

Choroby sieroce w hematologii

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i
Chorób Wewnętrznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Definition

- the [European Commission](#) on Public Health defines rare diseases as "life-threatening or [chronically](#) debilitating diseases which are of such low prevalence that special combined efforts are needed to address them." [4] The term *low prevalence* is later defined as generally meaning fewer than 1 in 2,000 people (5/10,000). Diseases that are statistically rare, but not also life-threatening, chronically debilitating, or inadequately treated, are excluded from their definition.
- **Podzielmy to jeszcze przez 10 i skupmy się na chorobach, które występują rocznie rzadziej niż 5/100,000.**

Przyjmując tę definicję...

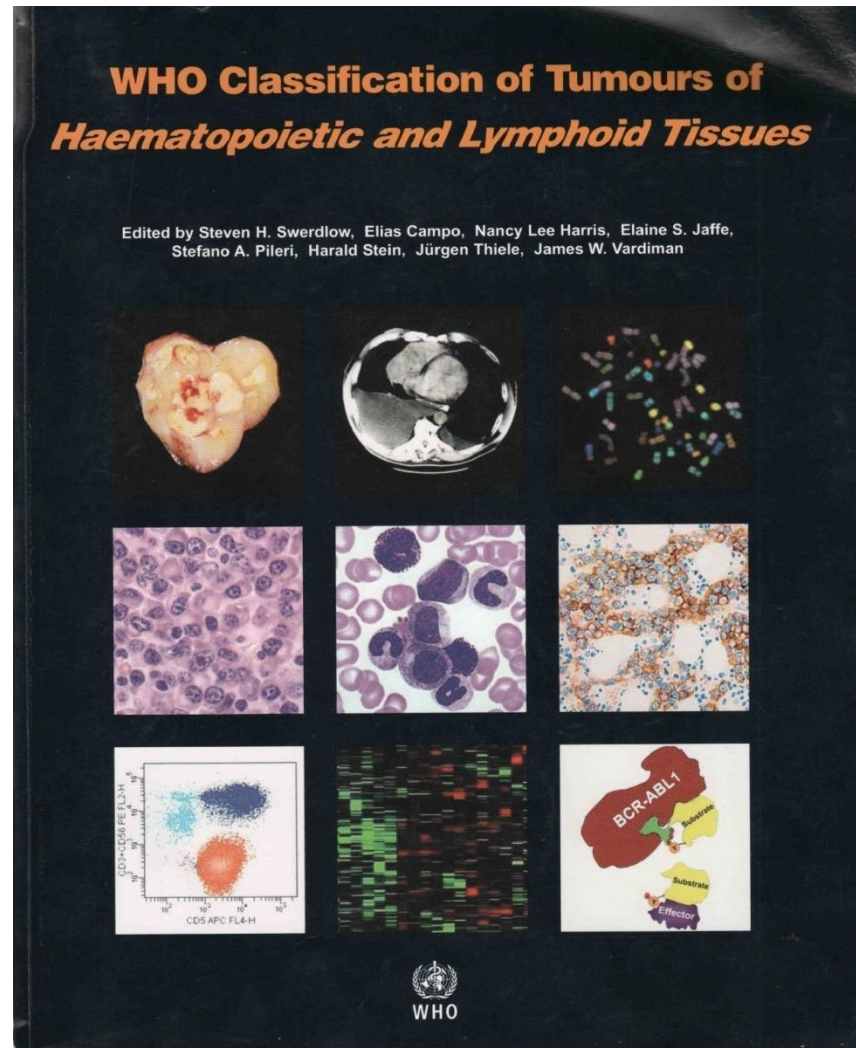
- Choroby sieroce to takie, które występują rzadziej niż 50 przypadków/milion rocznie, czyli takie, na które rocznie zapada w Polsce (38 milionów) mniej niż 1900 osób.
- Otóż nie ma takiej zagrażającej życiu lub poważnie upośledzającej zdrowie choroby krwi, które nie spełniałaby tego kryterium.

