

Aile Hekimliğinde Nadir Hastalıklara Yaklaşım

Approach to Rare Diseases in Family Medicine

Gamze Bakırcı¹, Yusuf Üstü²

¹Çukurca Devlet Hastanesi

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Öz

Prevalansı düşük, kronik, ağır, yaşamı tehdit eden hastalıklar "Nadir hastalık" olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıklar, tanı, tedavi ve izlemde özel yaklaşım ve uygulamalar gerektirdiğinden zorluklara neden olur. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle %80'i genetik geçişli olan nadir hastalıkların görülme olasılığı artmaktadır. Aile hekimlerinin bu hastalıkların yönetimindeki rolü tanımlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalık, yetim ilaçlar

Abstract

Low prevalence, chronic, severe, life threatening diseases are defined as "rare diseases". These diseases cause difficulties as they require special approaches and practices in diagnosis, treatment and follow-up. Because of the frequency of consanguineous marriages in our country, the risk to have rare diseases with genetic passage is increasing. The role of family physicians in the management of these diseases should be defined.

Key words: Rare disease, orphan drugs

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uz. Dr. Gamze Bakırcı

Çukurca Devlet Hastanesi, Hakkari

e-posta: drgbakirci@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.08.2017

Kabul Tarihi: 07.09.2017

Nadir Hastalık Nedir?

Nadir hastalıklar ABD' de 1/200.000, Avrupa ve Avustralya' da 1/2000, Japonya' da 1/50.000 ve WHO'ya göre 6.5-1/10.000'den daha seyrek görülen, çoğunlukla tedavisi mümkün olmayan, morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklardır.¹ Tanımlanmış nadir hastalık çeşidi yaklaşık 5000-8000'dir ve her yıl 250 yeni nadir hastalık tanımlanmaktadır.² Nadir hastalıkların sıklıkları ülkelerin epidemiyolojik durumuna göre farklılıklar gösterse de, tümü birden toplumun %10'unu etkilemektedir.^{2,3} ABD'de 25 milyon, Avrupa'da ise 30 milyon nadir hastalık tanılı hasta bulunmaktadır.⁴

Nadir hastalıklar kronik, progresif ve dejeneratiftir. Yaşam kalitesini olumsuz etkiler, hatta çoğunlukla yaşamı tehdit ederler. %80'i genetik kökenlidir, geriye kalanlar ise allerjiler, çevresel faktörler ve (bakteriyel veya viral) enfeksiyonların sonucudur. Bu hastalıkların %50'si çocukları etkiler ve nadir hastalığı olan çocukların %30'u 5 yaşından önce ölür.⁵

Nadir hastalıklar, tanı, tedavi ve izlemde özel yaklaşım ve uygulamalar gerektirdiğinden zorluklara neden olur. Bu hastalıklara tanı koymak uzun yıllar alabilir ve hastalık yıllarca ihmal edilebilir. Hasta tanı ve tedavi için doktordan doktora dolaşır. Sekiz nadir hastalık (Crohn hastalığı, Kistik Fibrozis, Duchenne Musküler Distrofi, Ehlers-Danlos, Marfan, Prader-Willi, Tüberoz Skleroz ve Fragile X sendromu) ile ilgili

17 Avrupa ülkesinde 18.000 kişide yapılan bir ankete göre; hastaların %25'i doğru tanının konması için 5-30 yıl beklemiş ve %40'ına doğru tanıdan önce yanlış bir tanı konulmuştur.⁶ Hastaların %16'sında gereksiz cerrahi tedavi, %33'ünde uygun olmayan medikal tedavi, %10'unda ise psikosomatik ön tanı ile psikoterapi uygulanmış; tanı konulabilmesi için % 25'i başka bir şehire, %2'si ise başka bir ülkeye gitmek zorunda kalmıştır.⁷

Nadir hastalıklar ile ilgili çalışmalar yürütmek üzere bazı kuruluşlar oluşturulmuştur. Bu kuruluşların sitelerinden az görülen bu hastalıklarla ilgili bilgi sahibi olmak mümkündür. Nadir hastalıklar ile ilgili başlıca kuruluşlar ve siteleri şunlardır:

- NORD: National Organization for Rare Disorders: www.raredisease.org
- EURORDIS: The European Organization for Rare Diseases: www.eurordis.org
- The portal for rare diseases and orphan drugs: www.orpha.net
- ICORD (international Conference for Rare Disease and Orphan Drugs); ilk kez 2005'te İsveç'te toplanmıştır. Nadir hastalıkların tanı, izlem ve tedavisi için birçok kurum ve kuruluşu biraraya getiren yıllık toplantılar düzenlemektedir: icord.se.

