

Türkiye’de Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar; Medikal ve Sosyal Problemler

Rare Disease and Orphan Drugs in Turkey; Medical and Social Problem

Munis Dünder

MD., PhD.
Professor of Medical Genetics
Erciyes University
dundar@erciyes.edu.tr

S. Yeşim Karabalut

MD
Research Assistant Doctor of Medical Genetics
yesimkarabalut@gmail.com

Özet:

Prevalansı 1/2000’den az olan hastalıklar “Nadir Hastalık” olarak tanımlanır. Bu grup hastalıklar genellikle birden fazla sistemi etkileyen oldukça heterojen bir gruptur. Bunların yaklaşık %80’i genetik nedenlere bağlı olup, kalan %20’sinin nedeni çevreseldir ya da idiyopatikdir. Ciddi fiziksel- mental defisitlerle seyrederek. Bu defisitler yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve etkilenen bireylerin hayat beklentisi oldukça düşüktür. Nadir hastalıklar ülkeden ülkeye değişik epidemiyolojik özellikler gösterebilir de, her ülke için önemli bir toplumsal sağlık sorunu oluştururlar ve özel nitelikte tanı, tedavi ve izlem güçlüklerine yol açarlar. Özellikle akraba evliliklerinin sık görüldüğü Türkiye’de ve benzer ülkelerde otozomal resesif hastalıkların görülme riski artmıştır. Nadir hastalıkların oransal olarak az görülmesi ve hastaların doğru merkezlere ulaşmasındaki gecikmeler ve bu konu ile ilgili araştırma yapan merkezlerin çok sınırlı sayıda olması sebebiyle tanı koymada, tedaviye başlamada ve önlemede birçok sorunlar yaşanmaktadır. Ayrıca konu ile ilgili bilgi birikimi ve bu konularda uzman hekim azlığı, hastaların tedavilerinin çok pahalı olması ülkemizde Sağlık Bakanlığı’na bağlı bir birimin Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar ile ilgili görevlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: **Kan Bağı; Nadir Hastalık; Yetim İlaçlar.**

Abstract:

The disease whose prevalence is less than 1/2000 defined as "Rare Disease". These groups of diseases are very heterogeneous and able to affect multiple systems usually. Approximately 80% of them due to genetic causes, and the remaining 20% are due to environmental factors or idiopathic. It is continued with serious physical and mental deficits. These deficits adversely affect the life quality and make life expectancy of affected individuals very low. Although rare diseases show different epidemiological characteristics from country to country, they constitute an important public health problem for each country and cause trouble to diagnosis with special characteristics, treatment and follow-up. Especially in countries like Turkey where consanguineous marriages are common, risk of higher incidence in autosomal recessive diseases are increased. There have been difficulties in diagnosis, starting to treatment and prevention because of low incidence, delayed departure of patients to right research center/hospital busy with the disease and limited number of the available hospital. In addition, less number of specialist and lack of information in the issue, and higher treatment expenses make our country to have a unit which is busy with Rare Diseases and Orphan Medicine under the Ministry of Health in Turkey.

Key Words: **Consanguinity; Orphan Drug Production; Rare Disease.**

Submitted : February 20, 2010
Accepted : June 08, 2010

Corresponding Author:

Prof. Dr. Munis Dünder
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
38039 Kayseri- Turkey

Phone: 90 352 4374901-20198
Email : dundar@erciyes.edu.tr

Giriş

Prevalansı 1/2000’den az olan hastalıklar “Nadir Hastalık” (Rare Disease-Orphan Disease) olarak tanımlanır. Nadir hastalıklar herhangi bir veya genellikle birden fazla sistemi etkileyen oldukça heterojen bir gruptur. Bunların yaklaşık %80’i genetik nedenlere bağlı olup, kalan %20’sinin nedeni çevreseldir ya da idiyopatiktir. Ciddi fiziksel-mental bozukluklarla seyreder. Bu bozukluklar yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve hastaların hayat beklentisi oldukça düşüktür. Nadir hastalıklar ülkeden ülkeye değişik epidemiyolojik özellikler gösterebilirler de, her ülke için önemli bir toplumsal sağlık sorunu oluştururlar ve özel nitelikte tanı, tedavi ve izlem güçlüklerine yol açarlar. Bu nedenle, özel yaklaşım ve uygulamalara ihtiyaç duyan bu hastalıklar sık görülen hastalıklardan ayrı olarak ele alınmayı gerektirirler.

