

*Pfliegler György*

## **Ritka betegségek fogalma, jelentősége és ellátásuk néhány kérdése**

### **A ritka betegségek és az „árva” gyógyszerek fogalmának kialakulása**

A „ritka betegségek” meghatározásnak az önálló entitásként történt megjelenés előtt is helye volt az orvosi gondolkodásban. Az évszázados, de szemléletében ma is kitűnő német belgyógyászati tankönyv meghatározása: „häufige Krankheiten sind häufig, seltene Krankheiten sind selten” és annak sugallata, hogy legalábbis a beteggel történő kezdeti találkozásaink során elsősorban a gyakori betegségekre kell gondolni, ma is igaz. Egy nem hivatalos definíció szerint azon betegségek tekinthetők ritkának, amelyekből egy átlagos gyakorlatot folytató (általános) orvos évente egy beteggel/esettel találkozik.

A ritka betegségek sokszor a tankönyveknek csak a legbuzgóbb medikusok által olvasott, ám még kevesebbek által el is sajátított apróbetűs részeiben vagy a speciális kurzusok során jelentek meg, s ez sokakban a lényegtelenség érzetét keltette. A megismerés és elmélyülés ellen érvként vagy önmagunk felmentéseként szerepelt az is, hogy mivel a ritka betegségek közel 80 %-a genetikai eredetű, így „ha meg is van a diagnózis, annak úgyszincs terápiás következménye”. Miért és hogyan váltak mégis napjainkra elfogadottan egyre nagyobb jelentőségűvé a ritka betegségek az orvoslás, sőt a társadalom egyéb területein is?

A ritka betegségek fogalmának önálló útja az Egyesült Államokból indult az esélyegyenlőség jegyében, el nem választhatóan az „árva” (orphan) gyógyszerektől. A fogalom életre hívását az motiválta, hogy – a gyógyszerfejlesztés exponenciálisan növekvő költségeihez kapcsolódó, érthető gazdasági megfontolások miatt – a gyógyszergyártóknak nem állt érdekükben kis betegszámot (piacot) érintő készítmények kifejlesztése, hiszen a befektetett összeg megtérülése aligha volt várható. Ez súlyos hátrányba hozta azokat a betegeket, akiknek betegsége „nem érte meg”, hogy gyógyításukra újabb és újabb gyógyszereken törjék a fejüket az arra hivatottak. A helyzeten segített az USA-ban 1983 január 4-én életbelépett ún. „Orphan Product Act” (H.R.4014), amely többszörös segítséget nyújtott a várhatóan nem nagyszámú beteget érintő termékek előállításának és forgalmazásának. A kezdeti meghatározás szerint azon termékeket tekintették „orphan”-nek, amelyek eladási ára nem fedezte előállításuk költségeit, egy év múlva azonban már úgy módosították a fogalmat, hogy „árva” az a gyógyszer, amely esetén kevesebb, mint 200 000 fős (USA) piaccal kell számolni. A jelenleg érvényben levő meghatározás mindkét elemet tartalmazza.

Milyen hatásági eszközökkel sietett a törvényhozás az „árva” gyógyszert fejlesztők segítségére? A szabályozás hasonló az Egyesült Államokban és az Európai Unióban, bár különbségek is vannak. Legfontosabb elemei:

- *A készítmény „árva” minősítésének feltételei*
  - Ritka betegségre alkalmazandó készítmény (Food and Drug Administration; FDA, illetve European Medicines Agency; EMEA) legyen
  - A megtérülés ideje több mint 7 év legyen
  - Ösztönzés nélkül nem kerül(ne) fejlesztésre
  - Alkalmazásával szignifikáns eredmény érhető el
- *Az „árva” készítmények fajtái*
  - Gyógyszerek, biológiai termékek, in vivo diagnosztikumok
- *Az igénybe vehető, illetve alkalmazott ösztönzési formák*
  - Piaci kizárólagosság: 7 (US), 10 (EU) év; mely csökkenthető, ha az „orphan” feltételek már nem állnak fenn
  - Támogatás: eljárási díj elengedése, mérséklése, centralizált eljárás, klinikai, kutatási protokoll támogatása
- *Az „árva” készítmények/gyógyszerek minősítő, elbíráló fórumai*
  - COMP: Committee on Orphan Medicinal Products (EU szinten hangolja össze a ritka készítmények fejlesztését, engedélyezését)
  - Hollandia: Independent Orphan Drug Steering Committee
  - Anglia: „funding box” a nagyon ritka betegségek számára
  - Franciaország: Temporary Utilization Attribution (35 „árva gyógyszerből” 20 kapta meg az időleges engedélyt, még az eljárás teljes befejezése előtt)
  - Hivatalos referenciaközpontok szakvéleményezései

