



KANCELARIA
SENATU

Choroby rzadkie i ultrarządkie: stan obecny, wyzwania i perspektywy

Choroby rzadkie
i ultrarządki:
stan obecny,
wyzwania
i perspektywy

KANCELARIA SENATU

WARSZAWA 2023

Przedruk materiałów Kancelarii Senatu w całości lub części możliwy jest wyłącznie za zgodą Kancelarii Senatu. Cytowanie oraz wykorzystanie danych empirycznych dozwolone jest z podaniem źródła.

Materiały z konferencji przygotowanej
przez Gabinet Marszałka Senatu Rzeczypospolitej Polskiej,
3 czerwca 2019 r.

Redaktor
Magdalena Narożna

Redaktor techniczny
Jacek Pietrzak

ISBN 978-83-65711-67-0

Centrum Informacyjne Senatu
Dział Wydawniczy
Warszawa 2023

Otwarcie konferencji

Senator Waldemar Kraska *

Dzień dobry państwu, witam w gmachu Senatu Rzeczypospolitej Polskiej na konferencji poświęconej chorobom rzadkim i ultraradkim – stan obecny, wyzwania i perspektywy.

Mam zaszczyt powitać organizatora i gospodarza miejsca, pana marszałka Stanisława Karczewskiego.

Chciałbym powitać wszystkich prelegentów, którzy zgodzili się dzisiaj uczestniczyć w tej konferencji i przedstawić swoje wystąpienia. Witam także ministra doktora Zbigniewa Króla, który jest przewodniczącym Zespołu do spraw Chorób Rzadkich. Witam, Panie Ministrze.

Witam senatora Tomasza Grodzkiego, który też był pomysłodawcą dzisiejszej konferencji.

Witam profesor Annę Latos-Bielańską, która będzie mówiła o rejestrze chorób rzadkich, jak go stworzyć. Witam panią profesor.

Witam profesora Roberta Śmigła z Wrocławia, który przedstawi wykład *Od genów do społeczeństwa*.

Witam profesora Mieczysława Walczaka, który opowie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w wybranych chorobach ultraradkich.

Bardzo serdecznie witam profesor Marię Siemionow z Chicago, znaną – myślę – wszystkim państwu. Pani profesor wygłosi wykład *Komórki macierzyste w chorobie Duchenne'a – nowe szanse i możliwości*.

Witam także profesor Jolantę Sykut-Cegielską – krajowego konsultanta w dziedzinie pediatrii metabolicznej, oraz pana Mirosława Zielińskiego – prezesa Krajowego Forum na rzecz Terapii Chorób Rzadkich.

Na sali widzę wielu profesorów, znane osobistości, nie będę państwa witał każdego z osobna, na pewno kogoś bym pominął, ale cieszę się, że jesteście państwo z nami, że w ten poniedziałkowy poranek chcecie wysłuchać informacji na temat chorób rzadkich.

* Senator Waldemar Kraska – przewodniczący senackiej Komisji Zdrowia

Wiecie państwo, że choroby rzadkie lub ultrarządki są to najczęściej choroby, które zagrażają życiu, powodują przewlekłą niepełnosprawność. Częstość ich występowania jest może nieduża – jest to 1 na 2000 osób w chorobach rzadkich, a w chorobach ultrarządki jest to 1 na 50 000 osób lub (jak niektórzy mówią) na 100 000 albo nawet więcej osób – ale ich cechami wspólnymi jest zazwyczaj ciężki i przewlekły charakter, występująca najczęściej niepełnosprawność i oczywiście bardzo wysoki koszt diagnostyki i opieki medycznej. Myślę, że dzisiejsza konferencja o tych chorobach wiele nam powie i zastanowimy się, jaki jest stan diagnostyki i leczenia w Polsce chorób rzadkich i ultrarządki.

Oddaję głos marszałkowi Stanisławowi Karczewskiemu.

Marszałek Senatu Stanisław Karczewski

Szanowni Państwo!

Bardzo serdecznie państwa witam, witam w Senacie Rzeczypospolitej Polskiej. Mamy, już można powiedzieć, tradycję organizowania ważnych konferencji, konferencji dotyczących nie tylko spraw związanych z opieką zdrowotną, zdrowiem, nauką – organizujemy konferencje z bardzo wielu dziedzin. Muszę powiedzieć, że to jest nasz ważny dorobek, ważne też i doświadczenie. W Senacie jest zupełnie inna atmosfera niż w Sejmie, temperatura sporu politycznego jest zdecydowanie niższa – myślę, że tu skieruję słowa do pana profesora z opozycji – rozumiemy się w wielu kwestiach, a wspieramy się w tych, w których powinniśmy się wspierać, i tak powinna wyglądać polityka, tak powinna wyglądać debata, tak powinniśmy ze sobą rozmawiać. Mogę państwa zapewnić, że tu, w Senacie wszyscy sobie podają rękę i będą podawać sobie rękę, bo po prostu szanujemy się.

Szanowni Państwo!

Dziękuję za zorganizowanie tej bardzo ważnej konferencji. Nie będę robił długiego wprowadzenia, bo to nie do mnie należy. Moją rolą jest przywitanie państwa i podziękowanie państwu za przybycie. Liczna frekwencja i obecność na sali wielkich autorytetów naszej polskiej nauki świadczy o tym, że temat jest ważny, jest potrzeba jego przedyskutowania i na pewno mamy wiele do zrobienia.

Powiem tylko o dwóch aspektach. Pierwszy jest związany z rzadkością, bo jak coś jest rzadko, to występuje w niedużej ilości, dlatego trudniej jest leczyć te choroby, zorganizować leczenie. Pokładam duże nadzieje w planowanym przez Ministerstwo Zdrowia wprowadzeniu planu rozwiązywania problemów chorób rzadkich. Z tego, co wiem, jest

to już na ukończeniu i pan minister będzie mówił na ten temat. Jeśli to powstanie, będzie się rozwijało i z tego będziemy mieli widoczne efekty, to będzie to wielki sukces, bardzo za to ministerstwu dziękuję.

Drugi aspekt jest związany z charakterem pracy w Senacie. Senat od okresu międzywojennego wspiera Polonię, sprawuje nad nią opiekę, współpracuje z Polonią, z Polakami mieszkającymi za granicą. Bardzo dziękuję i pani profesor, i panu profesorowi, i wszystkim osobom, które pracują za granicą, które odniosły sukces za granicą, bardzo dziękuję państwu za to, że chcecie swoimi sukcesami z nami się dzielić, bo wtedy jest pełny sukces, kiedy tymi swoimi sukcesami chcecie i dzielicie się państwo z nami. Za to bardzo serdecznie państwu dziękuję. Pokładam również w tej działalności – we współpracy z Polonią, z Polakami, z lekarzami mieszkającymi za granicą – duże nadzieje. Niedawno w Gdańsku odbyło się, wczoraj zakończyło się spotkanie lekarzy z całego świata. Myślę, że na ten temat któryś z prelegentów będzie mówił, opowie o tym niezwykle wartościowym forum, które pozwala nam na wymianę poglądów, wymianę opinii. Muszę powiedzieć, że ponownie zjazd był na bardzo wysokim poziomie naukowym, merytorycznym, za co organizatorom bardzo serdecznie dziękuję.

Życzę państwu owocnych, dobrych obrad. Niestety nie będę mógł być obecny podczas całej konferencji, ale z przyjemnością zapoznam się ze stenogramem, a w dużej części będę się przysłuchiwał. Życzę dobrych obrad, dziękuję bardzo.

Senator Waldemar Kraska

Dziękuję, Panie Marszałku, za te ciepłe słowa skierowane do nas. Rzeczywiście w IX kadencji w Senacie służba zdrowia ma wielki priorytet i myślę, że tak pozostanie także w następnych kadencjach. Myślę, że tematy zdrowotne są wszystkim bardzo bliskie.

Pierwszym prelegentem jest wiceminister Zbigniew Król, przewodniczący Zespołu do spraw Chorób Rzadkich. Proszę, Panie Ministrze.

Referaty

Projekt Narodowego Programu Chorób Rzadkich – główne tezy

Panie Marszałku! Panie Przewodniczący! Panie i Panowie Profesorowie!

Ja tutaj trochę czułem się tak, jakby to była kontynuacja prac naszego zespołu, który minister Łukasz Szumowski powołał na początku 2019 roku, i chwilę mieliśmy okazję porozmawiać na temat kolejnych kroków.

Marszałek Stanisław Karczewski już zasygnalizował, że Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich został wpisany na listę prac rządu, w związku z tym teraz czekamy tylko na konsultacje publiczne, odbędą się one w tym tygodniu. Po miesiącu, po zebraniu uwag przygotujemy nowy harmonogram ciężkiej pracy i od razu tutaj zapowiadam również siedzącym na sali członkom tego zespołu, że spotkamy się pewnie jeszcze przed wakacjami.

Na wielu tego typu prezentacjach, spotkaniach, konferencjach za każdym razem padało, że brakuje nam określonych efektów, określonych działań, brakuje nam czasami postawienia kropki nad i. Poza tym czasami spotkaliśmy się z uwagami, że brakuje nam zdecydowanie więcej, bo na przykład pieniędzy na leki, które leczą, bądź też oceniamy te leki nie tak, jak oceniane są w świecie, lub też brakuje nam na diagnostykę, szczególnie diagnostykę genetyczną, albo ona jest zdezorganizowana.

Na pierwszym slajdzie (rys. 1) chciałbym pokazać

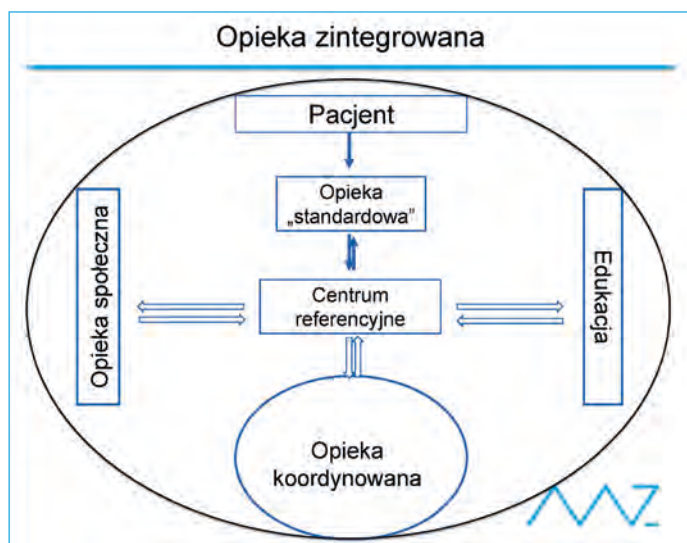


Rys. 1

* Dr n. med. Zbigniew Król – podsekretarz stanu w Ministerstwie Zdrowia, przewodniczący Zespołu do spraw Chorób Rzadkich

stan obecny. Problem dotyczący chorób rzadkich – czyli tych, których definicję przyjęliśmy zgodnie z rekomendacjami Europy: choroby występujące u 50 osób na 100 tysięcy, to jest liczba, którą będziemy operowali – dotyka konkretnej osoby. Ta konkretna osoba, często dziecko, często rodzina, poszukuje w wielu miejscach pomocy po to, żeby została postawiona diagnoza. To jest pierwszy element. Jak już jest diagnoza, to poszukiwania wcale się nie kończą, ponieważ dalej ta sama rodzina, to samo dziecko czasami *de facto* ze wsparciem społeczności lokalnej, środowiska poszukuje możliwości interwencji. Jeżeli istnieją odpowiednie terapie – to tych terapii, jeżeli jest konieczność rehabilitacji – to tej rehabilitacji. Dwa obszary widoczne po bokach to są dodatkowe pola dające możliwość diagnozowania, szukania.

Można powiedzieć, że efekt pracy naszego zespołu, ciężkich, trwających dwa miesiące spotkań, perturbacji, różnego rodzaju ścierania się przedstawia prezentowany schemat (rys. 2). Postanowiliśmy, że obejmujemy elipsą, którą widać



Rys. 2

na slajdzie, niezbędne elementy i nazwiemy to nie koordynacją opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi, ale opieką zintegrowaną. Opieka zintegrowana dotyczy nie tylko części medycznej.

Chcemy, aby centrum referencyjne było miejscem rozpoznania choroby rzadkiej i nadania pacjentowi na nią cierpiącemu, jego rodzinie pewnego rodzaju uprawnień, praw – wymyśliśmy umowny „paszport opieki”.

W tym „paszporcie” ma być wpisane wszystko, co powinno być wykonane w najbliższym czasie, jeśli chodzi o część medyczną, przede wszystkim dotyczy to właśnie diagnostyki. Jeżeli jest już rozpoznanie, kod ORPHA – *de facto* zbliżony do numeru PESEL, do indywidualnej informacji na temat człowieka – jest widoczny w całym systemie. Podobnie jak mamy do czynienia z eWUŚ, nie jest to specjalnie skomplikowane, żeby osoba, która ma odpowiednie rozpoznanie w ośrodku referencyjnym, w całym systemie była oznaczona i żeby było wiadomo, że określona opieka jej się należy. Ten „paszport” działa również w wersji elektronicznej

Zespół do spraw Chorób Rzadkich – członkowie

Przewodniczący	Zbigniew J. Król – podsekretarz stanu w Ministerstwie Zdrowia
Zastępca Przewodniczącego	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak
Członkowie	prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Sasiadek prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak prof. dr hab. n. med. Piotr Czauderna prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik prof. nadzw. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziaik prof. dr hab. n. med. Piotr Socha prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska Tomasz Grybek – Bohater Borys Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich – ORPHAN Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Ministerstwa Edukacji Narodowej Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Narodowego Funduszu Zdrowia Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia
Członkowie	
Eksperci	dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą prof. dr hab. n. med. Krystyna H. Chrzanowska prof. dr hab. n. med. Olga Haus i inni...

Rys. 3

– jako pewnego rodzaju zalecenia dla różnych podmiotów, które świadczą opiekę, oraz jako prawa pacjenta, które ten „paszport” daje.

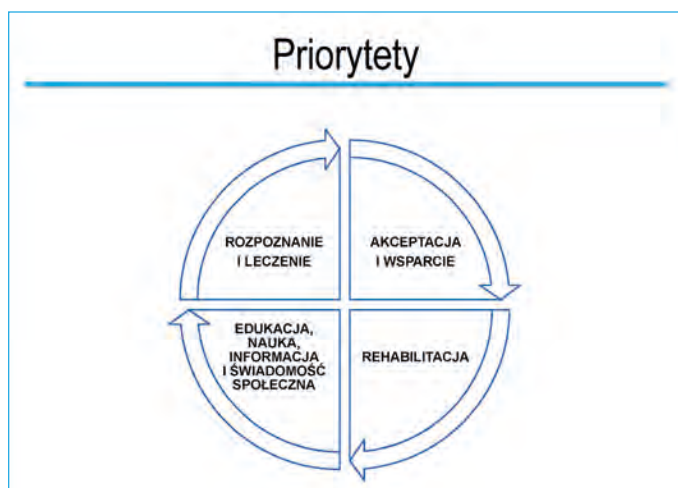
Zintegrowanie obejmuje też opiekę społeczną. Wiemy, jak ciężko osobom cierpiącym na choroby rzadkie uzyskać odpowiednie zabezpieczenia świadczeń społecznych, mimo że są one dostępne. Często brakuje właśnie skoordynowania opieki, adekwatnej do określonego stanu zdrowia.

Kolejnym elementem jest edukacja. Chcemy, aby tutaj znalazły się obszary dotyczące indywidualnych szkoleń – to też jest w systemie, ale po prostu jest również trudne do zebrania.

Na slajdzie (rys. 3) są wymienieni członkowie Zespołu do spraw Chorób Rzadkich. Chciałbym przywitać profesor Katarzynę

Kotulską-Józwiak, która zastępowała mnie w pracach. Myślę, że podczas dyskusji będzie można posłuchać jej wypowiedzi. Oprócz członków zespołu – a tak się składa, że obszary, którymi się zajmujemy dotyczą również innych resortów – współpracujemy również z przedstawicielami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Ministerstwa Edukacji Narodowej, Ministerstwa Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej, i współpraca z nimi jest bardzo dobra, coraz lepsza. Przedstawiciele tych resortów również brali udział w naszych przygotowaniach, stąd też można powiedzieć, że dzięki temu wstępne negocjacje dotyczące już Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich się odbyły. Poza czasem, większego problemu z przyjęciem tego projektu nie było.

Priorytety podzieliliśmy na cztery obszary, w których głównie chcielibyśmy funkcjonować. (rys. 4) One są oczywiste i tutaj chyba nie ma specjalnie co się rozwodzić. Natomiast zwykle, jak patrzymy na

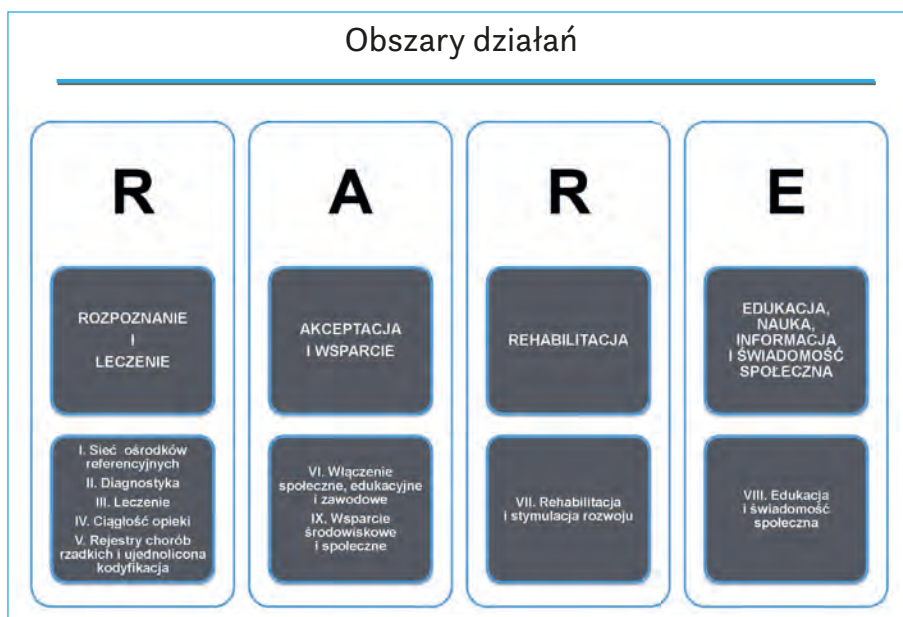


Rys. 4

różnego rodzaju opracowania, one nie osiągają sukcesu czy nie są skutecznie wdrożone z tego powodu, że właśnie takiego podziału nie ma. Interwencje powinny być skoncentrowane na: rozpoznaniu i leczeniu, akceptacji i wsparciu, rehabilitacji oraz edukacji, nauce (badania naukowe w tych dziedzinach nakręcają myśl naukową w świecie), informacji i również świadomości społecznej.

Jeden z członków zespołu przyniósł nam taki skrót nazw tych obszarów, żeby łatwiej było zapamiętać: RARE – rzadkie. (rys. 5) Można również próbować z języka łacińskiego – *rarum*, chyba bardziej tak powinno być. Tylko już nie zdążyliśmy, nie daliśmy rady tego tak ująć. Poniżej na slajdzie są wypisane zadania w ramach tych obszarów.

Tak więc w rozpoznaniu i leczeniu chcemy się oprzeć na sieci ośrodków referencyjnych. Istnieją europejskie sieci referencyjne. Polska przystąpiła do szesnastu sieci na dwadzieścia cztery, są planowane kolejne i prawdopodobnie jeszcze w 2018 roku będą już trzydzieści dwie. W Polsce jest więcej ośrodków – ponad te, które przystąpiły do sieci – chcielibyśmy uhonorować każde miejsce, gdzie rzeczywiście określona choroba rzadka jest leczona. Mamy ekspertów, mamy możliwości



Rys. 5

diagnostyczne, mamy potrzebny sprzęt i chcielibyśmy, żeby do tych ośrodków przypisać rozporządzenie Ministra Zdrowia.

Jeśli chodzi o diagnostykę, pracując nad planem, ale też i wcześniej, dostrzeżliśmy potrzebę wsparcia diagnostyki genetycznej, zarówno możliwości klinicznych dla ekspertów opiekujących się pacjentami z chorobami rzadkimi, jak i dla genetyków, wzmożenia tego typu działań.

Co do leczenia, pewnie głównym „hamulcowym” są innowacyjne leki. Wszyscy słyszymy, jak bardzo one są drogie, wszyscy słyszymy, jak bardzo są one niedostępne. Też często słyszymy (mam okazję pracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji od początku jej powstawania), jak bardzo eksperci są brutalni, jeżeli chodzi o egzekwowanie parametrów klinicznych. W tym obszarze na pewno musimy się zmierzyć z problemem. Pieniądzy w Polsce przybywa, natomiast przybywa ich w taki sposób, że jeszcze na razie musimy liczyć każdą złotówkę. Mam nadzieję, że również w krajach, gdzie bardzo łatwo się rejestruje, bardzo łatwo się wprowadza czasami nie do końca potwierdzone metody terapeutyczne czy terapie, również powstała taka myśl, żeby zrobić coś z nadmiernym płaceniem za leki (między innymi temu była poświęcona część obrad Światowej Organizacji Zdrowia ostatnio w Genewie), że ceny leków muszą być adekwatne do możliwości systemu, żeby nie pozostawiać żadnego pacjenta poza możliwością terapeutyczną, jeżeli istnieje lek.

Kolejne elementy to ciągłość opieki oraz rejestry chorób rzadkich i ujednolicona kodyfikacja. O rejestrach będzie mowa później, więc nie będę rozwijał tego tematu.

Drugi obszar dotyczy akceptacji i wsparcia. Na pewno już zmieniliśmy naszą świadomość, podejście do osób z chorobami wywołującymi określone niesprawności. Myślę, że jako społeczeństwo dojrzeliliśmy na tyle, że rzeczywiście raczej nie ma wykluczenia. Natomiast to wcale nie oznacza, że jest przyzwolenie, że jest wsparcie społeczności lokalnych w dochodzeniu do określonych ról społecznych osoby, która ma rozpoznaną chorobę rzadką.

Odnosnie do rehabilitacji, to stanowi ona ogromny problem, ponieważ osobie z chorobą rzadką często jest ona niezbędna do końca życia. Nie chodzi tu o taką rehabilitację, którą obecnie się stosuje, gdzie najczęściej jest wskazanych na przykład dziesięć pewnego rodzaju interwencji rehabilitacyjnych, tylko jest to rehabilitacja ukierunkowana na konkretną osobę. Powinniśmy zmierzyć się z tym problemem. W systemie jest możliwość, żeby rehabilitacja ukierunkowywała się na rozwój danej osoby od początku, kiedy jest u niej rozpoznane choroby rzadkiej, inaczej niż jest do tej pory. To na pewno musimy zmienić.

Dochodzimy do edukacji, nauki, informacji i świadomości społecznej. Oprócz kształcenia osoby z chorobą rzadką na pewno chcemy również zdecydowanie więcej jako kraj, jako państwo działać w dziedzinie nauki. Badania naukowe, między innymi dzięki niedawno powstałej Agencji Badań Naukowych, mam nadzieję, zostaną sfinansowane i będą szły w tym kierunku.

Do każdego z tych czterech priorytetów przypisane są określone działania. W każdym z nich podaliśmy wskaźniki wraz z wartościami docelowymi. W priorytecie 1 – rozpoznanie i leczenie, wskaźnikiem jest na przykład liczba ośrodków tworzących daną sieć referencyjną, to znaczy współpracujących ze sobą w określonych schorzeniach. (rys. 6) W tej chwili wartością docelową jest liczba około pięćdziesięciu, szacujemy, że prawdopodobnie tyle ich będzie lub będzie ich mniej. Pewnie zacniemy od europejskich sieci referencyjnych, bo to jest prostsze, natomiast musimy wychwycić wszystkie miejsca, gdzie w Polsce rzeczywiście pacjenci z chorobami rzadkimi są przyjmowani. Natomiast odsetek osób, spośród dotkniętych chorobą rzadką, objętych „paszportem” chorego określiliśmy na 85% – wyzwanie bardzo ambitne. Myślę, że wiele trzeba zrobić, żeby w przyszłym roku doprowadzić do tego wskaźnika. Tak że w zespole będę chciał porozmawiać również na temat tego, jak to jest możliwe.

Priorytet 1 – ROZPOZNANIE I LECZENIE

Celem działań podejmowanych w ramach Priorytetu jest stworzenie warunków systemowo-prawnych, finansowych i organizacyjnych zapewniających wszechstronną, kompleksową, skoordynowaną, wysoce specjalistyczną i innowacyjną opiekę medyczną opartą na nowoczesnych metodach diagnostycznych, dostępnych lekach oraz terapiach i procedurach terapeutycznych.

Obszary tematyczne w ramach Priorytetu 1:

- Sieć ośrodków referencyjnych
- Diagnostyka chorób rzadkich
- Leczenie chorób rzadkich
- Ciągłość opieki
- Rejestry chorób rzadkich i ujednolicona kodyfikacja

Nazwa wskaźnika	Wartość docelowa
Liczba ośrodków wchodzących w skład ERN (Europejskich Sieci Referencyjnych) i tworzących krajową sieć referencyjną	ok. 50
Odsetek osób objętych „paszportem” chorego spośród dotkniętych chorobą rzadką	min. 85%
Odsetek usług świadczonych z wykorzystaniem kodów ORPHA dla osób dotkniętych chorobą rzadką	50%
Udział środków dedykowanych finansowaniu działań zdefiniowanych w Narodowym Planie dla Chorób Rzadkich w ogólnym budżecie na ochronę zdrowia i działania międzysektorowe	5–10%
Odsetek osób objętych procedurą zapewnienia zintegrowanej opieki osób dorosłych spośród młodych dorosłych z chorobą rzadką	min. 70%
Odsetek diagnoz chorób rzadkich stawianych na podstawie specjalistycznych badań w ośrodkach referencyjnych	80%

Rys. 6

Jeśli chodzi o akceptację i wsparcie, to założyliśmy, że udział rodzin objętych wsparciem asystenta rodziny w ogólnej populacji rodzin dotkniętych chorobą rzadką wyniesie minimum 50%. (rys. 7)

Naszym marzeniem zapisanym w planie jest asystent zawodowy, który w momencie, kiedy osoba z rozpoznaną chorobą rzadką kończy

Priorytet 2 – AKCEPTACJA I WSPARCIE

Celem działań podejmowanych w ramach Priorytetu jest wdrożenie nowych i udoskonalenie istniejących form, metod i środków wsparcia środowiskowego, społecznego, edukacyjnego oraz zawodowego dla osób i rodzin dotkniętych chorobami rzadkimi, gwarantujących im niedyskryminujące, w pełni włączające i równoprawne czynne funkcjonowanie w społeczeństwie.

Obszary tematyczne w ramach Priorytetu 2:

- Włączenie społeczne, edukacyjne i zawodowe
- Wsparcie środowiskowe i społeczne

Nazwa wskaźnika	Wartość docelowa
Udział rodzin objętych wsparciem asystenta rodziny w ogólnej populacji rodzin dotkniętych chorobą rzadką	min. 50%
Odsetek osób dotkniętych chorobą rzadką z oceną sprawności w oparciu o klasyfikację ICF spośród osób z chorobą rzadką	min. 50%
Odsetek rodzin dotkniętych chorobą rzadką objętych pomocą psychologiczną i opieką wychowawczą	50%
Odsetek osób nowo zdiagnozowanych objętych, za pośrednictwem ośrodka leczniczego, systemowym wsparciem społecznym	80%
Udział rodzin objętych wsparciem asystenta rodziny w ogólnej populacji rodzin dotkniętych chorobą rzadką	80%

Rys. 7

Priorytet 3 – REHABILITACJA

Celem działań podejmowanych w ramach Priorytetu jest opracowanie i wdrożenie systemu rehabilitacji zapewniającego długofalową, wszechstronną, kompleksową i skoordynowaną opiekę specjalistyczną nad osobami dotkniętymi chorobami rzadkimi, przyczyniającą się do przywrócenia pełnej lub możliwej do osiągnięcia sprawności fizycznej i psychicznej ukierunkowanej na poprawę jakości funkcjonowania tych osób w życiu codziennym.

Obszary tematyczne w ramach Priorytetu 3:

- Rehabilitacja i stymulacja rozwoju

Nazwa wskaźnika	Wartość docelowa
Liczba jednostek chorobowych objętych standardem opieki specjalistycznej	min. 20
Odsetek osób dotkniętych chorobami rzadkimi objętych skoordynowaną i długofalową opieką medyczną i rehabilitacyjną	min. 75%
Odsetek osób z chorobami rzadkimi i niepełnosprawnością w stopniu znacznym objętych standardem opieki telemedycznej w domu („home-care“)	min. 50%
Odsetek personelu ośrodków rehabilitacji przeszkolonych w ramach przygotowania do pracy w ośrodkach lokalnych oraz do pracy w domu	min. 50%
Odsetek rodzin z chorobami rzadkimi i niepełnosprawnością w stopniu znacznym, korzystających w domu z wypożyczonego sprzętu rehabilitacyjnego	ok. 30%

Rys. 8

określony wiek – tutaj szacowaliśmy szesnaście lat – wspiera tę rodzinę, tę konkretną osobę w tym, żeby uzyskała określone możliwości na lokalnym rynku pracy.

Ta rola społeczna, możliwość wykonywania pracy jest niesłychanie istotna również w rozwoju osobistym. Pozwala na oderwanie się od sytuacji, z którą mamy do czynienia – w dyskusjach wielokrotnie o tym rozmawialiśmy – uzależnienia osoby opiekującej się od osoby, która tej opieki wymaga, i odwrotnie. W tym zakresie też chcemy wspomóc.

O rehabilitacji już mówiłem. (rys. 8) Musimy zmodyfikować jej model, ale nie tylko, musimy również zmodyfikować czy stworzyć na nowo plan orzeczniczy. Nie orzekamy stopnia niepełnosprawności u dzieci, do tej pory nie widzieliśmy takiej potrzeby. Byliśmy ślepi, można powiedzieć. Od kilku czy kilkunastu miesięcy staramy się wypracować inny system orzecznictwa funkcjonalnego dla dzieci, tak, żeby korzystały one ze wszystkich związanych z tym uprawnień.

Na koniec edukacja, nauka, informacja i świadomość społeczna – szeroki panel, duży priorytet. (rys. 9) Myślę, że dla wielu oczywisty. Natomiast, jeśli popatrzymy na konkrety, to mimo że jest wsparcie w edukacji, to jednak dzieci z chorobami rzadkimi nie do końca są zaangażowane w swój rozwój, nie osiągają poziomu, który powinny. Jeśli chodzi o część naukową, to mimo że jest określony resort zajmujący się nauką, są również określone środki, które umożliwiałyby badania, to jednak w chorobach rzadkich mamy wiele do zrobienia. Wiem to od grona profesorów, którzy uczestniczyli w zespole. Także informacja choćby

Priorytet 4 – EDUKACJA, NAUKA, INFORMACJA I ŚWIADOMOŚĆ SPOŁECZNA

Celem działań podejmowanych w ramach Priorytetu jest wprowadzenie rozwiązań systemowych wspierających edukację przyszłych i obecnych kadr medycznych, prowadzenie i tworzenie projektów badawczych i rozwojowych w zakresie chorób rzadkich przy jednoczesnym i systematycznym podnoszeniu ogólnej świadomości społecznej na temat chorób rzadkich.

Obszary tematyczne w ramach Priorytetu 4:

- Edukacja i świadomość społeczna

Nazwa wskaźnika	Wartość docelowa
Odsetek badań, w ogólnej liczbie badań naukowych, poświęconych tematyce chorób rzadkich	ok. 10%
Liczba projektów międzynarodowych z udziałem polskich zespołów badawczych, poświęconych chorobom rzadkim	min. 3
Liczba interdyscyplinarnych projektów poświęconych chorobom rzadkim	min. 3
Liczba jednostek lub grup chorób rzadkich posiadających dedykowane strony na platformie informacyjnej poświęconej chorobom rzadkim	min. 10

Rys. 9

na ten temat, że jest w kraju określony ośrodek, który diagnozuje daną chorobę, nie dociera zarówno do służby zdrowia jako całości, jak i do poszczególnych ludzi poszukujących pomocy, i to jest rzecz, którą chcielibyśmy zmienić. Brakuje także świadomości społecznej, a szczególnie wsparcia społeczności lokalnej, a osoby cierpiące na choroby rzadkie potrzebują od nas wszystkich trochę więcej wysiłku.

Dziękuję bardzo za uwagę.

Senator Waldemar Kraska

Dziękuję, Panie Ministrze.

Myślę, że do pańskich tez na temat Narodowego Programu dla Chorób Rzadkich odniesiemy się w czasie dyskusji.

Zapraszam teraz profesor Annę Latos-Bieleńską. Proszę, Pani Profesor.

Rejestr Chorób Rzadkich – jak to zrobić w Polsce?

Panie Marszałku! Panie Przewodniczący! Panie i Panowie Senatorowie! Panie Ministrze! Szanowni Państwo!

Bardzo dziękuję za zaproszenie. Z wielką przyjemnością przedstawię to, co już jest w Polsce, i to, w jaki sposób rejestr chorób rzadkich może być wykorzystywany.

Podzielię się swoim ponaddwudziestoletnim doświadczeniem z prowadzenia rejestru. Opieram się na danych EUCERD-u – zespołu ekspertów do spraw chorób rzadkich Unii Europejskiej, czerpię również z mojego udziału na różnych etapach w opracowywaniu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, z dwudziestojednoletniego doświadczenia w prowadzeniu Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych oraz z dwuletniego doświadczenia, kiedy brałam udział w opracowywaniu mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie wad wrodzonych. (rys. 1)

Jakie są warunki prowadzenia dobrego rejestru chorób rzadkich? Przede wszystkim właściwe i powszechne kodowanie chorób rzadkich. Pełna identyfikacja chorych na choroby rzadkie, ale to wymaga zarówno wiedzy dotyczącej chorób rzadkich wśród lekarzy, jak i lepszego dostępu do testów genetycznych, bo przypominam, że 80% chorób rzadkich to są choroby uwarunkowane genetycznie. Muszą być również zespoły ekspertów, którzy te dane, które wynikają z rejestrów, potrafią odpowiednio opracować, zinterpretować i wykorzystać w organizacji ochrony zdrowia oraz naukowo. Musi być także właściwa obudowa legislacyjna. Wreszcie musi być, co jest również bardzo ważne, stabilne finansowanie.

Zacznijmy od klasyfikacji chorób rzadkich – co jest, a czego brakuje. Obecnie funkcjonuje ICD-10, jest ono podstawą kodowania wszystkich chorób i problemów zdrowotnych, ale niestety unikatowy kod dla chorób

* Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska – kierownik Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

4 źródła wiedzy

1



EUCERD CORE RECOMMENDATIONS ON RARE DISEASE PATIENT REGISTRATION AND DATA COLLECTION TO THE EUROPEAN COMMISSION, MEMBER STATES AND ALL STAKEHOLDERS

5 JUNE 2013

3

21 lat

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)


Początek: **1997**
Od 2001 w EURCCAT




www.rejestrwad.pl

Zespół Centralny i Baza Danych – Katedra i Zakład Genetyk. Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
14 Zespołów Wojewódzkich

Suma Bazy Danych PRWWR 30.05.2019:
214 061 zgłoszeń
141 798 dzieci z wadami wrodzonymi



2

Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich na etapie ostatecznych konsultacji

Opublikowany przez: **Ministerstwo Zdrowia**

W Polsce ma szacunkowo 200 chorób rzadkich, a jest ich blisko 8 tysięcy. Ponadto zauważyłam, że w wielu wypadkach jest po prostu zła jakość kodowania, ponieważ nadrzędnym celem jest rozliczenie z NFZ i właściwie temu podporządkowany jest sposób kodowania – zarówno kody, jak i rozpoznania są do tego naginane.



4

2 lata

Platforma danych

Wizja polskiego zdrowotnictwa



<http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-potrzeb/>

Rys. 1

rzadkich dotyczy zaledwie około 200 jednostek chorobowych, a jest ich blisko 8 tysięcy. Ponadto zauważyłam, że w wielu wypadkach jest po prostu zła jakość kodowania, ponieważ nadrzędnym celem jest rozliczenie z NFZ i właściwie temu podporządkowany jest sposób kodowania – zarówno kody, jak i rozpoznania są do tego naginane.

System ICD-11 jest w opracowaniu, to jest ogromny materiał, ale on znakomicie uwzględni choroby rzadkie, będzie bardzo dobrym systemem kodowania, ale nie jest jeszcze gotowy.

To, co jest bardzo ważne w wypadku chorób rzadkich, to kod ORPHA. Lista jest dostępna, obejmuje ponad 20 tysięcy kodów i od 1 stycznia 2015 roku ten kod w przypadku chorób rzadkich powinien być stosowany obowiązkowo. W praktyce nie jest stosowany do tej pory. Według Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich kod ORPHA mają nadawać poradnie genetyczne i ośrodki o trzecim stopniu referencyjności.

Wreszcie OMIM, który jest stosowany w wypadku chorób jednogennych, ale na razie posługują się tym właściwie tylko genetycy.