ICD-10 sistemi bu hastalıklar için uygun değildir.⁸

2005 yılında nadir hastalıklarla ilgili ulusal planlarını oluşturan Fransa; bu alanda 27 Avrupa Birliği üyesi ülke arasından birinci sırayı almıştır. Ulusal planlarını oluşturan ve referans merkezlerini düzenleyen diğer ülkeler ise; Çek Cumhuriyeti, Yunanistan, Portekiz, Romanya ve İspanya'dır. Diğer Avrupa ülkelerinde bu konuda çalışmalar devam etmektedir.⁹

Avrupa Birliği Sağlık Bakanları Konseyi Önerileri⁹ (2008)

- 2013 yılına kadar nadir hastalıklar ile ilgili durumun ulusal düzeyde tespiti,
- AB üyesi ülkeleri için ortak bir sınıflandırma oluşturulması, tanı ve izlem için referans merkezlerin belirlenmesi
- Bu konudaki araştırmaların ve kaynakların envanterinin çıkarılması, ulusal ve uluslararası düzeyde koordinasyonunun desteklenmesi
- Hastaların tanısı, kaliteli bakımı ve izlemi için konunun uzmanlarının deneyimlerini paylaşmak üzere biraraya gelmesininin sağlanması.⁹

Yetim İlaçlar

Yetim ilaç terimi, nadir hastalıkların tedavisine yönelik olan ilaçlar için kullanılır. Nadir hastalıklardan etkilenen hasta sayısı çok az olup bu ilaçların araştırma, geliştirme ve pazarlamaları karlı olmadığından yetim ilaç ismiyle anılmaktadır.¹ NMEler (New Molecular Entity); tedavisi olmayan nadir hastalıklar için geliştirilmiş yeni moleküllerdir. CDER (Center for Drug Evaluation and Research), 2003 ile 2011 yılları arasında yılda ortalama 24 NME için onay verirken; 2012'de 39 NME onay almıştır.¹⁰ Amerika'da 1983-2002 yılları arasında yaklaşık 1100 ilaç ve biyolojik ürün yetim ilaç olarak belirlenmiş ve 231 ilaç onay almıştır.¹¹

İlaç firmaları yetim ilaç geliştirmeyi istememektedir; çünkü, pazarları küçüktür, araştırma ve geliştirme masrafları, ilaçların getirdiği kârdan çok daha fazla tutar. Bu bağlamda dünyada birçok ülkede son üç dekada üreticileri yetim ilaç geliştirmeye teşvik etmek için yetim ilaç mevzuatı benimsenmiştir.¹²

Yetim ilaç geliştirilmesinde ve kullanıma girmesindeki zorluklar; az sayıda hastada kullanılabilmesi, hastalıkların değişen patofizyolojileri, hastalığın doğal gidişinin iyi anlaşılabilmesi, klinik çalışmalar için ancak birkaç hasta bulunabilmesi, tedavinin uygun süresinin bilinmemesi, sonucun tahmin edilemeyeşi, tedavinin etkilerinin heterojen olması, yeterli bilgi olmayışı nedeniyle zor kararlar gerektirmesi ve yüksek fiyatta olmalarıdır.^{9,13-15}

Nadir Hastalıklarda Aile Hekiminin Rolü

Nadir hastalıkların popülasyonun %6-10'unda görüldüğünü kabul edersek, aile hekimlerinin bu hastalarla karşılaşma olasılığı yüksektir. Ancak aile hekimleri sık görülen hastalıkların yönetiminde uzmanlaşmışlardır. Nadir hastalıklarda aile hekimlerinin rolü yeterli olarak tanımlanmamıştır.¹⁶