Az eredmény önmagáért beszél: míg a fenti törvény életbelépését követően az 1983 előttről származó készítmények közül 58-at minősítettek „árvának”, addig ma, 39 évvel később számuk 1500-nál több és folyamatosan nő. A gyógyszercsoportok közül leggyorsabban a daganatellenes készítmények száma gyarapszik, az 1983 és 2007 között mintegy 83 gyógyszergyár által „árva” minősítésre beterjesztettek közül arányuk meghaladta a 68 %-ot, vagyis közel minden ötödik ebbe a kategóriába esett. Hazánkban 2004 és 2010 között 19 készítményt az összes igény 63 %-a kapta meg az „árva” gyógyszer minősítést. Természetesen a készítmények – mint fentebb is utaltunk rá – többnyire igen költségesek és a gyógyszerkassza nem kis részét veszik igénybe. Csak egyetlen példa ennek illusztrálásaképpen: a krónikus myeloid leukaemia (CML) és a gyomor-bélrendszer ún. stroma daganatának (GIST) kezelésében egyaránt hatásos imatinib tabletta évi mintegy 5,5 milliárd forintba kerül, míg a betegek száma nem haladja meg a néhány százat! Ez utóbbi kezelési mód és a CML – tehát egy „orphan” gyógyszer és egy ritka betegség – kapcsolása jól jellemzi az új távlatokat, a *palliatív*, a tüneteket enyhítő vagy tünetmentessé tevő és a *kuratív*, vagyis teljes gyógyulással járó kezelési módok közti különbséget.

Ez utóbbi megközelítés egyre inkább igényli az ún. *személyre szabott gyógyításban* gondolkodást, amikor a betegség molekuláris jellemzőinek megismerését felhasználva kapunk biztos iránytűt egy adott gyógyszer hatékonyságára vonatkozóan. Ebbe a sorba és gondolkodásmódba illeszkedik pl. a 2007-ben újtára indult „European Treatment and Outcome Study for Chronic Myeloid Leukemia” (EUTOS) kezdeményezés, amely a betegségben fontos fehérjék szintézise molekuláris alapjainak vizsgálatával és követésével a „gyökerekig lejutva” ad reményt a kórkép lényegének megismerésére és ezért a hatékony megelőzésnek/kezelésnek a megtalálására. A program négy pillére (amely

lényegében valamennyi ritka betegségre is igaz) a pontos regiszter elkészítése, egységes, molekuláris monitorozás, az alkalmazott készítményeknek a szervezetben levő szintjének mérése és az ismeretek lehető legszélesebb körbe való eljuttatása, az oktatási rendszer, amely a különböző régiók szakembereinek „szintre hozásával” igyekszik azonos esélyeket teremteni.

Igen érdekesek voltak és nagy lendületet adtak az „árva” gyógyszerek kutatásának azok az esetek, amelyek közvetlenül is rávilágítottak és példákkal szolgáltak a ritka betegségek/árva gyógyszerek és a gyakori, sőt esetenként népbetegségek közti átfedésekre. Ezekben az esetekben éppen a ritka betegségek vagy azok gyógyszereit érintő kutatások gyümölcsként jutottunk olyan hatásos készítményekhez, amelyek az eredeti szándékhoz képest sokkal szélesebb betegcsoportnál váltak alkalmazhatóvá. Ilyen példa a gyomor ritka MALT lymphomája, s annak felismerése, hogy túlnyomó részben *Helicobacter pylori* fertőzés talaján alakul ki. Míg ezen lymphoma igen ritka kórkép, a *H. pylori* fertőzés igen gyakori. Az ellene alkalmazott gyógyszeres kiirtás jelentősége akkor mérhető fel igazán, ha figyelembe vesszük, hogy a MALT lymphoma, kezdeti stádiumban az esetek háromnegyed részében a baktérium kiirtásával gyógyítható.

Mint a bevezetőben említettük, a ritka betegségek között jelentős számú genetikai eredetű kórképre hivatkozással olykor az orvosok közül is többen szkepticizmusukat emlegetik. Csattanós választ jelentettek erre például a veleszületett tárolási betegségek, amelyekben a kialakuló enzimhiányt (pl. Fabry-kórban a galactosidase-t, Gaucher-kórban a cerebrosidase-t) pótolva a korábban végzetesnek számító defektussal született emberek is megkaphatták a teljes élet lehetőségét.