Kolejny problem, ujawniony podczas opracowywania map potrzeb zdrowotnych, to kodowanie procedur medycznych. Kiedy zidentyfikujemy

u pacjenta chorobę rzadką, to chcemy śledzić, co się dalej z nim dzieje. Tutaj musi być właściwe kodowanie procedur. Niestety, są nieprawidłowości w kodowaniu procedur medycznych, dlatego że wykazywane są do NFZ procedury, które są lepiej finansowane, a nie wszystkie. Również diagnostyka genetyczna w ogóle nie może być właściwie oceniona, dlatego że jest to ryczałt dla pacjenta i nigdzie nie jest sprawozdawane, ile badań i jakie badania wchodzi w ten ryczałt, czyli w ogóle nie mamy informacji, jakie testy genetyczne są wykonywane. Skutkuje to nieścisłościami w określeniu efektywności postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz zapotrzebowania na procedury medyczne.

Odnosnie do statusu prawnego rejestrów medycznych w Polsce, to takich rejestrów jest w naszym kraju około pięćdziesięciu. Od 2015 roku rejestr medyczny może być prowadzony jedynie za zgodą Ministra Zdrowia i po wpisaniu na listę rejestrów – reguluje to ustawa. Większość rejestrów medycznych w Polsce na razie nie jest prowadzona zgodnie z wymogami prawnymi, ale w żadnym wypadku nie powinny one być likwidowane, tylko powinny przejść odpowiednią drogę, ponieważ często są to znakomite rejestry, czasem małe, ale bardzo dobrze prowadzone i w rękach prawdziwych ekspertów.

Na razie istnieje sześć oficjalnych rejestrów Ministerstwa Zdrowia. (rys. 2) Jednym z nich jest Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych,

6 oficjalnych rejestrów MZ

Rejestr Medycznie Wspomaganej Prokreacji

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 marca 2016 r. w sprawie Rejestru Medycznie Wspomaganej Prokreacji

Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 marca 2016 r. w sprawie Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych

Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 marca 2016 r. w sprawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych

Rejestr Nowotworów Niezłośliwych Dużych Gruczołów Ślinowych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2016 r. w sprawie Rejestru Nowotworów Niezłośliwych Dużych Gruczołów Ślinowych

Krajowy Rejestr Nowotworów

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2016 r. w sprawie Krajowego Rejestru Nowotworów

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych – akt uchylony, zastąpiony przez:

Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2016 r. w sprawie Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych

Rys. 2

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)

Czym jest i jak pełni funkcję Rejestru Chorób Rzadkich?

Rys. 3

o którym powiem więcej, bo on jest również już Rejestrem Chorób Rzadkich. Chcę zatem powiedzieć, czym jest i jak pełni funkcję tego rejestru. (rys. 3)

Muszę zacząć od tego, dlaczego w ogóle powstały rejestry wad. (rys. 4) Musimy cofnąć się o 60 lat do tragedii, największej tragedii,

Dlaczego powstały rejestry wad?

Rys. 4

Niemieccy naukowcy przed 60 laty opracowali **talidomid** jako środek do działania przeciwlwymiotnym, przeciwbólowym, usypiającym i uspokajającym.

Szybko wprowadzono go do sprzedaży (firma Gruenthal), zanim jeszcze przeprowadzono wszystkie niezbędne badania.

W latach 1957-61 był sprzedawany w 50 krajach po nazwach:

- Contergan
- Talimol
- Kevadon
- Nibro
- Sedimide
- Quietoplex
- Neurosedyn



Zapewniano, że lek ten jest do tego stopnia bezpieczny, że może być zażywany przez kobiety w ciąży. Przepisywano go jako środek nasenny oraz na poranne nudności i wymioty.

Tymczasem był to groźny **teratogen**, który spowodował ciężkie wady rozwojowe u **15 tysięcy płodów**, z których 3 tysiące uległo poronieniu, a prawie **12 tysięcy zostało donoszonych**. 4 tysiące dzieci zmarły w pierwszym roku życia, a 8 tysięcy przeżyło.

Wówczas **nie było rejestrów wad**. Trzeba było 4 lat i tysięcy ofiar zanim się zorientowano, że to talidomid jest sprawcą tragedii!

Dzisiaj już po kilku tygodniach by zauważono, że pojawił się czynnik teratogeny.

Rys. 5

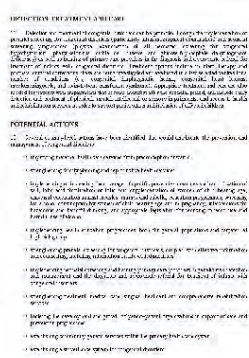
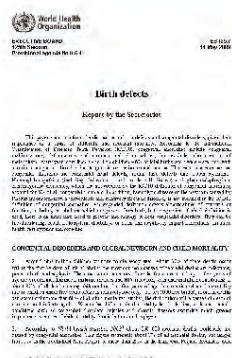
jaką spowodowała medycyna, mianowicie do tragedii talidomidowej. (rys. 5) Talidomid był potwornym teratogenem i spowodował ciężkie wady rozwojowe u 15 tysięcy płodów – 12 tysięcy zostało donoszonych,

Pierwsze rejestry wad miały tylko funkcje monitorujące



Rekomendacje WHO (2009, 2010):

- Rejestry wad są niezbędne
- Rejestry wad powinny mieć, oprócz funkcji monitorującej, także funkcje profilaktyczne, edukacyjne i naukowe



Założenia PRWWR powstały w 1995 roku – od początku zakładano, że rejestr będzie miał wyżej wymienione dodatkowe funkcje

Rys. 6

4 tysiące zmarły, 4 tysiące dzieci zmarło w pierwszym roku życia, 8 tysięcy przeżyło. Wówczas nie było rejestru wad i trzeba było tysięcy dzieci z wadami, w tym były dzieci z bardzo rzadką wadą, fokomelią, i 4 lat, zanim się zorientowano, że to właśnie talidomid jest sprawcą tragedii. Obecnie gdyby się taka sytuacja zdarzyła, to po kilku tygodniach byśmy się zorientowali, że jest jakiś teratogen na rynku, który powoduje wady.

Pierwsze rejestry właściwie miały tylko funkcje monitorujące, ale w 2009 i 2010 roku Światowa Organizacja Zdrowia wydała rekomendacje, że po pierwsze rejestry są niezbędne, a po drugie powinny one mieć też funkcje profilaktyczne, edukujące i naukowe. (rys. 6) Możemy mieć w Polsce satysfakcję, bo kiedy pisałam założenia Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych znacznie wcześniej, bo w 1995 roku, od początku zakładaliśmy, że ten rejestr te wszystkie funkcje będzie miał.

Obecnie jest ponad 120 rejestrów, które są zorganizowane w 3 konsorcja. (rys. 7) Dla nas najważniejsze jest konsorcjum EUROCAT – europejskie konsorcjum rejestrów, które jest prowadzone od 1979 roku. (rys. 8) Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych jest największym rejestrem EUROCAT. Jego początek to rok 1997, od 2001 roku jest w EUROCAT. Baza danych jest prowadzona na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Dotąd zarejestrowano ponad 200 tysięcy zgłoszeń i ponad 140 tysięcy dzieci z wadami wrodzonymi. (rys. 9)

123 rejestry wad zorganizowane
w **3** konsorcja

EUROCAT (Europa)
European Surveillance of Congenital Anomalies

eurocat
european surveillance of
congenital anomalies

ECLAMC (Ameryka Łąc.)
Latin-American collaborative study of congenital
malformations

ICL AMC
Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations

ICBDSR (światowy)
International Clearinghouse for Birth Defects
Surveillance and Research

International Clearinghouse for Birth Defects
Surveillance and Research

Rys. 7

EUROCAT
 Europejskie konsorcjum rejestrów wad wrodzonych, powołane do monitorowania wad rozwojowych w Europie

- od 1979 roku
- 43 rejestry wad w 21 krajach Europy
- monitoruje 30% urodzeń w Europie (ponad 1 700 000 urodzeń rocznie)
- współpracuje z WHO

Rejestr Centralny EUROCAT finansuje UE
 Poszczególne rejestry wchodzące w skład EUROCAT są finansowane ze środków budżetowych własnego kraju.
 Do EUROCAT należą rejestry spełniające bardzo wymagające kryteria

Największym rejestrem EUROCAT jest Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)

POLSKI REJSTR WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH

Rys. 8

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)

Początek: 1997
 Od 2001 w EUROCAT

www.rejestrwad.pl

Zespół Centralny i Baza Danych – Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 14 zespołów wojewódzkich

Stan bazy danych PRWWR 30.05.2019:
214 061 zgłoszeń
141 798 dzieci z wadami wrodzonymi

Rys. 9

Upřednio były zgłaszane wady rozpoznane u dzieci do ukończenia drugiego roku życia, ale w 2015 roku zmieniono to i obecnie zgłaszane są wady rozpoznane u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat, co dla rejestru

Do PRWWR zgłaszane są wady rozpoznane u dzieci w wieku **0–18 lat** (w latach 1997–2014: 0–2 lata) oraz wady stwierdzone **prenatalnie** i u dzieci **martwo urodzonych**



Źródła informacji

Główne:
Na formularzu zgłoszenia do rejestru

Do datkowe:
Sprawdzanie historii rozwoju noworodka
Sprawdzanie dokumentacji medycznej:

- poradnie specjalistyczne
 - Genetyczne
 - Kardiologiczne dziecięce
 - Chirurgiczne
 - Ortopedyczne
 - i inne
- Pracownie cytogenetyczne
- Kliniki i oddziały pediatrii
- Kliniki i oddziały chirurgii dziecięcej
- Zakłady anatomii patologicznej

Informacja o organizacji PRWWR jest dostępna na stronie www.rejestrwad.pl (także publikacja J.Appl.Genet.46, 341-348, 2005)

Rys. 10

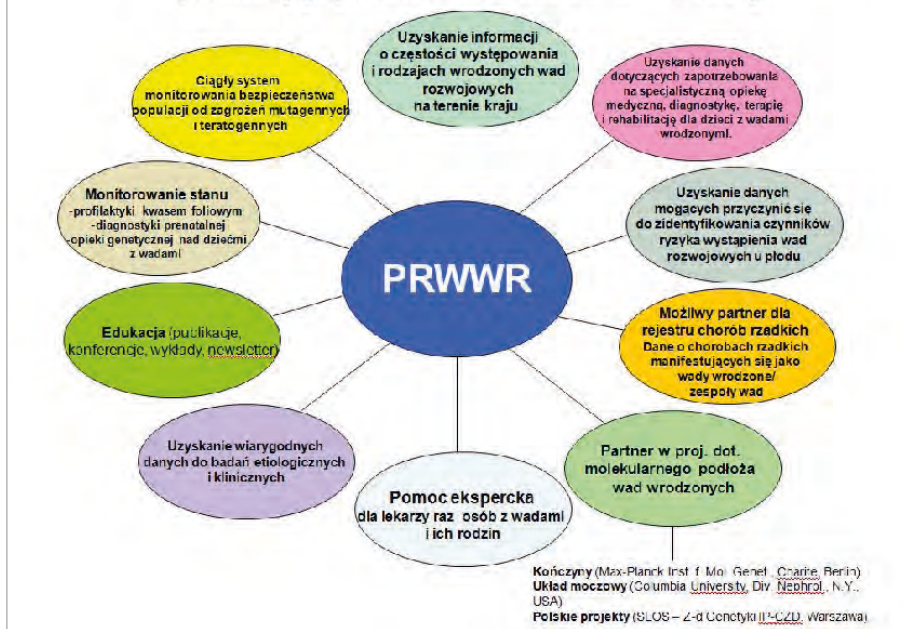
chorób rzadkich ma bardzo duże znaczenie, a także wady stwierdzone prenatalnie i u dzieci martwo urodzonych. (rys. 10) Wygaszamy możliwość zgłaszania na formularzach i przechodzimy całkowicie na rejestrację elektroniczną.

Ten rejestr, który jest bardzo dobrym przykładem też rejestru chorób rzadkich i pokazuje, jak można wykorzystać rejestr chorób rzadkich, to jest zupełnie oryginalny polski model rejestru wad, który spełnia bardzo liczne dodatkowe funkcje. (rys. 11)

Co jest ważne w tym rejestrze? To, że jest on też rejestrem chorób rzadkich. Od 20 do 25% chorób rzadkich jest związanych z wadami wrodzonymi i rejestr monitoruje tę ważną grupę chorób rzadkich. Po drugie, pokrywa on całą Polskę. Od 2015 roku zgłaszanie do rejestru jest obowiązkowe i, co było wcześniej wspomniane, obejmuje dzieci od urodzenia do 18. roku życia. Od końca 2018 roku jest bardzo dobra współpraca z NFZ – oddziały NFZ przekazują regularnie do rejestru dane dotyczące hospitalizacji dzieci z wadami, co umożliwi uszczelnienie rejestru. Wreszcie od 2017 roku jest stabilniejsze finansowanie rejestru. Istnieje Zespół Centralny, ale są też zespoły wojewódzkie, które są prowadzone przez prominentnych klinicytów. (rys. 12)

Kiedy patrzymy na bazę danych, to widzimy, że 80% przypadków to są wady izolowane, czyli dziecko ma wadę jednego narządu, na przykład wadę serca czy kończyn, a 20% to są wady mnogie, w tej grupie są rzadkie zespoły wad wrodzonych, spełniające kryteria choroby rzadkiej. (rys. 13)

PRWWR: oryginalny polski model rejestru wad, spełniający liczne dodatkowe funkcje



Rys. 11

Zespół Centralny PRWWR



Anna Latos-Bieleńska
Przewodnicząca



Anna Materna-Kiryłuk
Koordynator Organizacyjny



Anna Jamry-Dziurła
Z-ca Koordynatora Organizacyjnego



Katarzyna Wiśniewska
Kierownik Bazy Danych

Genetycy kliniczni



Renata Głazar
Kodowanie



Karolina Matuszewska
Kodowanie



Marzena Wiśniewska



Danuta Wolnik-Brzozowska



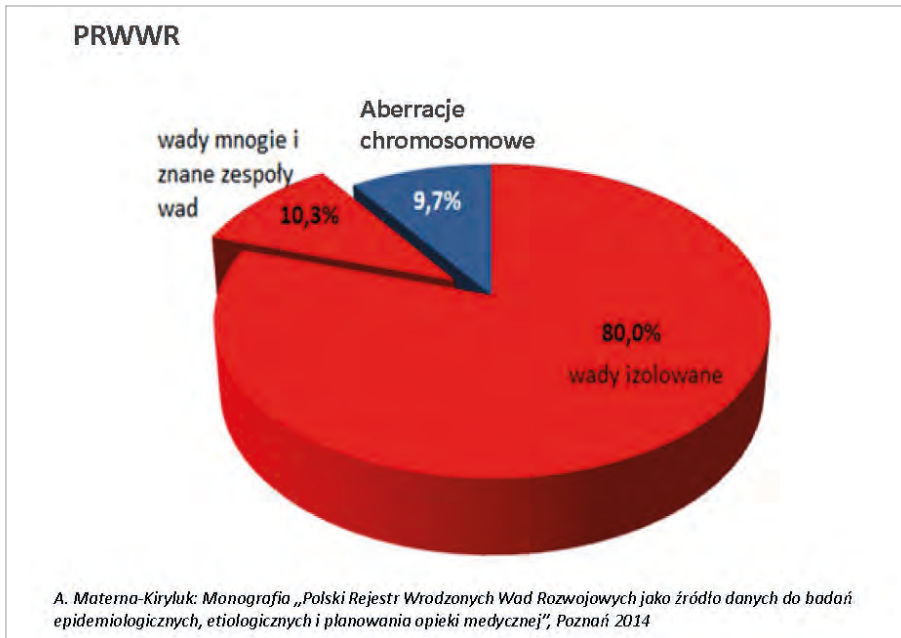
Maria Nowak

Oraz 4–5 pozostałych współpracowników

- Jedna, wspólna dla całego PRWWR, Baza Danych prowadzona przez Zespół Centralny
- Kodowanie (ICD 10/BPA) jest prowadzone przez zawsze tych samych trzech członków Zespołu Centralnego (dr pielęgniarstwa – Kierownik Bazy Danych, oraz dwóch genetyków klinicznych)

Zespoły wojewódzkie prowadzone przez prominentnych klinicystów

Rys. 12



Rys. 13

Jeśli chodzi o wady izolowane, to popatrzmy na wady kończyn. (rys. 14) Są to dramatycznie wyglądające wady kończyn, w większości wady ubytkowe i w większości izolowane, wszystkie spełniają kryteria



Rys. 14

PRWWR: Wady zmniejszające kończyn 30.05.2019

DRPHA	ICD 10	Wrodzone wady rozwojowe (WWR)	Liczba dzieci z WWR
294967	Q71.0	Wrodzony brak całkowity kończyny górnej (amelia)	55
294975	Q71.1	Wrodzony brak ramienia i przedramienia z zachowaną dłońią (fokomelia)	20
294979	Q71.2	Wrodzony brak przedramienia i dłoni	444
294983	Q71.3	Wrodzony brak dłoni i palców	1352
93321	Q71.4	Wrodzone podłużne zniekształcenie zmniejszające kości promieniowej	231
93320	Q71.5	Wrodzone podłużne zniekształcenie zmniejszające kości łokciowej	52
2440	Q71.6	Rozszczep ręki	104
	Q71.8	Inne wrodzone zniekształcenia zmniejszające kończyny górnej	320
	Q71.9	Wrodzone zniekształcenie zmniejszające kończyny górnej, nieokreślone	120
294969	Q72.0	Wrodzony brak całkowity kończyn(y) doln(ej)(ych) (amelia)	58
294977	Q72.1	Wrodzony brak uda i podudzia z zachowaną stopą (fokomelia)	7
294981	Q72.2	Wrodzony brak podudzia i stopy	60
294986	Q72.3	Wrodzony brak stopy i palców	637
1987	Q72.4	Wrodzone podłużne zniekształcenie zmniejszające kości udowej	127
93322	Q72.5	Wrodzone podłużne zniekształcenie zmniejszające kości piszczelowej	26
93323	Q72.6	Wrodzone podłużne zniekształcenie zmniejszające kości strzałkowej	69
2440	Q72.7	Rozszczep stopy	65
	Q72.8	Inne wrodzone zniekształcenia zmniejszające kończyn(y) doln(ej)(ych)	218
	Q72.9	Wrodzone zniekształcenie zmniejszające kończyny dolnej, nieokreślone	62



104



65



320



231



218

Rys. 15

choroby rzadkiej. Kiedy wybrałam z wad kończyn wady zmniejszające kończyn, to dane z bazy pokazały, że są to bardzo rzadkie przypadki. (rys. 15) Zarejestrowano 104 przypadki rozszczepu dłoni, 65 przypadków rozszczepu stóp, 320 przypadków brachydaktylii, 231 przypadków braku kości promieniowej i 218 przypadków brachydaktylii stóp.

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych brał udział w badaniach całego EUROCAT dotyczących epidemiologii wybranych zespołów rzadkich i ultrarazadkich, między innymi zespołu Frasera czy zespół Goldenhar (rys. 16 i 17). Takich przykładów jest więcej.

Rejestr był też partnerem w projekcie profesor Małgorzaty Krajewskiej-Walasek z Centrum Zdrowia Dziecka, który dotyczył częstości występowania w Polsce zespołu Smitha, Lemliego i Opitza. (rys. 18) Aktualnie w bazie danych rejestru jest około 40 tysięcy dzieci z wadami spełniającymi kryteria choroby rzadkiej i około 5 tysięcy dzieci z rzadkim i ultrarazadkim genetycznym zespołem wad. (rys. 19)

EUROCAT: Zespół Frasera

Fraser syndrome (cryptophthalmos-syndactyl syndrome, OMIM 219000)

Zespół wad: zarośnięte szpary powiekowe, małoocze, syndaktylia, wady układu moczowego i inne.

Dziedziczenie AR

Heterogeny genetycznie, mutacje w genach FRAS1, FREM2, GRIP1.

Lata 1990–2008

26 przypadków zespołu Frasera w populacji na 12 886 464 urodzeń

Częstość występowania przynajmniej 0,20 na 100 000 lub 1:495 633 urodzeń.

Większość przypadków (18/26; 69%) w Europie Zach. (1 na 230 695 urodzeń), częstość występowania w pozostałej części Europy: 1 na 1 091 175 urodzeń.

Pokrewieństwo rodziców: w 7/26 (27%).

10 (38%) urodziło się żywo, 2 (8%) martwo, w 14 (54%) ciążyę przerwano.

Wady:

Kryptoftalmia/m małoocze 20/24 (83%)

Syndaktylia 14/24 (58%)

Wady tchawicy 5/24 (21%)

Niezróżnicowane narz płc zewn 3/24 (13%)

Obustronna agenezja nerek 12/24 (50%)

Jednostronna agenezja nerek 4/24 (17%)

Wady odbytu i jelita grubego (42%)



RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

Fraser Syndrome: Epidemiological Study in a European Population

Ingeborg Barisic,^{1*} Ljubica Odak,² Maria Loane,³ Ester Garne,⁴ Diana Wellesley,⁵ Elisa Calzolari,⁶ Helen Dolik,⁷ Marie-Claude Addor,⁸ Larratze Arriola,⁹ Jorjoke Bergman,⁹ Sebastiano Bianca,⁷ Patricia A. Boyd,¹⁰ Elizabeth S. Draper,¹¹ Miriam Gatt,¹² Martin Haessler,¹³ Babak Khoshnood,¹⁴ Anna Latos-Bielenska,¹⁵ Bob McDonnell,¹⁶ Anna Pierini,¹⁷ Judith Rankin,¹⁸ Anke Rissmann,¹⁹ Annette Quissers-Luft,²⁰ Christine Yvelien-Dumoulin,²¹ David Stone,²² and Romano Tenconi²³

Barisic et al. Am J Med. Genet. 2012

Rys. 16

EUROCAT: Spektrum oczno-uszno-kręgosłupowe, Goldenhar s. (Oculo-auriculo-vertebral spectrum)



Złożone zaburzenie rozwojowe, w którym występują wady uszu, połowicza mikrosomia twarzy, torbiel skórzasta na rogówce i twardówce, wady kręgosłupa.

Na podstawie rejestrów EUROCAT (34 rejestry w 16 krajach) zidentyfikowano (w latach 1990–2009) 355 niemowląt z tym rozpoznaniem.

95,8% (340/355) żywo urodzone

0,8% (3/355) obumarcie płodu

3,4% (12/355) przerwanie ciąży

1,5% (5/340) zgon w okresie noworodkowym.

Najczęściej występującymi wadami były mikrotia (88,8%), połowicza mikrosomia twarzy (49,0%) i wyrostki przeduszne (44,4%). Inne wady to atrezja/stenoza zewnętrznego kanału słuchowego (25,1%), wady kręgosłupa i oczu (24,3%).

Wysoki odsetek dzieci (69,5%) miał towarzyszące wady innych narządów: 27,8% wady serca.

Częstość występowania 3,8 na 100 000 urodzeń.

Czynniki ryzyka: ciąża bliźniacza, IVF, matczyzna cukrzyca przedciążowa.

Barisic et al. European Journal of Human Genetics (2014) 22, 1026–1033.

European Journal of Human Genetics (2014) 22, 1026–1033
© 2014 John Wiley & Sons, Ltd. www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1002/ejhg.2253

ARTICLE

Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe

Ingeborg Barisic,^{1*} Ljubica Odak,² Maria Loane,³ Ester Garne,⁴ Diana Wellesley,⁵ Elisa Calzolari,⁶ Helen Dolik,⁷ Marie-Claude Addor,⁸ Larratze Arriola,⁹ Jorjoke Bergman,⁹ Sebastiano Bianca,⁷ Babak Khoshnood,¹⁴ Bob McDonnell,¹⁶ Anna Pierini,¹⁷ Judith Rankin,¹⁸ Anke Rissmann,¹⁹ Catherine Rowland,¹ Anette Quissers-Luft,²⁰ Claudine Scazzari,²¹ and David Tucker²²

Rys. 17

PRWWR partnerem w projekcie:

Identyfikacja zespołu Smitha, Lemiego i Opitza w polskiej populacji, w celu wczesnego wykrycia chorób, efektywnego leczenia i profilaktyki

Projekt Nr PBZ-KBN-122/P05/01-10: BADANIA NAD CZĘSTOŚCIĄ WYSTĘPOWANIA ZESPOŁU SMITHA, LEMIEGO I OPITZA [Próba wykorzystania struktury organizacyjnej Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych do stworzenia ogólnopolskiego systemu rejestrowania i analizowania danych rzadkich przypadków chorób dziedzicznych ujawniających się w wieku dziecięcym w Polsce]

Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

Projekt 3-letni (2006–2008)

Częstość występowania SLOS w Polsce:

1 : 60 941 do 1 : 105 395 żywych urodzeń.

Nosicielstwo mutacji: 1 : 123 – 1 : 165.

Jest to mniej niż wynika z badań przesiewowych.

Wyjaśnienie: obniżona płodność nosicieli SLOS carriers, wysoka śmiertelność prenatalna chorych płodów lub brak właściwego rozpoznania u dzieci z SLOS.

1. B. B. Smith et al.
The Smith-Lemli-Opitz Syndrome

Differences between predicted and established diagnoses of Smith-Lemli-Opitz syndrome in the Polish population: underdiagnosis or loss of affected fetuses?

Małgorzata Krajewska-Walasek - Elżbieta Ciara - Ewa Miłanowicz - Krystyna Chęcińska - Anna Jasińska-Bielecka - Małgorzata Krajewska-Walasek - The Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS) Collaborative Group



Szanowni Państwo,

Zakład Genetyki Medycznej Instytutu – „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, współdziałając z Polskim Rejestrem Wrodzonych Wad Rozwojowych, podejmuje działania zmierzające do **identyfikacji zespołu Smitha, Lemiego i Opitza w polskiej populacji w celu wczesnego wykrycia choroby, efektywnego leczenia i profilaktyki.**

Zadania będą realizowane w ramach Projektu Nr PBZ-KBN-122/P05/01-10 pt. **BADANIA NAD CZĘSTOŚCIĄ WYSTĘPOWANIA ZESPOŁU SMITHA, LEMIEGO I OPITZA.** [Próba wykorzystania struktury organizacyjnej Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych do stworzenia ogólnopolskiego systemu rejestrowania i analizowania danych rzadkich przypadków chorób dziedzicznych ujawniających się w wieku dziecięcym w Polsce.]

Zwracamy się z prośbą do Państwa o zapoznanie wszystkich lekarzy informacjami dotyczącymi rozpoznania zespołu Smitha, Lemiego i Opitza i zasadami współpracy.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek
Kierownik projektu

Prof. dr hab. n. med. Anna Łatos-Bielecka
Koordynator „Programu Monitorowania Poprawy Pierwotnej Profilaktyki Wrodzonych Wad Rozwojowych w Polsce”

Rys. 18

Była mowa o tym, że badania naukowe są bardzo ważne. Dobrze prowadzony rejestr chorób rzadkich jest bardzo ważnym partnerem w różnych projektach dotyczących badań naukowych. (rys. 20)

Podam przykład ze swojego podwórka. W mojej katedrze wykonywane są badania dotyczące molekularnego podłoża wad rozwojowych układu moczowego – współpraca z Uniwersytetem Columbia w Nowym Jorku, molekularnego podłoża genetycznych wad wrodzonych oczu czy też molekularnego podłoża wad rozwojowych kończyn – współpraca zarówno z Charité, jak również z Instytutem Maxa Plancka. (rys. 21) Rejestr był punktem wyjścia do 12 projektów badawczych – krajowych i unijnych. Te projekty nie były finansowane pieniędzmi z rejestru. Odwrotnie, te projekty jeszcze wspierały rejestr w czasach, kiedy był w gorszej sytuacji finansowej, i przyczyniły się do tego, że w ogóle ten rejestr się utrzymał.

Obecnie jest realizowany kolejny projekt, EUROLINKCAT, który bardzo dobrze wpisuje się w zadania, jakie mają rejestry chorób rzadkich. (rys. 22) W ramach tego projektu badamy, jak wygląda opieka medyczna nad dziećmi z wadami rozwojowymi w całej Unii Europejskiej, a także jak wygląda edukacja dzieci z wadami rozwojowymi w Unii Europejskiej, dzieci, które mają wadę związaną z chorobą rzadką.

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych ma również funkcję edukacyjną i funkcję ekspercką. (rys. 23) Ten rejestr dlatego jest już też

ORPHA	ICD10	Wrodzone wady rozwojowe (MWR)	Liczba dzieci z MWR
567	D82.1	Zespół Di George'a	155
1452	Q74.02	Dyzostozja obojczykowo-czaszkowa	28
207	Q75.1	Dyzostozja czaszkowo-twarzowa (choroba Crouzona)	31
861	Q75.4	Dyzostozja żuchwowo-twarzowa (zespół Treachera Collinsa)	44
250	Q75.81	Dysplazja czołowo-nosowa	4
932	Q77.0	Achondrogenezja (brak tkanki chrzęstnej)	4
2655	Q77.1	Karłowatość, postać śmiertelna (thanatophoric short stature)	49
98426	Q77.2	Zespół krótkiego żebra	10
98442	Q77.3	Chondrodysplazja punktowa	9
15	Q77.4	Achondroplazja (karłowatość achondroplastyczna)	197
140	Q77.8	Dysplazja kam pomeliczna	6
295000	Q79.80	Zespół pasm owodniowych	78
2911	Q79.82	Zespół Polanda	10
464	Q82.3	Nietrzymanie barwnika (incontinentia pigmenti)	16
87	Q87.01	Zespół Aperta	44
2052	Q87.02	Zespół zasklepionego oka (zespół Frasera)	2
374	Q87.04	Zespół oczno-uszno-kręgowy (zespół Goldenhara)	66
140987	Q87.07	Zespół ustno-twarzowo-palcowy	2
1150	Q87.0C	Twarz gwizdząca (whistling face)	4
994, 1486	Q87.0E	Zespół Pena-Shokeira	6
138	Q87.0F	Zespół CHARGE	11
798	Q87.0F	Zespół Schinzela-Giediona	2
199	Q87.12	Zespół Cornelia de Lange	54
648	Q87.14	Zespół Noonan	48
739	Q87.15	Zespół Pradera-Williego	82
97360	Q87.16	Zespół Robina-wa-Silvermana-Smitha	4
813	Q87.17	Zespół Russella-Silvera	44
808	Q87.18	Zespół Seckela	2
818	Q87.19	Zespół Smitha-Lemiego-Opitza	68
392	Q87.20	Zespół Holt-Orama	21
3169	Q87.24	Syriornelia	22
3820	Q87.25	Zespół TAR	14
887	Q87.26	Asocjacja VATER/VACTERL	24
116	Q87.30	Zespół Beckwitha-Wiedemanna	91

PRWWR

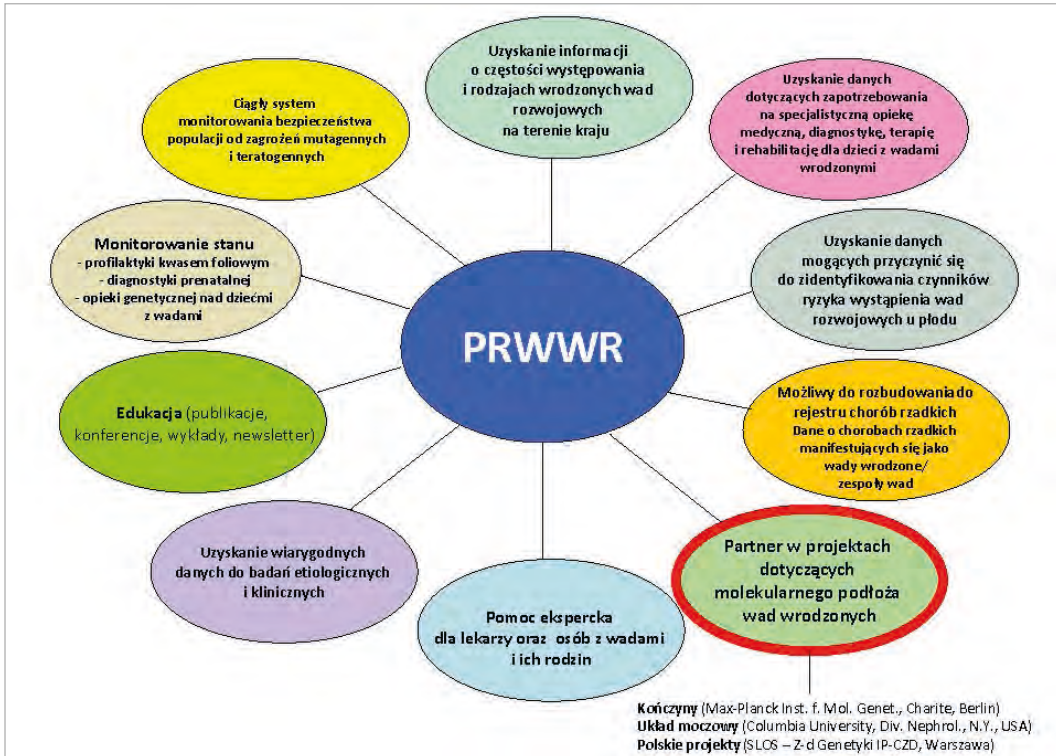
Ok. **40 000** dzieci z wadami spełniającymi kryteria choroby rzadkiej

Ok. **5000** dzieci z rzadkim i ultraradkim genetycznym zespołem wad

Rys. 19

rejestrze chorób rzadkich, bo obecnie EUROCAT jest rejestrze chorób rzadkich. (rys. 24)

Brałam udział w opracowaniu europejskich rekomendacji dotyczących pierwotnej profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych, które mówiły o udziale rejestrów w narodowych planach dla chorób rzadkich. (rys. 25) W 2015 roku EUROCAT został przeniesiony z Uniwersytetu w Ulsterze do Włoch, do Ispry, a Ispra jest trzecim co do wielkości ośrodkiem Unii Europejskiej po Brukseli i Luksemburgu. (rys. 26) Znajduje się on na platformie chorób rzadkich jako do tej pory jeden z dwóch rejestrów na tej platformie.



Rys. 20

Molekularne podłoże wad rozwojowych układu moczowego

Choroby genomowe wykryto u 22,5% pacjentów z mnogimi wadami z wadą układu moczowego oraz u 14,5% pacjentów z izolowanymi wadą układu moczowego

Am. J. Hum. Genet. 91, 2012

U 2,3% osób z wadami układu moczowego występują mutacje w genie *CSFYK*

N. Engl. J. Med 2013;369:621-9

Dr hab. n. med. Anna Materna-Kiryluk



Molekularne podłoże genetycznych wad wrodzonych oczu

Prof. dr hab. med. Maciej Krawczyński
 Katedra i Zakład Genetyki Rodzinnej UMF
 Dr. med. Anna Szewczyńska
 Dr. med. Anna Skarżyńska-Wojnar
 Dr. med. Katarzyna Wichler
 Lek. med. Zuzanna Niedziela




Molekularne podłoże wad rozwojowych kończyn

Dr hab. Aleksander Jamnheer
 Dr. med. Anna Conina-Gülker
 Mgr Jagosława Iszora

Współpraca z Prof. Stefanem Munciosem (Berlin)





PRWWR był punktem wyjścia do **12 projektów badawczych krajowych i UE**, uzyskanych w drodze konkursu.

W żadnym z tych projektów środki MZ nie były wykorzystywane na prowadzenie projektu. Przeciwnie – w wielu projektach zaprojektowano tak zadania, żeby projekty były wspierane finansowo PRWWR, co pozwoliło podtrzymać PRWWR i utrzymać go w EUROCAT mimo braku lub bardzo niskiego finansowania przez MZ w niektórych latach.

W przypadku wad układu moczowego oraz wad kończyn informowano rodziców dzieci z tymi wadami o projektach i oferowano nieodpłatnie diagnostykę genetyczną niedostępną w Polsce (aCGH wysokiej rozdzielczości i NGS) dzięki współpracy z wiodącymi ośrodkami na świecie: Columbia University w Nowym Jorku oraz Max Planck Institute for Molecular Genetics i Charité w Berlinie.

Rys. 21

EuroLinkCAT - Krajowe Stowarzyszenia

- Prof. Ingeborg Bjarke, Zagrzeb, Klinika za Dzieci, Bolesława Zagrzeb, Chorwacja
- Dr Jaana Dastvan, Niemecza, Centrum Imbela, Włochy, Dania
- Dr Ester Gorno, Cadix, Instituto Lullbald Pagon, Salamanca, Hiszpania
- Prof. Anna Latołędzka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska
- Dr Maria Loane, Prof. Moreno Sinclair, Uleter University, Valencia, Hiszpania
- Prof. Joan Morris, Queen Mary University of London, Wielka Brytania
- Dr Amanda Neville, Emilia Romagna, Università degli Studi di Ferrara, Włochy
- Dr Anna Pierini, Toscana, Consiglio Nazionale delle Ricerche - Institute of Clinical Physiology, Włochy
- Prof. Judith Rankin, Newcastle University, Wielka Brytania
- Dr Hannelie de Walle, Northern Netherlands, Universiteit Medisch Centrum Groningen, Holandia



Prof. J K Morris, Koordynator Naukowy
 Dr Ester Gorno, Koordynator Kliniczny
 Dr Maria Loane, Koordynator Danych



Projekt EuroLinkCAT otrzymał finansowanie z Unii Europejskiej "Horizon 2020", Program badań i innowacji, umowa nr 733301. Data rozpoczęcia: 1.01.2017 r. Ciągnięcie: 5 lat

Główne cele:

- Badanie stanu zdrowia i osiągnięć edukacyjnych dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi w ciągu pierwszych 10 lat ich życia
- Ułatwienie nawiązania wzajemnych relacji między rodzinami dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi, pracownikami służby zdrowia i opieki społecznej oraz naukowcami

Rys. 22

Działania edukacyjne

82 wykłady
na zebraniach naukowych, naukowo-szkoleniowych i organizacyjnych (na terenie całej Polski)

27 działań edukacyjnych na rzecz społeczeństwa (wywiady, artykuły, audycje radiowe i telewizyjne)

PRWWR

- Funkcja edukacyjna

- Funkcja ekspercka

Pomoc dla lekarzy i pacjentów w zakresie informacji dotyczącej etiologii wad wrodzonych, ew. działania czynników teratogennych w indywidualnym przypadku i in.