Gdyż, zachorowalność na najczęstsze choroby krwi jest następująca:

- Ostra białaczka szpikowa: 2/100,000
- Przewlekła białaczka szpikowa: 1,5/100,000
- Ostra białaczka limfoblastyczna: 1/100,000
- Przewlekła białaczka limfocytowa: 3,5/100,000
- Chłoniaki nieziarnicze rozlane: 3,5/100,000
- Chłoniak Hodgkina: 2,5/100,000
- Szpiczak plazmocytowy: 3,5/100,000
- Hemofilia A: 0,5/100,000
- Inne choroby występują jeszcze rzadziej np. 1/milion czy 1/10 milionów

Klasyfikacja WHO 2008:

Przejście od podziału morfologicznego do podziału opartego o genetyczną przyczynę choroby



Różnorodność ostrej białaczki szpikowej

- Klasyfikacja FAB wprowadzona w 1976 rozróżniała 8 rodzajów tej choroby,
- Klasyfikacja WHO wprowadzona w 2001 rozróżniała 12 rodzajów
- Zmodyfikowana klasyfikacja WHO wprowadzona w 2008 – 20 rodzajów, a kolejna modyfikacja z roku 2011 -26 rodzajów.
- O ile klasyfikacja FAB była oparta o kryteria **morfologiczne i immunofenotypowe**,
- To pierwotna klasyfikacja WHO wykorzystywała już kryteria **cytogenetic**,
- A kolejna modyfikacja WHO z 2008 wyróżniała już 2 rodzaje **wyłącznie** w oparciu o kryteria **molekularne**.

OBSz z powtarzalnymi zmianami genetycznymi

- OBSz z t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- OBSz z inv(16)(q22;q12) or t(16;16)(p13.1q22); *CBFB-MYH11*
- OBSz z t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- OBSz z t(9;11)(q22;q23); *MLLT3-MLL* *
- OBSz z t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214* *
- OBSz z inv(3)(q21q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1* *
- OBSz (megakarioblastyczna) z t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1* *
- OBSz ze zmutowanym *NPM1* *
- OBSz ze zmutowanym *CEBPA* *

* 2008 WHO

Co to oznacza w sensie epidemiologicznym

- Że poszczególne rodzaje, w tym wymagające innego leczenia występują z częstością właśnie rzędu 1-2/milion.
- Że ze względu na rzadkość występowania nie można wykonać badań III fazy.
- Że firmy farmaceutyczne nie zawsze są zainteresowane zainwestowaniem w rozwój leków dla takich chorób, gdyż grozi to brakiem zwrotu poniesionych nakładów.

Co to jeszcze oznacza w sensie praktycznym?

- Częściowo inny rodzaj leczenia dla poszczególnych rodzajów, ale najpierw konieczność właściwego rozpoznania
- Aby postawić takie rozpoznanie nie wystarczy mikroskop, konieczne jest rozbudowane wysokospecjalistyczne i kosztowne zaplecze laboratoryjne, w tym
 - Pracownia cytologii krwi i szpiku
 - Pracownia hematopatologii
 - Pracownia cytogenetyki
 - Pracownia diagnostyki molekularnej

Było o ostrych białaczkach szpikowych a teraz o chłoniakach

- Są chłoniaki z komórek B, są z komórek T, są z komórek NK.
- A jeśli spośród chłoniaków z komórek B wyłączy się przewlekłą białaczkę limfocytową i tzw. nowotwory plazmocytów (w tym szpiczaka) to i tak pozostanie: 35 różnych rodzajów.

Problem leczniczo-administracyjny

- Przy obecnym psychotycznym podejściu do charakterystyki produktu leczniczego
- Leki są często zarejestrowane tylko dla dwóch lub trzech najczęściej występujących rodzajów chłoniaków.
- Np.. Rytuksymab ma rejestrację tylko w chłoniaku rozlanym i grudkowym. A pozostałe 33 rodzaje?
- Tu przynajmniej NFZ finansuje to leczenie poza wskazaniami wynikającymi z tej charakterystyki, ale...