### A ritka betegségek jellemzői

Az „orphan” gyógyszerek és ritka betegségek fogalomkörét az USA-hoz képest az Európai Unió másfél évtizedes késéssel követte, a meghatározás az első évezred utolsó évében született meg (1295/1999/EC), mely szerint, ritka betegségről akkor beszélhetünk, ha egy adott kórkép:

- az egyénre nézve *életveszélyes* vagy az *életminőséget jelentősen rontó*
- *kis prevalenciájú* (<2-5:10 000 fő)
- *diagnózisa/kezelése többnyire különös (anyagi szellemi) erőfeszítést igényel.*

A meghatározásból kitűnik az is, hogy önmagában a gyér előfordulás nem elégséges a „ritka betegség” minősítéshez, csak a diagnózis és/vagy a kezelés szempontjából súlyos, jelentős szellemi és anyagi erőfeszítést igénylő kórképek tartoznak ide. Ez utóbbi megállapítás adja a másik sarokpontját a ritka betegségek önálló entitásként való megjelenítésének, ugyanis a helyes diagnózis éppen a ritkaság miatt sokszor igen késedelmes, egyes esetekben akár évtizedeket is késhet. A fentebb említett, nagy hányadban kimutatható genetikai etiológia ellenére a kórképek mintegy fele felnőttkorban jelentkeznek, mint pl. amyotrophiás lateral sclerosis, Huntington chorea, Crohn betegség vagy a pajzsmirigy-rák esetében.

A fogalom térben és időben is változó, hiszen míg a thalassaemia („tengervérűség”), a haemoglobin-képződés hibája, a Földközi-tenger mellékén korántsem ritka kórkép, Észak-Európában viszont alig fordul elő; vagy a familiaris periódusos láz, amely az örmények és a szefárd zsidók körében gyakori, más népeknél viszont igen ritka. A mig-

ráció miatt számolni kell különféle, pl. az észak-amerikai vagy európai régióban már „kihaltak” tekinthető fertőző betegségek (pl. lepra, malária) ismételt felbukkanásával is.

Az utóbbi időben ún. „nagyon ritka” („ultra orphan”) előfordulású (< 1:10000 lakos) kórképeket is elkülönítenek a csoporton belül. Az egyes országok betegszámait és a prevalenciát az 1. ábra mutatja.

Ország	Érintett betegszám	Prevalencia/10 000 lakos
USA	< 200 000	7,5
EU	< 215 000	5,0
Japán	< 50 000	4,0
Ausztrália	< 2 000	1,1
UK („ultra orphan”)	< 1 000	0,18

1. ábra: A ritka betegségek által érintett betegszám és prevalencia egyes országokban.

A betegségek jelenleg érvényben levő nemzetközi osztályozása (10. BNO) által nyilvántartott mintegy 60 000 betegség 10-12 %-a tartozik a ritka betegségek közé. Ez 6-8000 kórképet jelent, ami érthetővé teszi a paradoxont, nevezetesen hogy a ritka betegségben szenvedők száma korántsem alacsony. Ez az osztályozás a betegségeket elsősorban az érintett szervrendszerek, a kóroktan alapján különíti el, a jelenleg kidolgozás alatt álló 11. BNO-ban viszont önálló kategória lesz a „Ritka Betegségek” csoport.

A szorosan vett orvosi/egészségügyi feladatokon túlmenően a ritka betegségek ellátásának a betegségek krónikus és súlyos volta miatt széleskörű társadalmi, családi vonatkozásai is vannak. Az érintettek és családtagjaik mind gazdaságilag, mind pszichoszociálisan számos esetben hátrányban vannak, ami azt is jelenti, hogy egy beteg sorsa közvetve és közvetlenül sokkal több embert is érint.