Do Zespołu Centralnego PRWWR kierowane są pytania zarówno **lekarzy**, jak i **rodziców dzieci z wadami**.

Odpowiadamy na indywidualne pytania dotyczące etiologii wady, możliwych skutków przyjmowania w ciąży określonych leków, ośrodków specjalizujących się w określonej opiece medycznej nad dziećmi z wadami i in.

Rys. 23

**Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych
(PRWWR) jako rejestr JRC-EUROCAT
jest istotną częścią Europejskiego Rejestru
Chorób Rzadkich**

20–25% chorób rzadkich jest związanych z obecnością wad
wrodzonych

**JRC-EUROCAT Central Database
– Part of the European Platform
on Rare Diseases Registration**

Rys. 24

**Public Health
Genomics**

Public Health Genomics 2014;17:115–123
DOI: 10.1159/000360602

Received: February 1, 2014
Accepted after revision: February 13, 2014
Published online: April 3, 2014

**European Recommendations for Primary Prevention
of Congenital Anomalies: A Joined Effort of EUROCAT
and EUROPLAN Projects to Facilitate Inclusion of
This Topic in the National Rare Disease Plans**

Domenica Taruscio^a Larraitz Arriola^c Francesca Baldi^b Ingeborg Barisic^d
Eva Bermejo-Sánchez^e Fabrizio Bianchi^f Elisa Calzolari^g Pietro Carbone^a
Rhonda Curran^h Ester Garneⁱ Miriam Gatt^j Anna Latos-Bieleńska^k
Babak Khoshnood^l Lorentz Irgens^m Alberto Mantovani^b Maria Luisa Martínez-Fríasⁿ
Amanda Neville^o Anke Rißmann^o Stefania Ruggeri^p Diana Wellesley^q Helen Dolk^h

© **Free Author
Copy – for per-
sonal use only**

ANY DISTRIBUTION OF THIS
ARTICLE WITHOUT WRITTEN
CONSENT FROM S. KARGER
AG, BASEL IS A VIOLATION
OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distrib-
ute the PDF will be granted
against payment of a per-
mission fee, which is based

Rys. 25

Polska jest podzielona na dwa rejestry, na Wielkopolskę i na pozostałą część Polski. (rys. 27) Jest tak dlatego, że w różnych badaniach epidemiologicznych brane są pod uwagę dane tylko z Wielkopolski – to jest dokładnie 10% polskiej populacji, 10% urodzeń, gdyż przewaga danych z Polski byłaby tak duża w EUROCAT, że zniekształcałyby to wyniki. Tylko kilka krajów, to są te zaznaczone na żółto (rys. 28), mają rejestry,





1 stycznia 2015 r.

EUROCAT został przeniesiony z Uniwersytetu w Ulsterze do Włoch
 Aktualna lokalizacja:
Ispra – miasteczko nad Lago Maggiore w Lombardii we Włoszech, 60 km od Mediolanu
 Ispra jest trzecim co do wielkości ośrodkiem UE (po Brukseli i Luksemburgu), na 167 hektarach jest 138 budynków z personelem ok. 1850 osób.

JRC-EUROCAT



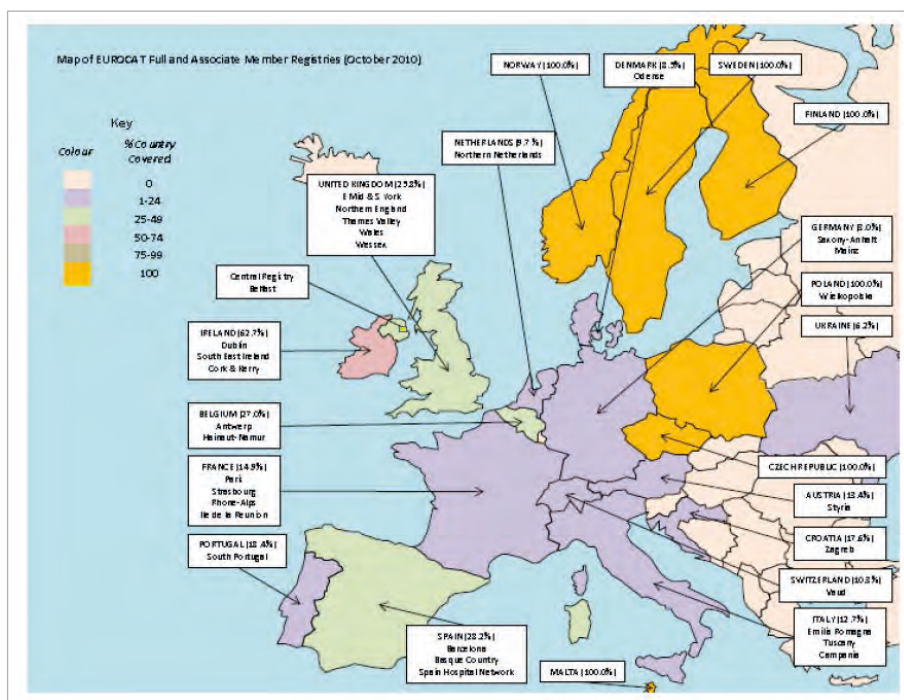
Rys. 26

EU/EFTA Member States, other		Code and Registry Name		Count
12	Norway	59	Norway	20
15	Poland	67	Wielkopolska	21
14	Portugal	28	S Portugal	22
15	Spain	30	Basque Country	23
15	Spain	86	Valencia Region	24
16	Switzerland	20	Vaud	25
17	Ukraine	62	Ukraine	26
18	United Kingdom			
18	United Kingdom			
18	United Kingdom			
18	United Kingdom			
18	United Kingdom			
18	United Kingdom			

Table 2. EUROCAT Associate member registries by Member State.

EU Member States	Code and Registry Name		Count	
19	Czech Republic	83	Czech Republic	1
20	Finland	38	Finland	2
5	France	80	Rhone-Alps	3
13	Poland	76	Rest of Poland	4
15	Spain	55	S Hospital Network	5
21	Sweden	71	Sweden	6

Rys. 27



Rys. 28

które pokrywają cały kraj, a Polska jest z tych krajów najbardziej ludna, stąd nasz rejestr jest największym rejestrem.

Bardzo ważna jest współpraca z NFZ, która rozpoczęła się niedawno. Otrzymujemy dane dotyczące opieki medycznej nad dziećmi z wadami wrodzonymi i te dane kodujemy, uzupełnimy informacje, uzupełniamy rejestr o te dane, nadajemy kody, poprawiamy kody ICD-10 według wytycznych EUROCAT i nadajemy kody ORPHA. Jeśli tak poprawione, właściwe kodowanie prześlemy z powrotem do NFZ, to następnie NFZ będzie mógł śledzić dalej, co dzieje się u tych dzieci. Jeśli taka logistyka się sprawdzi, to będzie można ją zastosować do innych grup chorych na choroby rzadkie. To byłoby tworzenie rejestrów, które są prowadzone przez zespoły ekspertów, którzy zajmują się daną grupą chorób rzadkich. Następnie te rejestry byłyby uzupełnione danymi z NFZ, które muszą być jednak „czyszczone” i weryfikowane, ale które są niezbędne dla uszczelnienia rejestru. Później, po właściwym zakodowaniu chorób rzadkich, kody można by przekazać do NFZ.

Są jednak też bariery we wprowadzeniu rejestru chorób rzadkich. Są nimi brak właściwego kodowania chorób rzadkich, nieprecyzyjne i niekompletne kodowanie procedur medycznych oraz ograniczony dostęp

do diagnostyki genetycznej (na badania genetyczne są niskie kontrakty, a dwie najważniejsze metody, mikromacierze i sekwencjonowanie następnej generacji – czyli aCGH i NGS – w ogóle nie są refundowane). Jest również niewystarczający dostęp do lekarzy specjalistów genetyki klinicznej, ponieważ są małe kontrakty na poradnię genetyczną i rażąco niska wycena wizyty w poradni genetycznej, jest też mała liczba specjalistów. Lekarze są też przeciążeni czynnościami administracyjnymi – trzeba się liczyć z ich reakcją, że mają jeszcze jedną informację do wprowadzenia do systemu, ich niezadowolaniem z tego. Bariery jest również po prostu brak wiedzy lekarzy o chorobach rzadkich oraz niedoceniaenie znaczenia rejestrów medycznych.

Ale zarazem jest na czym budować, dlatego że są już akty prawne, które porządkują sprawę rejestrów medycznych. (rys. 29) Jest Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, o którym mówiłam. Są liczne rejestry, które obejmują wybrane jednostki chorobowe lub grupy chorób rzadkich, prowadzone przez ekspertów. Jest też jeden płatnik, którego dane po „oczyszczeniu” i weryfikacji mogą być bardzo dobrym źródłem informacji.

Wnioski – 2

Jest na czym budować:

- **Akty prawne** porządkujące sprawę rejestrów medycznych
- **Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych** obejmujący zasięgiem cały kraj, działający zgodnie ze standardami UE, poprzez członkostwo w JRC-EUROCAT będący już obecnie częścią European Platform on Rare Diseases Registration
- **Rejestry** obejmujące wybrane jednostki chorobowe i/lub grupy chorób rzadkich, prowadzone przez **ekspertów**, zaangażowanych w działania na rzecz pacjentów z chorobami rzadkimi
- **Jeden płatnik (NFZ)**, którego dane, po „oczyszczeniu” i weryfikacji mogą być bardzo dobrym źródłem informacji o chorobach rzadkich

Rys. 29

Co należy zrobić? (rys. 30) Przede wszystkim trzeba jak najszybciej wdrożyć Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Slajd pokazuje, że Wielka Brytania chce być czy uważa się za lidera w chorobach rzadkich, a ja

Wnioski – 3

Co należy zrobić:

Jak najszybciej wdrożyć Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich



Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich na etapie ostatecznych konsultacji

www.ozon.gov.pl
W Polsce są choroby rzadkie dzięki Między 15. września 2014 r. została podpisana umowa o współpracy między Ministerstwem Zdrowia a Rzecznikiem Praw Pacjenta. W ramach tej umowy Ministerstwo Zdrowia zobowiązało się do stworzenia rejestru chorób rzadkich i do udzielenia pomocy finansowej na jego realizację.



Rejestry Chorób Rzadkich – na platformie CSIOZ

Rys. 30

NewStatesman
Making the UK a rare disease leader
Science, technologies and infrastructure

Sponsored by
Shire

W dziedzinie rejestrów chorób rzadkich to **POLSKA** ma wszelkie dane, by stać się **LIDEREM**

Rys. 31

uwzględniłam, że w dziedzinie rejestrów chorób rzadkich to właśnie Polska ma wszelkie dane, by stać się liderem. (rys. 31)

Dziękuję za uwagę.

Senator Waldemar Kraska

Dziękuję, Pani Profesor.

Cieszę się, że zakończyła Pani tym optymistycznym akcentem, że możemy być liderem w dziedzinie rejestrów chorób rzadkich.

Teraz zapraszam profesora Roberta Śmigła. Proszę bardzo.

Od genów do społeczeństwa. Postęp w diagnostyce i leczeniu chorób rzadkich – otwarte wyzwania

Panie Marszałku! Panie Przewodniczący! Senatorowie! Drodzy Profesorowie! Szanowni Państwo!

Dziękuję za zaproszenie. Może się przedstawię – jestem lekarzem pediatrą, neonatologiem, genetykiem klinicznym i pediatrą metabolicznym.

Postaram się nie przekazywać zbyt dużo danych w tym wykładzie.

Chciałbym powiedzieć o genetyce w służbie człowieka. (rys. 1) Oczywiście są różne dziedziny genetyki w nauce, natomiast ta, która jest najbliższa naszej dyskusji, to genetyka w służbie pacjentów z chorobami

rzadkimi. Podkreślam, że to nie jest coś nam obcego, dalekiego, co jest tylko i wyłącznie naukowe albo co jest manipulacją w genach. To jest genetyka, która służy bezpośrednio pacjentowi.

Z pewnością dla wielu z państwa truizmem jest mówienie ciągle o tym samym. Jeśli jednak zwrócimy uwagę na to, że Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich tak

Genetyka w służbie człowieka

- Genetyka człowieka
- Genetyka medyczna
- Genetyka kliniczna

**Genetyka w służbie
pacjentów z chorobami rzadkimi**

Peter S. Harper, A short history of Medical Genetics, Oxford University Press, 2008

Rys. 1

* Prof. dr hab. n. med. Robert Śmigiel – kierownik Katedry Pediatrii i Zakładu Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

długo i z trudnościami powstaje, to jednak chyba należy to powtarzać. Zresztą stare łacińskie przysłowie mówi: *repetitio est mater studiorum* (od red. 'powtarzanie jest matką wiedzy').


Tak więc: choroby rzadkie są coraz częstszą przyczyną hospitalizacji. (rys. 2) Jak chodzę na konsultacje na oddziały patologii noworodka, to słyszę: witamy na

oddziale wad rozwojowych. Coraz więcej nowo narodzonych dzieci jest hospitalizowanych właśnie z chorobami rzadkimi, z wadami rozwojowymi. Jest to też coraz częstsza przyczyna śmiertelności noworodków i niemowląt. Wiemy, że ci pacjenci wymagają nie tylko opieki medycznej, ale także wsparcia społecznego, ekonomicznego, że wymagają tego przez całe życie. Wiemy, że te choroby dotyczą całych rodzin, to nie jest tylko problem jednego pacjenta. Problem nie rozwiąże się po wyjściu z gabinetu czy po wypisaniu ze szpitala.

Większość chorób rzadkich dotyczy dzieci. (rys. 3) W 70% ujawniają się one do drugiego roku życia. Oczywiście mają bardzo różnorodną symptomatologię, ale dużej części towarzyszy niepełnosprawność intelektualna, co znacząco wpływa na funkcjonowanie nie tylko samego pacjenta, ale i całej jego

Cechy chorób rzadkich


- Są jednym z najczęstszych przyczyn hospitalizacji oraz główną przyczyną śmiertelności noworodków i niemowląt
- Pacjenci z chorobami rzadkimi wymagają wielokierunkowej i wieloletniej opieki medycznej
- Problem medyczny, społeczny oraz ekonomiczny, zaburza / utrudnia funkcjonowanie całej rodziny
- Dotyczą wszystkich dziedzin medycyny



Rys. 2

Cechy chorób rzadkich

- Zdecydowana większość z nich dotyczy dzieci, w 70% ujawniają się przed 2. r.ż.
- W ponad 50% przypadków towarzyszy im opóźnienie w rozwoju psychoruchowym i intelektualnym – wpływ na jakość życia pacjenta i jego rodziny
- Choroby te mają heterogenną symptomatologię, postępujący przebieg, różne rokowanie, niejednokrotnie niepomyślne
- W 65% przypadków choroba ma ciężki przebieg, często prowadzi do przedwczesnego zgonu
- Większość z nich to zespoły genetyczne o różnej etiologii



Rys. 3

LECZENIE CHORÓB GENETYCZNYCH

- Brak leczenia przyczynowego
- Leczenie objawowe, specjalistyczne
- Rehabilitacja, wczesna interwencja
- Dieta, suplementacja witaminowa
- Farmaceutyki wspomagające rozwój intelektualny i somatyczny
- Leczenie we wrodzonych wadach metabolizmu – duży postęp, leczenie substytucyjne i dietetyczne
- Terapia genowa
- Przeszczepy układu krwiotwórczego, komórek macierzystych
- Wsparcie psychologiczne, społeczne i ekonomiczne



Rys. 4

jest leczenie objawowe, rehabilitacyjne, jest wczesna interwencja, dieta, suplementacja dietetyczna lub farmaceutyczna. (rys. 4) Jest bardzo duży postęp w leczeniu wrodzonych wadach metabolizmu. Są próby terapii genowej, co jakiś czas słyszymy o kolejnej chorobie, w której leczeniu wprowadza się lek z grupy terapii genowej, są przeszczepy układu krwiotwórczego, są przeszczepy komórek macierzystych, może jeszcze na bazie eksperymentu nauki, ale to bardzo mocno się rozwija. Nie możemy też zapomnieć o czymś, czego w Polsce w ogóle nie ma, czyli

rodziny. Duża część tych chorób niestety ma ciężki przebieg, bardzo często fatalny.

Co jest ważne w chorobach rzadkich – mówimy o leczeniu – że oczywiście bardzo nam zależy na tym, żeby w wypadku istniejącego leczenia, które może odwrócić historię naturalną choroby, je włączać. Natomiast gros tych chorób nie ma odpowiedniego przyczynowego leczenia,

o wsparciu psychologicznym dla pacjentów i całych ich rodzin.

Przykład leczenia terapii genowej. (rys. 5) Nusinersen, znany nam w leczeniu SMA, diametralnie odwróci czy odwraca, bo jeszcze nie w Polsce, ale odwraca historię naturalną pacjentów, którzy w dużej części umierają we wczesnych latach życia.

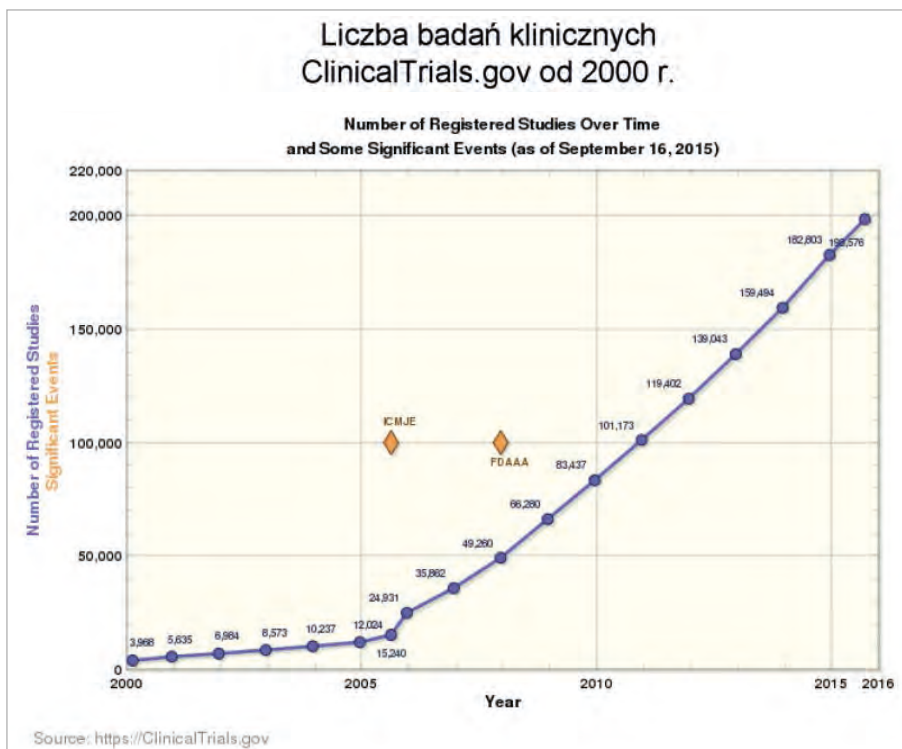
Liczba badań klinicznych, które opracowują leki z grupy terapii

Nusinersen w leczeniu SMA (gen SMN1, gen siostrzany SMN2)

- oligonukleotyd antysensowny (ASO)
- zmodyfikowana krótka sekwencja RNA,
- modyfikuje alternatywny splicing transkryptu (RNA) SMN2, tak by nie dochodziło do usuwania eksonu 7, co umożliwia syntezę prawidłowo funkcjonującego białka SMN



Rys. 5



Rys. 6

genowej, bardzo wzrasta na świecie. (rys. 6) Nie wszystkie jednak kończą się sukcesem.

Czasami na wykładach klinicznych, jak mówię o aspektach genetycznych chorób rzadkich, podchodzi do mnie później bardzo zasłużony lekarz, z doświadczeniem, i po trudnym, długim wykładzie prosi, by mu wytłumaczyć, po co właściwie jest ta genetyka. Mam wrażenie, że jednak nie wszyscy wierzymy, że genetyka służy pacjentowi, jest normalnym badaniem, które ma ułatwić proces diagnostyczny i później włączenie odpowiedniej terapii. Właściwe rozpoznanie, jak zresztą pan przewodniczący na początku powiedział, jest kluczem do tego, żeby włączyć właściwe postępowanie. (rys. 7) To wydaje się truizmem, ale to jest zasadniczy punkt, od którego wychodzimy.

Ważne jest również ustalenie rokowania. Na końcu przedstawię wyniki swojej pracy diagnozowania dzieci, które w bardzo ciężkim stanie nagle trafiają na oddziały intensywnej terapii dziecięcej. To jest kwestia ustalenia rokowania.

Kolejną istotną kwestią jest unikanie terapii, która mogłaby być uznana za uporczywą, za daremną. Oczywiście również podstawowe jest rozpoznawanie towarzyszących problemów medycznych, włączenie

Diagnostyka zaburzeń rozwojowych, chorób rzadkich

właściwe rozpoznanie (fenotypowe i genotypowe)

- Skuteczne postępowanie terapeutyczne, rehabilitacyjne
- Wczesna interwencja
- Ustalenie rokowania
- **Unikanie uporeczywej terapii**
- Rozpoznanie towarzyszących problemów medycznych
- Profilaktyka – unikanie znanych powikłań
- Ustalenie porady rodzinnej
- Ustalenie wskazań do badań innych członków rodziny i badań prenatalnych (sposobu prowadzenia ciąży)



Rys. 7

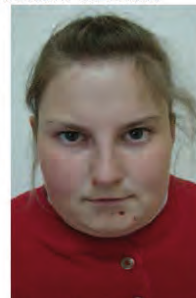
profilaktyki, zmniejszanie poziomu, stopnia niepełnosprawności osób i w związku z tym zmniejszanie kosztów opieki nad pacjentem przez całe życie. W przypadku właściwego rozpoznania zawsze musimy podkreślić możliwość udzielenia porady rodzinnej i wykonania badania u innych członków rodziny oraz także diagnostyki prenatalnej, czyli sposobu prowadzenia ciąży.

Zespół Pradera-Williego, który z pewnością państwu jest znany, jest doskonałym przykładem, że wczesna diagnoza choroby rzadkiej wpływa na znaczącą zmianę jakości życia pacjentów. (rys. 8) Możemy odwrócić historię naturalną tych dzieci. Najważniejszą kwestią jest, żeby rozpoznać chorobę w okresie noworodkowo-niemowlęcym. Na zdjęciach

Dziecko wiotkie Zespół Pradera-Williego Efekt wczesnej diagnozy



Rozpoznanie w okresie niemowlęcym
Możliwa terapia hormonem wzrostu



Rozpoznanie po okresie dojrzewania 10
Niemożliwa terapia hormonem wzrostu

Rys. 8

widać Mateusza z rozpoznaniem zespołu Pradera-Williego, który chodzi do szkoły, jest szczupły, ma wiele problemów, które się nie skończą w wyniku postawienia rozpoznania. Natomiast widać też Alicję, która umiera w szpitalu psychiatrycznym, z racji napadów agresji bazujących na niepo-

haczonym uczuciu głodu, niezaspokojenia sytości, u której rozpoznanie było postawione w 16. roku życia, kiedy już nic nie da się zrobić.

Efekt wczesnej diagnozy jest przede wszystkim medyczny, głównie widzimy to we wrodzonych wadach metabolicznych, ale także psychologiczny, społeczny i oczywiście ekonomiczny – to też powinniśmy podkreślać. (rys. 9)

Niediagnozowane dzieci z chorobami rzadkimi spędzają wiele czasu w szpitalach, poddawane są licznym testom, niejednokrotnie bolesnym, inwazyjnym i z ryzykiem powikłań. Stosowane są kosztowne procedury – można dokładnie wyliczyć, ile kosztuje hospitalizacja i badania diagnostyczne, nie badania, które mają na celu leczenie, tylko wykrycie, co tak naprawdę temu dziecku jest. Pacjenci i ich rodziny przeżywają kryzys, nie wiedzą, co ich czeka w przyszłości, tracą zaufanie do służby zdrowia, tracą zaufanie generalnie do instytucji. Oczywiście pojawiają się też związane z tą sytuacją aspekty prawne, procesy sądowe.

Mówimy, że pacjenci przeżywają tak zwaną odyseję diagnostyczną. Zanim zostanie postawione rozpoznanie upływa bardzo dużo czasu. Odwiedzają bardzo wiele ośrodków w całej Polsce, czasem nawet i za granicą, zanim zostanie postawione właściwe rozpoznanie.

Natomiast korzyści właściwego rozpoznania dotyczą też sfery ekonomicznej – dla systemu ochrony zdrowia i budżetu państwa, czyli prowadzą do ograniczenia wydatków na opiekę medyczną, na niepotrzebne hospitalizacje, niepotrzebne badania diagnostyczne czy nietrafioną terapię lub rehabilitację. Wpływają także na ograniczenie absencji chorobowej i stopnia niepełnosprawności.

Jak już wcześniej powiedziałem, możemy to policzyć. Na slajdzie (rys. 10) jest przykład kosztów leczenia dziecka czterokrotnie hospitalizowanego w klinikach wysokospecjalistycznych. Koszty tej hospitalizacji, wykonywania licznych badań mających na celu postawienie

Efekt wczesnej diagnozy

- Medyczny (możliwość leczenia zapobiegającego objawom, odwrócenie historii naturalnej choroby, zapobieganie niepełnosprawności – min **wrodzone wady metabolizmu**)
- Psychologiczny (obciążenie rodzinne)
- Społeczny (unikanie wykluczenia)
- Ekonomiczny (zapobieganie niepełnosprawności fizycznej i intelektualnej, zmniejszanie kosztów opieki)

Rys. 9

Niezdiagnozowane dzieci z chorobą rzadką – koszty

Hospitalizacja	Wykonane badania	Koszt PLN	Koszt hospitalizacji
31.12.2014 – 26.01.2015	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Izoforniy transferyny</u> • Profil aminokwasów w surowicy • profil kwasów organicznych w moczu GCM: S • profil acylokarbamin • aktywność <u>liptynydazy</u> • Badanie zaburzeń <u>glikozylacji</u> CGD i VI. CFA • Badanie puryn i pirymidyn • Badanie <u>neurotransmiterów</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • 110zł • 260zł • 250zł • 170zł • 70zł • 300zł • 180zł • 260 	12925, w tym szereg badań obrazowych, laboratoryjnych w laboratorium UCK, w tym badania w kierunku infekcji wrodzonych, aminokwasy, lipidy, puryny, pirymidyny, konsultacje: neurolog, kardiolog, okulista
29.01.2015 – 6.02.2015	Stawienie i leczenie w obecności wzrostu ilości napadów, kolejne EEG, Video EEG, badania laboratoryjne		4219
23.02.2015	jw.		624
13.04.2015	jw.		884

**Na podstawie badań molekularnych
(NGS panel padaczki, koszt 1800 PLN)
Zdiagnozowano obecność patogennej mutacji
c.1651C>;p.Arg551Cys w genie STXBP,
Odpowiadającej
za encefalopatię padaczkową
o wczesnym początku i ciężkim przebiegu**

Rys. 10

rozpoznanie, nie leczenie, są olbrzymie. Natomiast wykonanie badania genetycznego, po dobrej analizie klinicznej, badania, które kosztuje 1800 złotych, dla przykładu metodą NGS, potrafi postawić rozpoznanie: padaczka, encefalopatia padaczkowa o wczesnym początku i ciężkim przebiegu. W niektórych encefalopatiach padaczkowych istnieje konkretne leczenie.

Jak osiągnąć ten cel, jakim jest poprawa opieki nad dzieckiem z chorobą rzadką? Powinna być współpraca między nami, specjalistami, a także współpraca między lekarzami a naukowcami, bo nauka cały czas daje nam coraz to nowe narzędzia, które możemy wykorzystywać w diagnostyce. Często nam, genetykom, zarzuca się, że przy okazji uprawiamy naukę, a przecież korzystamy z efektów nauki do tego, żeby służyć pacjentowi. Istotna jest też współpraca między lekarzami a rodzicami, niezmiernie ważna jest rola stowarzyszeń pacjentów i ich rodzin. My jako genetycy organizujemy spotkania rodzin dzieci z chorobami rzadkimi. W zeszłym roku dla przykładu odbyło się takie spotkanie rodzin, w których jest dziecko z zespołem Mowata-Wilsona. (rys. 11)

Etapy diagnostyki genetycznej w chorobach rzadkich są takie same, jak w każdej innej dyscyplinie medycyny: wywiad rodzinny, badanie przedmiotowe, wywiad chorobowy, konsultacje dodatkowe i dopiero ustalenie odpowiedniego badania. (rys. 12)

**Pierwsze spotkanie rodzin z zespołem Mowata i Wilsona,
Wiewiórczyn, 02.06.2018 r.**

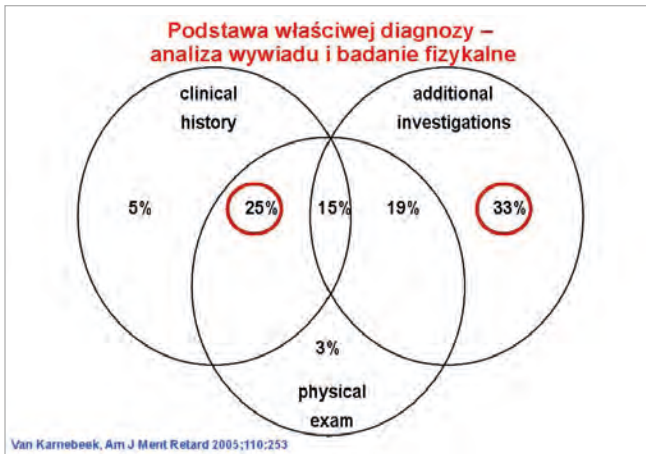


Rys. 11

**Etapy diagnostyki genetycznej
chorób rzadkich**

Rozpoznanie kliniczne
Wywiad rodzinny (obejmujący trzy pokolenia)
Wywiad chorobowy (prenatalny, okołourodzeniowy, postnatalny)
Badanie przedmiotowe (dysmorfologiczne)
Konsultacje i inne badania dodatkowe (m.in. neurologiczne, kardiologiczne, okulistyczne, metaboliczne, immunologiczne, endokrynologiczne, gastrologiczne, psychologiczne, radiologiczne – np.: obrazowanie mózgowia, kośćca, audiologiczne – badanie słuchu)
Genetyczna diagnostyka laboratoryjna

Rys. 12



Rys. 13



Rys. 14

Praca młodego doktoranta z Holandii, który przeanalizował retrospektywnie wiele historii chorobowych dzieci z chorobami rzadkimi, pokazała, że dobre zebranie wywiadu i zbadanie pacjenta stanowi bardzo wysoki *impact* postawienia właściwego rozpoznania. (rys. 13) Oczywiście podejrzenia rozpoznania, bo później trzeba je udowodnić. Tak więc praca genetyka klinicznego, który ustala rodzaj diagnostyki, później interpretuje wyniki badań, jest niezmiernie istotna.

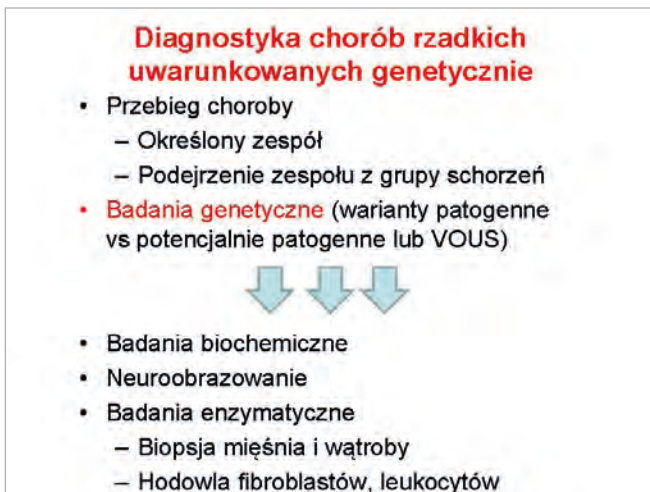
Cała diagnostyka chorób rzadkich uwarunkowanych genetycznie jest bardzo długa. (rys. 14) Jeżeli mielibyśmy to określić w punktach, to byłyby tu: liczne badania dodatkowe, biochemiczne, neuroobrazowe, konsultacje dodatkowe, specjalistyczne, badania enzymatyczne i do-

piero badania genetyczne, które mają potwierdzić naszą diagnozę.

Wiemy, że możemy odwrócić ten ciąg. (rys. 15) Najważniejsze to dobre zdefiniowanie kliniczne pacjenta i wykonanie badań genetycznych na samym początku, a później oczywiście i tak wracamy do badań biochemicznych, neuroobrazowych – jest to możliwe nie we wszystkich przypadkach, żeby pewne rzeczy uściślić.

Powstają rekomendacje w diagnostyce genetycznej chorób dziedzicznych. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka wraz z konsultantem krajowym do spraw genetyki klinicznej oraz zespół ekspertów, których przewodniczącą jest profesor Anna Latos-Bieleńska, już opracowało takie rekomendacje. Są one jeszcze w wersji roboczej. Mają pokazać narzędzia badań genetycznych, których skuteczność jest potwierdzona przez naukę (*Evidence Based Medicine*), które służą

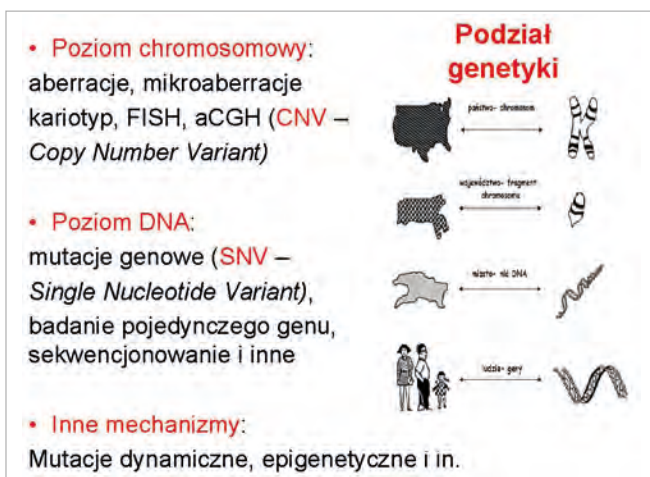
praktyce klinicznej. Badania, które są proste, znane od dawna, takie jak ocena kariotypu, badanie PCR czy sekwencjonowanie metodą Sangera, i badania bardzo zaawansowane technologicznie, których nie ma w koszyku świadczeń zdrowotnych, tak jak już profesor Anna Latos-Bieleńska wspomniała, technologia mikromacierzy (aCGH) czy sekwencjonowanie następnej generacji (NGS).



Rys. 15

Rekomendacje wyglądają w ten sposób, że jest również podana częstość występowania danej choroby i to, jakie znaczenie ma ustalenie rozpoznania. Pisząc wnioski do centrali NFZ, żeby wykonać badanie diagnostyczne, którego nie ma w koszyku świadczeń zdrowotnych, często spotykam się z pytaniem, czy to w ogóle pomoże pacjentowi, czy da jakikolwiek efekt. Tak więc w tabelach są zawarte również informacje, jakie to ma znaczenie, jeżeli chodzi o ustalenie właściwego rozpoznania danej jednostki chorobowej, w polineuropatiach dziedzicznych. Jest też odniesienie do piśmiennictwa, że dane badania powinny być wykonane w procesie diagnostycznym.

Sam podział genetyki oczywiście jest bardzo skomplikowany, natomiast by go uprościć, możemy mówić o tak zwanym poziomie chromosomowym. (rys. 16) To są aberracje, mikroaberracje chromosomowe. Jeżeli przyrównamy kraj do chromosomu, to dalej idąc na poziomie DNA, to to DNA możemy porównywać do ludzi, którzy chodzą po kuli ziemskiej. To jest taka olbrzymia przestrzeń, tak różne są technologie badawcze. Oczywiście są inne mechanizmy uszkadzające geny i w związku z tym zmieniające ekspresję



Rys. 16

Techniki diagnostyczne chromosomowe

Technika	Efektywność
• karyotyp	trisomie, monosomie, duże aberracje
• FISH	niektóre małe i duże aberracje
• MLPA	niektóre małe i duże aberracje
• aCGH (mikromacierz)	100–1000x mniejsze aberracje (mikroaberracje)

Diagram: "badania celowane" (w czerwonym okręgu) z strzałką wskazującą na FISH i MLPA.

Rys. 17

Aberracje chromosomowe

Rodzaj badania	% identyfikowanych aberracji	Rozdzielczość
Klasyczne badanie cytogenetyczne	2-5%	4-10 Mpz
HRT oraz HR-CGH	5-10%	> 3 Mpz
FISH	5-6%	>0,04-0,25 Mpz
MLPA	3-6%	śr. 40 Kpz
Array CGH	20-30 %	3-100 Kpz

Rys. 18

Techniki diagnostyczne w zespołach jednogennych

Technika	Efektywność
• PCR	jeden wybrany gen
• Sekwencjonowanie pojedynczego genu	jeden wybrany gen
• Sekwencjonowanie NGS (panel, WES)	eksyony (sekwencje wybranych lub <u>wszystkich</u> genów)

Diagram: "badanie celowane" (w czerwonym okręgu) z strzałką wskazującą na PCR i Sekwencjonowanie pojedynczego genu.

