.X., Hartley, T., Alkuraya, F.S., Baynam, G., Brookes, A.J., Brudno, M., Carracedo, A., den Dunnen, J.T., *et al.* (2017). International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am. J. Hum. Genet.* 100, 695–705.
- ⁷ <https://www.longdom.org/peer-reviewed-journals/medical-diagnostics-15851.html>
- ⁸ <https://www.iomcworld.org/medical-journals/medical-diagnostics-review-journals-39910.html>
- ⁹ Committee on Diagnostic Error in Health Care; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Balogh EP, Miller BT, Ball JR, editors. Improving Diagnosis in Health Care. Washington (DC): National Academies Press (US); 29. prosince 2015. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338596/> doi: 10.17226/21794
- ¹⁰ Lewis, C., Skirton, H., & Jones, R. (2010). Living without a diagnosis: the parental experience. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 14(6), 807–815. <http://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0061>
- ¹¹ Genetic Alliance UK; The Wilhelm Foundation; EURORDIS (Rare Diseases Europe); Rare Voices Australia(RVA); The Canadian Organization for Rare Disorders (CORD); The Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases' Stakeholders in Japan (ASrid); The National Organization for Rare Disorders (NORD). International Joint Recommendations to Address Specific Needs of Undiagnosed Rare Disease Patients. Dostupné online: <https://www.eurordis.org/publication/international-joint-recommendations-address-specific-needs-undiagnosedrare-disease-patients> (odkaz z 23. července 2019).
- ¹² Austin, C.P., Cutillo, C.M., Lau, L.P., Jonker, A.H., Rath, A., Julkowska, D., Thomson, D., Terry, S.F., de Montleau, B., Ardigò, D., Hivert, V., Boycott, K.M., Baynam, G., Kaufmann, P., Taruscio, D., Lochmüller, H., Suematsu, M., Incerti, C., Draghia-Akli, R., Norstedt, I., Wang, L., Dawkins, H.J. a (2018), Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective. *Clinical And Translational Science*, 11: 21-27. doi:10.1111/cts.12500
- ¹³ Francouzský národní plán pro vzácná onemocnění 2018-2022. Dostupné online: https://solidariteessante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr3_-_en.pdf (odkaz ze 13. srpna 2019)
- ¹⁴ Genetic Alliance UK; The Wilhelm Foundation; EURORDIS (Rare Diseases Europe); Rare Voices Australia(RVA); The Canadian Organization for Rare Disorders (CORD); The Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases' Stakeholders in Japan (ASrid); The National Organization for Rare Disorders (NORD). International Joint Recommendations to Address Specific Needs of Undiagnosed Rare Disease Patients. Dostupné online: <https://www.eurordis.org/publication/international-joint-recommendations-address-specific-needs-undiagnosedrare-disease-patients>

[recommendations-address-specific-needs-undiagnosedrare-disease-patients](#) (odkaz z 23. července 2019).

¹⁵ Wise AL, Manolio TA, Mensah GA, Peterson JF, Roden DM, Tamburro C, Williams MS, Green ED. Genomic medicine for undiagnosed diseases. *Lancet*. 2019 Aug 10;394(10197):533-540. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31274-7.

¹⁶ Genetic Alliance UK; The Wilhelm Foundation; EURORDIS (Rare Diseases Europe); Rare Voices Australia(RVA); The Canadian Organization for Rare Disorders (CORD); The Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases' Stakeholders in Japan (ASrid); The National Organization for Rare Disorders (NORD). International Joint Recommendations to Address Specific Needs of Undiagnosed Rare Disease Patients. Dostupné online: <https://www.eurordis.org/publication/international-joint-recommendations-address-specific-needs-undiagnosedrare-disease-patients> (odkaz z 23. července 2019).

¹⁷ http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2016/06/677024_D5.1_INTEGRATED_FINAL_2.pdf

¹⁸ Gainotti S, Mascalzoni D, Bros-Facer V, Petrini C, Florida G, Roos M, Salvatore M, Taruscio D. Meeting Patients' Right to the Correct Diagnosis: Ongoing International Initiatives on Undiagnosed Rare Diseases and Ethical and Social Issues. *Int J Environ Res Public Health*. 21. září 2018;15(10). pii: E2072. doi: 10.3390/ijerph15102072.

¹⁹ Kliegman RM, Bordini BJ, Basel D, Nocton JJ. How Doctors Think: Common Diagnostic Errors in Clinical Judgment, Lessons from an Undiagnosed and Rare Disease Program. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Feb;64(1):1-15. doi: 10.1016/j.pcl.2016.08.002.

²⁰ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN (odkaz z 9. října 2020)

²¹ http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/05/D5.2_Standard-procedure-and-guide_final.pdf (odkaz z 9. října 2020)

²² <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements> (odkaz z 9. října 2020)

²³ http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/05/D5.2_Standard-procedure-and-guide_final.pdf (odkaz z 9. října 2020)

²⁴ Adachi T, Kawamura K, Furusawa Y, Nishizaki Y, Imanishi N, Umehara S, et al. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet*. 2017;25:1025–8.

²⁵ Baynam G, Broley S, Bauskis A, Pachter N, McKenzie F, Townshend S, et al. Initiating an undiagnosed diseases program in the Western Australian public health system. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:83.

²⁶ Gahl WA, Tiffit CJ. The NIH undiagnosed diseases program: lessons learned. *JAMA*. 2011;305:1904–5.

²⁷ Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels ME, Fernandez BA, Bernier FP, et al. FORGE Canada consortium: outcomes of a 2-year national rare-disease gene-discovery project. *Am J Hum Genet*. 2014;94:809–17.

²⁸ D. Taruscio, et al., Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs, *Mol. Genet. Metab.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.003>

²⁹ https://undiagnosed.hms.harvard.edu/wp-content/uploads/2019/09/UDN-Manual-of-Operations_September-2019.pdf (odkaz z 20. listopadu 2019)

³⁰ Rémy Choquet, Meriem Maaroufi, Albane de Carrara, Claude Messiaen, Emmanuel Luigi, Paul Landais. A methodology for a minimum data set for rare diseases to support national centers of excellence for healthcare and research. *J Am Med Inform Assoc*. 2015 Jan 22 (1).7685. doi:10.1136/amiajnl.2014.002794.