Nadir hastalığı olan insanlar ve aileleri farklı tanılarına rağmen benzer deneyimlere sahiptirler. Karşılaşılan sorunlara yardımcı olabilmek için genel aile hekimliği stratejilerinin geliştirilmesi bu hastaların genel bakımını iyileştirir.¹⁶

EURORDIS, nadir hastalığı olan hastaların ve ailelerinin problemlerini; doğru tanıya ulaşamama, bilgi eksikliği, bilimsel çalışma eksikliği, sosyal sonuçlar, uygun kalitede sağlık bakımı alamama, varolan az sayıdaki ilacın ve bakımın yüksek maliyeti, tedavi ve bakımdaki eşitsizlikler olarak listelemiştir.¹⁶

Nadir hastalıklarda aile hekiminin yapması gerekenler;

- Tanı: 'Bu bir nadir hastalık olabilir mi?' diye daha sık sorulmalı, hastalığın sık görülen paterninden sapmalar tanınmalıdır. Düşük prevalanslı hastalıkların araştırılmasında akılcı olunmalı, tanıyı kesinleştirmek için uzmanlık hizmetleri akılcı kullanılmalıdır.
- Bütüncül yaklaşım: Hastalıkla ilişkisiz yaygın durumlar ve koruyucu hizmetler (immünizasyon, tarama, sağlığın teşviki ve geliştirilmesi, vb) gibi diğer sağlık konularıyla ilgili yüksek kalitede bakım sağlanmalıdır.
- Hastalığı bilmek: Karşılaşılan nadir hastalıkların doğal gidişi, kanıta dayalı tedavi seçenekleri, sistematik uzun dönem bakım, ilgili problemler ve genetiği ile ilgili bilgileri öğrenilmelidir. Uygun uzman hizmetleri, ilgili hizmetleri sunan yerel kuruluşlar ve uluslararası merkezler aranıp bulunmalıdır.
- Hastaya yetki vermek: Hastalar ve bakıcıları soru sormaya cesaretlendirilmeli, öz bakımlarında ve karar vermelerinde yardımcı olunmalıdır.
- Aileye destek: Hasta destek ağının fiziksel, duygusal, psikolojik, manevi, sosyal ihtiyaçlarına katkıda bulunulmalıdır.
- Savunuculuk: Hastanın sosyal hizmetler ve tıbbi bürokrasideki yolculuğu desteklenmeli, yazılı ve sözlü kaynaklar yorumlanmalıdır.¹⁶

Amerika'da aile hekimlerinin nadir hastalıkların tanınması ve yönetimindeki rolünü belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmaya göre aile hekimleri, hastaların

%89'unun problemini tanımış, %54'üne tanı koymuş; %56'sına akut bakım, %76'sına devamlı bakım sağlamış; %85'ini başka bir hekime konsulte etmiştir. Hastaların %58'inde nadir durum hayatı tehdit edici nitelikte saptanmıştır.¹⁷

Türkiye'de Nadir Hastalıklar

Avrupa Birliği ülkelerinde akraba evliliği oranı binde 3-10 iken; Türkiye'de 1970-1987 yılları arasında 55.175 evlilik incelenerek yapılan bir çalışmaya göre bu oran %21,21 bulunmuştur. Akraba evliliği oranındaki yükselme, çoğunluğu otozomal resesif genetik geçiş gösteren nadir hastalıkların ülkemizde daha sık görülmesine neden olacaktır. Buradan hareketle Türkiye'de yaklaşık 57 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilenmesi muhtemeldir.¹⁸