Nadir hastalıklar medikal açıdan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalıklar “sağlık yetimleri” olarak tarif edilebilirler. Bir diğer deyişle “Orphan Disease”. “Orphan” Yunanca yetim-öksüz anlamına gelen bir kelimedir. Yıllarca ihmal edilen, araştırılması, tanı koyulması, tedavi edilmesi oldukça zor ve maliyetli olan bu hastalıklara “Yetim Hastalıklar” denmesi hiç de yanlış bir benzetme olmamıştır.

Nadir Hastalıklar İçin Evrensel Örgütlenmeler

Nadir Hastalıklar, hem prevalans hem de medikal anlamda oldukça heterojen bir grubu kapsamaktadır. Bu hastalıklar hakkındaki bilgi birikimi, tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri de heterojendir. Prevalansın düşük olması, hastaların ve araştırmacıların coğrafi dağılımının farklı olması bu hastalıklarla ilgili alt yapı eksikliğine neden olmaktadır. Bu da konuyla ilgili olarak çeşitli fonların kurulması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya nadir hastalıklarla ilgili maddi kaynakların yetersiz olduğu disiplinler arası ve uluslararası bilgi ağını da destekleyen bir araştırma programı uygulamaktadır (6).

Son 25 yıldır çeşitli otoriteler bu hastalıkların nadir görülmesi nedeniyle tanı koyma, korunma ve tedavi alternatifleri olan medikal süreçlerin normal hastalıklara göre oldukça geri olduğunun farkına vardılar. Bunun yanında farmasötik endüstrisi de bu hastalıklarla ilgili ilaç geliştirme projelerini desteklemeye pek de gönüllü olmamakta idi. Ulusal farkındalık arttıkça yurt dışında bu durumla alakalı destek kuruluşları da kuruldu. 1983 yılında kurulan “The National Organisation of Rare

Disorders” (NORD), 1986 yılında kurulan “The” Amerika Birleşik Devletleri’nden iki örnektir.

Avrupa’da Eurodis nadir hastalıklardan etkilenen insanların yaşam kalitesini geliştirmek için 1997 yılında NORD model alınarak kurulmuş bir örgüttür. Avrupa Yetim İlaç Uygulama yönetmeliğinin (*The European Regulation on Orphan Drugs*) kabulü için de itici bir güç olmuştur. Bu sebeple bu hastalıkları destekleyen örgütler, özellikle de NORD, 1983 yılında ABD otoritelerine baskı yapması ile, daha sonra diğer ülkelerce de kabul gören “Orphan Drug Act” (Yetim İlaç Yasası)’nı çıkarılmıştır. Böylece 1983 yılında Amerika- *The Orphan Drug Act* (7), 1993 te Japonya (8), ve 2006 da da Avrupa Birliği bu hastalıkların tedavi ve önlenmesi ile ilgili olan çeşitli yasaları yürürlüğe koymuşlardır.

Pek çok ülke tarafından kullanılan *The International Classification of Diseases* (ICD) kodlama sistemi nadir hastalıklara uymamaktadır (9). Bu hastalıklar için uluslararası bir kodlama sisteminin bulunmaması gerek hastalar, gerekse bu hastalıkların araştırmacıları için ortak bilgi bankası eksikliği, hastalıkları önleme ve korunma yöntemleri ve tedavilerinde ortak bir dil kullanılmamasına neden olmaktadır. Bu da sayısı az olduğu için ve tedavileri ülke ekonomisini önemli ölçüde etkilediği için zaten ikinci plana atılmış bu hastalıklar için ayrı bir sorundur. Bu amaçla bazı nadir hastalıklar için ulusal ve uluslararası örgütler kurulmuştur. Bu örgütler ülkeden ülkeye değişmekle birlikte genellikle araştırmacılar, hastalar, kamu kurumları ve bazı ilaç şirketlerinin önderliğinde kurulmuşlardır.