### A ritka betegségek ellátásának jelen helyzete

Az egyes európai műhelyekben, egyetemi központokban természetesen a ritka betegségek egyes csoportjai iránti érdeklődés nem új keletű, s így volt ez hazánkban is. A Debreceni Egyetemen ugyancsak nagy múltra tekinthet vissza és nem egy esetben úttörő jellegű volt pl. a tárolási betegségek, a ritka immunológiai kórképek, vagy a klinikai genetika iránti érdeklődés – messze a teljesség igénye nélkül említve. A kérdés még inkább homloktérbe állítását jelentette ezen új európai prioritás (a jelenlegi és az azt megelőző keretprogramban kiemelt a ritka betegségek ellátása) felismerése és nevesítése, amely a Debreceni Orvostudományi Egyetemen, Közép-Európa első Ritka Betegségek Tanszékének felállítását eredményezte 2001-ben, Muszbek László rektor és Udvardy Miklós rektorhelyettes kezdeményezésére. Az ellátás szervezése országonként eltérő, így pl. Olaszországban Ritka Betegségek Klinikai Kutató Központ és továbbképző intézet is van, máshol az ellátás döntően az egyes szakintézeteken belül történik. Ez természetesen a betegek és betegségek szerteágazó volta, a vezető tüneteknek eltérő orvosi diszciplínákban való megjelenése és ezért speciális ellátási igényük miatt nem is lehet másképpen, de nem teszi feleslegessé az irányadó szemléletet képviselő, koordináló intézmények létesítését. A ritka betegségek, betegségcsoportok hálózatba tömörülése mindenütt fel is lelhető, a National Organization of Rare Diseases (NORD) észak-amerikai szervezetet követte az európai ORPHANET, EURORDIS és mások. Hazánkban magas színvonalú munkát végez a RIROSZ (Ritka és Veleszületett Rendellenesség-

gekkel Élők Országos Szövetsége), amely Pogány Gábor vezetése alatt – nevének megfelelően – elsősorban a fenti diagnóziscsoportba tartozók érdekeit képviseli. A szervezet jelenleg 36 betegség-specifikus tagszervezetet (mint pl. CML és GIST Betegek Egyesülete, Cri-du-Chat Társaság, Dávid Kisemberek Társasága, Klub a Prader-Willi Gyermekéért, Magyar Ataxiás Betegek Alapítványa, Magyar Hemofília Egyesület, Magyar VHL Társaság, Retinoblastoma Társaság, Turner Szindróma Klub stb.)

A hazai kutatás és ellátás összefogását, koordinálását elősegítendő alakult meg az Országos Szak- és Módszertani Központban (OSZMK) a Ritka Betegségek Szakértői Csoportja, amelynek a négy egyetem képviselőin kívül az egészségügyi hatóságok (Nemzeti Erőforrás Minisztériuma, OSZMK főigazgatója), a betegszervezetek képviselői, valamint külső szakértők a tagjai.

A társadalmi, döntéshozói figyelem felhívás fontos tényezője a Ritka Betegségek Világnapja (minden év február utolsó szombatján), a továbbfejlődés záloga pedig a jelenleg elfogadott és 2013-ig tartó Europlan/Euroterv. Ennek főbb elemei és célkitűzései:

- Nemzeti Terv létrehozása az Euroterv ajánlásai alapján
- A ritka betegségek területén tevékenykedő szakértői központok, ellátóhelyek stb. felmérése, nyilvántartásba vétele, az erőforrások koncentrációja a betegutak rövidítése érdekében
- Az akkreditált intézmények külső minőségbiztosítása
- Az Európai Unió programokban (pl. EUROPLAN, e-RARE-2, EUROCAT stb.) való minél szélesebb körű részvétel
- Információs és segélyvonalak kiépítése, tudatosító kampány, a betegszervezetek szerepének erősítése.

A legfontosabb a négy egyetem, referenciaközpontként való elismertetése, működése, s ebben a társegyetemeken is megalakulás alatt levő, illetve közelmúltban megalakult Ritka Betegség Tanszékek/Központok koordináló, segítő szerepének fejlesztése.

A ritka betegségek „árva” gyógyszerek fogalmának köztudatba kerülése és megjelenése az orvosi ellátás területén az alábbi területeken fejtheti ki előnyét.