Rys. 19

białek kodowanych przez te geny.

Jeśli chodzi o poziom chromosomowy, najczęściej jest wykonywany karyotyp, natomiast badań jest bardzo dużo. (rys. 17) Ostatnie prezentowane badanie, badanie do mikromacierzy, ma pięcio-, sześciokrotną wyższą skuteczność w identyfikacji aberracji chromosomowej niż właśnie stosowanie karyotypu. (rys. 18) Ta ocena karyotypu ma bardzo duże znaczenie, ale jako badanie dostępne i tanie jest wykonywana zdecydowanie za często, najprawdopodobniej z braku możliwości zlecenia innych badań.

W przypadku chorób monogenowych jest reakcja PCR, która może ustalić konkretną mutację w danym, konkretnym genie – zaznaczę, że jest około 23 tysięcy genów. (rys. 19 i 20) Natomiast nowa generacja sekwencjonowania, zwana w skrócie NGS, potrafi sekwencjonować eksony, czyli części kodujące genu, jednego, dwóch, pięciu, tysiąca lub nawet wszystkich, czyli 23 tysięcy. To właśnie jest przykład tego, jak nauka dostarczyła narzędzie diagnostyczne, które bardzo szybko jako jedna uniwersalna metoda dla wielu różnych chorób, dla pacjentów

Sekwencjonowanie

- Pierwsza generacja = sekwencjonowanie metodą Sangera
 - 2 odczyty (*forward & reverse*)
- Druga generacja = sekwencjonowanie następnej generacji – *Next Generation Sequencing (NGS)*
 - miliony odczytów
- Trzecia generacja = sekwencjonowanie pojedynczej cząsteczki

Rys. 20

Sanger sequencing vs. NGS

Czytane liczby nukleotydów :

$\sim 10^2$

vs.

$\sim 10^9$



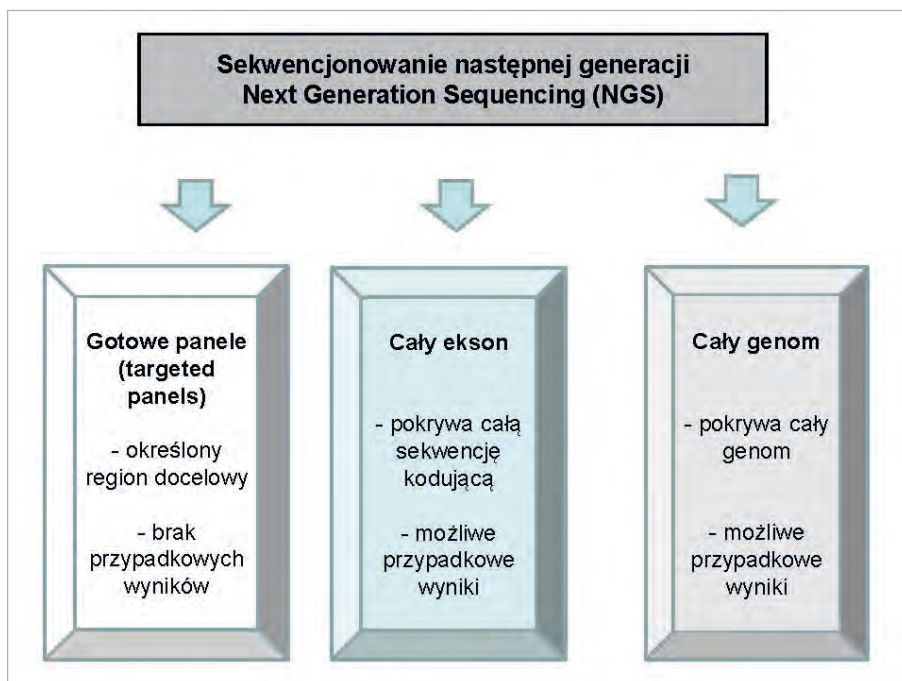
Jedna uniwersalna procedura dla wszystkich pacjentów o różnych objawach

Możliwość sekwencjonowania wielu genów,
odpowiedzialnych za wiele chorób w jednym secie

Rys. 21

z różnymi problemami może być używana. (rys. 21) Zaznaczę – za tę technikę Frederick Sanger otrzymał Nagrodę Nobla.

Sekwencjonowanie następnej generacji może być używane w różnych formułach. (rys. 22) Mogą to być panele skupione wokół danego problemu klinicznego, na przykład kardiomiopatii, panele nowotworowe czy panele w jednostkach chorobowych, które mają dużą heterogenność genetyczną. Można też badać cały ekson, WES (*whole exome sequencing*),



Rys. 22

WES – whole exome sequencing

- Słowo „exome” oznacza część genomu, która koduje białko; czyli badanie odnosi się do eksonów, które mogą również zawierać sekwencje niekodujące, ale nie odnoszą się do intronów (teoretycznie części niedokującej).
- Ekson obejmuje około 1% genomu, w którym zawiera się około 80% wszystkich mutacji będących przyczyną choroby monogenowej u dziecka

Rys. 23

czyli wszystkie eksony wszystkich genów człowieka lub – to jest przyszłość, na razie jest stosowane tylko i wyłącznie w nauce – cały genom.

Słowo „exome” oznacza część kodującą genu. (rys. 23) Tam znajduje się blisko 80% wszystkich mutacji odpowiedzialnych za choroby

monogenowe. Stąd NGS jest rzeczywiście bardzo skuteczną metodą badawczą, szczególnie że może obejmować wiele różnych genów, czyli jednocześnie uzupełniać diagnostykę różnicową, a wiemy, że każda diagnostyka to jest proces stopniowy, zlecenie kolejnych badań po wykluczeniu poprzednich chorób. To zajmuje czas.

Sekwencjonowanie całoeksomowe to jest sekwencjonowanie tylko 1% DNA człowieka, tam się mieści te dwadzieścia kilka tysięcy genów. (rys. 24) Oczywiście istotnym pytaniem jest, jak rozumieć informację zapisaną w pozostałych 99% naszego genomu.

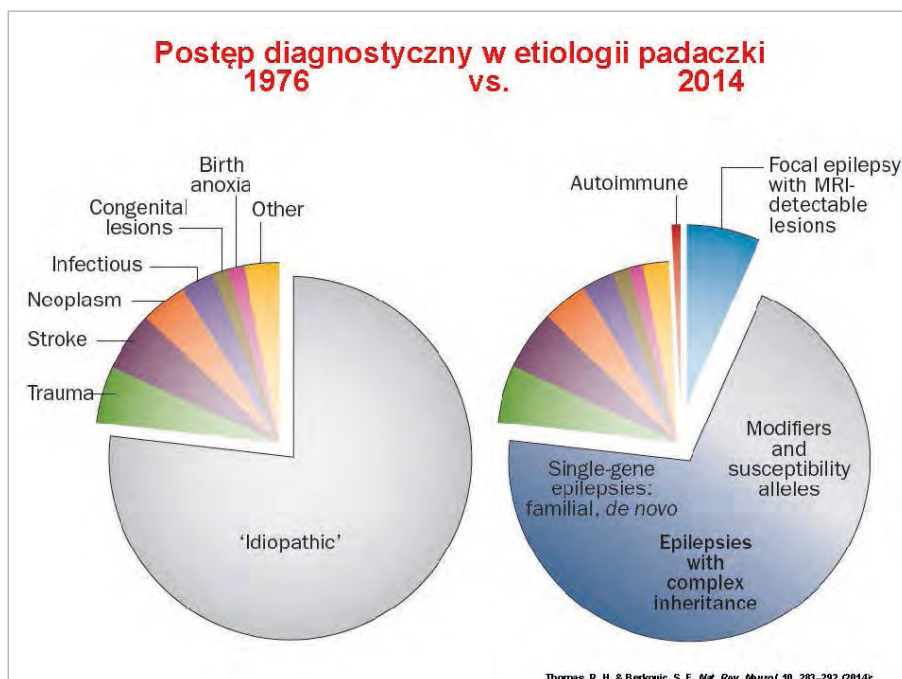


Rys. 24

Prezentowany diagram (rys. 25) przedstawia, jak duży jest postęp diagnostyczny w etiologii padaczki właśnie przy użyciu metody NGS. Dawniej, w latach 70. były to padaczki określane jeszcze jako idiopatyczne, a teraz wiemy, że w dużej części są one monogenowe czy poligenowe.

Badania do mikromacierzy, czyli Array CGH, i sekwencjonowanie następnej generacji całkowicie zmieniają strategię diagnostyki genetycznej i aktualne standardy diagnostyki, stanowią olbrzymie wyzwanie, szczególnie jeżeli chodzi o diagnostykę chorób rzadkich.

Te badania pozwalają wykryć ciężkie choroby występujące u noworodków i niemowląt, które nagle trafiają na oddziały intensywnej terapii medycznej już w okresie noworodkowym albo w okresie niemowlęcym.



Rys. 25

Choroby genetycznie uwarunkowane w oddziałach intensywnej opieki medycznej dla noworodków i dzieci

- 71% przyczyn nagłych hospitalizacji u dzieci to choroby genetyczne (McCandless SE et al. *The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. Am J Hum Genet* 2004, 74, 1, 121-7)
- Coraz bardziej zaawansowana technologia genetyczna pozwala na coraz szybsze postawienie rozpoznania i włączenie odpowiedniego postępowania, w tym leczenia

CZAS

Rys. 26

(rys. 26) Są to dzieci albo uznawane za zdrowe, albo takie, które mają problemy, są rehabilitowane, ale ich stan jest stabilny.

Do badań WES kwalifikowaliśmy noworodki i niemowlęta, które wcześniej nie miały objawów klinicznych albo miały niespecyficzne zaburzenia rozwojowe, które wymagały ambulatoryjnego wsparcia. (rys. 27) Czasami były problemy z karmieniem, zaburzenia wzrastania, natomiast nastąpiło nagle pogorszenie się stanu ogólnego, neurologicznego, niewydolność oddechowa, krążenia lub niewydolności innych

RAPID WES – kwalifikacja do badań

- **wiek pacjentów: noworodek, niemowlę**
- **wywiad:**
 - brak wcześniejszych objawów
 - obecne niespecyficzne opóźnienie w rozwoju psychoruchowym wymagające ambulatoryjnej rehabilitacji
 - zaburzenie wzrastania, karmienia, przyrostu masy ciała leczone ambulatoryjnie
- **nagle pogorszenie się stanu ogólnego i stanu neurologicznego, wydolności oddechowej, krążenia i wydolności innych narządów**
- **hospitalizacja w oddziałach intensywnej terapii noworodków i dzieci**
- **szczegółowa ocena kliniczna, wielospecjalistyczna, skonsolidowana**

**Badania WES wykonywane były w
Zakładzie Genetyki Medycznej WUM (kierownik: prof. Rafał Płoski)**

Rys. 27

narządów. Te dzieci były hospitalizowane w oddziale intensywnej terapii dzieci i noworodka, miały wykonaną bardzo szczegółową analizę kliniczną, która pozwoliła dobrze zdefiniować pacjenta.

Wykonaliśmy 14 takich badań, rozpoznanie postawiliśmy w czasie od 5 dni do 3 tygodni u 9 z 14 tych dzieci. (rys. 28) To były dzieci tylko

RAPID WES – wyniki z badań 14 noworodków i niemowląt

- **5 x noworodki, Klinika Neonatologii, USK, ul. Borowska, Wrocław**
 - 1 x nagłe pogorszenie się stanu ogólnego, podejrzenie WWM
 - 1 x obrzęk płodu, po żywym urodzeniu obrzęk noworodka
- **3 x niemowlęta, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Noworodków i Dzieci, Szpital, ul. Koszarowa, Wrocław**
 - 3 x nagłe pogorszenie się stanu ogólnego, podejrzenie WWM
- **2 x noworodki, Oddział Noworodkowy, WSS, ul. Kamińskiego, Wrocław**
 - 1 x ciężki stan ogólny z niewydolnością oddechową od urodzenia
 - 1 x obrzęk uogólniony noworodka
- **2 x niemowlę i dziecko, wczesny okres poniemowlęcy, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci, USK, ul. Borowska, Wrocław**
 - 2 x nagłe pogorszenie się stanu ogólnego
 - 1 x obciążony wywiad
- **2 x noworodki, wczesny okres poniemowlęcy, Oddział Intensywnej Terapii Noworodka, USK, ul. Chałubińskiego, Wrocław**

Rys. 28

RAPID WES – WYNIKI z ustaleniem rozpoznania (9 pacjentów / 14 ogółem – 64%)

- **7 x WWM, w tym:**
 - **6 x choroby mitochondrialne** (3 dobrze znane i określone; 2 opisane w kilku przypadkach na świecie - gen *TRMT10C*, *NARS*)
 - **1 x GSD** – postać perinatalna, wrodzona – noworodkowa
- **2 x choroby neurodegeneracyjne**
 - **geny *NALCN* oraz *NFASC***
- **choroby opisane w kilku przypadkach na świecie**
 - **gen neurofascyny, *NFASC*** – jest związany z tworzeniem połączeń nerwowych w rozwoju neuronalnym, jego ekspresję wykazano w nn obwodowych i mózgu
 - **gen *NARS* kodujący cytozolową syntetazę tRNA**, koduje białko uczestniczące w procesie translacji informacji genetycznej na funkcjonalne białko. Zaburzenie funkcji tego białka i jemu podobnych (*ARS*) prowadzi do ostrych i postępujących chorób układu nerwowego. Uszkodzone geny *ARS* mają charakter letalny.
 - **gen *TRMT10C*** – gen jądrowy kodujący podjednostkę rybonukleazy rozszczepiającej mitochondrialne tRNA. Uszkodzenie produktu genu *TRMT10C* prowadzi do uszkodzenia kompleksów łańcucha oddechowego I i IV, którego prawidłowe funkcjonowanie jest niezbędne w procesie fosforylacji oksydacyjnej

Rys. 29

z jednego miasta, z oddziałów intensywnej terapii noworodków, intensywnej terapii dla dzieci.

Siedem z dziewięciu chorób to były wrodzone wady metabolizmu, głównie z kręgu chorób mitochondrialnych, czasami takie, których jest kilka tylko na świecie opisanych w literaturze. (rys. 29) We wszystkich sytuacjach zakończyliśmy proces diagnostyczny w ciągu kilku tygodni od pojawienia się problemu klinicznego, bardzo poważnego.

Problemy występujące u tych dzieci były tak poważne, że niestety część z nich umierała albo wychodziły ze szpitala, były wypisywane do hospicjum domowego, gdzie opieka wyglądała inaczej niż gdyby rozpoznania nie było. (rys. 30)

Dziękuję za uwagę.

Imię i nazwisko	Wiek	Opis choroby	Wzrost	Waga	Wywiad (rodzina, objawy)	Diagnoza (genetyka)	Prognostyka
Anna	1 d.ż.	Choroba mitochondrialna, ch. Van der Knapp vel Canavan	-	14 dni	PC (recesywne)	Deficyt karboksylazy pirogrogianu (216150)	1,5 m.ż.
Anna	3 m.ż.	Zespół Leigha-like	Panel genów (wybrane eksony) dla z. Leigha	7 dni	POLG1 (recesywne)	Zespół Alpersa (203700)	10 m.ż.
Anna	5 m.ż.	Zespół Leigha-like	-	7 dni	SCO2 (recesywne)	Zespół Leigh-a (604377)	Hospicjum domowe
Anna	1 d.ż.	Choroba mitochondrialna	-	5 dni	TRMT10C (recesywne)	Choroba mitochondrialna	6 t.ż.
Anna	1 d.ż.	Choroba neurodegeneracyjna, SMA-like	SMA, ch. Pompego	21 dni	NAFSC (recesywne)	Nowa choroba neurodegeneracyjna	Stacjonarna Opieka Hospicyjna
Anna	11 m.ż.	Choroba neurodegeneracyjna encefalopatia postępująca, obciążony wywiad - śmierć siostry	-	10 dni	NARS kodujący cytozoolową syntetazę tRNA (recesywne)	Nowa choroba mitochondrialna	Hospicjum domowe
Anna	3 m.ż.	Choroba neurodegeneracyjna	aCGH	11 dni	NALCN (recesywne)	IHPRF1 (611549)	Opieka domowa
Anna	6/7 t.ż.	Choroba mitochondrialna	-	17 dni	AIFM1 (X-link)	Złożony deficyt fosforylacji oksydacji (300169)	6 m.ż.
Anna	1 d.ż.	Arthrogyrypoza, amiooplazja, zesp. Pena-Shokeir	SMA	21 dni	GBE1 (recesywne)	GSD IV, postać perinatalna, wrodzona (232500)	1 m.ż.

Rys. 30

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki*

Dziękuję bardzo panu profesorowi za niezwykle inspirujący wykład.

Dla grona prowadzących – a zwrócę uwagę, że konferencję o chorobach rzadkich urządziło trzech chirurgów: pan marszałek, pan przewodniczący i ja – niektóre slajdy były dla nas jak czarna magia, ale to tylko świadczy o tym, że medycyna jest niezwykle szeroka, niezwykle bogata i daje pole do popisu dla wielu specjalności.

Proszę profesor Krystynę Chrzanowską z Centrum Zdrowia Dziecka, narodowego koordynatora rejestru ORPHA, o krótkie uzupełnienie. Później będzie czas na dyskusję, którą będę moderował.

Bardzo proszę, Pani Profesor.

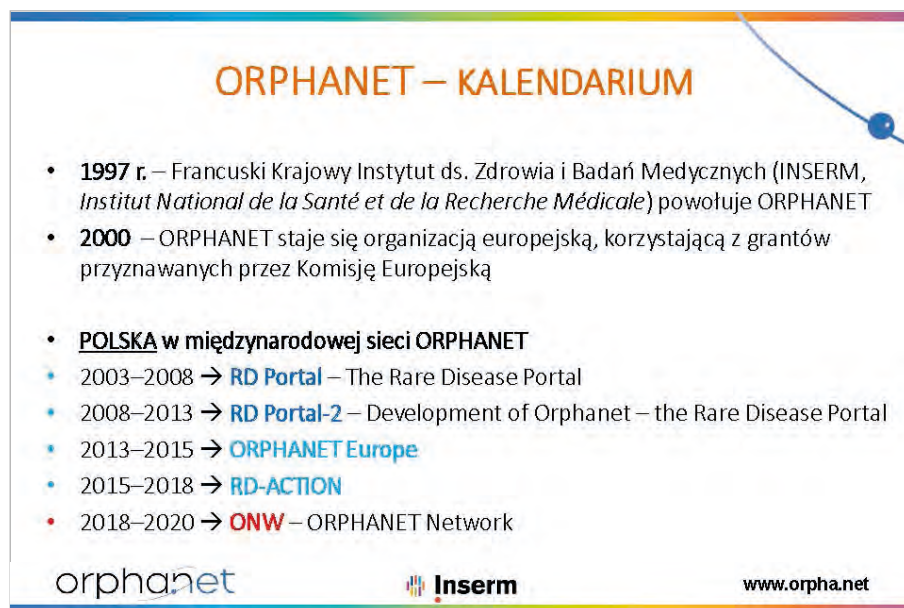
* Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki – senator, członek Komisji Zdrowia

Integracja działań na rzecz chorób rzadkich – Polska w międzynarodowej sieci Orphanet

Witam pana marszałka, wszystkich zgromadzonych w prezydium i wszystkich państwa.

Jestem lekarzem pediatrą, genetykiem klinicznym.

Orphanet to platforma utworzona w 1997 roku przez Francuski Krajowy Instytut do spraw Zdrowia i Badań Medycznych, a od 2000 roku jest to już organizacja europejska, która zaczęła zdobywać fundusze europejskie na swoje projekty. (rys. 1) Polska jest w tej międzynarodowej



ORPHANET – KALENDARIUM

- **1997 r.** – Francuski Krajowy Instytut ds. Zdrowia i Badań Medycznych (INSERM, *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*) powołuje ORPHANET
- **2000** – ORPHANET staje się organizacją europejską, korzystającą z grantów przyznawanych przez Komisję Europejską
- **POLSKA w międzynarodowej sieci ORPHANET**
 - 2003–2008 → **RD Portal** – The Rare Disease Portal
 - 2008–2013 → **RD Portal-2** – Development of Orphanet – the Rare Disease Portal
 - 2013–2015 → **ORPHANET Europe**
 - 2015–2018 → **RD-ACTION**
 - 2018–2020 → **ONW** – ORPHANET Network

orphanet Inserm www.orpha.net

Rys. 1

* Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska – narodowy koordynator projektu Orphanet w Polsce; kierownik Poradni Genetycznej i Zakładu Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

sieci Orphanet już od 2003 roku. Cztery pierwsze wymienione na slajdzie projekty zostały ukończone, obecnie jest realizowany piąty projekt, tak zwany Orphanet Network.



Rys. 2

Chcę zwrócić uwagę, że Orphanet to jest wielkie konsorcjum. (rys. 2) Zrzesza 40 krajów, nie tylko te, które należą do Unii Europejskiej, ale także z innych części świata, takie jak Kanada, Japonia i inne.

Na slajdzie jest zaprezentowany wygląd strony internetowej portalu Orphanet. (rys. 3) Zanim to się rozwinęło, wszystkie wcześniejsze projekty prowadziły do ciągłego udoskonalania tego portalu. Obecnie portal jest prowadzony w ośmiu językach narodowych, a od 17 kwietnia 2018 roku jest już dostępny w języku polskim. Oczywiście on nie jest w pełni tłumaczony, ale w tej kwestii liczymy na wsparcie ministerstwa, ponieważ obecnie jest projekt i możemy to tłumaczenie nadal prowadzić.

Co w tym portalu się znajduje? Jest wykaz, klasyfikacje i encyklopedia chorób rzadkich wraz z informacją o genach będących przyczyną tych chorób, jeżeli chodzi o choroby genetyczne. Jest wykaz leków sierocych, katalog organizacji pacjentów, katalog specjalistów i instytucji, katalog centrów eksperckich, katalog dostępnych laboratoriów medycznych w Europie oferujących badania diagnostyczne. Tak więc każdy może wejść na stronę internetową i sprawdzić, gdzie w innych

Portal ORPHANET

Tłumaczony na 8 języków narodowych, na język polski od 17 kwietnia 2018

Ponad 6000 chorób rzadkich

Ponad 1000 streszczeń w języku polskim

The image shows two side-by-side screenshots of the Orphanet website. The left screenshot is in English, titled "The portal for rare diseases and orphan drugs". It features a navigation menu, a search bar, and a grid of service categories including "Inventory of orphan drugs", "Directory of national organisations", "Directory of professional associations", "Directory of expert centres", "Directory of medical laboratories providing diagnostic tests", "Directory of ongoing research projects, clinical trials, registries and biobanks", and "Collection of thematic reports: Orphanet Reports Series". The right screenshot is in Polish, titled "Portal o chorobach rzadkich i lekach sierocych". It features a similar layout with Polish text and icons for services like "Wykaz, klasykacje i encyklopedie chorób rzadkich wraz z zgrupowaniami genami", "Wykaz leków sierocych", "Katalog organizacji pacjentów", "Katalog specjalistów i fizjoterapii", "Katalog centrów eksperckich", "Katalog laboratoriów medycznych oferujących badania diagnostyczne", "Katalog projektów badawczych, badań klinicznych, rejestrów i biobanków", and "Zbiór raportów tematycznych Orphanet Report Series". Both screenshots include the Orphanet logo, the Inserm logo, and the website URL www.orpha.net.

Rys. 3

www.orpha.net/national/PL-PL/index/strona-glowna/

od 17 kwietnia 2018

The image shows a screenshot of the Polish Orphanet portal homepage. The header includes the Orphanet logo, the text "Polska strona startowa portalu Orphanet", and a language selection dropdown menu. The main content area features a navigation menu on the left, a central banner with the text "Orphanet jest portalem międzynarodowym, który publikuje:" followed by a list of services, and a section for "Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich ORPHAN". A prominent banner at the bottom reads "DZIEŃ CHOROBY RZADKICH 2019 28 Lutego". The footer includes the Orphanet logo, the Inserm logo, and the website URL www.orpha.net.

Rys. 4

krajach daną jednostkę chorobową się diagnozuje, jeśli nie diagnozuje się jej w Polsce. Zachęcam wszystkich lekarzy w Polsce, żeby się zgłaszali się i umieszczali swoje jednostki w tym rejestrze, bo to ma zasięg europejski i ogólnokrajowy. Jest też katalog projektów badawczych, badań klinicznych, rejestrów i biobanków oraz zbiór raportów tematycznych – różnych tematycznych opracowań. Przedstawiam to w wielkim skrócie, jedynie w zarysie.

Slajd pokazuje wygląd strony głównej Orphanetu w języku polskim. (rys. 4) Znajdują się tu wszelkie informacje, widoczne są na przykład te dotyczące Dnia Chorób Rzadkich. Jeśli chodzi o streszczenia tłumaczone na język polski, to w encyklopedii Orphanetu jest ponad tysiąc tłumaczeń o różnych chorobach.

Zespół Orphanetu, ten główny, to jest oczywiście koordynator, kierownik projektu i tak zwany *Information Scientist*. (rys. 5) Jest również trzech ekspertów zewnętrznych, partnerów uczestniczących: profesor Rafał Płoski z Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, profesor Robert Śmigiel z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i doktor Jolanta Wierzba z Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.

Na koniec jeszcze chciałam powiedzieć, że jest całkiem nowy, wielki projekt dla chorób rzadkich, realizowany od 1 stycznia 2019 roku, który

The image is a screenshot of the Orphanet website in Polish. At the top right, it says "orphanet ORPHANETWORK DIRECT GRANT ONW 831390". Below that, there is a box with "orphanet Polska strona startowa potrału Orphanet". The main heading is "Zespół ORPHANET Polska". Underneath, there are two sections: "IPCZD" and "Eksperci zewnętrzni/partnerzy". The IPCZD section lists: Narodowy koordynator projektu: Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska; Kierownik projektu: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek; Information Scientist: Dr n. wet. Magdalena Kalwas-Śliwińska. The Eksperci zewnętrzni/partnerzy section lists: Warszawskie Uniwersytet Medyczny: Prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski; Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu: Prof. dr hab. n. med. Robert Śmigiel; Gdański Uniwersytet Medyczny: Dr hab. n. med. Jolanta Wierzba. At the bottom, there are logos for "orphanet", "Inserm", and the website "www.orphanet".

Rys. 5

European Joint Programme on Rare Diseases

Project presentation

1.01.2019 – 31.12.2023



Rys. 6

będzie trwał pięć lat. (rys. 6) W tym projekcie jest oczywiście Orphanet i w tym projekcie są trzy polskie ośrodki: Gdański Uniwersytet Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny i Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Była tutaj mowa o kodyfikacji ORPHA, wspominali o tym profesor Anna Latos-Bieleńska i profesor Robert Śmigiel. To rzeczywiście jest niesłychanie ważne, ale też jest ważne, żeby robić to prawidłowo. Jest przewidziany duży program edukacyjny, taki *tête-à-tête, face to face*. Będą organizowane seminaria w różnych krajach, w różnych miejscach i będą też dostępne materiały on-line. W dniach 17–19 września 2019 roku Polska będzie gospodarzem tak zwanego *general assembly* (od red. ‘zgromadzenie ogólne’) tego projektu, zjedzie się bardzo dużo osób. Dzień wcześniej odbędzie się dzień dla tak zwanych *thirteen EU*, czyli 13 krajów europejskich z naszej części kontynentu. Po pierwsze ich przedstawiciele będą mogli pochwalić się swoimi osiągnięciami, po drugie będzie możliwość pokazania, jak będą wyglądały szkolenia dotyczące kodów ORPHA. Roześle tę informację do wszystkich zainteresowanych.

Dziękuję bardzo. Jeśli będą pytania, to służę radą. Dziękuję.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo, Pani Profesor, za uzupełnienie referatów.

Dziękuję bardzo wykładowcom. Przystępujemy do dyskusji – mamy kilka minut na pytania, komentarze.

Diskusja

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bielecki*

Proszę Państwa, zrozumiałem prawie wszystko, mimo że jestem chirurgiem. To dobrze świadczy o wykładowcach, oznacza, że każdy z nich myślał jak mędrzec, ale mówił jak prosty człowiek – a o tym już wspominał Arystoteles.

Zdecydowanie uważam, że genetyka powinna wejść szeroko do badań klinicznych. Podam przykład – w sobotę byłem na spotkaniu pankreatologicznym, podczas którego była mowa o mutacji BRCA2, która wyraźnie mówi o raku piersi, ale jednocześnie jest sygnałem, że rozwija się rak trzustki. Tak więc to jest już prewencja, spojrzenie klinicysty jest nastawione nie tylko na jeden narząd. Zespół Peutza-Jeghersa jest największym czynnikiem ryzyka raka trzustki, jest tragiczną rzadką chorobą, bo stosunkowo rzadko występuje, ale ma przeżycie 5-letnie w granicach 6% i nie zmieniło się to od 50 lat. Jednak trzeba pamiętać, że *no money – no music*, czyli jeśli nie będzie pieniędzy, nie będzie genetyki. Krótko mówiąc, muszą być pieniądze. Ktoś z państwa bardzo słusznie powiedział, że nie rozwiniemy genetyki, bo boimy się zlecać badania, gdyż to zawyża koszty i menadżer szpitala na takiego genetycznie dobrze poinformowanego lekarza niekorzystnie patrzy. To są bariery, które powinny tu być podkreślone. Jeśli tego nie zmienimy, nie będzie poprawy.

Drugą rzecz, o którą chciałbym zaapelować, to są genetycy kliniczni. My, klinicyści, zupełnie nie znamy się na genetyce albo udajemy, że się znamy. Chciałbym mieć do dyspozycji genetyka klinicznego – teraz będę dzwonił do pana profesora, w razie czego będę prosił o konsultację – który zinterpretuje wyniki badania genetycznego.

Na koniec pytanie do profesor Krystyny Chrzanowskiej. Chciałem zapytać o tak zwany GPS genetyczny. Mam pacjenta, u którego

* Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bielecki – chirurg, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.

podejrzewam wadę genetyczną. Co powinienem zrobić? Każdy polski lekarz powinien wiedzieć, co zrobić, gdzie go skierować.

Dziękuję.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Proszę panią profesor o krótką odpowiedź.

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska

Panie Profesorze, jako genetycy kliniczni doskonale zdajemy sobie sprawę, że nie jesteśmy w stanie wszystkich pacjentów obsłużyć w tak zwanym przyzwoitym czasie. Kolejki wydłużają się czasami do dwóch lat, po prostu jest mało lekarzy. Ponadto znaczny koszt, pieniądze, którymi dysponujemy na finansowanie badań genetycznych, to jest ryczałt, tak zwany SOK, to tysiąc złotych, a badania nowej generacji kosztują od dwóch do czterech tysięcy złotych. Ponadto wysyłamy badania za granicę, a tam kosztują one czterokrotnie więcej niż w Polsce, bo u nas panel kosztuje 1800 złotych, a tam 1800 euro – to jest nieekonomicznie i po prostu złe.

À propos tego, co powiedział profesor Krzysztof Bielecki, gdzie jest GPS genetyczny. Częściowo jest on w Orphanecie, ale ten Orphanet powinien być chyba jako link podpięty pod stronę internetową Ministerstwa Zdrowia, żeby wszyscy mogli znaleźć potrzebne informacje.

W moim szpitalu ostatniego roku ogromne pieniądze zostały wydane na diagnostykę – potrzebną, nowoczesną, bo Centrum Zdrowia Dziecka to szpital o trzecim stopniu referencyjności i oczywiście mamy najtrudniejszych pacjentów. Te doświadczenia spowodowały, że dyrekcja postanowiła przyjrzeć się sprawie. Wtedy okazało się, że lekarze na oddziałach w ogóle nie mają w ramach kontraktu możliwości zlecenia badań genetycznych. Oni to robią, ale zadłużają swój oddział, bo to jest w ramach hospitalizacji. Poradnie genetyczne mogą zlecać takie badania, ale do kwoty tysiąca złotych. A co dalej? Oczywiście zawsze mamy na uwadze, że prawdopodobnie potem będziemy musieli przebadać kilku członków rodziny pacjenta i to badanie już nie będzie takie drogie. Istotne jest to, co pokazywał profesor Robert Śmigiel, że przyspieszenie diagnostyki naprawdę obniża koszty i usprawnia opiekę.

Jeszcze dodam odnośnie do paszportu genetycznego pacjenta, o którym mówił minister Zbigniew Król, że to byłoby coś bardzo ważnego.

Obserwujemy bowiem w poradni, że wielu pacjentów wędruje po całej Polsce i mają w kilku miejscach zlecane to samo badanie i czasami przyznają się do tego przed ponownym zleceniem badania, a czasami dopiero, jak rozmawiamy z nimi o wyniku, to mówią, że wyszło tak samo jak wcześniej. Proszę to wziąć pod uwagę. Jeżeli informacja będzie w tym paszporcie, to będzie wiadomo, jakie badania pacjent miał wykonane, i wtedy lekarz, do którego przyjdzie na konsultację, poprosi o wynik.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo.

Widać, jak potrzebna jest ta konferencja, bo to właściwie jest początek drogi.

Do zabrania głosu zgłosiła się profesor Dorota Sands. Bardzo proszę.

Prof. dr hab. n. med. Dorota Sands *

Przysłuchując się dzisiejszym referatom, widzę, że mukowiscydoza – choroba rzadka, wiele problemów dzisiaj poruszonych, dzięki ogromnemu zaangażowaniu środowisk lekarskich i pacjenckich, ma już rozwiązanych. Myślę, że jest trochę sprytniejsze rozwiązanie niż szukanie pieniędzy na rzeczy, które są niepotrzebne. Są świetne rejestry europejskie. Kilka miesięcy temu dołączyliśmy do rejestru europejskiego, który jest prowadzony za pieniądze unijne. Na tej bazie tworzymy świetny polski rejestr i za kilka miesięcy będziemy dysponowali bardzo dokładnymi danymi. Dobrze działa przesiew noworodkowy, istnieje już modelowy ośrodek, świetnie rozwija się program transplantacji płuc. Jeszcze brakuje nam sformalizowanego, kompleksowego, koordynowanego leczenia i dostępu do leków przyczynowych.

Natomiast myślę, że to mogłoby posłużyć jako model rozwiązania dla innych chorób rzadkich, których na pewno nie można wrzucić do jednego worka, ponieważ – jak zostało wspomniane na początku – jest ponad osiem tysięcy jednostek, bardzo różnych, z bardzo różnych dziedzin. Sądzę jednak, że pewne rozwiązania modelowe można wykorzystać w różnych dziedzinach. Dziękuję.

* Prof. dr hab. n. med. Dorota Sands – kierownik Zakładu Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka, Dziekanów Leśny

Głos w dyskusji

Szanowni Państwo, jestem zaszczycony, że mogę uczestniczyć w tej konferencji. Reprezentuję ośrodek olsztyński, jest to Warmia i Mazury. Od 10 lat udaje nam się tworzyć centrum leczenia wad twarzoczaszki. Jestem chirurgiem szczękowo-twarzowym i leczymy niezmiernie rzadkie zespoły genetyczne dotyczące czaszki i twarzy.

Problem, na który natrafiamy, to niemożliwość lub bardzo wielkie utrudnienia skupienia wielu specjalistów w jednym oddziale. Nam się udało skupić wielu specjalistów z zakresu chirurgii dziecięcej, mikrochirurgii czy chirurgii onkologicznej oraz neurochirurgii i próbujemy tworzyć standardy czy wytyczne postępowania. Powołaliśmy Towarzystwo Leczenia Twarzy i Czaszki.

Chciałbym wspomnieć, że dla nas najważniejsze byłoby zupełnie oddzielne budżetowanie takich oddziałów, które mogłyby skupiać również fizjoterapeutów, logopedów i psychologów, oraz rozwijanie całej sieci tego typu powiązań. Pacjentów z południa Polski naprawdę nie stać na to, żeby przejechać 600 czy 800 kilometrów, i po prostu bardzo rzadko ich widzujemy, bardzo często leczenie jest zupełnie nieprawidłowe. Leczenie dzieci z tego typu wadami powinno być kontynuowane także po osiągnięciu przez nie wieku powyżej 25 lat.

Poza tym chciałbym nadmienić, że pacjenci z tego typu wadami bardzo często jeżdżą do Stanów Zjednoczonych i do Zachodniej Europy, tworząc nieprawdziwą opinię, że się w Polsce tego nie robi. To jest nasz problem oraz tworzenie różnych typów fundacji, które zbierają pieniądze na to, żeby dziecko mogło wyjechać, co tak naprawdę w wielu przypadkach, jak obserwujemy, stanowi pewien sposób na życie dla całych grup rodzinnych.

To wszystkie problemy odnośnie do sprawy leczenia wad czaszki i twarzy w naszym kraju, o których chciałbym wspomnieć.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo.

Ośmiu tysięcy chorób w jednej krótkiej dyskusji nie omówimy, ale te uwagi są niezwykle cenne.

Teraz przekazuję głos profesorowi Ryszardowi Gellertowi.

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert*

Z ogromną uwagą przysłuchiwałem się dzisiejszym referatom jako człowiek, który prowadzi rejestr nefrologiczny liczący już 40 lat.