Türkiye'de 2003 yılında 33 ilde başlatılan 'Ulusal Hemoglobinopati Önleme Programı', nadir hastalıklar konusundaki programlardan biridir. 2003-2008 yılları arasında evlilik öncesi tarama, %30'dan %81'e çıkmıştır. Beklenen yıllık talasemili doğum sayısı 400 iken %85 azalmıştır.¹⁹ Avrupa ülkelerinde 10.000-30.000 doğumda bir görülen Fenilketonüri, nadir hastalık grubunda olmasına rağmen; ülkemizde 3000-4500 doğumda bir görülür. Özellikle akraba evliliklerinin bu hastalığın görülme sıklığını artırdığı bilinmektedir. Bu sebeple, sağlık kuruluşları tarafından il merkezi ve ilçelerde, her yeni doğandan kan numuneleri alınarak, fenilketonüri hastalığı yönünden taranması sağlanmakta ve fenilketonüri hastalara ait bilgiler İl Sağlık Müdürlüğü Aile Planlaması ve Çocuk Sağlığı(AÇSAP) Şubesi tarafından arşivlenmektedir.²⁰

Sonuç

Nadir hastalıklar tek tek nadir olsalar da tümü birden toplumun %6-10'unda görülür. Günde optimal sayıda hasta muayene eden bir hekim, nadir hastalıklarla yılda ancak 1-2 kez, bazen meslek hayatı boyunca 1-2 kez karşılaşacaktır. Fakat hastalık sizde veya bir yakınınızda görüldüğüne 'nadir' olmayacaktır.

Nadir hastalıklar konusunda yapılan çalışmaların ve geliştirilen ilaçların sayısı hızla artmaktadır. Bu artışta teşvikler, ulusal ve uluslararası düzenlemeler önemli rol oynamıştır. 10-20 yıl önce tedavisi olmayan nadir hastalıkların bir kısmının tedavisi mümkün hale gelmiştir ve bu konuda gelişmeler umut vericidir. Ancak ülkemizde Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar ile ilgili herhangi bir yönetmelik bulunmaması bu hastalıklarla ilgili çalışmalar yapılmasını ve kesin sonuçlara ulaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bu konuda gelişim sağlanabilmesi için, konu ile ilgili bir ulusal politika oluşturulmalıdır.

Kaynaklar

1. Lavandeira A. Orphan drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia*. 2002;8(3):194-8.
2. European Commission. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe's challenges. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf, (December 12, 2011).
3. Stolk P, Willemsen MJ, Leufkens HG. Rare essentials: Drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ* 2006;84:745-51.
4. Wästfelt M, Fadeel B, Henter JI. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med* 2006;260:1-10.

5. EURORDIS. What is a rare disease? <http://www.eurordis.org> (accessed December 8, 2011).
6. EURORDIS. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe (Eurordiscare 2). http://archive.eurordis.org/article.php?id_article=454 (access February 1, 2012).
7. The Independent Expert Group.' Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. Brussels http://ec.europa.eu.research/conferences/2004/genetic/report_en.htm (February 10, 2012).
8. World Health Organization'. International Classification of Diseases. (10th revision. http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf (March 10, 2012).
9. Van Weely S, Leufkens HGM. Background paper: orphan diseases. In: Kaplan W, Laing R (Eds). Priority medicines for Europe and the world - a public health approach to innovation. Geneva: World Health Organization; 2004. Available from: mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm. (May 11, 2012).
10. Novel new drugs 2012 summary. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm381803.pdf> (May 11, 2014).
11. Aronson JK. Over-the-counter medicines. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;58(3):231- 50.
12. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res* 2012;1(1):3-9.
13. Service RF. Orphan drugs of the future? *Science* 2004;303:1798.
14. Ginsburg GS, Konstance RP, Allsbrook JS, Schulman KA. Implications of pharmacogenomics for drug development and clinical practice. *Arch Intern Med* 2005;165:2331-6.
15. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee 2002. Geneva: World Health Organization; 2003. Available from: www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_914.pdf. (May 8, 2017).
16. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust* 2006;185(2):82-3.
17. Phillips WR. Zebras on the Commons: Rare Conditions in Family Practice. *JABFP* 2004;17(4):283-6.
18. Dundar M, Karabulut SY. Türkiye'de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar: Medikal ve sosyal problemler. *Erciyes Medical Journal* 2010;32(3):195-200.
19. Canatan D. Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Dünyada ve Türkiye'de Durumu. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2010;3(1):1-4.
20. TC Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Resmi Sayfası. <http://www.asm.gov.tr/sayfalar/567.rdx>, Erişim Tarihi: 3 Mayıs 2017.