Nadir Hastalıkların Görülme Sıklığı

2001 yılında nadir hastalıkların sayısının 5000 civarında olduğu ve tüm insan hastalıklarının %10’unu oluşturduğu belirtilmiştir. Günümüzde bu sayı her geçen gün artarak, her ay yaklaşık 4-5 yeni hastalık tanımlanır duruma gelmiştir (1). Ortalama 5000-8000 arasında nadir hastalık bulunmaktadır; bunların çoğu genetik orijinli olup çocukluk çağında fark edilir. Mortalite ve morbiditesi yüksektir ve hastalarda kronik olarak debilizasyona neden olurlar (2). ABD ‘de 6,5/10.000 oranında (3) nadir hastalıktan etkilenen insan olduğu düşünülmektedir. Ayrıca 1999-2003 yılları arasındaki Topluluk Eylem Programı ile Avrupa Birliği ülkelerinde görülme sıklığının 5/10.000 olduğu görülmüştür (4).

Her biri tek tek ele alındığında sayı düşük gibi görünse de bu hastalıkların sayısal olarak fazlalığı göz önünde bulundurulduğunda Türkiye, İtalya gibi Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri için etkilenen kişi sayısının çokluğu ile önemli bir sağlık problemi olduğu gerçeği unutulmamalıdır. Bu nedenle etkilenen bireylere bakıldığında sayının dikkat çekecek kadar yüksek olduğu görülür. Değişik kaynaklar nadir hastalıklardan etkilenen insanların sayısının Avrupa'da 30 milyon, Kuzey Amerika'da ise 25 milyondan daha yüksek olduğunu bildirmektedir (5).

Nadir hastalıkların %80'i nöropediyatrik hastalıklardır ve bunların çoğunluğu çocukluk çağında belirlenir. Yarıdan

fazlasında nörolojik bozukluk vardır ama önleyici ve tedavi edici bir yaklaşım bulunmamaktadır (1).

Nadir hastalıkların prevalans değerlendirmesi *European Organization for Rare Diseases* (Eurordis) ve *Orphanet* tarafından Avrupa Komisyonu desteği ile yapılmaktadır (10). Bu çalışma pek çok nadir hastalığın prevalans değerlendirmesini yapmakla kalmayacak aynı zamanda ulaşılabilir veri bankası eksikliğini, kaynaklar arasındaki tutarsızlığın giderilmesini sağlayacaktır.

Tablo I. Nadir hastalıklar için prevalanslar (11).

	Tahmini Prevalans (her 100 000 kişi için)
Noonan Sendromu	50
Spina Bifida	50
Familial melanoma	46.8
Otizm (genetik tip)	45
Fallot Tetralojisi	45
Triple-X Sendromu	42.5
Non-Hodgkin Malign Lenfoma	36
Marfan Sendromu	30
Retinitis Pigmentoza	27.5
Familial Uzun QT Sendromu	25
Preaxial Polidaktili	25
Sindaktili Tip1	25
Nörofibromatosis Tip1	25
VATER Sendromu	23
Prader-Willi Sendromu	10.7
Sirenomelia	1(doğumda)

Nadir Hastalıkların Tanınma Sorunu

Nadir hastalıklar genellikle geç tanımlanırlar. Bu da hastalarda sağ kalım açısından önemli sorunlara yol açmaktadır. Örneğin 17 Avrupa ülkesinde Crohn's Hastalığı, Kistik Fibrosis, Duchenne Muskular Distrofi, Ehlers-Danlos Sendromu, Marfan Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Tuberous Sclerosis, and Frajil X Sendromunu içeren nadir hastalıklarla ilgili örgütlerden ve hastalardan oluşan 18.000 kişiye mail yoluyla yapılan ankette; hastaların %25’inde doğru tanının ilk semptomdan 5-30 yıl sonra konulduğu belirlenmiştir. Kesin tanı konulmadan önce hastaların %40’ı yanlış tanı ile takip edilmiş ve %60’ına tanı bile konulmamıştır. Yanlış tanı konulan hastalardan ise birçoğuna gereksiz tıbbi müdahaleler yapılmıştır. %16’sı gereksiz yere opere edilmiş, %33’ü uygun olmayan medikal tedavi almış, %10’u ise hastalığın psikosomatik olduğu varsayımı ile psikolojik tedavi görmüştür. Hastaların %25’i konulan tedavinin doğrulanması için bir başka merkeze gitmiş, %2’si ise ülke dışında başka merkezlere başvurmuştur. Hastaların üçte biri tanı koymak için kurulan iletişim metodlarını tatmin edici bulmamıştır. Dolayısıyla ile çok merkezli ve oldukça geniş çaplı olarak yapılan bu çalışma da göstermiştir ki; nadir hastalıklara tanı koymak için gerekli bilgi ve medikal uzmanlık yetersizdir (12).