Zwracam uwagę na dwie rzeczy. Po pierwsze, rejestry chorób rzadkich stają się rejestrami ogromnymi dopiero z czasem, nie można ich planować na chwilę, już jest 40 tysięcy, za chwilę będzie 100 czy 150 tysięcy. Rozrost będzie ogromny, zaczynaliśmy od kilku, teraz mamy 20 tysięcy. To jest pierwsza uwaga, którą mam do wszystkich to planujących.

Po drugie, z prawdziwą przyjemnością wysłuchałem tego, jak ważna jest genetyka. Tylko pytam, skąd brać genetyków. Państwo sami narzekacie, więc w imieniu Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego mam prośbę: róbcie więcej kursów i więcej staży. To jest moja ogromna prośba i z mojej strony, ze strony instytucji, którą reprezentuję, mogę powiedzieć, że z ogromną przyjemnością weźmiemy w tym udział, będziemy państwu pomagali, żeby tych metod genetycznych można się było nauczyć. Robimy to, ale jeżeli ma to być masowe, to musi być więcej kursów i stażów.

Wreszcie jeszcze jedna uwaga. Mamy naprawdę znakomity rejestr, tylko źle zakodowany. Muszę powiedzieć, że jak udało nam się trochę popracować ze środowiskiem nad kodowaniem chorób – nie bardzo rzadkich, bo jest nimi dotkniętych 20 tysięcy osób w Polsce, to jest 1 na 17, to już nie spełnia tych kryteriów, o których tutaj przed chwilą mówiliśmy, aczkolwiek niektóre kryteria chorób rzadkich spełnia, mówię o dializoterapii – to się okazało, że nasz rejestr z rejestrem Narodowego Funduszu Zdrowia zgadzają się niemal całkowicie, różniły się tylko kilkoma osobami. Naprawdę to jest świetny rejestr. Jeżeli płaci się za jakąś jednostkę chorobową, to NFZ te dane ma i można je ocenić, ale od strony administracyjnej i finansowej, a nie od strony klinicznej. My musimy te rejestry wzbogacać o dane kliniczne i to jest ogromne wyzwanie, ale nie tylko dla chorób rzadkich, to jest ogromne wyzwanie również dla Narodowego Funduszu Zdrowia, żeby analizować dane, które tam w środku są, bo z nich dopiero można będzie wiele wniosków wyciągnąć.

Tutaj ukłon w stronę ministra zdrowia. Po raz pierwszy usłyszałem, że opieka koordynowana jest częścią zintegrowanego systemu opieki. Bardzo dziękuję za to sformułowanie, walczę o to od 20 lat w nefrologii. Mam nadzieję, że będzie to nie tylko w ramach chorób rzadkich,

* Prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert – dyrektor Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

ale również częstych, bo choroby nerek to druga najczęstsza patologia przewlekła w Polsce. Dziękuję bardzo.

Prof. dr hab. n. med. Marek Rudnicki*

Jestem tym, do którego trafiają, przypadkowo albo nieprzypadkowo, listy z dramatyczną prośbą o pomoc, bo „władze w Warszawie zabijają nasze dzieci”. Chodzi o przypadki pacjentów, którzy przyjeżdżają do Stanów Zjednoczonych z prośbą o pomoc, o leczenie. To są listy od instytucji, ale głównie od rodziców, dramatyczne, ukazujące się w prasie. Często chodzi o choroby rzadkie, takie jak *Apert Crouzon Pfeiffer Syndrome*, które dotyczą dwadzieściorga dzieci rocznie. Państwo nie jest w stanie przygotować programu leczenia dwadzieściorga dzieci, bardzo kompleksowego, skoordynowanego. Jest fundacja z Teksasu, która próbuje znaleźć pieniądze, ażeby zorganizować leczenie dla tych dzieci u najlepszego specjalisty na świecie. Koszt to 125, 150, 200 tysięcy złotych, ponieważ opieka obejmuje operację i leczenie okołoperacyjne, rehabilitację i tak dalej. Myślę, że lepsze byłoby przeszkolenie odpowiednich osób w Polsce. Podam przykład – wiem o lekarzu z Centrum Zdrowia Dziecka, nazywa się, o ile dobrze pamiętam, doktor Brudnicki, który już został przeszkolony, był w Teksasie i może uruchomić cały program w Polsce. Do tego oczywiście potrzebne są pielęgniarki, zespół anestezjologów i tak dalej, bo chodzi o dzieci z chorobami rzadkimi.

Centrum może zostać uruchomione w Centrum Zdrowia Dziecka, pytanie tylko, czy dla dwadzieściorga dzieci warto. Biorąc jednak pod uwagę Ukrainę, kraje Wyszehradu i całą okolicę, to będzie już sto takich dzieci. Jeśli powstałoby w Polsce centrum, to leczenie pacjentów byłoby o wiele tańsze aniżeli inwestowanie po 150 tysięcy złotych na dziecko i liczenie na to, że Polonia zbierze te pieniądze, bo dziecko z Polski potrzebuje opieki i nasze serca płaczą, ażeby taką opiekę dać.

Myślę, że to jest jedyny kierunek oprócz tego, co robi Unia Europejska. Polska ma wszelkie warunki, ażeby stać się takim centrum dla 150 milionów ludzi w kraju, a pan minister musi znaleźć metody, w jaki sposób skonstruować system finansowy, aby warto było coś takiego realizować. My jako Polonia, i medyczna, i nie tylko medyczna, staramy się wiele zrobić, ale nasze możliwości są ograniczone. Dzisiaj przychodzi jeden list dotyczący dziecka z daną wadą, jutro z inną wadą, pojutrze

* Prof. dr hab. n. med. Marek Rudnicki – prezes Związku Polskich Lekarzy w Chicago

z jeszcze inną wadą, i nikt nie jest w stanie zebrać tych milionów. Mimo tego, że lekarze wykonają swoją pracę za darmo, to szpital przedstawi rachunek na 40 tysięcy dolarów, który trzeba zapłacić. Dziękuję bardzo.

Gratuluję, Panie Marszałku, i panu ministrowi i panu przewodniczącemu organizacji tej sesji. Mam nadzieję, jakbym miał podsumować jednym zdaniem to, co mówię, to zmienimy „rzadkie choroby” na „choroby częstsze”. Dodajmy do tego miliony populacji, która jest dostępna dla Polski. My, Polacy, chcemy być liderem tej części Europy, to bądźmy nim. Dziękuję.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo, Panie Profesorze.

Jedną z rzeczy, o których pan marszałek wspomniał, jest to, że spieramy się, ale się i zgadzamy. Zgadzamy się z tym, że polski potencjał medycyny pozwala na leczenie ciężkich, rzadkich chorób w Polsce i nie należy spocząć, póki do tego się nie doprowadzi – co do tego nie ma wątpliwości. Ta konferencja, mam nadzieję, będzie takim małym krokiem.

Chcemy pokazać, że można, bo kiedyś dzieci z mukowiscydozą były poddawane przeszczepom za granicą, teraz są operowane w Polsce, z porównywalnymi wynikami, podobnie fenylketonuria kiedyś była zupełnie zaniedbana, obecnie stworzono system, który pozwala cierpiące na nią dzieci prowadzić, ratować i tak dalej.

Teraz proszę o wypowiedź kolejną osobę. Bardzo proszę.

Mgr Maria Libura*

Jesteśmy przykładem, że polska medycyna daje radę. Jak pokazywał profesor Robert Śmigiel w swojej prezentacji, zespół Pradera-Williego jest przykładem jednostki chorobowej, w której udało się wdrożyć nie tylko szybką diagnostykę, nie tylko leczenie dzieci, ale również leczenie dorosłych – dzięki ośrodkom endokrynologicznym dorosłych.

Jednocześnie, właśnie z tej perspektywy, chciałabym bardzo mocno podkreślić coś, co wybrzmiało zresztą w wystąpieniu pana ministra, że rzadkie choroby genetyczne to są przeważnie rzadkie i ciężkie niepełnosprawności. W związku z tym, oprócz tego, że mamy wymiar

* Mgr Maria Libura – Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Polskie Stowarzyszenie Pomocy Osobom z Zespołem Pradera-Williego

medyczny i genetyczny, to ostatecznie opieka koordynowana musi obejmować pomoc całej rodzinie i musi być zintegrowana z pomocą społeczną. Innymi słowy potrzebne są takie komponenty, jak opieka wytchnieniowa, a także pomoc dla osób, które w przyszłości staną się niesamodzielne, a ich rodziców już nie będzie albo nie starczy im sił, żeby opiekować się chorym dzieckiem. Tak że integrując opiekę, musimy pamiętać także o sektorze społecznym i o formach wsparcia, które są zupełnie inne. Na szczęście mamy wzorce z Zachodu. Na sali jest obecny pan Adam Komar, który właśnie taką opiekę wytchnieniową próbuje dla chorób rzadkich zorganizować we Wrocławiu. To należy koniecznie zintegrować. Rzadkie choroby to również rzadkie i ciężkie niepełnosprawności. Dziękuję.

Dorota Korycińska *

Dzień dobry państwu, bardzo się cieszę, że pacjenci również mają szansę zabrać głos.

Choroba Recklinghausena to inaczej neurofibromatoza.

Z uwagą wysłuchałam wszystkich wystąpień i chciałam podziękować profesorowi Robertowi Śmigłowi za zwrócenie uwagi na koszty zaniechania, panu marszałkowi – za to, co powiedział zarówno o centrach referencyjnych, o opiece koordynowanej, jak również o paszportach chorego. Otóż wszystko bardzo ładnie brzmi, natomiast jeszcze jest praktyka.

Trzy lata temu nasze stowarzyszenie, czyli strona społeczna, złożyło gotowy projekt opieki zdrowotnej dla pacjentów z neurofibromatozą. W tym projekcie wyliczyliśmy koszty zaniechania, które wynoszą około 20 milionów złotych rocznie. W tym projekcie jest również mowa o paszporcie – jest to opisane i opracowane. Ten projekt również mówi o opiece koordynowanej, czyli właściwie o głównych założeniach, o których tutaj usłyszeliśmy od pana marszałka. I projekt leży już trzy lata. Po dwóch latach ciężkich prac w Ministerstwie Zdrowia został przekazany do Narodowego Funduszu Zdrowia i mam wrażenie, że niestety trafił do kosza.

Mam nadzieję, że jeżeli już będzie Narodowy Plan, to wreszcie zaczniemy się pochylać, o co bardzo apeluję do polityków, nad gotowymi rozwiązaniami, które są. Nad tym, żeby również wsłuchać się w pacjentów, w ich potrzeby i nie traktować ich jako przeszkadzające środowiska,

* Dorota Korycińska – Stowarzyszenie Pacjentów z Chorobą Recklinghausena

które czegoś chcą, bo jak się okazuje, nasze założenia i rozwiązania, które już trzy lata temu opracowaliśmy i złożyliśmy, zgodnie z modelami światowymi opieki nad tą grupą pacjentów, są gotowe – tylko je wziąć. Uważam, że można wręcz z nich korzystać również w wypadku wielu innych chorób rzadkich. Tym apelem kończę.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo.

Jak widać, od słów do czynów trochę czasu upływa.

Bardzo proszę kolejną osobę.

Prof. dr hab. n. med. Bożena Kociszewska-Najman*

Panie Marszałku, przede wszystkim bardzo dziękujemy za to spotkanie. Bardzo dziękujemy panu ministrowi.

Jako neonatolog chciałam powiedzieć, że szpital wielospecjalistyczny, wieloprofilowy jest to miejsce, gdzie takie dzieci są diagnozowane. Neonatologia sprzed nie kilkunastu, ale kilku lat to zupełnie inny rodzaj pacjenta. Obecnie to nie są tylko osoby z wcześniactwem i zaburzeniem oddychania, to są właśnie dzieci z chorobami, których my się uczymy. Dzięki diagnostyce genetycznej, dzięki diagnostyce prenatalnej w tej chwili rozpoznajemy zupełnie nowe jednostki chorobowe, z którymi nigdy nie mieliśmy do czynienia.

Pracuję w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, diagnostyka genetyczna akurat w tym ośrodku, w naszej uczelni jest świetna, niemniej z powodu braku środków, braku możliwości obecnie dostępność do niej jest naprawdę bardzo niewielka.

Myślę, że ta konferencja to są właśnie takie wyzwania i perspektywy, to jest początek czegoś, co stanie się w naszym kraju, że będą miejsca, gdzie rzeczywiście będziemy mogli te jednostki chorobowe rozpoznawać częściej. Dziękuję.

* Prof. dr hab. n. med. Bożena Kociszewska-Najman – neonatolog, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Oddział Neonatologii I Katedry i Kliniki Uniwersyteckiego Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka w Warszawie

Stanisław Maćkowiak*

Szanowni Państwo, bardzo optymistycznie zabrzmiały słowa ministra Zbigniewa Króla dotyczące tego, że Narodowy Plan został skierowany do prac rządu. Wczoraj rozmawiałem z ministrem Łukaszem Szumowskim i oczywiście informacja była dokładnie taka sama jak minister Zbigniew Król przekazał, ale na pytanie, kiedy będzie wprowadzony do kalendarza, pan minister nie potrafił odpowiedzieć. Szanowni Państwo, od 2012 roku było bardzo wiele deklaracji i zapewnień na temat tego, że Narodowy Plan zostanie opracowany, przyjęty i wdrożony. Mam nadzieję, że tym razem ta informacja, którą minister Zbigniew Król przekazał, będzie zrealizowana.

Natomiast w tym momencie chciałbym bardzo serdecznie prosić państwa o wsparcie. Mianowicie jest prowadzony przesiew noworodkowy, jest diagnostyka przedobjawowa rzadkich chorób metabolicznych. Aktualne rozwiązania prawne dotyczące możliwości leczenia z zastosowaniem procedury importu docelowego są takie, że nie ma opcji finansowania sprowadzanych z zagranicy leków dla chorych na choroby ultrarządkie. Dobrze by było, żeby wprowadzić rozwiązania doraźne, polegające na nowelizacji ustawy refundacyjnej, które dałyby ministrowi możliwość podejmowania decyzji refundacyjnych w tym zakresie. Obecnie jest tak, że część dzieci, które mają kontynuację leczenia, mają refundację kosztów leczenia, natomiast te dzieci, które zostały zdiagnozowane w późniejszym okresie, tej refundacji nie mają. W związku z tym konieczna jest nowelizacja ustawy i o taką inicjatywę bardzo proszę państwa senatorów. Dziękuję.

Prof. dr hab. n. med. Maria Siemionow**

Bardzo dziękuję za możliwość przybycia na tę konferencję i podzielenia się polsko-amerykańskim doświadczeniem.

Profesor Marek Rudnicki wspomniał o listach i prośbach o leczenie różnego rodzaju wad. W jednej części całkowicie zgadzam z panem profesorem. Mianowicie w wypadku chorób rzadkich warto mieć informacje o tym wszystkim, co wykonuje się w Polsce, bo wykonuje się bardzo

* Stanisław Maćkowiak – prezes Federacji Pacjentów Polskich; Krajowe Forum na rzecz Terapii Chorób Rzadkich Orphan; Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Rzadkie Choroby Metaboliczne

** Prof. dr hab. med. Maria Siemionow – Uniwersytet Illinois w Chicago

dużo. Na prośby kontaktu z amerykańskimi lekarzami najczęściej odpowiadam, że przecież w Polsce jest taki ekspert, jest taki profesor. Jeżeli chodzi na przykład o zespół Crouzona, jako ortopeda miałam okazję operować dzieci z tą chorobą, głównie ze względu na wady wrodzone rąk. Odnośnie do twarzoczaszki to światowym ekspertem jest profesor Krzysztof Kobus w Polanicy Zdroju. Tak że w naszym kraju są eksperci i nie ma żadnej potrzeby tworzenia czegoś, co już jest w Polsce. Zawsze jestem dumna z mojej macierzystej uczelni, gdzie pracowałam u profesora Wiktora Degi i wykonywaliśmy mnóstwo operacji wad wrodzonych, między innymi sama wykonałam wiele operacji wad wrodzonych rąk w chorobie Crouzona. Eksperci w Polsce są, tylko może nie ma wystarczającej informacji. Dziękuję.

Senator Waldemar Kraska

Zapraszam na drugą część konferencji. Myślę, że rozmowy kulturalne były bardzo ciekawe i wniosły wiele do naszych dzisiejszych obrad. Poproszę teraz profesora Mieczysława Walczaka o wystąpienie.

Referaty

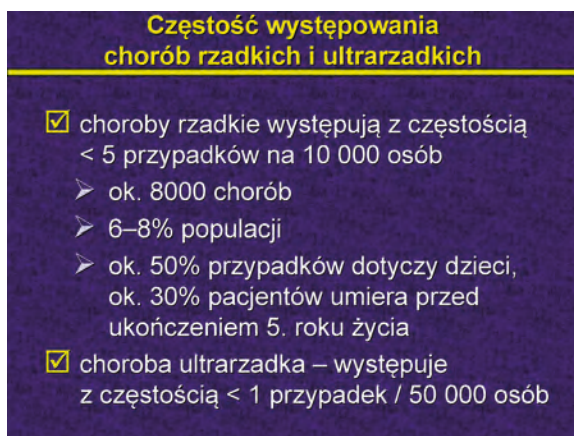
Skuteczność i bezpieczeństwo terapii wybranych chorób ultrarzadkich

Państwo Senatorowie! Szanowni Państwo!

Mam przyjemność przed tak znaczącym gremium przedstawić kwestie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oczywiście wybranych chorób, bo chorób rzadkich i ultrarzadkich jest mnóstwo.

Myślę, że prezentowane dane (rys. 1) są niepełne, dlatego że co chwilę są odkrywane nowe choroby, a te dane już mają trochę czasu. W związku z tym pewnie liczba określająca, jak liczne są choroby rzadkie, to pewnie raczej 9 tysięcy, a może więcej. Według mnie dane, która mówią, że choroby rzadkie dotyczą 6–8% populacji, też są zdecydowanie zaniżone. Natomiast istotne jest, że choroby te dotyczą przede wszystkim dzieci, w tym okresie są najczęściej rozpoznawane, całe szczęście oczywiście u dorosłych również, ale niestety bardzo smutne jest to, że jedna trzecia tych dzieci umiera przed piątym rokiem życia. Tak więc istotna jest kwestia odpowiedniego, szybkiego rozpoznania i odpowiedniego leczenia, jeżeli jest taka możliwość, to oczywiście celowanego.

Zespół Koordynacyjny do spraw Chorób Ultrarzadkich, któremu mam zaszczyt przewodniczyć, został powołany rozporządzeniem prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i obejmuje jedynie kilka chorób. (rys. 2) O tych



Rys. 1

* Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – kierownik Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich

Programy lekowe finansowane ze środków NFZ

	Liczba rozpatrywanych wniosków	Liczba leczonych pacjentów
Choroba Gauchera	83	68
- Choroba Gauchera typ I	16	13
Choroba Hurlera*	29	13
Choroba Pompe*	60	48
Mukopolisacharydoza typu II (zespół Huntera)*	53	19
Mukopolisacharydoza typu VI (zespół Maroteaux-Lamyego)	6	3
Ciężkie wrodzone hiperhomocysteinemie	28	18
Wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej	7	6
Tyrozynemia typu I	18	17
Choroby autozapalne	29	27
Razem	329	232

Rys. 2

jest, jeżeli chodzi o pieczę tego zespołu, 232 pacjentów. Część z pozostałej setki pacjentów niestety nie została zakwalifikowana do leczenia z uwagi na postęp choroby albo niepełne dane, część sama zrezygnowała z leczenia. Smutne jest jednak to, że pomimo leczenia kilkanaście osób zmarło, czyli terapia enzymatyczna nie zawsze jest w pełni skuteczna.

Częstość występowania tych chorób jest różna. Najwięcej mamy pacjentów z chorobą Gauchera, bo 99 wniosków było rozpatrywanych, a 81 pacjentów jest w tej chwili leczonych. Są jednak też tak rzadkie choroby jak zespół Maroteaux-Lamyego, z którym w ciągu dziesięciu lat było sześćcioro pacjentów i troje jest aktualnie leczonych. Tak więc rzeczywiście są to choroby występujące niezwykle rzadko w populacji.

chorobach chciałbym trochę powiedzieć, a zakończyć jedną z chorób objętych terapią hormonem wzrostu, bo mam przyjemność i zaszczyt prowadzić również zespół do spraw leczenia hormonem wzrostu.

Zespół do spraw Chorób Ultrarzadkich działa od dziesięciu lat. Przez ten czas rozpatrywaliśmy 329 wniosków – po ich liczbie widać, że to są choroby rzeczywiście bardzo rzadkie. Obecnie leczonych

Proszę państwa, zespół liczy kilkunastu ekspertów. (rys. 3) Według mnie za mało, dlatego że niestety w kraju niewiele osób zajmuje się chorobami rzadkimi, ultrarzadkimi i w związku z tym jest problem z doбором ekspertów w przypadku niektórych chorób. Od dwóch lat działa również sekcja do spraw chorób autozapalnych. (rys. 4) Są tam prowadzone terapie między innymi tak rzadkich chorób, jak gorączka

Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich

- prof. Mieczysław Walczak – Przewodniczący
- dr n. med. Dariusz Rokicki – zastępca Przewodniczącego
- dr n. med. Ewa Starostecka – Sekretarz

Członkowie Zespołu:

- prof. Jolanta Sykut-Cegielska
- dr hab. med. Mirosław Bik-Multanowski
- dr hab. med. Ewa Jamroz
- prof. Ewa Pronicka
- dr hab. med. Jolanta Wierzbą
- dr hab. med. Przemysław Sikora
- dr hab. med. Maciej Machaczka
- dr hab. med. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
- dr n. med. Łukasz Kałużny

Rys. 3

śródziemnomorska, i innych. Efekty leczenia są bardzo dobre, objawy potrafią ustępować w bardzo krótkim czasie.

W zespole uczestniczą również przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. Nasza siedziba znajduje się w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. W zespole uczestniczą również przedstawiciele stowarzyszeń zajmujących się tymi pacjentami, czyli działania są w pełni transparentne, oczywiście poza rozpatrywaniem wniosków pojedynczych pacjentów, w czym uczestniczą tylko lekarze.

Bardzo istotne, że jest ścisła współpraca pomiędzy zespołem, Ministerstwem Zdrowia, Narodowym Funduszem Zdrowia i ośrodkami wysokospecjalistycznymi, które prowadzą terapie. (rys. 5) Cały czas mówimy o centrach, ale z drugiej strony mówi się o tym, żeby pacjent

Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich

Sekcja ds. Zespołów Autozapaalnych:

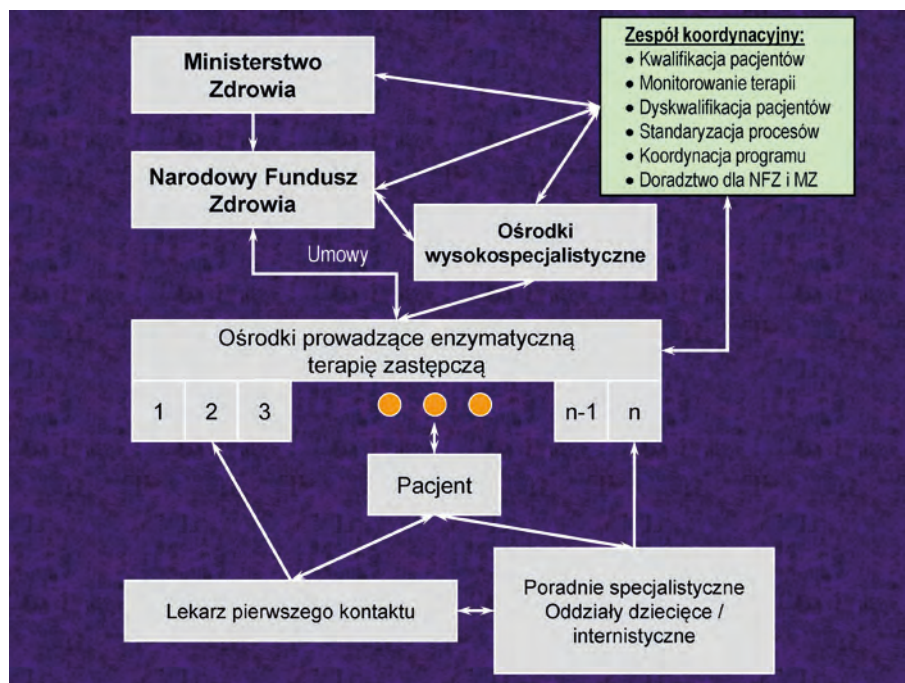
- prof. Karina Jahnz-Różyk – Przewodnicząca sekcji, zastępca Przewodniczącego Zespołu

Członkowie:

- dr n. med. Małgorzata Pac
- dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk
- dr n. med. Beata Wolska-Kuśnierz

- przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
- zaproszeni goście – przedstawiciele stowarzyszeń pomocy pacjentom chorym na choroby rzadkie

Rys. 4



Rys. 5

był leczony jak najbliższej miejsca zamieszkania. Trudno, żeby pacjent z końca Polski jeździł co tydzień czy dwa tygodnie do Warszawy, bowiem odległość jest tak duża, że więcej czasu spędzałby w samochodzie czy w pociągu aniżeli w domu. Tak więc leczenie, mimo że jest to leczenie wysokospecjalistyczne, musi być prowadzone jak najbliższej miejsca zamieszkania pacjenta. Chciałbym podkreślić, że bardzo ważną rolę odgrywają lekarze pierwszego kontaktu, dlatego że efektywność terapii wielu chorób zależy od momentu rozpoznania zaawansowania choroby i później od prowadzenia tego pacjenta.

Pierwszą z chorób metabolicznych czy objętych enzymatyczną terapią zastępczą jest choroba Gauchera. (rys. 6) Doświadczenia z nią są długie, bo początki to lata 70. XX wieku. Mamy najwięcej pacjentów właśnie z tą chorobą, ale jest to choroba naprawdę bardzo rzadko występująca – cierpi na nią jedno na 40 tysięcy żywo urodzonych dzieci.

Rozpoznanie tej choroby dokonuje się w ośrodkach wysokospecjalistycznych, przeprowadza się badania enzymatyczne i, co wiele osób podkreślało, badania molekularne. Istotna jest kwestia kierowania tych pacjentów na wczesnych etapach choroby dla ośrodków, które ich zdiagnozują.

Jest cała grupa objawów wskazujących na tę chorobę, mogą być objawy z zajęciem układu nerwowego i bez zajęcia tego układu. (rys. 7) Zwykle są objawy, dolegliwości kostne, powiększona jest wątroba, śledziona, występują zmiany hematologiczne. W takich przypadkach bardzo efektywna jest terapia enzymatyczna, natomiast u pacjentów, u których jest zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, niestety ta terapia już jest zdecydowanie mniej skuteczna.

Jak zostało pokazane na slajdzie (rys. 8), leczenie musi

Choroba Gauchera

- częstość: ok. 1 na 40 000 żywych urodzeń
- rozpoznanie:
 - wykazanie deficytu aktywności β -glukocerebrozydazy, w leukocytach lub w fibroblastach
 - badanie genetyczne

Hasiński P., Bik-Multanowski M., Koba-Wszędobyl M., Wälczak M., Bubnowski M., Milewska-Krane A., Smyk A., Machaczka M.: Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania. Acta Haematol. Pol. 2017; 48, (4), 222-261.

Rys. 6

Choroba Gauchera

- Postać z zajęciem układu nerwowego
- Postać bez zajęcia układu nerwowego
- leczenie: enzymatyczna terapia zastępcza (co 2 tygodnie)





Rys. 7

być kompleksowe. Poza specjalistą w dziedzinie zasad leczenia, w procesie musi uczestniczyć również ortopeda, neurolog, kardiolog, okulista, psycholog, konieczna jest możliwość wykonywania wielu wysokospecjalistycznych badań, między innymi chitotriozydazy, która jest jednym z elementów monitorowania terapii, jeżeli chodzi o skuteczność samej metody leczenia.

W przypadku choroby Pompego mamy do czynienia z dwiema postaciami, niemowlęcą i dorosłych. (rys. 9) Częstość jej występowania to również jeden na 40 tysięcy żywo urodzonych noworodków, rozpoznanie także jest dokonywane na podstawie badania enzymatycznego popartego badaniami genetycznymi i molekularnymi. Jeżeli chodzi o postać niemowlęcą,

to niestety niewdrożenie leczenia w pierwszym roku życia kończy się fatalnie. Większość dzieci, u których wtedy choroba nie zostanie rozpoznana, jeśli mamy do czynienia z kardiomiopatią w pierwszym roku życia, dość szybko umiera.

Jeżeli chodzi o postać choroby dorosłych, to w tym wypadku objawy są zupełnie inne. Zwykle pacjenci zaczynają narzekać na to, że mają coraz większe problemy z chodzeniem, szybciej się męczą, ale przecież każdy z nas ma okres w życiu, kiedy się szybciej męczy, w związku z tym trzeba bardzo wnikliwej diagnozy czy rozmowy lekarza pierwszego kontaktu i później w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, żeby wpaść na pomysł, że to może być jednak choroba rzadka, jaką jest choroba Pompego.

Również przy tej chorobie istotna jest kwestia opieki wielospecjalistycznej, a nie tylko samej enzymatycznej terapii zastępczej,

Choroba Gauchera

- wymagany udział:
 - lekarza zajmującego się wrodzonymi błędami metabolizmu
 - laryngologa / audiologa
 - ortopedy
 - neurologa
 - kardiologa
 - okulisty
 - psychologa
- specjalistyczne badania (np. stężenie chitotriozydazy, USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony, MRI OUN itp.)

Rys. 8

Choroba Pompego

- częstość: ok. 1 na 40 000 żywych urodzeń
- rozpoznanie:
 - wykazanie **deficytu aktywności α -1,4-glukozydazy**
 - **badanie genetyczne**
- dwa typy:
 - niemowlęcgo
 - dorosłych

Rys. 9

Choroba Pompego

- specjalistyczne badania
 - USG układu sercowo-naczyniowego
 - EKG
 - badanie spirometryczne
 - test 3–6-minutowego marszu



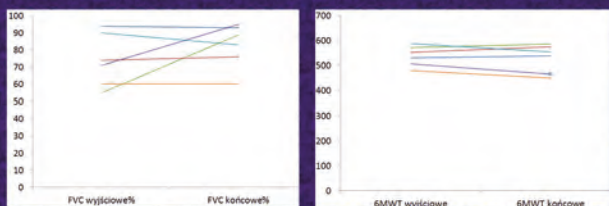
Rys. 10

Choroba Pompego

- leczenie kompleksowe:
 - enzymatyczna terapia zastępcza
 - rehabilitacja
- wymagany udział:
 - lekarza zajmującego się wrodzonymi błędami metabolizmu
 - laryngologa/audiologa – **pneumonologa**
 - ortopedy
 - neurologa
 - **kardiologa**
 - okulisty
 - psychologa

Rys. 11

Choroba Pompego



Zmiany należnej objętości oddechowej

Zmiany testu 6-minutowego chodu

Rys. 12

która oczywiście jest niezwykle ważna. (rys. 10) W takim przypadku niezbędna jest rehabilitacja.

Efektywność terapii określić możemy na podstawie prostych badań. (rys. 11) Pierwsze z nich to badanie spirometryczne, ponieważ przy postępie choroby sprawność układu oddechowego się pogarsza. Z rysunku wynika, że efekt leczenia, kilkuletniej terapii jest różny. Drugie badanie, na podstawie którego sprawdza się skuteczność terapii, to test sześciominutowego chodu, bo – jak powiedziałem – następuje coraz większe osłabienie siły mięśniowej. Jeżeli ten chód się nie pogarsza, a jak widać na prezentowanej rycinie, wielu pacjentów po kilkuletniej terapii chodzi tak samo dobrze albo lepiej niż przed rozpoczęciem terapii, to można powiedzieć, że terapia, choć droga, jest efektywna. (rys. 12)

Trochę gorzej wygląda sytuacja w niektórych mukopolisacharydozach, dlatego że mogą wystąpić objawy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Niestety lek nie przenika z krwi do ośrodkowego

układu nerwowego, w związku z tym terapia w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego jest nieefektywna albo bardzo mało efektywna.

Choroba Hurlera ma różne warianty, od bardzo ciężkiej postaci choroby Hurlera przez bardziej łagodną Hurler/Scheie do Scheie. (rys. 13) Efektywność terapii w przypadku łagodniejszych postaci jest zdecydowanie lepsza, objawy się cofają, natomiast niestety w kilku przypadkach – mimo leczenia – dochodziło nawet do zgonu pacjentów. Tak jak w przypadku innych chorób, także w tym przypadku ważne jest leczenie kompleksowe. (rys. 14)

Choroba Huntera, tak jak wynika z ryciny (rys. 15), jest niezwykle rzadka, bowiem przyjmuje się, że jest to 0,13–0,71 przypadków na 100 tysięcy żywych urodzeń. Chorują na nią chłopcy, około 1 na 100–150 tysięcy albo i więcej urodzeń, czyli jest to choroba niezwykle rzadka. Też występuje w dwóch wariantach: z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i bez zajęcia tego układu.

W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego niestety efektywność terapii też jest nienajlepsza. Co najgorsze, w polskiej populacji około 80% przypadków to są właśnie przypadki z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, tak więc pomimo stosowanego leczenia następuje postęp choroby,

Choroba Hurlera

choroba Hurler/Scheie, choroba Scheie

- częstość: ok. 1 na 100 000 żywych urodzeń
- rozpoznanie:
 - wykazanie **deficytu aktywności α-L-iduronidazy**,
 - **badanie genetyczne**
- leczenie kompleksowe:
 - enzymatyczna terapia zastępcza
 - rehabilitacja



Rys. 13

Choroba Hurlera


choroba Hurler/Scheie, choroba Scheie

- wymagany udział:
 - lekarza zajmującego się wrodzonymi błędami metabolizmu
 - laryngologa/audiologa
 - ortopedy
 - neurologa
 - pulmonologa
 - kardiologa
 - okulisty
 - psychologa
 - rehabilitanta/fizjoterapeuty

Rys. 14

Choroba Huntera

- częstość: 0,13–0,71 na 100 000 żywych urodzeń
- według danych Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Pokrewne, choroba ta dotyka jednego chłopca na 100 000 do 150 000 żywych urodzeń
- rozpoznanie – wykazanie **deficytu aktywności sulfatazy iduronianu**
- **badanie genetyczne**
- leczenie kompleksowe:
 - enzymatyczna terapia zastępcza
 - rehabilitacja



Rys. 15

Choroba Huntera



Rys. 16

Choroba Huntera

- Ocena skuteczności leczenia
 - poprawa wydolności fizycznej (test 6-minutowego marszu)
 - złagodzenie zmian narządowych (zmniejszenie objętości wątroby i śledziony, poprawa funkcji płuc – spirometria)
 - brak wpływu na rozwój psychoruchowy i intelektualny

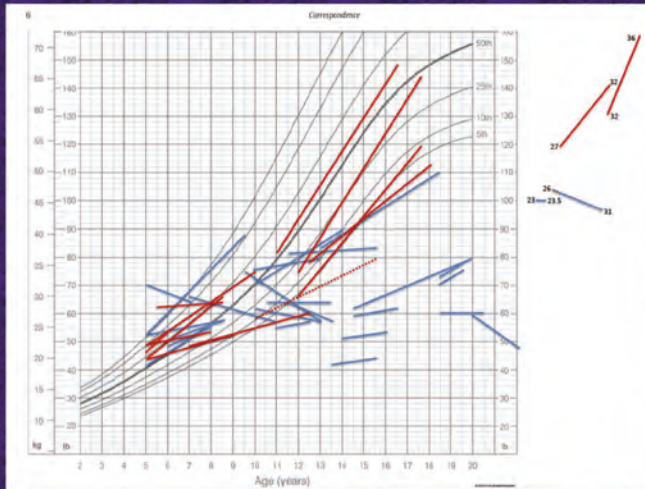
Rys. 17

jeżeli chodzi o upośledzenie funkcji intelektualnych, psychoruchowych, postępującą sztywność, wszystkie deficyty intelektualne coraz bardziej się pogłębiają. (rys. 16) Wtedy pozostaje niezwykle trudna kwestia podjęcia decyzji, czy leczyć dalej pacjenta, czy nie. (rys. 17) W zespole koordynacyjnym przyjęliśmy metodę z jednej strony dosyć prostą, a z drugiej strony oddającą istotę sprawy. (rys. 18) Obserwujemy pacjenta i jeśli okazuje się, że pomimo leczenia, bardzo dobrej opieki nie przybiera on na wadze, a wręcz jego masa ciała z czasem się zmniejsza, efektywność terapii przy braku kontaktu z pacjentem czy przy bardzo niewielkim kontakcie z nim jest upośledzona, to samo dotyczy wysokości ciała, to wtedy trzeba się zastanowić, czy tego pacjenta należy leczyć, bowiem wówczas jesteśmy na

granicy tak zwanego leczenia uporczywego, co nie jest rzeczą prawidłową z punktu widzenia medycyny. (rys. 18 i 19)

Powiedziałem że skończę trochę lepszą wiadomością, mianowicie wzorem jest to, co tutaj powiedziała magister Maria Libura, która jest dobrym duchem leczenia zespołu Pradera-Williego, to jest leczenia hormonem wzrostu. Częstość występowania tej choroby to 1 na 25 tysięcy. (rys. 20) Możemy się pochwalić, że Polska jest pierwszym krajem, który – od dwóch lat – prowadzi leczenie u osób dorosłych. Mamy kilku dorosłych pacjentów. Leczenie też odbywa się na podstawie badań molekularnych, czyli objawy kliniczne są poparte badaniem molekularnym. Polska wprowadziła leczenie dzieci w 2005 roku. Chłopiec widoczny na zdjęciu po prawej niestety jest skazany na śmierć w drugiej, trzeciej, czwartej dekadzie życia z powodu powikłań skrajnej otyłości. Przyczyną

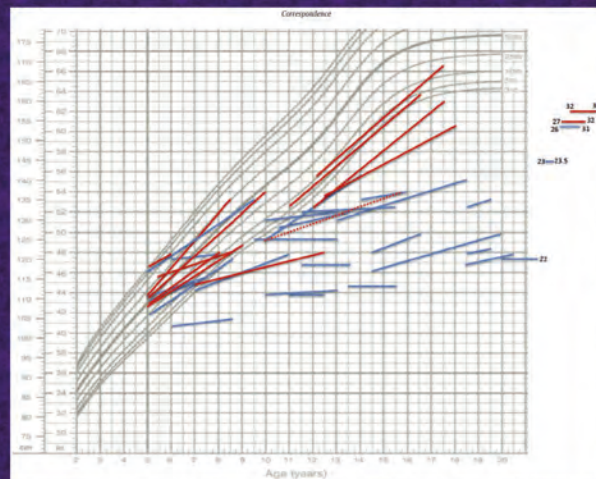
Masa ciała pacjentów z zespołem Huntera leczonych enzymatyczną terapią zastępczą oraz pacjentów, u których zaprzestano leczenia



Bik-Multanowski M i wsp.: Patient's weight can decide about spending millions on enzyme replacement therapy in MPS II. Molecular Genetics and Metabolism Reports 6 (2016) 5–7.