○ *A ritka betegségek sokszor késedelmes diagnózisához vezető út rövidítése.*

A ritka betegségek felismerési nehézségei és az azokból fakadó diagnosztikai késedelem volt az egyik mozgatórugó a fogalom kialakulásában. Az alább bemutatott néhány példa jól jelzi ugyanakkor azt is, hogy a ritka betegségek ellátása csak multidiszciplináris alapon képzelhető el, vagyis többnyire sok szakember egyfajta „virtuális” klinikában történő együttgondolkodásának eredményeképpen. Illusztrálásképpen, a leírtak alátámasztására álljon itt néhány diagnózis, amely – természetesen széleskörű klinikai és laboratóriumi együttműködés eredményeként – ennek a szemléletnek jegyében került felállításra. Feltüntetjük zárójelben a tünetek kezdetétől a diagnózis felállításáig eltelt időt is: sclerotizáló lipogranulomatosis (5 év), Wegener granulomatosis (2 hónap), cisztás fibrosis (12 év), Castleman szindróma (4 év), Ehlers-Danlos szindróma (30 év), Fabry kór (8 év), Gitelman szindróma (8 év), nesidioblastosis (10 év), vagyis a tünetek és kórképek igen széles skálája megfordult már a multiplex exosztotikus chondrodysplasiától a neuroectodermális tumoron át a progeszteron indukálta autoimmun dermatitisig a Tanszék tíz éves fennállása alatt, de érdekes, terápiás dilemmák is felbukkantak mint pl. Hermansky-Pudlak szindrómás nőbetegünk esetében.

A cél megvalósításának fontos eszköze mind a graduális, mind a posztgraduális képzés, amelynek során a már végzett vagy leendő orvosok megismerkedhetnek a betegségek valódi eseteivel, megkönnyítve ezáltal a felismerést.

- *A személyre szabott orvoslás, terápia érvényesítése, az „evidence based” medicina korszakában*

Az utóbbi évtizedekben „egyedül üdvözítőként” elfogadott ún. bizonyítékokon alapuló orvoslásról a legutóbbi időkben kiderült, hogy mint minden hasonló emberi eszme, ez sem old meg minden problémát és nem érvényesíthető mindig és mindenkinél. Pedig az elv, amely szerint csak a kettős-vak, multicentrikus, kontrollált, nagy betegszámot felölelő tanulmányok alapján szabad egy gyógyszerről eldönteni, hatásos-e vagy sem, első olvasatra nehezen cáfolható. A feltétel gyengességét – csak felsorolásszerűen – az alábbi felismerések tették nyilvánvalóvá. Ilyen a tisztított betegpopulációkra való törekvés, azaz a vizsgálatokba történő *beválasztási feltételrendszer*, amelynek következetes alkalmazásával olykor csak a betegségben szenvedők szűk hányada vált „méltóvá”, hogy a gyógyszer hatásosságát lemérjék rajta. Másik, a bizonyítékokon alapuló orvoslás gerincét képező, randomizált kettős vak tanulmányok értékelésénél jelentkező hiba az „*emberi tényező*”, a szubjektivitás: a pozitív eredményre koncentrálna a mellékhatások, különösen ha azok ritkák, könnyen bagatellizálódnak. A számszerűsítésre törekvés mellett elsikkadnak az egyéni különbségek, a személyre szabott gyógyítás. Az öröndetesen gyors fejlesztés következtében nehéz és nem is mindig etikus a tanulmányok éveken át, változatlan feltételek melletti követése. Végezetül az egyes szakterületek, szakmai társaságok és szakértők között nincs teljes egyetértés sem a bizonyíték szintek számában, sem meghatározásában, ráadásul ezek időről-időre változnak is.

- *Az orvoslás minden területe érintett – a (szub)specializálódás világában – együttgondolkodás, a holisztikus szemlélet „visszacsempészése”*

Közhely (és ezért igaz), hogy az orvoslás művészete a specializálódás, sőt, talán a túlságos szakosodás irányába „fejlődött”, s ez a folyamat egyre gyorsabb. A belgyógyászat példáját hozva, ma már pl. az emésztőrendszeren belül is vannak máj, hasnyálmirigy, nyelőcső stb. specialisták, sőt esetenként „betegség-specialisták” is. Az ismeretek robbanásszerű növekedése, a mély szakértelmet, technikai jártasságot kívánó új eszközök szakértő kezelésének feltételei miatt nehezen megkerülhető, de mégis szem előtt kell(ene) azt is tartanunk, hogy „steril” gyomor/máj vagy bármi egyéb „szervbeteg” aligha van, csak *beteg ember* létezik... A szakmai korlátok szigorú tiszteletben tartása mellett, a „virtuális klinika” elvének szem előtt tartásával, a ritka betegségek szemlélet a részen túli egész meglátásának lehet egyik eszköze. „...a tudományosság mai formája pedig rendkívüli alkotóereje és gyorsan növekvő tények halmaza ellenére sem fogja sohasem lefedni azokat a készségeket, képességeket, tudáselemeket, amelyek az orvoslás, mint alapvetően morális vállalkozás számára elengedhetetlenek” (*Bánfalvi Attila*)