Bu nedenle zaten yeterinden fazla gecikilmiş bu hastalar için komplikasyonlar ve geç sekel ihtimalleri oldukça yüksektir. İtalya’da yapılan prospektif bir çalışma (1985-97 yılları arasında) metabolik hastalıkla doğan 1935 yeni doğandan ancak %11,5’inin erişkin yaşa ulaşabildiğini göstermektedir (13).

Hastaların uzman bakım merkezlerine ulaşabilmesi için referans merkezler arası bağlantıların kuvvetlendirilmesi gerekliliği birçok ülke için öncelikli olmalıdır. Avrupa komisyonu uzmanları nadir genetik hastalıkların, tanı testlerinin geliştirilmesi ve Avrupa Birliği üyesi ülkelerde evrensel yeni doğan taraması ile nadir hastalıkları erken tanı ile azaltmayı ve önlemeyi önermiştir. Nadir hastalıklar için uzmanlaşmış referans merkezler vardır, ancak hastaların çoğunun bu merkezlerin varlığından haberi bile yoktur.

Türkiye’de Nadir Hastalıklar

Akraba evliliklerinin çok sıkça rastlandığı ülkemizde Nadir Hastalıkların fazlasıyla mevcut olması genetik araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Dünya Sağlık

Örgütü verilerine göre, Avrupa ülkelerinde her yüz bin kişide 8 bin kişi, nadir hastalığa yakalanmaktadır. Türkiye’de akraba evlilikleri neticesi nadir hastalıkların prevalansı daha yüksektir.

1970–1987 yılları arasında 55.175 evlilikte yapılan çalışma’da Türkiye’de akraba evliliği oranı %21,21 olarak bulunmuş, bunların çoğunun birinci kuzenle olan evlilikler olduğu belirlenmiştir (14). Avrupa Birliği ülkelerinde akraba evliliği binde 3-10 iken, Türkiye’de bu oran daha yüksek bulunmuştur. Değişik bölgelerde akraba evliliği oranı %20–25 arasında değişmektedir. Bu evliliklerden doğan çocuklarda otozomal resesif hastalıkların görülme olasılığı Türkiye ortalamasının üzerinde bulunmuştur (15). Dolayısıyla Türkiye’de yaklaşık 5–7 milyon kişinin Nadir Hastalıklardan etkilenmiş olması beklenmektedir.

Akraba evliliklerinin oranı ırk, toplumsal özellikler, din ve ahlaki kurallara göre farklılık gösterir. Yapılan bir çalışmada akraba evliliklerinin düşüklük, ölü doğumlar, konjenital malformasyonlar ve yenidoğan ölüm oranları üzerine olan etkisi araştırılmış ve sonuçta bu evliliklerde düşük, ölü doğum, mental-motor retardasyon ve 0-2 yaş arası çocuk ölüm oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (15). Postneonatal, infant ve 5 yaş altı mortalite oranı birinci derece kuzen evliliklerinde akraba olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (16).