Rys. 18

Wysokość ciała pacjentów z zespołem Huntera leczonych enzymatyczną terapią zastępczą oraz pacjentów, u których zaprzestano leczenia



Bik-Multanowski M i wsp.: Patient's weight can decide about spending millions on enzyme replacement therapy in MPS II. Molecular Genetics and Metabolism Reports 6 (2016) 5–7.

Rys. 19

Zespół Pradera-Williego

- częstość: 1 na 10 000 – 25 000 urodzeń
- rozpoznanie – badanie molekularne
- leczenie – terapia kompleksowa:
 1. hormon wzrostu
 2. leczenie dietetyczne
 3. rehabilitacja



Rys. 20

Zespół Pradera-Williego

- ☑ zmniejszenie odsetka masy tłuszczowej, a zwiększenie beztłuszczowej masy ciała
- ☑ obniżenie wskaźnika BMI
- ☑ zwiększenia masy i siły mięśniowej
- ☑ zwiększenie podstawowej przemiany materii
- ☑ zwiększenia aktywności fizycznej i tolerancji wysiłku
- ☑ poprawa wentylacji
- ☑ zmniejszenie liczby nocnych bezdechów
- ☑ przyspieszenie tempa wzrastania
- ☑ zwiększenie mineralizacji kości
- ☑ zmniejszenie liczby nieprawidłowych reakcji emocjonalnych?

Rys. 21



Rys. 22

wprowadzenia leczenia było to, że w Polsce kolejne dwudziesto-, trzydziestoletnie, młode osoby z powodu kolejnych zawałów mięśnia sercowego umierały. Początkowo zostało wprowadzone leczenie u dzieci, teraz jest ono prowadzone też u dorosłych. Trzeba właściwie diagnozować dzieci już wieku niemowlęcym, takie jak widoczne na zdjęciu po lewej stronie, które leją się przez ręce. Noworodka, niemowlę, które leje się przez ręce, trzeba kierować do genetyków, których brakuje, ale to jest jedyna możliwość rozpoznania choroby, właśnie na podstawie badania genetycznego. Coraz częściej wprowadzamy leczenie między pierwszym a drugim rokiem życia, ale w tej chwili niektóre ośrodki – Holandia, Wielka Brytania – twierdzą, że można podjąć leczenie nawet u sześciomiesięcznych dzieci. Im wcześniej jest wprowadzone leczenie, tym jest bardziej efektywne.

Tu nie chodzi o to, żeby dziecko było wyższe, chodzi o to, żeby zmienić skład ciała, zmniejszyć ilość tkanki tłuszczowej, wykorzystując działanie lipolityczne hormonu wzrostu. (rys. 21) Wtedy poprawia się sprawność, zwiększa się masa mięśniowa i w związku z tym dziecko

– utrzymując dietę i rehabilitując się – jest bardzo sprawne. Myślę, że ani ja, ani państwo, widząc pokazanego na slajdzie chłopca (rys. 22), z naszej, polskiej grupy, nie powiedzielibyście, że to jest dziecko z zespołem Pradera-Williego, bo wygląda na w pełni zdrowego młodzieńca.

Na koniec kilka przemyśleń.

Oczywiście istotne są centra, bo tam trzeba zdiagnozować pacjenta, wprowadzić go w odpowiednie leczenie, ale później ten pacjent często musi być leczony jak najbliższej swojego miejsca zamieszkania, czyli powinny istnieć specjalistyczne oddziały pediatryczne, internistyczne, kierunkowe – to wtedy jeszcze lepiej. (rys. 23)

W tym wszystkim niezwykle ważna jest kwestia lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, dlatego że moment rozpoznania zależy do jego wiedzy, od jego podejścia typowo medycznego i poświęcania czasu pacjentowi, bo jeżeli przez cały czas będzie wypełniał dokumentację, a mniej zajmował się pacjentem, to szansa rozpoznania choroby jest zdecydowanie mniejsza. (rys. 24) Tak więc ten lekarz musi być dobrze wyszkolony, musi uczestniczyć w różnego typu kursach

Opieka medyczna nad chorymi na choroby ultrazadkie

Wysokospecjalistyczne centra medyczne

- diagnostyczne:
 - ✓ genetyka (badania molekularne)
 - ✓ specjalistyczne laboratoria (badania enzymatyczne itp.)
- terapeutyczne:
 - ✓ specjalistyczne oddziały dziecięce
(kadra, baza, sprzęt – możliwości diagnostyczno-terapeutyczne ośrodka)
 - ✓ specjalistyczne oddziały dla osób dorosłych
(kadra, baza, sprzęt – możliwości diagnostyczno-terapeutyczne ośrodka)
- monitorujące terapię?

Rys. 23

Zadania lekarza podstawowej opieki zdrowotnej

- odpowiednia wiedza – edukacja studentów oraz samokształcenie lekarzy POZ w zakresie chorób rzadkich
- kierowanie chorych z „atypowymi” objawami do odpowiednich ośrodków – poradni / oddziałów
- koordynowanie opieki nad chorymi na choroby rzadkie
- pomoc rodzinom tych chorych, między innymi w zakresie uzyskania odpowiednich świadczeń medycznych, społecznych i socjalnych

Rys. 24

Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej

- propagowanie i kreowanie polityki prozdrowotnej dotyczącej pacjentów z chorobami rzadkimi na danym terenie
- jednostki wspierające:
 - ✓ oddziały/centra rehabilitacji (szpitale rehabilitacyjne?)
 - ✓ dietetycy, psychologowie itp.
 - ✓ stowarzyszenia pomocy chorym na choroby rzadkie
 - ✓ pomoc społeczna
 - ✓ świadczenia socjalne

Rys. 25

i wiedzieć, że jeżeli są objawy atypowe, to trzeba kierować pacjentów albo do poradni specjalistycznej, albo do ośrodków, gdzie można im pomóc.

Niezwykle ważne jest udzielanie różnych, odpowiednich świadczeń społecznych, socjalnych. (rys. 25) Wiele rodzin mówi, że nie rozpoczynałoby leczenia, żeby przyjeżdżać co tydzień czy co dwa tygodnie do specjalistycznego ośrodka, jeśli efektywność leczenia jest niewielka, gdyby wiedziała, że można odstawić lek. Przede wszystkim zwracali uwagę na to, że przyjeżdżają po to, by być objęci dobrą opieką. Jak pacjent przestaje być leczony, to często jest pozostawiony sam sobie, w związku z tym niezbędne są odpowiednie świadczenia socjalne, społeczne dla całych rodzin, żeby tym osobom pomóc.

Myślę, że wprowadzony Narodowy Program dla Chorób Rzadkich, o czym mówił pan minister Zbigniew Król, jest niezwykle istotny.

Narodowy Program dla Chorób Rzadkich Warszawa, marzec 2019

- Przewodniczący zespołu opracowującego program:
Zbigniew J. Król – podsekretarz stanu
w Ministerstwie Zdrowia

Rys. 26

Wnioski

- uczelnie medyczne – działania na rzecz zwiększenia wiedzy studentów o chorobach rzadkich
- konieczność organizowania odpowiednich szkoleń / kursów dla lekarzy różnych dziedzin, w tym POZ, oraz egzekwowanie udziału tych lekarzy w takich szkoleniach
- współpraca z placówkami specjalistycznymi w zakresie diagnozowania chorób ultraradkich oraz ich leczenia
- pomoc w uzyskaniu odpowiednich świadczeń medycznych, społecznych i socjalnych przez pacjentów i ich rodziny

Rys. 27

(rys. 26) Z jednej strony umożliwi poprawę diagnostyki, poprawę leczenia, wprowadzanie nowych terapii różnymi lekami, w tym lekami sierocymi (na przykład od wielu lat oczekuje się możliwości leczenia choroby Fabry’ego, a Polska jest jedynym krajem, gdzie się jej nie leczy), ale z drugiej strony edukację, działania Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, pomoc społeczną i socjalną – zaangażowanie nie tylko Ministerstwa Zdrowia, ale również innych ministerstw czy stowarzyszeń, które pomagałyby pacjentom przede wszystkim w leczeniu i opiece nad nimi, a wcześniej oczywiście w diagnozowaniu i terapii. (rys. 27)

Dziękuję bardzo za uwagę.

Senator Waldemar Kraska

Bardzo dziękuję, Panie Profesorze.

Myślę, że to był dość optymistyczny wykład, który pokazał, że warto inwestować w leczenie chorób rzadkich, bo efekty mogą być naprawdę bardzo dobre.

Następnym prelegentem jest profesor Maria Siemionow.

Pani profesor natchnęła nas, żeby dzisiejsza konferencja w Senacie się odbyła. Zrobiła to w czasie naszego wspólnego pobytu z senatorem Tomaszem Grodzkim w Chicago, zresztą na zaproszenie profesora Marka Rudnickiego, przewodniczącego Związku Lekarzy Polskich w Chicago. Mieliśmy okazję spotkać się z panią profesor i rzeczywiście powstał pomysł, żeby dzisiaj zorganizować konferencję na temat chorób rzadkich i ultrarzadkich. Myślę, że był to bardzo dobry pomysł, Pani Profesor, szczególnie że tak dużo osób na tę konferencję przybyło. Mimo że była przerwa, dalej na sali jesteśmy prawie w komplecie, z czego bardzo się cieszę.

Zapraszam panią profesor do przedstawienia roli komórek macierzystych w chorobach rzadkich.

Komórki macierzyste w chorobie Duchenne’a – nowe szanse i możliwości

Dziękuję bardzo panu marszałkowi, który uczestniczył w pierwszej części spotkania, senatorowi Waldemarowi Krasce, jak również senatorowi Tomaszowi Grodzkiemu za rozmowę naukowo-prywatną, która zainicjowała tak wspaniałe spotkanie.

Chciałam powiedzieć kilka słów o sobie, ponieważ wszyscy się przedstawiają. Pierwszą część mojej kariery jako wykształcony ortopeda drugiego stopnia, rehabilitant oraz specjalista chirurgii ręki spędziłam właśnie na leczeniu chorób rzadkich, takich jak choroba Duchenne’a. Miałam w poradni wiele dzieci, z którymi właściwie nic nie można było zrobić. Rodzice, którzy do mnie przychodzili, byli przerażeni, że dziecko dotychczas biegło, a teraz się chyba gdzieś potknęło, bo przestało dobrze chodzić. Tak więc moje zainteresowanie nowymi terapiami to nie jest okres ostatniego roku, dwóch czy nawet pięciu lat, ale generalnie idea, żeby pomóc pacjentom, dla których nie było pomocy. Moje zainteresowanie transplantologią, a zwłaszcza transplantacjami dotyczącymi również ta-

kich wad, jak brak rąk u pacjentów, którzy je stracili, czy brak twarzy, spowodowały zainteresowanie różnymi nowymi terapiami, między innymi terapiami komórek chimerycznych.

Oczywiście jeżeli wprowadzamy nową terapię, to najważniejszą rzeczą jest *primum non nocere*, czyli „po pierwsze nie szkodzić” naszym pacjentom. (rys. 1) Ta idea od pierwszych lat mojej kariery chirurgicznej,

Hipokrates – etyka medyczna

Primum non nocere

Po pierwsze nie szkodzić



Rys. 1

* Prof. dr hab. n. med. Maria Siemionow – Uniwersytet Illinois w Chicago


jak również naukowej, przyświecała wszystkim badaniom, które prowadziłam wspólnie z wieloma ekspertami.

Choroby rzadkie i ultrarządkie – taki jest tytuł naszego spotkania – *stan obecny, wyzwania i perspektywy*. W takiej kolejności przedstawię moje spojrzenie na dystrofię mięśniową Duchenne’a.

Jaki jest stan obecny w zakresie chorób ultrarządki takich jak choroba Duchenne’a? Wszyscy państwo, w tym przedstawiciele towarzystwa zajmującego się chorobą Duchenne’a, z którymi miałam okazję chwilę rozmawiać podczas przerwy, wiedzą doskonale, że jest to najczęstsza letalna postępująca dystrofia mięśniowa. Występuje tylko i wyłącznie u chłopców, bo matka jest nosicielem. Cierpi na nią jeden na 3500 urodzonych chłopców. Większość jest spowodowana mutacją genu dystrofiny w różnych eksonach i, co może najtragiczniejsze, aktualnie brak skutecznej terapii. Jest to stan obecny. (rys. 2)

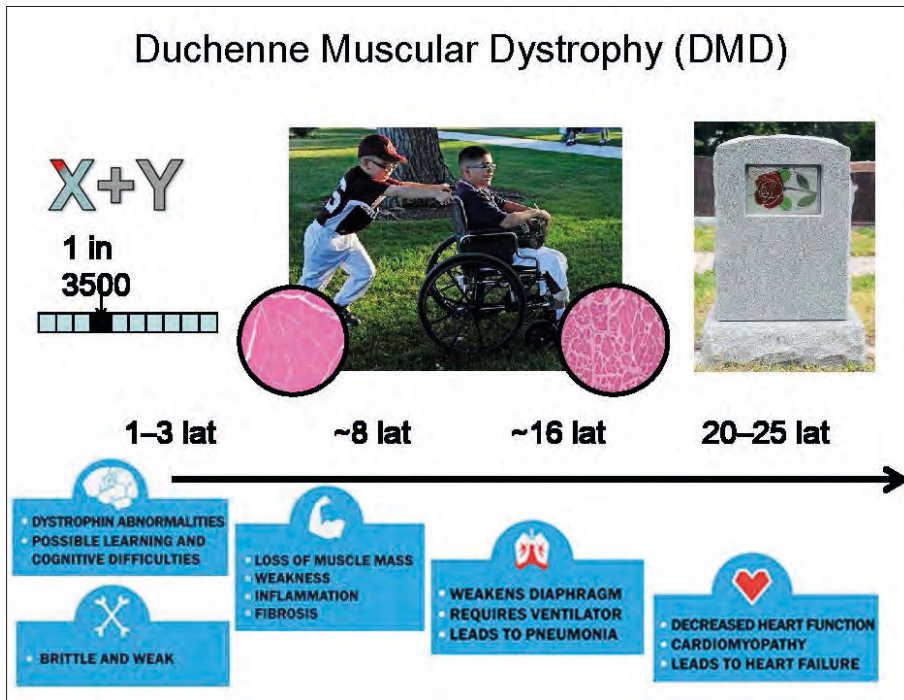
Dzieci z chorobą Duchenne’a do pierwszego, trzeciego roku życia rozwijają się w miarę prawidłowo, potem nagle trafiają do ortopedy, że coś się stało. Jeżeli wykona się diagnostykę genetyczną, bardzo ważną – a obecnie jest ona na znacznie wyższym poziomie niż wówczas, kiedy zaczynałam karierę jako chirurg ortopeda – mimo postawienia diagnozy tak właściwie niewiele da się zrobić. Wiadomo, co te dzieci czeka. (rys. 3) Wiadomo, że między ósmym a szesnastym rokiem życia będą na wózku inwalidzkim, a między szesnastym, dwudziestym,

Duchenne Muscular Dystrophy

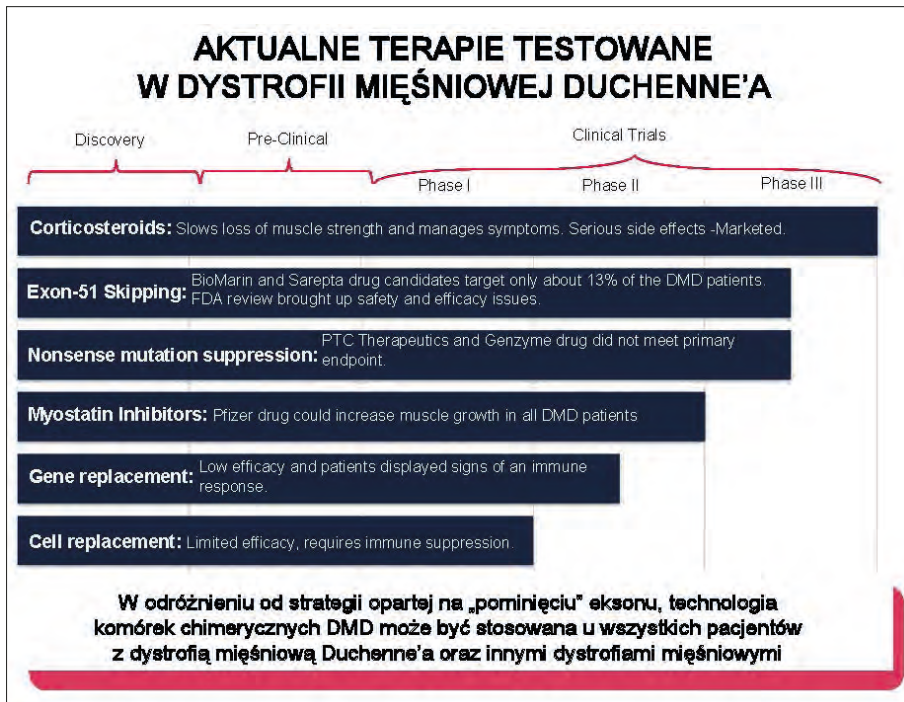


- Najczęstsza letalna postępująca dystrofia mięśniowa związana z chromosomem X
- Występuje u 1 na 3500 urodzonych chłopców (0,028%)
- Spowodowana jest mutacją genu dystrofiny
- Większość pacjentów jest uzależniona od wózka inwalidzkiego w wieku 12 lat
- Długość życia pacjentów z DMD to 25 lat
- **Aktualnie brak skutecznej terapii!**

Rys. 2



Rys. 3



Rys. 4

dwudziestym piątym, a nawet, są wyjątki, dwudziestym ósmym rokiem życia ci pacjenci po prostu umrą.

Jakie są wyzwania? Podstawowym wyzwaniem wynikającym ze stanu obecnego, czyli braku terapii, jest to, czym staramy się pomóc tym pacjentom. (rys. 4) Standardem jest kortykoterapia, czyli pacjenci otrzymują sterydy, w tej chwili jest na pewno duży postęp, bo są różne nowe generacje sterydów, które w pewnym sensie pomagają tym pacjentom, natomiast oczywiście nie leczą.

Jest też terapia *exon skipping*, czyli omijania eksonu, który jest odpowiedzialny za brak kodowania tego ważnego białka. Pozwala ona pacjentom normalnie się rozwijać, poruszać, zachować zwykłą siłę mięśniową. Jest to nowo stosowana terapia firmy Sarepta, wiem, że część polskich pacjentów jest poddawanych takiej terapii, ale problem w tym, że to dotyczy tylko 13% pacjentów z chorobą Duchenne'a. Są inne eksony, które trzeba by ominąć, nie ma jeszcze takiego leku, który by ominął wszystkie potencjalne eksony, co pozwoliłoby stworzyć terapię uniwersalną.

Można również zastosować terapię *nonsense mutation*, ale firmy PTC Therapeutics i Genzyme bardzo źle się sprawdziły – część pacjentów, która uzyskała ten lek, nie spełniła warunków potwierdzających, że po tej terapii jest normalna czy zwiększona ilość występowania dystrofiny w biopsjach mięśni. Z tego powodu ta terapia wymaga dalszego dopracowania.

Terapia *myostatin inhibitos* również w zasadzie się nie sprawdziła, nie wykazano dużego wzrostu mięśniowej masy u pacjentów, natomiast leki działały na wszystkie mięśnie, co wcale nie jest korzystne, na przykład w wypadku mięśnia sercowego. Ta terapia właściwie nie jest stosowana.

Terapie genowe, takie jak mikrodystrofiny, mają potencjał, ale jest nim poddawanych tylko kilku pacjentów i z tego powodu są dalej rozwijane.

Chcę zwrócić uwagę, dlaczego nie sprawdziły się dotychczasowe terapie komórkowe. Stało się tak dlatego, że komórki były wstrzykiwane domięśniowo. Do ilu mięśni pacjenta z chorobą Dushenne'a można wstrzyknąć komórki? Do wszystkich nie, w związku z tym nie było działania systemowego. To jest bardzo ważny aspekt. Mioblasty wiele lat temu były podawane przez profesor Gussoni, następnie była terapia komórkami mezenchymalnymi stosowana przez profesora Ryder-Cooka z Kanady, ale te komórki – jeżeli nie podano immunosupresji – na krótko pozostawały w organizmie pacjenta, a potem zostawały niestety odrzucone, ponieważ nie było możliwości ich odtwarzania. Jeżeli

Nowe terapie komórkowe w transplantologii

Terapie bazujące na transplantacji **szpiku kostnego**

Terapie z zastosowaniem **komórek macierzystych**

Terapie z zastosowaniem **komórek mezenchymalnych**

Terapie z zastosowaniem **komórek krwi pępowinowej**

Nowe terapie komórek chimerycznych

Rys. 5

logii, do transplantologii rekonstrukcyjnej. (rys. 5) Jako chirurg rekonstrukcyjny miałam przywilej uczestniczenia w pierwszych programach transplantacji twarzy, obecnie w Chicago prowadzę program transplantacji kończyny górnej, ręki człowieka. Problemem w transplantologii twarzy czy ręki, kończyn w ogóle, jest to, że zdrowi pacjenci, którzy w wypadku utracili twarz lub ręce, muszą do końca życia brać leki immunosupresyjne, które są podawane pacjentom po przeszczepie nerki, wątroby i serca. Przez ponad 20 lat w moim laboratorium jednocześnie prowadziłam badania nad tolerogennością czy wprowadzeniem takich terapii, które nie będą wymagały dramatycznego podawania leków immunosupresyjnych.

Są terapie bazujące na szpiku kostnym, komórkach macierzystych, komórkach mezenchymalnych i komórkach krwi pępowinowej w różnych dziedzinach naszego życia i to jest bardzo popularne. My stworzyliśmy koncepcję terapii komórek chimerycznych.

zaś podano immunosupresję, to oczywiście były problemy etyczne związane z efektami ubocznymi.

Tak więc terapie oparte na komórkach chimerycznych mają być uniwersalne, jak również mają być podane tak, aby działały systemowo.

Jakie są w takim razie perspektywy w terapiach choroby Duchenne'a? Tutaj jest przejście od mojej kariery ortopedycznej do transplantologii, do transplantologii rekonstrukcyjnej.

Chimeryzm jest dobrze znany po transplantacji szpiku czy nawet po transplantacji narządów takich jak wątroba.

U profesora Starzla w Pittsburghu nagle okazało się, że pacjenci wykazują chimeryzm po dwudziestu latach od przeszczepu wątroby.

Chimeryzm jest to egzystencja dwóch genetycznie różnych populacji komórek

Chimeryzm

Egzystencja dwóch genetycznie różnych populacji komórek w tym samym organizmie

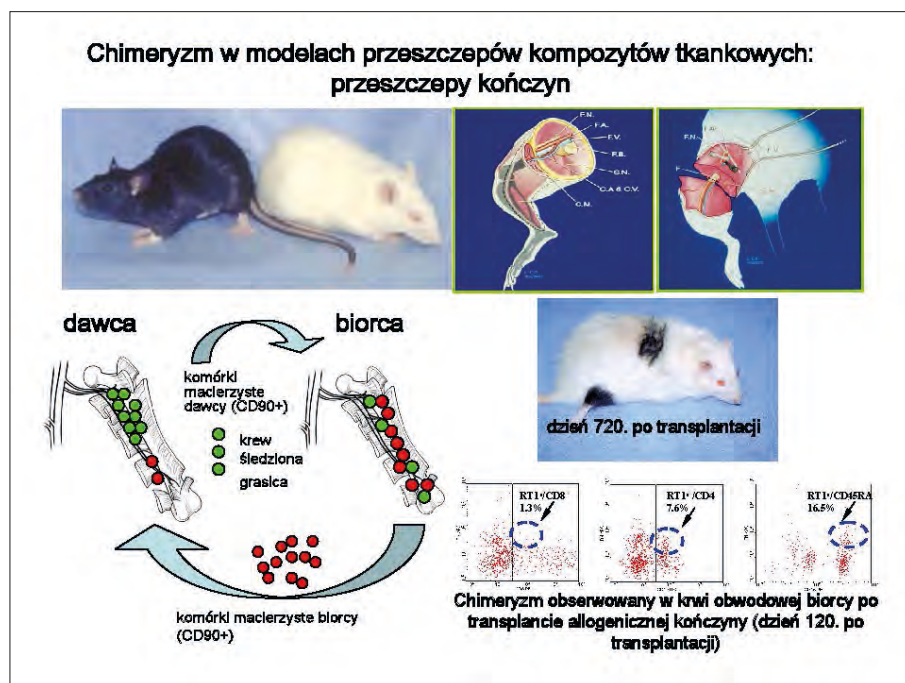
CHIMERA – ziejący ogniem potwór w mitologii greckiej z głową **lwa**, ciałem **kozy** oraz ogonem **węża**



Rys. 6

w tym samym organizmie. (rys. 6) Ilustracja przedstawia grecką chimerę z książki dla dzieci, z głową lwa, ciałem kozy oraz ogonem węża – uwiadczniającą, że w jednym organizmie mogą egzystować różne komórki.

W badaniach przedklinicznych, naukowych stworzyliśmy model przeszczepiania kończyny dolnej szczura całkowicie genetycznie niezwiązanej. (rys. 7) Stwierdziliśmy, że przez fakt, iż przeszczepiamy wraz z kończyną unaczyniony szpik kostny, to są to komórki, które doprowadzają do wygenerowania grupy komórek chimerycznych, które reprezentują dawcę i biorcę, i to w klasie komórek CD34, CD8, jak również komórek CD45RA.



Rys. 7

Ta koncepcja, bardzo długo badana i wspierana przez granty Departamentu Obrony Stanów Zjednoczonych, na wzbudzenie tolerancji w transplantologii, gdzie stworzyliśmy wiele linii komórkowych komórek hematopoetycznych, CD44, krwi pępowinowej w tym celu, została zastosowana do terapii w chorobie Duchenne'a.

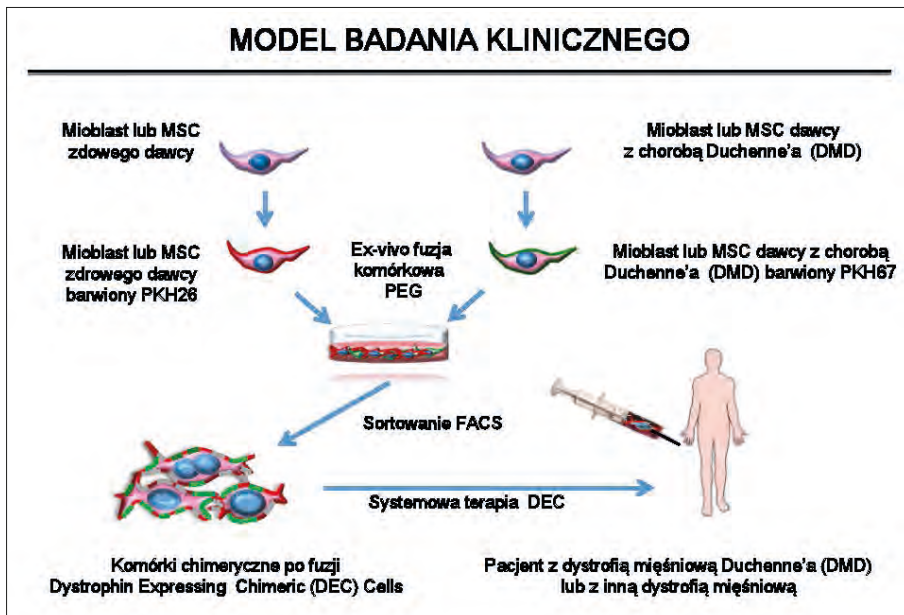
Na czym ma polegać koncepcja podania komórek chimerycznych w chorobie Duchenne'a? Z komórek dawcy i biorcy trzeba stworzyć chimerę. W przypadku choroby Duchenne'a dawcą ma być ojciec, ktoś spokrewniony lub niekoniecznie z chorym dzieckiem czy młodym człowiekiem, a biorca to dziecko czy młody człowiek, który również będzie



Rys. 8

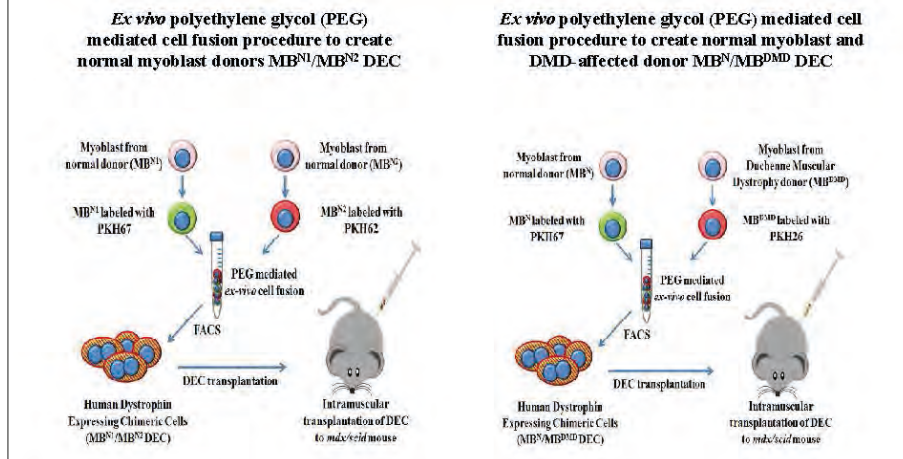
dawcą komórek pochodzących z biopsji mięśnia. Jak jest pokazane na ilustracji (rys. 8), dawca czerwony niech to będzie ojciec, dawca zielony, komórek biopsji, to będzie syn, a chimera to będzie ojciec-syn. Ojciec podaje synowi dobre białko, dystrofinę w kontekście własnego mioblastu i w ten sposób dochodzi do zagnieżdżania się komórek chimerycznych, propagowania. Proponujemy zawiesinę komórek do podania systemowego.

Kolejny slajd (rys. 9) przedstawia model badania klinicznego, który dokładnie pokazuje, że jest dawca, jest biorca, a za pomocą fuzji komórkowej *ex vivo* są tworzone inżynierowane komórki chimeryczne (to już nie są komórki macierzyste). Ta terapia jest tak zwanym ATMP (od red. *Advanced Therapy Medicinal Products*), czyli nową terapią, zatwierdzoną przez EMA (od red. *European Medicines Agency*). Proponujemy podać te komórki do jamy szpikowej, czyli systemowo, bo chodzi o efekt nie tylko lokalny, w jednym czy drugim mięśniu, ale o działanie systemowe.



Rys. 9

Schemat badania eksperymentalnego na modelu doświadczalnym DMD – *mdx/scid* mice

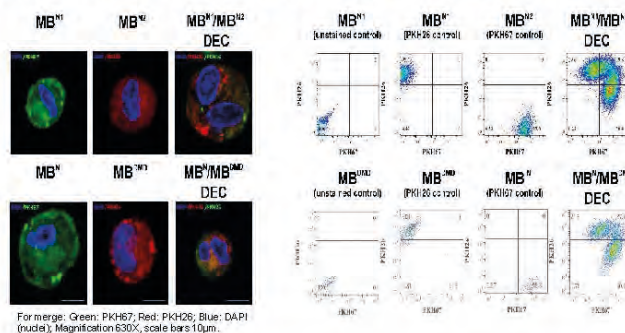


Rys. 10

Następny slajd przedstawia model doświadczalny. (rys. 10) Pracowaliśmy nad podaniem komórek setkom myszy, które miały genetycznie wywołaną chorobę Duchenne’a, i potem badaliśmy, jak tworzymy

Potwierdzenie fuzji mioblastów zdrowego dawcy (MB^H) z mioblastami pacjenta z DMD (MB^{DMD}) w mikroskopie konfokalnym

Confirmation of DEC Creation by Confocal Microscopy and Flow Cytometry



Confocal microscopy and flow cytometry confirmed feasibility of *ex vivo* fusion procedure by the presence of double (PKH26/PKH67) fluorescently labeled DEC's.

UIC

Rys. 11

chimerę. Obserwowaliśmy fuzję komórki ojca, kolorowanej na przykład na zielono, z komórką syna, kolorowaną na czerwono, i powstanie komórki chimerycznej, widocznej na pomarańczowo. (rys. 11) Pokazywaliśmy w mikroskopii konfokalnej i cytometrii przepływowej, że mamy specyficzną populację, która wynosi od 30 do nawet 70–80%, specyficznych komórek chimerycznych.

Ponieważ stworzyliśmy linię komórek ludzkich, to również wykazaliśmy za pomocą STR-PCR-u, że dawca, biorca, a potem chimera reprezentują zarówno allele, jak i *loci* dla alleli dawcy i biorcy. (rys. 12) Dodatkowo patrzyliśmy na to, jak łączymy te komórki, czy one rzeczywiście, ta chimera – syn który nie ma dystrofiny, i ojciec, który ją daje – będzie miała białko dystrofiny. Stwierdziliśmy, że tak, nawet do 37%. (rys. 13) Badając alfa- i beta-sarkoglikan, stwierdziliśmy, że ta dystrofina jest funkcjonalna, bo ma *dystrophin sarkoglykan system*, który powoduje, że te komórki będą działały funkcjonalnie. (rys. 14)

Badaliśmy ekspresję dystrofiny u myszy. (rys. 15) Z banku kupowaliśmy komórki pacjentów z chorobą Duchenne’a, jak również komórki

Potwierdzenie fuzji mioblastów zdrowego dawcy (MB^H) z mioblastami pacjenta z DMD (MB^{DMD}) za pomocą STR-PCR

Genotype Characterization of DEC by PCR-Reverse Sequence-Specific Oligonucleotide Probe (PCR-rSSOP) and Short Tandem Repeat PCR (STR-PCR)

	Alleles						
	A	B	C	Bw	DRB1*	DQB1*	DRB1 DR52 DR53
MB ^H	01:05	06:30	07:04	0	01:23(17)	00:02	58
MB ^{DMD}	11:04	13:41	06:15	4	01:16	05:05	41
MB ^H /MB ^{DMD} DEC	01:24,11:05	06:35,13:43	01:07,15:06	0,4	03(17),01,15	05:06,02	51,52

PCR-rSSOP analysis of MB^{N1}/MB^{N2} and MB^N/MB^{DMD} DEC confirming the presence of parent cell specific alleles from both donors.

MB ^H	11:04	13:41	06:15	4	01:16	05:05	51
MB ^{DMD}	02:24	08:52	07:15	3,4	03:14	02(0),03(7)	52,53
MB ^H /MB ^{DMD} DEC	02:24,11	08:51,13	07:15,06	0,4	04:14,01,15	02,06,02(6),03(7)	51,52,53

	Loci									
	TH01	D21S11	D5S818	D13S317	D7S820	D16S536	CSF1PO	AMEL	vWA	TPOX
MB ^H	9,9,9	30	11	11,13	10,11	10,11	10,12	X	17,20	0
MB ^{DMD}	8,9,9	29,30	12,14	6,11	10,12	12,13	10,11	X	15,19	0
MB ^H /MB ^{DMD} DEC	9,9,9	29,30	11,12,14	6,11,12	10,11,12	10,11,12,13	10,11,12	X	15,17,19,20	0

STR-PCR analysis of MB^{N1}/MB^{N2} and MB^N/MB^{DMD} DEC confirming the presence of parent cell specific alleles from both donors.

MB ^H	9,9,9	29,30	12,14	6,11	10,12	12,12	10,11	X	13,16	0
MB ^{DMD}	6,9,9	31,2,32,2	9,12	11	7,12	9,10	10,12	X,Y	14,15	0,10
MB ^H /MB ^{DMD} DEC	9,9,9	29,30	8,12,14	3,11	7,10,12	6,10,12,13	10,11,12	X,Y	14,16,19	8,10

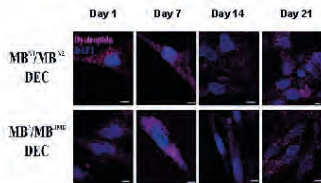
UIC

Rys. 12

EKSPRESJA DYSTROFINY W komórkach chimerycznych PO FUZZI PEG badanie immunofluorescencyjne oraz Taqman real-time PCR

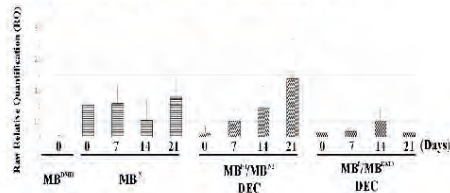
Confirmation of Dystrophin Expression by DEC lines via Immunofluorescent Staining and Real-time PCR

Dystrophin Expression by Immunofluorescent Staining



Representative immunofluorescence images of dystrophin expression (magenta) in MB^{N1}/MB^{N2} and MB^{N1}/MB^{DMD} DEC *in vitro* up to 21 days after fusion (n=4, magnification 400X, scale bar 10 μm).