Problem leczniczo-administracyjny

- W chłoniaku rozlanym (gdzie jest program lekowy) NFZ finansuje rytuksymab tylko w skojarzeniu z protokołem chemioterapii CHOP, który zawiera kardiotoksyczną antracyklinę.
- Jeżeli więc chory jest po zawale mięśnia sercowego to dlatego, że nie można mu podać antracykliny nie może też dostać rytuksymabu.
- Wtedy powinien dostać program DHAP również z rytuksymabem, którego jednak nie może dostać z w/w powodu.

Problem leczniczo-administracyjny

- Ale z programem DHAP jest jeszcze inny problem. Otóż zawiera on **cysplatinę**.
- Cysplatinie kilka lat temu zmieniono zapisy w charakterystyce produktu i zamiast zapisu, że powinien ją stosować lekarz doświadczony w stosowaniu chemioterapii (np.. Hematolog – tak jest w charakterystykach innych cytostatyków) umieszczono zapis, że powinien ją stosować onkolog.
- Ale chłoniaki leczą głównie hematolodzy, więc robią to z naruszeniem prawa.
- Urząd Rejestracji nie widzi problemu, gdyż chłoniaki też w tej charakterystyce nie są wspomniane, a że jest to standardowa II linia leczenia u wszystkich, a I linia u niektórych chorych na chłoniaki to nie ma znaczenia.
- Tylko w interesie chorego lekarz ma się narażać na odpowiedzialność karną (gdyż jeśli popełni błąd będzie odpowiadał nie tylko za ten błąd, ale także za to, że popełnił błąd w odniesieniu do leku, którego nie miał prawa stosować).

Są to nieobecne w systemie

- **Rzadkie sytuacje kliniczne.**
- Są to sytuacje rzadkiego współwystępowania dwóch lub więcej chorób (niekiedy nawet częstych), gdzie współistnienie drugiej choroby wymusza pozastandardowe leczenie choroby pierwszej, jak we wspomnianym przykładzie chorego na chłoniaka i zawał serca.

Problem chorób ultrarzadkich

- Mamy np. chorego z chloromyxedema. Jest to bardzo rzadka choroba (1/10 milionów), związana ze strasznym cierpieniem w której nie ma żadnego standardowego leczenia.
- Choremu pomagają wlewy dożylnych immunoglobulin.
- Jest to leczenie dość drogie (kilka tysięcy złotych raz na trzy tygodnie), lek jest dostępny, ale nie ma jak go sfinansować w ramach systemu.
- Pisma krążą, rozwiązania nie widać. Czasem się lituje Dyrekcja Szpitala i wpisuje to w długi.
-

Problem chorób ultrarzadkich

- Mamy np. chorych z pierwotną małopłytkowością immunizacyjną.
- Większość tych chorych reaguje na kortykosteroidy i to nie jest problem
- Trzy czwarte pozostałych reaguje na splenektomię i to też nie jest problem.
- Większość pozostałych (ok.. 30 osób w Polsce) zareagowałaby na rytuksymab i to jest problem.
- A kiedyś go nie było bo **był program farmakoterapii niestandardowej**
- To samo dotyczy niedokrwistości autoimmunizacyjnej.

Problem likwidacji programu chemioterapii niestandardowej

- 31 grudnia 2013 ma być zlikwidowany ten najważniejszy wentyl dla leczenia rzadkich chorób nowotworowych
- Już obecnie nie pozwala on na finansowanie leków zarejestrowanych po 1 stycznia 2012, co np.. Uniemożliwia dostęp chorych na opornego chłoniaka Hodgkina do jedyne go leku o udowodnionej skuteczności tj brentuksymab wedotin.
- **Nie ma dotychczas żadnej propozycji, jak rozwiązywać te problemy w 2014 roku.**

W Polsce powstaje

- Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, ale
- Obejmować on będzie tylko rzadkie genetycznie uwarunkowane choroby wieku dziecięcego, przy czym też nie wiadomo, co się stanie z tymi chorymi, kiedy skończą 18 lat
- Te dzieci (i ich rodziny) są rzeczywiście często w strasznym położeniu, ale niektórzy chorzy na choroby krwi także.