- *A erőforrások koncentrálna az optimális diagnózis és ellátás érdekében – szoros együttműködés egyetlen, országon, EU-n belül*

Talán fölösleges – a fentiek előrebocsátása után – hangsúlyozni, hogy az igen drága diagnosztikai és terápiás eljárások csak a megfelelő szakértelem, célzott alkalmazás és jártasság birtokában válhatnak költséghatékonyá, vagy igazolhatóvá az azok anyagi

háttérét megteremtő adófizető, többi polgár szemében. Ezért nagyon fontos a diagnosztikai, terápiás központokba koncentrálni az erőket, az átfedések elkerülése, a ritka betegségek kutatási programjainak, projektjeinek monitorozása céljából.

- *A betegek érdekeinek érvényesítését segíteni a diagnózishoz vezető út rövidítésével az egyedi gyógyszerek, kezelési eljárások révén*

A ritka betegségben szenvedők ellátásának – mint fentebb is utaltunk rá – sarkalatos pontja a diagnózishoz és a lehetőséghez képest legjobb ellátáshoz való mielőbbi jutás lehetőségének a biztosítása. Jelenleg a betegek nem ritkán esetleges, informális úton, civil szervezetek, „hallomások útján” jutnak végül kezeléshez, különösen a felnőttek esetében. Gondot jelent a felnőttkor elérével a kitűnően működő, és a betegek által megszeretett, megszokott gyermekellátó központokból az új, a beteggel/betegséggel szemben kevésbé nyitott felnőtt ellátásba kerülés okozta megrázkódtatás is.

E rövid cikk keretében csupán szemelvényeket tudtam bemutatni a ritka betegségek és az abban szenvedők korántsem elszigetelt problémái köréből, s reményeim szerint felkelteni az érdeklődést, közelebb hozni mindannyiunkhoz ezen érdekes és születőben levő új orvosi diszciplínát, melynek mind kutatási, mind gyakorlati gyógyítási kihívásai köztünk vannak. Magam számára a ritka betegségekkel töltött bő évtized két tanulságát tartom a legfontosabbnak és mint orvos, szem előtt tartandónak:

*A „ritka” fogalma csak statisztikai igazság – az egyénnek 100 %-os.  
Egy betegség lehet ritka, de a ritka betegségekben szenvedők száma sok.*

#### Irodalom

- BLANKART CR, STARGARDT T, SCHREYÖGG J.: *Availability of and access to orphan drugs: an international comparison of pharmaceutical treatments for pulmonary arterial hypertension, Fabry disease, hereditary angioedema and chronic myeloid leukaemia*. Pharmacoeconomics 29, 63-82, 2011.
- KOVÁCS E, NÉMETH H, PÁSZTOR É, PFLIEGLER G.: *Hyperinsulinaemiás hypoglycaemia felnőttkorban*. Orv Hetil. 149, 1659-1664, 2008.
- NÉMETH H, KOVÁCS E, GÖDÉNY S, SIMKOVICS E, PFLIEGLER G.: *Autoimmune progesterone dermatitis diagnosed by intravaginal progesterone provocation test in a hysterectomised woman*. Gynecol. Endocrinol 25(6), 4010-412, 2009.
- PFLIEGLER G.: *Ritka betegségek – egységes csoport?* Medical Tribune. 2009, 7, 10.
- RÁKÓCZI É, PFLIEGLER G, MARÓDI L.: *A diagnosztika útvesztői Fabry-kórban*. Háziórv. Tképző Szle. 2004, 9, 40-42.
- SÁNDOR J, MÉTNEKI J, SZUNYOGH M.: *Ritka betegségek*. Epinfo 13, 77-82, 2006.
- Szerk. közl. Hazánk és Közép-Európa első Ritka Betegségek Tanszéke a DEOEC-en. *Összefogás a gyorsabb diagnosztizálásért*. Medical Tribune. 2009, 7, 10.
- ZATIK J, PÓKA R, BORSOS A, PFLIEGLER G.: *Variable response of Hermansky-Pudlak syndrome to prophylactic administration of 1-desamino 8D-arginine in subsequent pregnancies*. Eur. J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002, 104, 165-166.
- <http://rarediseases.about.com>;  
[www.euoplanproject.eu](http://www.euoplanproject.eu);  
[www.eurordis.org](http://www.eurordis.org);  
[www.rirosz.hu](http://www.rirosz.hu)