Dystrophin Expression by Real-time PCR



Dystrophin expression in cultured MB^{N1}/MB^{N2} and MB^{N1}/MB^{DMD} DEC up to 21 days after fusion quantified by Taqman PCR (n=3, mean ± SD).

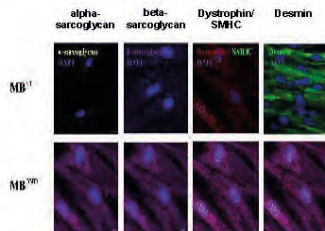
UIC

Rys. 13

MIOGENNE RÓŻNICOWANIE komórek chimerycznych MB^{N1}/MB^{N2} oraz MB^{N1}/MB^{DMD}

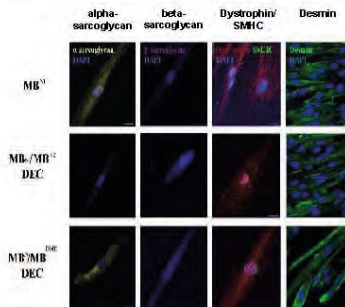
Characterization of MB^{N1}/MB^{N2} and MB^{N1}/MB^{DMD} DEC via Immunofluorescent Staining

Myoblast Growth Media



Normal (MB^N) and DMD-affected (MB^{DMD}) undifferentiated myoblast controls before fusion confirming lack of dystrophin expression in MB^{DMD} and a diffused distribution of SMHC in both MB^N and MB^{DMD}.

Myogenic Differentiation Media



MB^N, MB^{DMD}, MB^{N1}/MB^{N2} and MB^{N1}/MB^{DMD} DEC after 7-day stimulation in the myogenic differentiation medium confirming expression of dystrophin-glycoprotein complex (DGC) in MB^{N1}/MB^{DMD} DEC after fusion suggesting restoration of functional DGC.

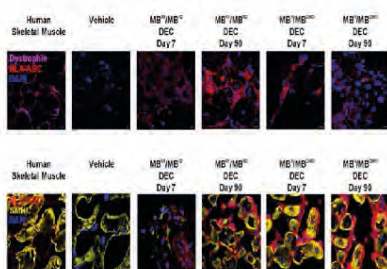
UIC

Rys. 14

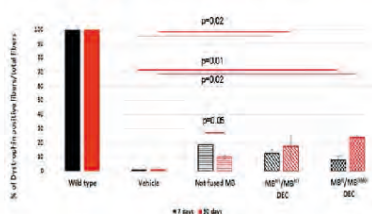
POTWIERDZENIE EKSPRESJI DYSTROFINY w Gastrocnemius Muscle (GM) myszy *mdx/scid* w 7 i 90 dni po domięśniowym podaniu komórek chimerycznych DEC

Confirmation of the Engraftment, Differentiate into Skeletal Muscles and Maintenance of Dystrophin Expression by MB^{N1}/MB^{N2} and MB^N/MB^{DMD} DEC up to 90 Days after Intramuscular Transplantation to the Gastrocnemius Muscle (GM) of the *Mdx/Scid* Mouse.

Confirmation of Dystrophin and HLA-ABC and SMHC Expression in GM of *mdx/scid* mice at 7 and 90 days after DEC Delivery



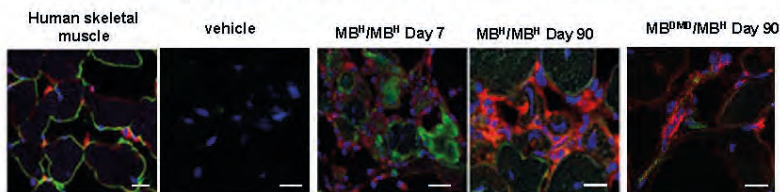
Quantification of Dystrophin Expressing Fibers in Gastrocnemius Muscle (GM) of *Mdx/Scid* Mice 7 and 90 Days after DEC Delivery



UIC

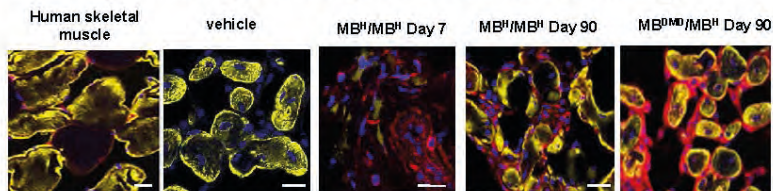
Rys. 15

Potwierdzenie ludzkiego pochodzenia dystrofiny we włóknach mięśniowych GM w 90 dni po podaniu terapii DEC (dystrophin-HLA-ABC co-staining)



Dystrophin, HLA-ABC, Nucleus, (magnification 400X, scale bar 10 μ m).

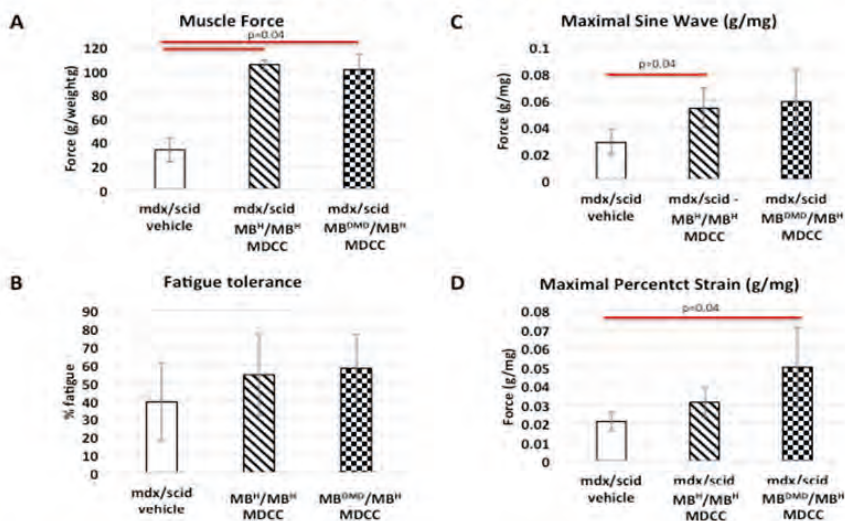
Potwierdzenie różnicowania się komórek chimerycznych (skeletal myosin heavy chain-HLA-ABC co-staining)



SHCM, HLA-ABC, Nucleus, Magnification 400X, scale bar 10 μ m.

Rys. 16

POPRAWA FUNKCJI MIĘŚNI *IN VIVO* ORAZ *EX VIVO* 90 DNI PO PODANIU TERAPII DEC



***In vivo in situ* ocena siły mięśni oraz tolerancji na zmęczenie w 90 dni po podaniu domięśniowym MB^H/MB^H and MB^{DMD}/MB^H MDCC**

***Ex vivo* ocena siły mięśni w 90. dniu po podaniu domięśniowym B^H/MB^H and MB^{DMD}/MB^H MDCC**

Rys. 17

normalnych dawców. Po 90 dniach od wstrzyknięcia myszy komórek chimerycznych stwierdziliśmy obecność HLA człowieka. W ten sposób potwierdziliśmy, że są to komórki pochodzenia ludzkiego, i wysoki wzrost dystrofiny.

Dodatkowo jeszcze badaliśmy fakt, że te komórki mają możliwość stworzenia i połączenia z *mysion heavy chain*, tak że one miały również funkcjonalne znaczenie. (rys. 16)

To zostało potwierdzone w dwóch różnych systemach. (rys. 17) Sprawdzaliśmy, jaka jest różnica między podaniem domięśniowym a systemowym, o czym zaraz powiem, do mięśnia *gastrocnemius* tych myszy, i stwierdziliśmy, że 90 dni po podaniu był wyraźny funkcjonalny wzrost zarówno siły mięśniowej, tetanicznego stymulowania mięśnia, jak i maksymalnego obciążenia mięśnia.

Następnie pokazaliśmy również, że – co jest bardzo ważne – 90 dni po systemowym, doszpikowym podaniu komórek osiągamy tak zwany *rebound effect*. (rys. 18) Badaliśmy kardiomiopatię na echokardiografii od dnia 0 do 90. Jak widać na slajdzie jest efekt po podaniu

Poprawa funkcji mięśnia sercowego 90 dni po systemowej terapii

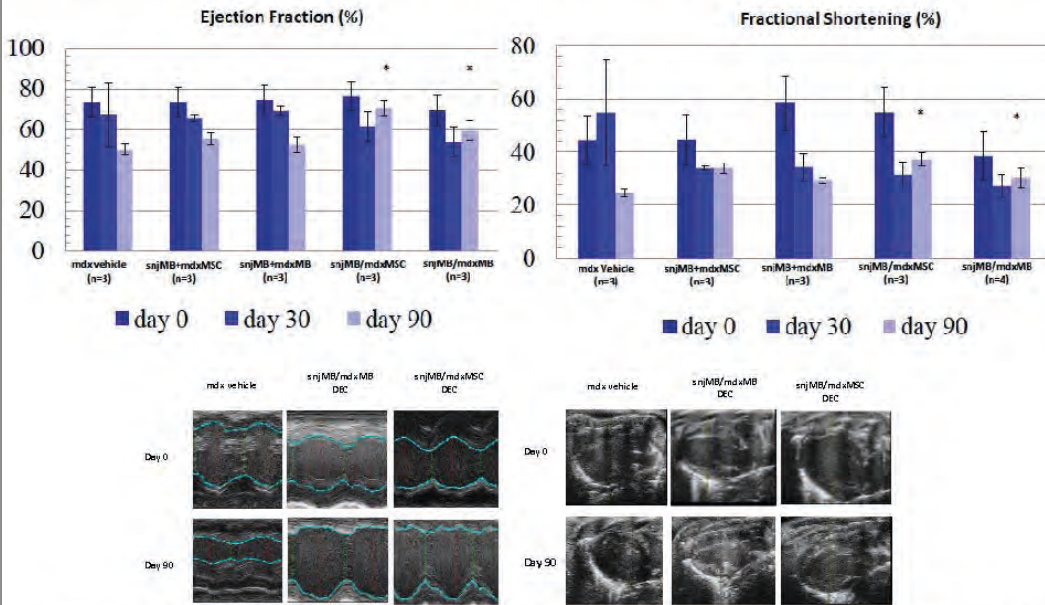


Figure 2. Reduced cardiac disease in *mdx* mice injected *via* intraosseous route with DEC snjMB/mdxMB or DEC snjMB/mdxMSC assessed by M-mode. Echocardiographic M-mode images representing long axis with ventricular wall thickness and functional measurements of *mdx* mice injected with DEC snjMB/mdxMB (0.5M), DEC snjMB/mdxMSC (0.5M) or controls of mixed populations snjMB/mdxMB (0.5M) and snjMB/mdxMSC (0.5M) assessed by echocardiography 90 days post-transplant (VisualSonics, Vevo 2100).

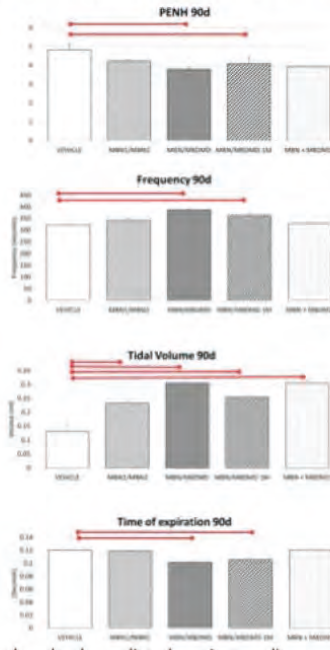
Rys. 18

komórek. To samo dotyczyło badania pletyzmografii, działania przepony (rys. 19), oraz właśnie mięśnia *gastrocnemius* (rys. 20) w odpowiedzi na różne dawki. Tak więc podanie systemowe, doszpickowe komórek chimerycznych wpłynęło na poprawę funkcji mięśnia sercowego, przepony, jak również mięśnia *gastrocnemius*. To było dla nas bardzo ważnym potwierdzeniem (a badania przeprowadzono na bardzo, bardzo wielu myszach), że mamy do czynienia z działaniem systemowym.

Podsumowując, badania potwierdziły możliwość utworzenia drogą fuzji dwóch nowych linii komórkowych komórek ludzkich, tak zwanych *dystrophin expressing chimeric cells*. (rys. 21) Po domięśniowym i systemowym podaniu tej terapii wykazuje się zwiększoną ekspresję dystrofiny, która, co jest najważniejsze, koreluje z poprawą funkcji badanych mięśni szkieletowych, serca oraz przepony.

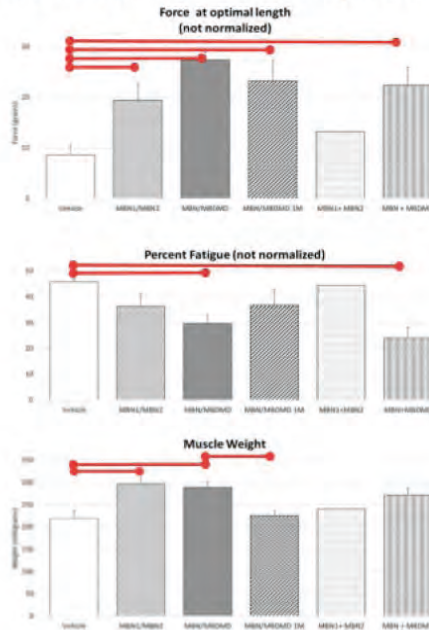
Tak że jest nadzieja, że tę terapię, która jest terapią globalną, bo ona nie jest kierowana na żaden ekson, tylko może być uniwersalna, będziemy mogli stosować w najbliższym czasie, do czego powoli już się

Poprawa funkcji płuc w badaniu pletyzometrii w 90 dni po systemowym podaniu terapii DEC



Rys. 19

Poprawa funkcji mięśnia Gastrocnemius w 90 dni po systemowym podaniu terapii DEC



Rys. 20

PODSUMOWANIE

- Badania potwierdziły możliwość utworzenia drogą fuzji **nowych linii ludzkich komórek chimerycznych: MB/MB, MB/MBDMD DEC.**
- Obydwie linie komórek chimerycznych DEC wykazywały **ekspresję dystrofiny do 21 dni *in vitro* oraz do 90 dni *in vivo*** po domięśniowym i systemowym wstrzyknięciu DEC.
- Po domięśniowej oraz systemowej terapii komórki chimeryczne DEC zasiedlają się i **zwiększają ekspresję dystrofiny, co koreluje z poprawą funkcji badanych mięśni szkieletowych, serca oraz przepony** w testach *ex vivo* oraz *in vivo*.

Rys. 21

SIEMIONOW FELLOWS 1990–2019

Patrick Swier, MD
Brett Hopkins, MD
Rhet Schersligt
Matt Kisler, MD
Leszek Romanowski, MD
Serol Inceoglu, MD
Hajime Kimura, MD
Osman Latifoğlu, MD
Kenji Kimori, MD
Ferit Demirkan, MD
Cihangir Tetik, MD
Robert Lohman, MD
Burton Scott, MD
Ufuk Nalbantoğlu, MD
Krzysztof Kusza, MD PhD
Jillian Banbury, MD
Lloyd Nenhekan, MD
Pia Piza
Gökhan Adanali, MD
Kağan Özer, MD
James Henderson, MD
Jared Mee, MD
Bjorn Krapohl, MD
Eftal Güdemez, MD
Murat Türegün, MD
Phillip Perez, MD
Tomasz Dydymki, MD

Cemil Tugay, MD
Sühan Ayhan, MD
Jerzy Jankau, MD, PhD
Nilgün Ertaş MD
Halil Bekler, MD
Pratul Ramineni, MD
Verena Passuello
Alan Brookhurst
Turgut Ortak, MD
Brian Cunningham
Orhan Babuccu, MD
Omar Ahmed, MD
Ramadan Öke, MD
Przemysław Lubiawski MD
Raffi Gürnülüoğlu, MD
Murat Ünsal, MD
Blazenska Skugor MD
Ata Atogho, Bs
Romed Meirer, MD
Bettina Meirer
Maciej Zieliński, MD
Rita Prajapati, PhD
Howard Jung, MD
Krzysztof Siemionow, MD
Joseph Scharpf MD
Dariusz Izzycki MD PhD
Daniela Massineo, MD

Betül Ulusal, MD
Amina Husain, Bs
Lisa Hung, MD
Emilia Sierko
Selahattin Özmen, MD
Mehmet Öder, MD
Yavuz Demir, MD
Emrah Arslan, MD
Alper Sar, MD
Andrea Gonzalez, MD
Aleksandra Klimczak, PhD
Abir Mukherjee, MD
Şakir Unal MD
Galip Ağaoglu MD
Brian Chang, MD
Ilker Yazici, MD
Emiko Vaughan
Hadrian Szpurka, Ms
Anna Jankowska, Ms
Maciej Bręborowicz
Jill Froimson
Caroline Coburn
Aisha Upton
Michał Mołski, MD
Yalcin Kulahci, MD
Mehmet Unal, MD
Anne Groth, MD

Mariusz Mielniczuk, MD
Agata Mierzwa MS
Lukasz Krokowicz, MD
Wioleta Luszczek, PhD
Patrycja Marciniak
Mehmet Bozkurt, MD
Serdar Nasir, MD
Christopher Grykien, MD
Erhan Sonmez, MD
Joanna Cwykiel, Ms
William Duggan, MD
Ravi Vuthoori, Bs
James Gatherwright, Bs
Mikael Hivelin, MD
Arkadiusz Jundzill, MD
Aylin Isil Kursun, MD
Grzegorz Brzezicki, MD
Tim Nijhuis, MD
Cem Meric, MD
Fatih Zor, MD
Beata Przybyła, PhD, MSc
Amanda Mendiola, MD
Selman Altuntas, MD
Mana Madajka, PhD
Antonio Rampazzo, MD
Bahar Bassiri-Gharb, MD
Paulo Piccolo, MD
Jason Prigozen, MD
Miroslaw Lukaszuk MD
Grzegorz Kwiecien MD
Adam Bobkiewicz MD

Rys. 22

przygotowujemy, planujemy w Polsce poddawać tej terapii pacjentów. Najważniejsze, czyli *primum non nocere*.

Na koniec przedstawiam listę stypendystów, także z Polski, którzy przez wiele lat byli opłacani z moich grantów w Stanach Zjednoczonych, zarówno w Cleveland Clinic, a przez ostatnie sześć lat w Chicago. (rys. 22) Ich wkład jest ważny, bo ktoś musi opiekować się myszkami, prowadzić badania. Oni pochodzą z całego świata.

Mam nadzieję, że tymi badaniami w najbliższym czasie będziemy mogli się z państwem podzielić. Dziękuję.

Senator Waldemar Kraska

Dziękuję, Pani Profesor.

Bardzo interesujący, ciekawy wykład i ponownie wielka nadzieja, że nowe terapie zdecydowanie zmienią obraz medycyny nie tylko światowej, ale także polskiej.

Zapraszam teraz doktor Jolantę Sykut-Ciegielską, konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

Specyfika chorób rzadkich na przykładzie pediatrii metabolicznej

Panie Przewodniczący! Panie Senatorze! Szanowni Państwo!

Dziękuję za zaproszenie do udziału w tej konferencji, bardzo ważnej dla mnie, bo chorobami rzadkimi zajmuję się od początku, a tak naprawdę to zajmuję się pediatrią metaboliczną. Reprezentuję Klinikę Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii w Instytucie Matki i Dziecka, a także Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu.

Pediatria metaboliczna jest specjalizacją uznaną w Europie, w Polsce funkcjonującą od 2014 roku. To jest specjalizacja, która nie zajmuje się żywieniem, zdrowym żywieniem dzieci i przeciwdziałaniem otyłości, co niestety ostatnio można było przeczytać w prasie codziennej, ale również w czasopiśmie medycznym. Zupełnie nie o tym będę mówić. Jest to dziedzina ważna, bo zajmuje się ciężkimi chorobami, które nazywamy wrodzonymi wadami metabolizmu.

To określenie jest może mało przyjazne, ale właśnie po to, żeby odróżnić te choroby od chorób metabolicznych, do których zaliczamy cukrzycę typu II, zwłaszcza otyłość czy zespół metaboliczny. Pediatria metaboliczna zajmuje się genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami metabolizmu białek, węglowodanów, tłuszczów, zaburzeniami metabolizmu energetycznego, transportowymi syntezy i tak dalej. (rys. 1) Są to choroby najczęściej monogenowe, w odróżnieniu od chorób metabolicznych, które mają pewną predyspozycję genetyczną, są nabyte, wieloczynnikowe, czyli tak zwanych chorób cywilizacyjnych. To, co łączy te dwie grupy chorób, to przewlekłość przebiegu klinicznego. Ale to, co zupełnie je dzieli, powoduje, że wrodzone wady metabolizmu mają swoją specyfikę jako choroby rzadkie, to ich mała częstość występowania.

* Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Ciegielska – prof. IMiD, kierownik Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii; konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej

Choroby metaboliczne

Wrodzone wady metabolizmu

- Genetycznie uwarunkowane defekty różnych szlaków metabolicznych
- Zaburzenia przemiany białek, węglowodanów, tłuszczów, metabolizmu energetycznego, transportu...

Choroby metaboliczne

- Cukrzyca typu II (dorośli)
- Zespół metaboliczny
- Otyłość

Przebieg: przewlekły

Występowanie: **rzadkie** częste

Rys. 1

Bardzo ciekawy jest aspekt potraktowania wrodzonych wad metabolizmu jako modelu dla nauki, modelu badania przyczyn chorób powszechnych, nabytych, które mają wieloczynnikowy charakter.

Wrodzone wady metabolizmu to są choroby rzadkie, a tak naprawdę ultrarządki, co wcale nie oznacza, że pacjentów jest aż tak bardzo mało. (rys. 2) Państwo już słyszeliście, jaka jest definicja choroby rzadkiej

Choroby rzadkie

każda choroba z częstością występowania $< 5:10\ 000$

w USA $< 7,5:10\ 000$
w Japonii $< 4,0:10\ 000$
w Australii $< 1,1:10\ 000$

choroby ultrarządki, gdy $< 1:50\ 000$



Rys. 2

- W Europie ok. 30 mln pacjentów
- W Polsce ok. 2,3–3 mln osób
- Ponad 9000 opisanych różnych chorób rzadkich:
 - gł. zespołów genetycznych, z autoimmunizacji, wrodzonych wad metabolizmu...
 - 70% ujawnia się do 2. r.ż.
 - 65% ma ciężki przebieg
 - 50% cechuje niepełnosprawność intelektualna
 - 35% umiera w 1. r.ż.
 - 12% do 15. r.ż.

Rys. 3

Specyfika chorób rzadkich

- ograniczona wiedza
- specyfika diagnostyczna
- specyfika terapeutyczna
- specyfika psychospołeczna
- specyfika organizacyjno-prawna

E.Pronicka i J. Sykut-Cegielska
Pediatria Polska 2009

Rys. 4

wśród społeczeństwa, ale również wśród profesjonalistów. Ważna jest również specyfika diagnostyczna, która wynika z ograniczonej wiedzy, oraz specyfika terapeutyczna, psychospołeczna czy organizacyjno-prawna. (rys. 4 i 5) Zatrzymam się przy tych poszczególnych cechach chorób rzadkich.

Tak więc mówimy o ograniczonej wiedzy. (rys. 6) Niestety, zdecydowanie zbyt małe zasoby wiedzy specjalistycznej powodują opóźnienie rozpoznania, a w chorobach rzadkich to zawsze występuje. Czasami jednak to opóźnienie rozpoznania jest zbyt duże. Wśród wrodzonych wad metabolizmu są takie choroby, w których okres od ujawnienia się pierwszych objawów do prawidłowego postawienia rozpoznania wynosi kilka albo kilkanaście lat, a wiadomo, że tak późne rozpoznanie choroby spowoduje, że włączone leczenie nie przyniesie już takich rezultatów, jak mogłoby,

przyjęta w Europie, są inne definicje, zależnie do lokalizacji geograficznej, jest też określenie choroby ultrarządkiej, które pochodzi z Wielkiej Brytanii. Jest to każda choroba, która występuje z częstością poniżej 1 na 50 tysięcy.

Według bazy Orphanet aktualnie zidentyfikowanych jest już ponad dziewięć tysięcy różnych chorób rzadkich, w tym sporą część stanowią właśnie wrodzone wady metabolizmu. (rys. 3) O tym, że są to poważne choroby, świadczą przedstawione liczby. Niestety są to choroby dotyczące głównie dzieci, bo prawie połowa pacjentów umiera w wieku rozwojowym, dlatego mówimy bardziej o pediatrii metabolicznej, chociaż należałoby mówić raczej o medycynie metabolicznej.

Odnosnie do specyfiki, na pewno istotna sprawa to ograniczona wiedza, i to nie tylko

Specyfika chorób rzadkich

- **ograniczona wiedza** wśród lekarzy, rodzinnych i specjalistów – opóźnia to identyfikację choroby;
- **specyfika diagnostyczna** – metody nie są dostępne w większości laboratoriów, a jeśli są dostępne, są nieprawidłowo interpretowane lub przeoczone;
- **specyfika terapeutyczna** – brak zainteresowania firm farmaceutycznych nieopłacalną produkcją i rozwojem nowych leków. Niektóre leki nie są w ogóle produkowane (np. dostępne tylko jako substancja chemiczna, poza oficjalną farmakoterapią), a jeśli udostępnione na rynku, to niewspółmiernie kosztowne;
- **specyfika psychospołeczna** – pacjenci i ich rodziny są pozostawieni sami sobie, odczuwają beznadziejną samotność, wyłączenie z życia społecznego, doświadczają niezliczonych przeszkód formalnych na skutek próby dopasowania ich niecodziennej sytuacji do istniejących przepisów ogólnych;
- **specyfika organizacyjno-prawna** na poziomie państwa – brak klasyfikacji RD powoduje, że nie są one „widoczne” w systemie opieki zdrowotnej, tak jakby problem w ogóle nie istniał, prosta decyzja organizacyjna (ujednoczenie procedury/sposobu postępowania w przypadku chorób spełniających kryteria RD) pozwoliłaby rozwiązać ten problem.

E.Pronicka i J. Sykut-Cegielska
Pediatria Polska 2009

Rys. 5

gdyby to rozpoznanie było wcześniej. Z ankiety przeprowadzonej kiedyś przez europejską organizację pacjentów EURORDIS wynika, że w Polsce nieprawidłowa diagnoza w obszarze chorób rzadkich dotyczy prawie połowy pacjentów. Połowa pacjentów musiała odwiedzić więcej niż pięciu lekarzy konsultujących, żeby postawiono rozpoznanie, a co piąty pacjent musiał w tym celu odwiedzić ponad dziesięciu lekarzy. To jest właśnie odyseja diagnostyczna, o której była mowa.

Specyfika diagnostyczna polega na tym, że pewne metody nie są dostępne. Metody wykrywania chorób rzadkich, zwłaszcza wrodzonych wad



Rys. 6

Wrodzone wady metabolizmu

- Duża różnorodność kliniczna
- Występowanie w każdym wieku
- Przebieg ostry, przewlekły, napadowy
- „Maski” chorób częstych (nabytych)

Rys. 7

żenie życia, jeżeli choroba nie będzie wcześniej rozpoznana, bo nie będzie wówczas leczona. Są takie sytuacje. Tak że jeszcze mamy dużo do zrobienia.

Specyfika wrodzonych wad metabolizmu polega na tym, że to są bardzo różne choroby, nie ma jednego objawu, z jednego narządu, często są wielonarządowe zaburzenia. (rys. 7)

Choroby występują w każdym wieku (więc mówię bardziej o medycynie metabolicznej niż o pediatrii), od wieku prenatalnego do wieku całkiem dorosłego, wręcz dojrzałego.

Przebieg kliniczny też jest bardzo różny – od ciężkiego, ostrego zespołu zatrucia, gdzie noworodek rodzi się w stanie dobrym, a potem ma takie objawy, jakby był zatruty, i to rzeczywiście jest intoksykacja, tylko endogenna, do przebiegu przewlekłego. Występuje również przebieg napadowy, kiedy pomiędzy okresami dekompensacji metabolicznej

metabolizmu, są to metody wysokospecjalistyczne, wymagające sprzętu oraz wiedzy i doświadczenia w interpretacji wyników. Ale są jeszcze w Polsce nadal ośrodki, są oddziały noworodkowe, gdzie nie ma możliwości oznaczenia stężenia amoniaku, a jeżeli tam się urodzi dziecko z hiperamonemią pierwotną, to jest to bezpośrednio zagrożenie

pacjent nie różni się od swoich rówieśników, więc trudno wtedy rozpoznać chorobę. Zwłaszcza że nieraz wrodzone wady metabolizmu przybierają „maski” chorób częstych, nabytych, o których lekarz niemający na co dzień do czynienia z pacjentami z chorobami rzadkimi myśli na początku, a czasami wyłącznie.

Jedną z najczęstszych błędnych diagnoz jest sepsa. (rys. 8) Często błędnie diagnozuje się też zakażenie

„Maski” wrodzonych wad metabolizmu

- Sepsa
- Zakażenie wewnątrzmaciczne
- Uraz okołoporodowy
- Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna
- Zespół zaburzeń oddychania
- Zapalenie mózgu
- Mózgowe porażenie dziecięce...



Krytyczne podejście do rozpoznania!

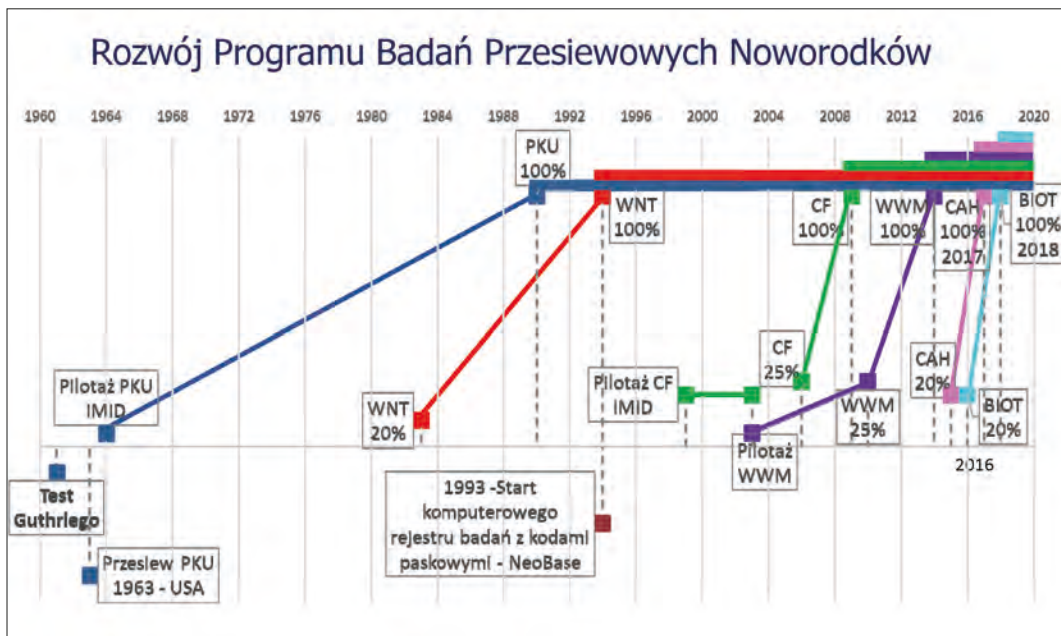
Rys. 8

u noworodków, zakażenie wewnątrzmaciczne, uraz okołoporodowy, encefalopatię niedotlenieniowo-niedokrwienną, zespół zaburzeń oddechania i zapalenie mózgu. W przerwie rozmawiałam z koleżanką neurologiem dziecięcym na temat dziecka, które właśnie przebywa w warszawskim szpitalu, a u którego po szczepieniu rozpoznano zapalenie mózgu. Niby prosta diagnoza – poszczepienne zapalenie mózgu. Nie, okazało się po badaniu molekularnym, że jest to choroba mitochondrialna, która już była od poczęcia, ale ujawniła się po szczepieniu, co jest typowe, bo jest to jeden z czynników prowokujących ujawnienie choroby, podobnie jak infekcja czy przedłużane głodzenie. Najczęstsza błędna diagnoza to jest mózgowo porażenie dziecięce. Stąd jak rozmawiam z kolegami pediatrami, także z innymi lekarzami, to zawsze mówię, żeby krytycznie podchodzić do tych rozpoznań.



Rys. 9

To trudności diagnostyczne. Stąd są zalecane badania przesiewowe, czyli żeby bardziej skriningowo potraktować diagnostykę. W Polsce, tak jak i na świecie, są dwa filary diagnostyki w kierunku wrodzonych wad metabolizmu. (rys. 9) Jeden filar to jest diagnostyka objawowa, zwana czasami skriningiem selektywnym, i drugi filar, badania przesiewowe noworodków, które są programem w całości finansowanym przez Ministerstwo Zdrowia, bardzo dynamicznym. (rys. 10) Polska może się pochwalić, że jest jednym z pierwszych krajów w Europie, który rozpoczął diagnostykę przesiewową, najpierw w kierunku fenylketonurii, o czym była już mowa, potem kolejno w kierunku wrodzonej niedoczynności



Rys. 10

tarczycy, mukowiscydozy i wrodzonych wad metabolizmu. W tych ostatnich wykorzystuje się bibułę jako materiał do badań w kierunku kilkudziesięciu różnych wrodzonych wad metabolizmu, potencjalnie można to zrobić. Aktualnie w Polsce jest również prowadzone badanie przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy i ostatnio, jeszcze w ramach pilotażu, ale już objął on całą populację noworodków, jest skrining w kierunku deficytu biotynidazy.

Prezentowana lista pokazuje 29 różnych chorób, panel chorób, które są objęte w Polsce badaniami przesiewowymi. (rys. 11) W tym jest 26 wrodzonych wad metabolizmu, identyfikowanych dzięki świetnej metodzie tandemowej spektrometrii mas. Dodatkowo, jako Instytut Matki i Dziecka jesteśmy koordynatorem tych badań przesiewowych w całej Polsce, uczestniczymy w kilku pilotażach, programach unijnych w zakresie właśnie badań przesiewowych.