Nadir Hastalıklarla ilgili tüm dünyada yaşanan sorunlar bizim ülkemizde de yaşanmaktadır. Bunlar, bilgi birikimi ve bu konularda uzman hekim azlığı, tedavilerin çok pahalı olması (Nadir Hastalıklı bireyin Avrupa’da yıllık ortalama sağlık giderininin 300 bin Euro’dur. 17) ve ülkemizde bu güne dek Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçların tanımlandığı bir yönetmelik bulunmamasıdır. Bu sebeple nadir hastalıklar üzerinde çalışan pek çok uzman araştırmacı olmasına rağmen, bunlarla ilgili net sonuçlara ulaşan araştırmacı sayısı olması gerekenden oldukça azdır. Bunlar arasında Dundar ve arkadaşlarının tanımladığı “Adducted Thumb, Club Foot Sendromu” (18), “Acropectoral Sendrom”(19) örnek olarak verilebilir. Uygun çalışma şartları sağlandığında nadir hastalıklarla ilgili hem araştırmacılar için, hem de hastalar için gerekli düzenlemeler yapıldığında tanı koyma, önleme ve mümkünse tedavi uygulamaları daha sağlıklı bir şekilde yapılabilecektir.

Sonuç olarak; Nadir Hastalıklar dünyanın her yerinde olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir sağlık sorunudur. Gerek tanının geç konulması ve hastaların doğru merkezlere ulaşmasındaki gecikme, gerekse bu hastaların tedavisinde kullanılan ilaç sayısının azlığı, bu ilaçları temin etmekte karşılaşılan sorunlar ve ilaç maliyetlerinin yüksekliği, hem hastaları hem de bu hastalıkları araştıran bilim insanlarını oldukça zor durumda bırakmaktadır. Bu konu ile ilgili bilgi birikimi, bu konularda uzman hekim azlığı ve hastaların tedavilerinin çok pahalı olması ülkemizde, bu konu ile ilgili gerekli incelemeleri, denetlemeleri, gerekirse ilgili mevzuat oluşturulmasını sağlayacak Sağlık Bakanlığı’na bağlı Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar ile ilgili etkin bir birimin aktif olarak çalışmasını zorunlu kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Campos-Castelló J. Orphan drugs and orphan diseases (Spanish). *Rev Neurol*. 2001; 33:216-220.
2. Stolk P, Willemsen MJ, Leufkens HG. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ*. 2006; 84:745–751.
3. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62:264–271.
4. Taruscio D, Cerbo M.. Rare diseases: general principles, specific problems, and health interventions (Italian). *Ann Ist Super Sanita* 1999;35:237-244.
5. 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.
6. Wetterauer B, Schuster R. Rare diseases. Funding programs in Germany and Europe (German). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008; 51:519-528.
7. ‘Developing Products for Rare Diseases & Conditions. U.S. Department of Health and Human Service.’ (07/02/2010) <<http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>>
8. Haffner ME, Torrent-Farnell J, Maher PD. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients?, *Lancet* 2008; 371:2041–2044.
9. ‘World Health Organization’. International Classification of Diseases. (10th revision) (July, 2006) <<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>>
10. ‘Orphanet’ Rare diseases in numbers: preliminary report from an on going bibliographic study initiated by Eurordis in partnership with Orphanet (July, 2006) <http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2005/doc/Rare_Diseases_in_Numbers.pdf>
11. ‘Orphanet, Report series’ Rare Disease Collection. Prevalance of Rare Disease. Bibliographic Data (May 2010) <http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2005/doc/Rare_Diseases_in_Numbers.pdf>
12. ‘The Independent Expert Group.’ Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. Brussels (July, 006) <http://ec.europa.eu.research/conferences/2004/genetic/report_en.htm>.
13. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140: 321–327.
14. Başaran N, Sayli BS, Başaran A, Solak M, Artan S, Stevenson JD. Consanguineous marriages in the Turkish population. *Clin Genet* 1988;34:339-341.
15. Akbayram S, Sari N, Akgün C, et al. The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genet Couns* 2009; 20:207-214.
16. Tunçbilek E Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43:277-279.
17. Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61:355-360.
18. Dunder M., Demiryilmaz, F., Demiryilmaz, I., et al. An autosomal recessive adducted thumb-club foot syndrome observed in Turkish cousins. *Clin Genet* 1997; 51: 61-64.
19. Dunder M, Gordon TM, Ozyazgan I, et al. A novel acropectoral syndrome maps to chromosome 7q36. *J Med Genet* 2001; 38:304-309.