Ośmielałabym się powiedzieć, że obecnie przynajmniej w kontekście badań przesiewowych jesteśmy świadkami zmiany oblicza medycyny: z medycyny naprawczej – czyli dopiero wtedy, kiedy są objawy, diagnozujemy je, rozpoczynamy leczenie i wtedy rokowanie jest co najmniej ostrożne, bo już doszło do pewnych objawów klinicznych, nierzadko do nieodwracalnych powikłań, w medycynę, która dzięki badaniom przesiewowym, które *de facto* są profilaktyką wtórną, daje możliwość rozpoznania choroby u pacjentów jeszcze w fazie

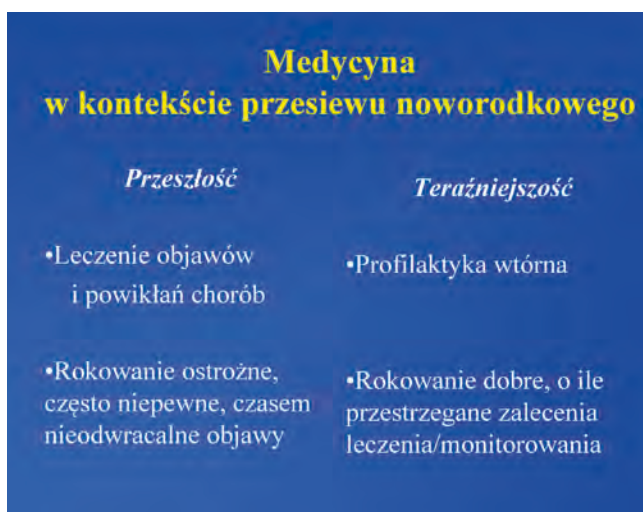


Poz.	Choroby objęte badaniami przesiewowymi w Polsce	Skrót
1	Wrodzona niedoczynność tarczycy	WNT
2	Wrodzony przerost nadnerczy	WPN
3	Mukowiscydoza	CF
4	Fenylketonuria /Hiperfenyloalaninemia	PKU/HIPA
5	Choroba syropu klonowego	MSUD
6	Homocystynuria	HCY
7	Argininemia	ARG
8	Acyduria argininowo-bursztynianowa	ASA
9	Cytrulinemia Typu I,	CIT I
10	Cytrulinemia Typu II (deficyt cytryny)	CIT II
11	Tyrozynemia typu I	TYR I
12	Tyrozynemia typu II	TYR II
13	Deficyt MCAD	MCADD
14	Deficyt LCHAD	LCHADD
15	Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego	MTP
16	Deficyt VLCAD	VLCADD
17	Acyduria glutarowa typu II (Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA)	GA II (MADD)
18	Deficyt CPT I	CPT I
19	Deficyt CPT II	CPT II
20	Deficyt translokazy karnityny	CACT
21	Deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny)	CITD (CUD)
22	Deficyt liazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA	HMG/A
23	Acyduria glutarowa typu I	GA I
24	Acyduria propionowa	PA
25	Acyduria metylomalonowa	MMA
26	Acyduria izowalerianowa	IVA
27	3-metylokrotonyloglicynuria	MCC
28	Deficyt wielu karboksylaz	MCD
29	Deficyt biotynidazy (od 2018r cała populacja) Pilotaż w programie EU	BIOT
1	Galaktozemia**	GAL
2	Ciężki złożony niedobór odporności **	SCID

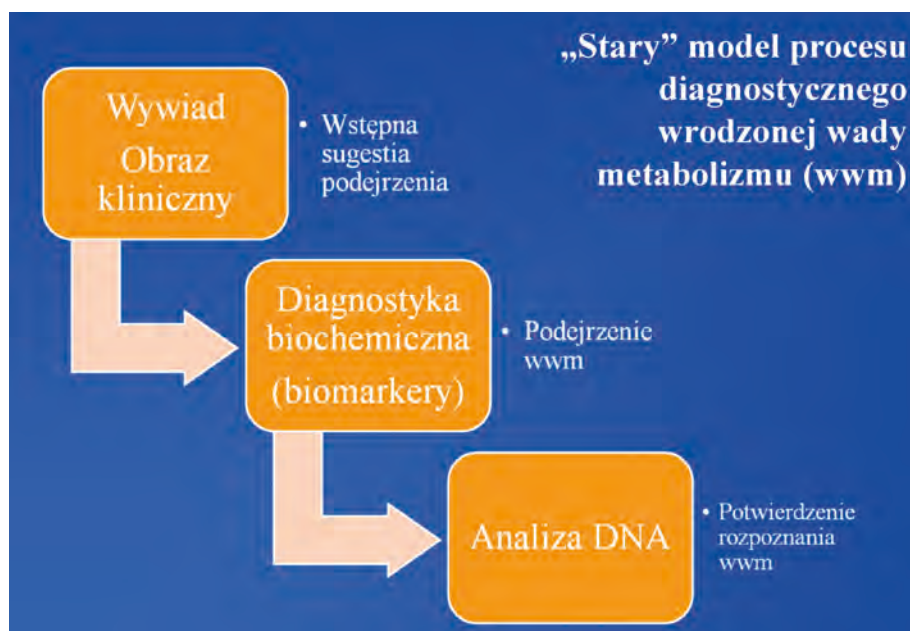
Rys. 11

przedobjawowej, czyli kiedy nie prezentują żadnych objawów klinicznych, kiedy często żaden wywiad rodzinny też nie wskazuje na chorobę, i wtedy rokowanie jest dobre. (rys. 12) Ale istotne jest, że należy przestrzegać zaleceń leczenia i również monitorowania, powinna być też dostępność do leków, o czym za chwilę.

Przedstawię, jak aktualnie zmienia się model diagnostyczny wrodzonej wady



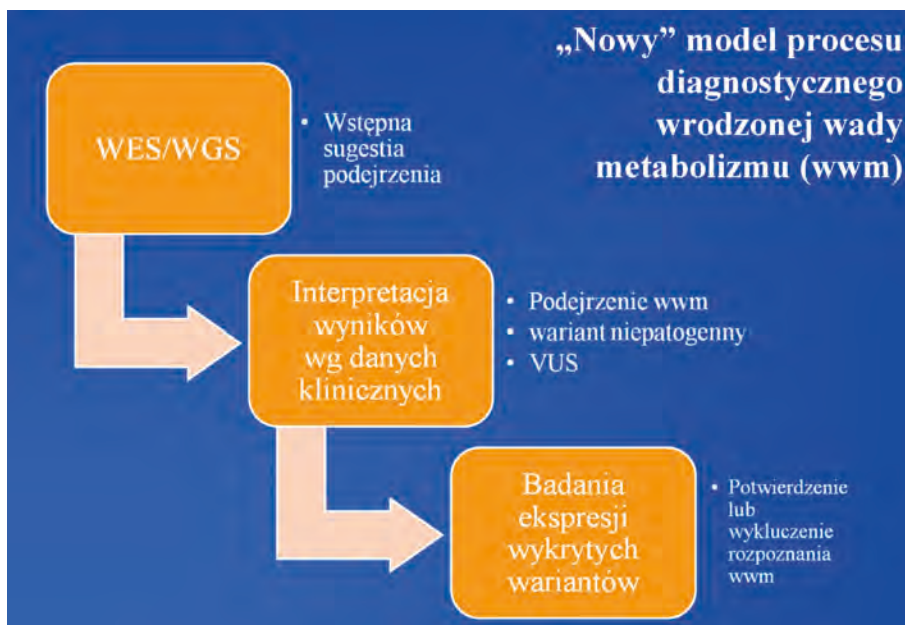
Rys. 12



Rys. 13

metabolizmu. Klasycznie zawsze wychodziliśmy od badania podmiotowego, potem przedmiotowego, które pozwalało na wysunięcie wstępnej sugestii podejrzenia. (rys. 13) Takie rozpoznanie wymagało potwierdzenia, wymagało potwierdzenia poszukiwaniem pewnych biomarkerów, które nie są tak łatwo dostępne w medycynie metabolicznej, czyli był etap diagnostyki biochemicznej. Czasami na tym etapie mogliśmy zakończyć, bo mogliśmy z całkowitą pewnością rozpoznać daną chorobę. Bywało jednak, że musieliśmy jeszcze potwierdzić to podejrzenie analizą molekularną.

Obecnie zaczyna być stosowany nowy model diagnostyczny. (rys. 14) Nie oceniam, który jest lepszy. Polega on na tym, że pacjent przychodzi do lekarza z wynikiem badania metodą NGS, całokosmowego, może za chwilę przyjdzie z wynikiem badania całogenomowego. Wówczas już jest jakaś wstępna sugestia podejrzenia, a udział klinicyisty jest niezbędny po to, żeby dopasować znalezione zmiany, które często są wariantami opisywanymi w różnych bazach genetycznych jako albo bardzo patogenne, albo o nieznannej patogenności klinicznej, albo wręcz łagodne. To stanowi duży problem, wymaga dobrej współpracy z bioinformatykiem i nierzadko badania ekspresji wykrytych wariantów, co już jest bardzo trudne i rzeczywiście mało dostępne. Tak że jest dużo problemów związanych z rozpoznawaniem, jest ograniczona wiedza.



Rys. 14

Od 2019 roku Instytut Matki i Dziecka realizuje projekt europejski, finansowany z Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER), pod tytułem „Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”. (rys. 15) Jego celem jest opracowanie i wdrożenie w Polsce nowych, do tej pory niedostępnych procedur diagnostycznych i programów edukacyjnych z obszaru diagnostyki chorób genetycznie uwarunkowanych, w tym wrodzonych wad metabolizmu. Mamy to szczęście, że uczymy się od najlepszych, od wiodących ośrodków w Europie, również współpracujemy z Uniwersytetem Warszawskim. (rys. 16)

Instytut Matki i Dziecka realizuje projekt

„Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”

współfinansowany z Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój (POWER)

Dofinansowanie projektu z UE: 33 708 649,74 PLN

Rys. 15

Projekt polega na opracowaniu i przeprowadzeniu bezpłatnych seminariów i kursów dla szerokiego grona zainteresowanych, na które zapraszam. Mówiliśmy dużo o tym, jak bardzo brakuje edukacji lekarzy, ale nie tylko lekarzy, osób związanych z naukami podstawowymi, ale




Projekt POWER „Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”

Partnerzy ponadnarodowi

- Katolicki Uniwersytet Leuven
- Radboud Uniwersytet Centrum Medyczne Nijmegen
- Uniwersytet Karola Praga
- VU Centrum Medyczne Amsterdam

Partner krajowy

- Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego UW

 Fundusze Europejskie
 Rzeczpospolita Polska
 Instytut Matki i Dziecka
 Unia Europejska
 Edukacyjny Fundusz Społeczny

edu-metgen.imid.med.pl

Rys. 16

Projekt POWER „Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”

Bezpłatne seminaria i kursy w latach 2019–2021

dla **lekarzy i pracowników laboratoryjnych** (diagności i technicy)
studentów i absolwentów kierunków lekarskich i pokrewnych

Wiedza na światowym poziomie

Punkty edukacyjne

Zwrot kosztów przejazdu oraz nocleg

Rekompensata dla lekarzy i diagnostów

zapisy i harmonogram  www.edu-metgen.imid.med.pl

 Fundusze Europejskie
 Rzeczpospolita Polska
 Instytut Matki i Dziecka
 Unia Europejska
 Edukacyjny Fundusz Społeczny

edu-metgen.imid.med.pl

Rys. 17

również studentów, bo trzeba w młodości inwestować. Jeżeli państwo jesteście zainteresowani, to zachęcam do skorzystania z podanej strony internetowej. (rys. 17)

W dziedzinie pediatrii metabolicznej przygotowaliśmy trzy rodzaje kursów. (rys. 18) Pierwszy rodzaj to są szkolenia skierowane do lekarzy z podstawowej opieki zdrowotnej. Mamy nadzieję, bo jesteśmy optymistami, że znajdą się tacy, którzy zainteresują się chorobami rzadkimi. Nie jest o to łatwo, ale przynajmniej w tym kursie mogą uczestniczyć aktualni lekarze naszych pacjentów w ich miejscu zamieszkania.

Drugi rodzaj szkolenia jest skierowany do lekarzy medycyny dorosłych z wrodzonymi wadami metabolicznymi. Obecnie jest duży problem, co zrobić z pacjentem, który dożywa dorosłego wieku, powinien nadal być leczony i monitorowany, a nie ma w Polsce odpowiednich ośrodków. Czasami są też pacjenci, u których choroby ujawniają się w wieku dorosłym. W związku z tym jest pilna potrzeba uruchomienia ośrodków dla młodych dorosłych i dorosłych pacjentów.

Trzeci kurs jest skierowany do osób już może bardziej zainteresowanych wynikami programu badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolicznych, bo jest to bardzo dynamiczny program, wdrażane są różne działania.

Wracając do specyfiki chorób rzadkich, dochodzimy do specyfiki terapeutycznej, która czasami jest wysuwana jako jedyna specyfika, ale tak nie jest. Wiadomo, że rozwój leków sierocych jest kosztowny i długotrwały, a potem popyt niewielki, ponieważ mała populacja korzysta z tych leków. Stąd firmy farmaceutyczne nie są zainteresowane takimi lekami. Bywa tak, że lek, w ogóle technologia stosowana u pacjenta z wrodzoną wadą metabolizmu nie jest w „Farmakopei” i jest wymagane na przykład sprowadzenie leku, zdobycie go spoza oficjalnej farmakoterapii. Było tak w jednym z zaburzeń wrodzonych, glikozylacji, gdzie leczeniem z wyboru było podanie mannozy, a mannozę mogliśmy zamówić tylko poprzez kuchnię szpitalną. Tak więc tak też może być.

Jak mówimy o leczeniu, to jest dość skomplikowany problem, bo chorób wrodzonych wad metabolizmu, jednostek chorobowych jest około trzech tysięcy i ta liczba ciągle się zwiększa. Leczenie jest uzależnione od

Kursy szkoleniowe z dziedziny medycyny metabolicznej

1. Diagnostyka i opieka medyczna nad pacjentem z wrodzoną wadą metabolizmu – rola lekarza POZ
2. Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu
3. Wyniki programu badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolizmu

www.edu-metgen.imid.med.pl

Fundusze Europejskie
Rzeczpospolita Polska
Instytut Matki i Dziecka
Unia Europejska

Rys. 18

Klasyfikacja wwm & Leczenie

- Zespół intoksykacji metabolicznej
- Zaburzenia energetyczne
- Defekty dużych cząsteczek
- Detoksyfikacja poprzez zewnątrzustrojową wymianę i/lub leki, Specjalne diety i produkty (FSMP)...
- Objawowe / podtrzymujące
- Enzymatyczne terapie zastępcze, terapie z redukcją substratu, BMT, HSCT...

Rys. 19

grupy chorób – jeśli choroba przebiega z intoksykacją, wtedy wdraża się bardziej leczenie odtruwające, inaczej postępujemy, jeśli mamy do czynienia ze stanem nagłym, przy stanie przewlekłym już jest stosowane leczenie domowe. (rys. 19) Wykorzystuje się specjalne diety i produkty zwane środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia medycznego czy żywieniowego.

Zaburzenia energetyczne dotyczą na przykład pacjentów z chorobami mitochondrialnymi, a aktualnie jest bardzo mało badań klinicznych szukających jakiejś opcji terapeutycznej dla tej grupy chorych, leczenie jest wyłącznie objawowe, podtrzymujące.

Defekty dużych makromolekuł to na przykład choroby spichrzeniowe, wówczas stosuje się enzymatyczne terapie zastępcze. Niestety dostęp do tych środków spożywczych, które zwykle w Polsce sprowadza się w ramach indywidualnego importu docelowego, nie zawsze jest regularny, nie zawsze jest ciągły. Tak więc *availability* nie zawsze oznacza *access*.

Odmowa refundacji wniosków na import docelowy

Dotyczy np.:

L-Carnitine Crystalline

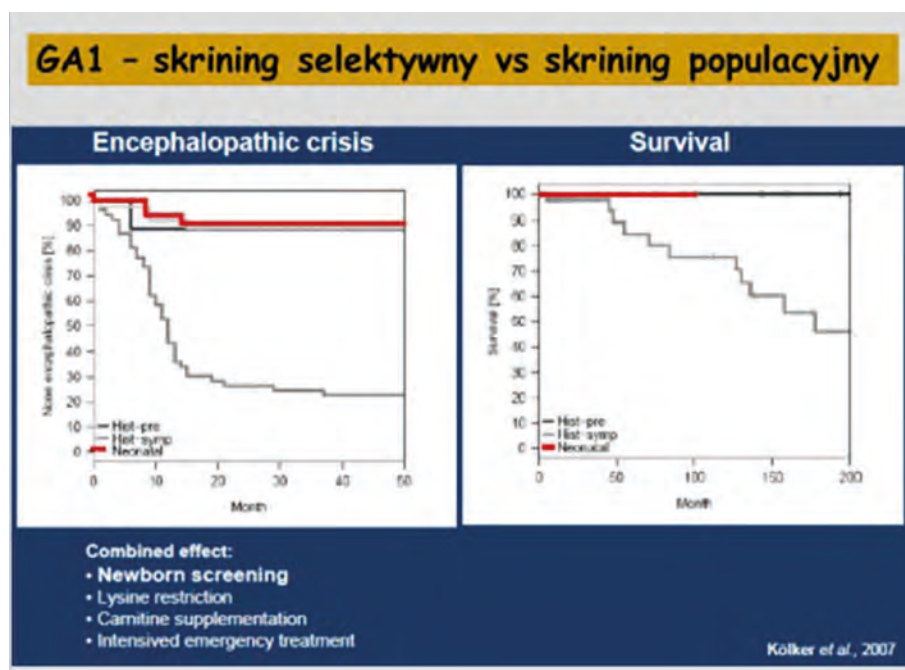
Basie-p

U noworodków z rozpoznaną w NBS acydurią glutarową typu 1 dieta z ograniczeniem białka naturalnego; głównie lizyny (*Basie-p*) i karnityna (*L-Carnitine Crystalline*) to leczenie z wyboru.

Rys. 20

Dla przykładu pokażę to, o czym mówił prezes Stanisław Maćkowiak. (rys. 20) Noworodki z rozpoznaną acydurią glutarową typu 1 w badaniu przesiewowym, czyli przedobjawowo, powinny być leczone tak, jak należy, jak nakazuje standard, a standardem, leczeniem z wyboru jest dieta z ograniczeniem białka naturalnego, czyli *de facto* optymalnym, właściwie jedynym preparatem jest Basic-p oraz karnityna, którą się podaje w dużych dawkach. Odmowa refundacji wniosków, związana z negatywną opinią Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, powoduje, że jest zablokowane leczenie takiego noworodka, nie może on otrzymać dwóch najważniejszych preparatów.

Przedstawiane wyniki badań znajdują się w naszym rejestrze, dużym rejestrze europejskim chorób przebiegających z intoksykacją, w którym też jest acyduria glutarowa typu 1. (rys. 21) Czerwona linia pokazuje pacjentów wykrytych w przesiewie noworodkowym. Wszyscy przeżywają i bardzo nieliczni mają pewne encefalopatie, kryzy encefalopatyczne, co jest efektem przedobjawowego rozpoznania, czyli noworodkowego skringingu, ale również ograniczenia lizyny, czyli właśnie podawania specjalnych preparatów i suplementacji karnityny. Jeżeli nie podaje się tych preparatów, to pacjent nie ma szansy na bezobjawowy przebieg choroby.

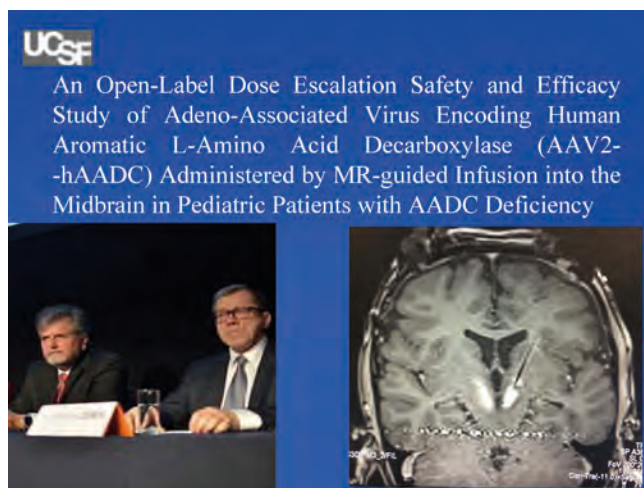


Rys. 21

Drugim przykładem negatywnym – za chwilę pokażę też pozytywny, to nie będzie tak, że będę wyłącznie pokazywać przykłady negatywne – jest brak refundacji leczenia enzymatycznego w chorobie Fabry’ego, które jest jedyną opcją terapeutyczną. Są dwie terapie z użyciem wyprodukowanych enzymów, jest jeden czaperon farmakologiczny. Mimo że jest to druga co do częstości choroba spichrzeniowa, a w Polsce jest kilka programów dla osób z chorobą spichrzeniową finansowanych z budżetu, pacjenci z chorobą Fabry’ego są pozostawieni sami sobie, a tych pacjentów, zarejestrowanych w stowarzyszeniu, jest w naszym kraju około 70.

Co z terapiami innowacyjnymi, zaawansowanymi, na bazie komórek, na bazie genów? Bo jeśli chodzi o standardy, to one też trochę kuleją. Kiedyś mówiło się, że przy wrodzonych chorobach metabolicznych możemy ukierunkować terapię bardziej na modyfikacje fenotypu niż genotypu. Obecnie możemy mówić o terapiach genowych, przynajmniej o jednej, zastosowanej u dwojga naszych pacjentów z deficytem AADC, zaburzeniem neurotransmisji, jedynej dwójce pacjentów z tą chorobą, którzy żyją w Polsce. Kacper, który obecnie ma trzynaście lat, i Ania, która ma obecnie osiem lat, to są dzieci, które nigdy nawet nie podnosiły głowy, nie mówiąc o siedzeniu, o staniu. Mają wiotkość z ciężkimi napadami dystonii, trwającymi kilka godzin, podczas których nie jedzą, nie piją, czasami tracą oddech, z tego powodu czasami mają hipoglikemię. W tej chorobie są różne próby farmakoterapii, ale są nieskuteczne. Dzięki możliwości udziału w eksperymencie – bo *de facto* jest to jeszcze eksperyment medyczny, badanie kliniczne zaprojektowane przez neurochirurga, profesora Krzysztofa Bankiewicza

z Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco – dzięki leczeniu w Szpitalu Bródnowskim w Warszawie prowadzonemu przez profesora Mirosława Ząbka z zespołem, dzięki tej współpracy nasi pacjenci mogli zostać zoperowani i już widać efekty. (rys. 22) Chłopiec zaczął podnosić głowę i powiedział pierwszy raz w życiu w wieku trzynastu lat do mamy po imieniu, co ją bardzo wzruszyło, nas również,



Rys. 22

a dziewczynka, Hiszpanka z Barcelony, jest teraz po miesiącu terapii, już była operowana. Otrzymuję wiele próśb od kolegów z innych krajów, bo jesteśmy pierwszym ośrodkiem w Europie, który taką terapię genową przeprowadza, tu w Warszawie, żeby wpisać chorych na listę pacjentów. Do tej pory mogli być oni poddani takiemu leczeniu tylko w Stanach.


Odnośnie do specyfiki psychospołecznej chorób rzadkich, na co dzień mamy kontakt z pacjentami, z ich rodzinami. Rzeczywiście, jeżeli ktoś myśli, jak wyglądają pacjenci wykluczeni, to są właśnie pacjenci z chorobami rzadkimi. Oni są pozostawieni sami sobie, napotykają bardzo wiele przeszkód w codziennym życiu, w przedszkolu, w szkole, na ulicy, mają trudność, żeby zapisać się do stomatologa i tak dalej. (rys. 23)

Jeśli chodzi o specyfikę organizacyjno-prawną, to myślę, że tu są dwie duże przeszkody. (rys. 24) Pierwsza to jest brak klasyfikacji i kodyfikacji chorób rzadkich. Chociaż w tej pierwszej kwestii jest dobra wiadomość – w Genewie ustalono już międzynarodową klasyfikację chorób ICD-11, w której jest cztery razy więcej jednostek chorobowych niż wcześniej. Jeszcze jej nie widziałam, ale ponieważ brałismy udział w tworzeniu tej klasyfikacji, a jest tam wpisanych ponad 55 tysięcy jednostek chorobowych, to mam nadzieję, że już będą tam wszystkie dotąd rozpoznawane i zidentyfikowane wrodzone wady metabolizmu.

Niestety, brak kodyfikacji chorób rzadkich. Była mowa o tym, że baza NFZ-u jest dobrą bazą dla statystyki i ewentualnych rejestrów – ja bym tak nie powiedziała, dlatego że pacjenci z wrodzonymi


PACJENCI I ICH RODZINY

- są pozostawieni sami sobie,
- odczuwają beznadziejną samotność,
- wyłączenie z życia społecznego,
- doświadczają niezliczonych przeszkód formalnych na skutek próby dopasowania ich niecodziennej sytuacji do istniejących przepisów ogólnych.



Rys. 23

- **Brak klasyfikacji i kodyfikacji rzadkich chorób** powoduje, że są one „niewidoczne” w systemie opieki zdrowotnej, tak jakby problem w ogóle nie istniał.
- **Brak rejestrów chorób rzadkich** uniemożliwia zaprojektowanie krajowej strategii na rzecz pacjentów i rodzin z rzadkimi chorobami



Rys. 24



Rys. 25

rzadkich, co uniemożliwia zaprojektowanie krajowej strategii, czyli Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, nad którym od tak dawna tak wiele osób pracowało.

Podsumowując, można powiedzieć, że brak polityki zdrowotnej, która dotyczy wyłącznie chorób rzadkich, czyli w postaci właśnie wdrożonego, nie tylko opracowanego na papierze, ale wdrożonego programu dla chorób rzadkich. (rys. 25) To powoduje trudny i nierówny dostęp do opieki. Przykładem tego jest brak ośrodków referencyjnych. Ośrodki, które działają, opierają się tylko na refundacji, to nie są ośrodki, które mają środki i możliwości prowadzenia kompleksowej, wielospecjalistycznej opieki, która jest nie tylko opieką medyczną, o czy już było wspomniane.

Nie ma również ośrodków dla pacjentów dorosłych, oni zupełnie nie mają swojego miejsca. My przyjmujemy pacjentów dorosłych, w poradni przyjmuję co tydzień kilkoro pacjentów dorosłych, ale do oddziału pediatrycznego nie mogę przyjąć takiego pacjenta.

Czasami zdarza się, że pacjenci z chorobami rzadkimi spotykają się z odmową opieki, czyli ośrodki wskazane przez NFZ odmawiają przyjęcia takiego pacjenta.

Na koniec chciałabym podziękować za uwagę mottem ze Światowego Dnia Chorób Rzadkich, ostatnim mottem: „Show your rare, show you care”.

Dziękuję bardzo za uwagę.

wadami metabolizmu są niewidoczni dla systemu, również dla systemu w bazach NFZ-u. Najczęściej ich choroby są nazywane według aktualnej klasyfikacji ICD-10 jako inne, określone albo nieokreślone choroby. Również w procedurach medycznych te choroby są traktowane jako inne, nieistotne, również bez pokrycia kosztów tych procedur, bo jak inne, to nieistotne.

Ponadto, co ważne, brak jest rejestrów chorób

Senator Waldemar Kraska

Bardzo dziękuję, Pani Profesor. Poruszyła Pani wiele bardzo różnych tematów. Myślę, że program, który chcemy wprowadzić, Narodowy Program Chorób Rzadkich, pewne kwestie na pewno rozwiąże.

Ostatnim prelegentem jest pan Mirosław Zieliński, prezes Krajowego Forum na rzecz Terapii Chorób Rzadkich.

Zapraszam.

Wyzwania stojące przed Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich oraz pilne problemy do rozwiązania w związku z przygotowywaną nowelizacją ustawy refundacyjnej

Panie Senatorze! Szanowni Państwo!

Temat mojej wypowiedzi od razu wskazuje, że dotknę dwóch bardzo ważnych tematów, mianowicie zagadnień dotyczących Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, tak jak on jest postrzegany i historycznie, i docelowo przez organizacje pacjenckie, jak również zagadnienia związanego z tym, co będzie z Narodowego Planu po części wynikać i co się już w tej chwili dzieje wokół nadchodzącej ustawy, nowelizacji ustawy refundacyjnej.

Choroby rzadkie jako obszar zdrowotny już od wielu lat są priorytetem w Unii Europejskiej. (rys. 1) To, że w Polsce borykamy się z tym bardzo trudnym zagadnieniem – trudnym w każdej dziedzinie, poczynając od diagnostyki, rejestru czy ośrodków referencyjnych – nie jest żadną specyfiką wyłącznie polską. Dotyczy to każdego państwa, które chce się właściwie zmierzyć z tym problemem i które zamierza zreformować ten wielki obszar tak, aby doszło do skutecznej terapii.

Przy okazji omawiania planu narodowego przypomnę, że świadomość potrzeby istnienia strategii czy planu w tym zakresie jest w Polsce od 2009 roku, kiedy to w zaleceniu Unii Europejskiej sugerowano, żeby każde z państw członkowskich przyjęło taką strategię do końca 2013 roku. Na prezentowanej mapie (rys. 2) czerwona plama to niestety

* Mirosław Zieliński – prezes Krajowego Forum na rzecz Terapii Chorób Rzadkich

CHOROBY RZADKIE

Ze względu na rzadkość występowania poszczególnych chorób oraz ciężki przebieg i groźne skutki zdrowotne **obszar ten jest jednym z priorytetów** polityki zdrowotnej Unii Europejskiej.

Problem wokół chorób rzadkich nie jest zjawiskiem występującym tylko w Polsce.

Wszystkie państwa mierzą się z dużym wyzwaniem, jakim jest zapewnienie właściwej opieki pacjentom i rodzinom dotkniętych rzadkimi chorobami.

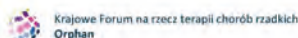


Rys. 1

Niestety u nas, pomimo wieloletnich prac na stworzeniu modelu kompleksowego leczenia i opieki, **nie udało się do dziś przyjąć krajowej strategii dla chorób rzadkich**. Opóźnienie jest znaczne, gdyż KE Unii Europejskiej zalecała państwom członkowskim wypracowanie i przyjęcie takich dokumentów **do końca 2013 roku**.



Wspólnie pomalujmy czerwień na zielono!!!



Rys. 2

Polska, która takiego planu nie ma, jeszcze planu jako takiego ściśle nie mają Islandia i Szwecja – tu zaznaczono je na ciemnoniebiesko. W Szwecji są plany obejmujące landy, zaś w Islandii, która ma stosunkowo niedużą populację, myślę, że pójście w kierunku planu narodowego byłoby dużą pomyłką. Sądzę, że tego typu konferencje jak ta, zwłaszcza w momencie, kiedy jest zapowiadane wejście narodowego planu, pomogą

PLAN w 2019

Zgodnie z deklaracjami resortu zdrowia oczekiwane jest, że Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich zostanie przyjęty przez Radę Ministrów w połowie 2019 roku.

Określona w projekcie dokumentu **Wizja na rok 2025** stanowi, że:

„Polska jest krajem:

- zapewniającym wszechstronną, kompleksową, skoordynowaną, wysoce specjalistyczną i innowacyjną opiekę leczniczą oraz rehabilitacyjną osobom dotkniętym chorobami rzadkimi;
- oferującym szeroki wachlarz usług wspierających i włączających w niedyskryminujący sposób w życie społeczne i zawodowe osoby oraz rodziny dotknięte chorobami rzadkimi;
- edukującym przyszłe i obecne kadry medyczne oraz stale podnoszącym świadomość społeczną nt. chorób rzadkich”.



Rys. 3

pomalować czerwień na tej mapie na zielono. Z tym optymistycznym akcentem przechodzę do dalszej części wystąpienia.

Plan narodowy nie wszystkim jest znany. Miałem zaszczyt pracować w grupie ekspertów, którzy byli członkami Zespołu do spraw Chorób Rzadkich, któremu powierzono pisanie tego planu, ostatniej jego części. Wszyscy wywiązaliśmy się z obowiązku, przekazaliśmy ministerstwu dokument, później, po pewnych modyfikacjach, został on przyjęty przez kierownictwo resortu zdrowia. Ten dokument zawiera wizję Polski na 2025 rok. (rys. 3) Brzmi ona bardzo imponująco i przedstawia Polskę jako kraj, który sobie poradzi z problematyką chorób rzadkich w każdym wymiarze, zarówno leczenia, kompleksowej, skoordynowanej opieki, jak i w strefie socjalnej oraz edukacyjnej.

Pracując w ramach tego zespołu i śledząc na co dzień sytuację w zakresie chorób rzadkich, muszę powiedzieć szczerze i otwarcie, że pomimo braku tego planu coś drgnęło. Pewnych rzeczy, materii pisanej, nie mamy, ale mamy zdarzenia, które pomału pokazują nam, że coś się w sferze zdrowotnej dzieje.

Śmiało mówię, że drgnęło, ponieważ, po pierwsze, powstał już i został przyjęty przez kierownictwo projekt narodowego planu, o czym za chwilę będę mówił. (rys. 4) Po drugie – i tutaj ukłon w stronę obecnego na sali byłego ministra zdrowia odpowiedzialnego za politykę lekową, pana ministra Marcina Czecha – powstała polityka lekowa państwa. W tym dokumencie, co jest niezwykle istotną rzeczą, dostrzeżony został egalitaryzm,

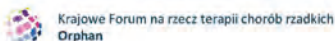
Pomimo tego na proces powstawania Planu Narodowego dla Chorób Rzadkich, jak i poszerzenie dostępu do wysokospecjalistycznych technologii medycznych **należy patrzeć optymistycznie**. W zakresie terapii dla chorób rzadkich **w Polsce coś drgnęło... i to znacząco na przełomie 2018 i 2019 roku. Drgnęło, gdyż:**

Po pierwsze: powstał i jest przyjęty przez kierownictwo MZ projekt Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich – jest to raczej **strategia** zakładająca cykliczne przyjmowanie kilkuletnich planów operacyjnych.

Po drugie: przyjęta pod koniec 2018 roku przez Radę Ministrów **nowa Polityka Lekowa Państwa** wskazuje na zasadność odstąpienia od stosowania kryterium kosztowego (QALY) wobec leków sierocych (OMP) i innych produktów przeznaczonych do terapii chorób rzadkich.

Po trzecie: **seria pozytywnych decyzji refundacyjnych** dla leków sierocych, które nastąpiły już po przyjęciu nowej Polityki Lekowej Państwa. Objęto refundacją leczenie szpiczaka plazmidowego, przewlekłą białaczkę i rdzeniowy zanik mięśni SMA, co wcześniej pewnie nie było możliwe, a pacjenci mogli jedynie o tym czytać w doniesieniach z innych krajów.

Po czwarte: projekt Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich przygotowany przez zespół ministerialny zakłada **odstąpienie od utylitarne go podejścia do oceny efektywności kosztowej technologii stosowanych w chorobach rzadkich** – oczekujemy, że plan „ministerialny” również będzie zawierać tę materię.



Rys. 4

potrzeba egalitarnego potraktowania chorób rzadkich i leków na choroby rzadkie. Po trzecie, w ślad za polityką, chwilę później była seria pozytywnych decyzji refundacyjnych, które odmieniły trend dotychczasowego milczenia refundacyjnego wobec chorób rzadkich. Refundacją objęto leczenie szpiczaka plazmidowego i przewlekłej białaczki. Objęty leczeniem został też, z czego wszyscy bardzo się cieszyliśmy, rdzeniowy zanik mięśni. Polska jest jednym z nielicznych państw w Europie, które zrobiły ten śmiały krok. W tym wypadku mamy do czynienia przede wszystkim z drogim leczeniem i dużą liczbą pacjentów. Po czwarte, nastąpiła społeczna i naukowa akceptacja potrzeby egalitaryzmu wobec chorób rzadkich. To się już pojawiło w planie, który zespół specjalistów przy Ministrze Zdrowia wypracował. Jego projekt nosi bardzo duże cechy egalitarne, natomiast planowi, który został przyjęty przez ministerstwo, trochę tych cech ubyło. Myślę, że warto się zastanowić, dlaczego tak się stało.

Przypomnę konferencję, która odbyła się jesienią 2018 roku, *Choroby rzadkie i sieroce produkty medyczne – wyzwania dla Polski*. (rys. 5) Podczas niej debatowaliśmy na ważki temat, co jest takim głównym powodem, że dotychczas nie mamy narodowego planu, że nie mamy systemu, który wszechstronnie, kompleksowo opiekuje się pacjentami i rodzinami.


Istnieje jednak przeszkoda

W 2018 roku podczas konferencji „Choroby rzadkie i sieroce produkty medyczne – wyzwania dla Polski” **wypracowano konsensus dotyczący głównej przeszkody** dla powstania pełnego Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich.

Hamulcem powstrzymującym przyjęcie pełnego planu jest obawa przed rujnującym budżet NFZ szerszym otwarciem na leki sieroce i inne przeznaczone do terapii chorób rzadkich.

Wszędzie na świecie, gdzie chciano właściwie rozwiązać problematykę chorób rzadkich, **zaczynano od leków**. Tak było w Japonii, USA czy UE. Powstały ustawy takie jak **Orphan Drug Act w 1983 r.**, czy wspomniane **unijne rozporządzenie nr 141/2000**. W żadnym z tych dokumentów nie ma słowa o niczym innym niż o **lekach sierocych**.

**Do problemu trzeba podejść konstruktywnie,
tak aby pokonać jego najtrudniejsze wyzwanie
– leki dla chorób rzadkich.**

 Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich
Orphan

Rys. 5

Powstała teza, że elementem hamującym przyjęcie narodowego planu jest obawa przed lekami, które zrujniają budżet NFZ. Do tego wniosku doszliśmy, patrząc na model, jaki się powtarzał wielokrotnie na świecie, kiedy chciano cokolwiek zrobić z chorobami rzadkimi. Tak samo było w różnych państwach, w różnych systemach zdrowotnych. Tak było w Stanach, kiedy utworzono ustawę Orphan Drug Act, tak samo było w Japonii, to samo pojawiło się w unijnym rozporządzeniu nr 141/2000. Nie ma tam ani jednego słowa o niczym innym, jak tylko o lekach sierocych, jeszcze o instytucjach, które je wdrażają.

Tam, gdzie się udało to zrozumieć, tam opieka i systemy dla chorób rzadkich ruszyły. Z tym nie można dyskutować, trzeba do tego podejść w sposób konstruktywny i ten problem potencjalnej obawy, niechęci budżetowej wobec leków, które służą do terapii chorób rzadkich, pokonać, aby nie blokował innych, bardzo ważnych elementów planu narodowego, od diagnostyki poprzez wszystkie inne dzisiaj wymieniane, skończywszy na opiece socjalnej.

Obecnie w 320 chorobach rzadkich jest jakakolwiek oferta lekowa. (rys. 6) Z tych kilku tysięcy jednostek chorobowych, o których mówimy, zaledwie 320. To jest bardzo mało. Ale jeszcze mniej stanowi liczba 33, bo tyle w Polsce jest obecnie refundowanych leków przeznaczonych do terapii chorób rzadkich. Specjalnie używam określenia „przeznaczonych”, a nie „sierocych”, bo to są dwa różne pojęcia, które trzeba bardzo



Rys. 6

dobrze rozróżnić. W pozytywnym trendzie, o którym mówiłem, smutny jest fakt, że obecnie są refundowane 33 leki, a niedługo będzie ich 32. Szkoda, że nie ma tu ministra Zbigniewa Króla, bo chciałbym wyrazić swoją dezaprobatę wobec tego, że z tego, co mi wiadomo, mukopolisacharydoza typu I, o której mówił pan profesor Mieczysław Walczak, nie będzie dalej w Polsce leczona. Dotarły do mnie doniesienia, że w zeszłym tygodniu podjęto taką decyzję.

Dotknąłem tematu leków sierocych. (rys. 7) Ta nazwa wynika z historycznego aspektu, który przerodził się w definicję prawną. „Sierocność” produktów wynika z tego, że nikt się nimi nie chciał zajmować – badaniami nad tymi produktami, wynalezieniem ich, robieniem prób, czy wreszcie rejestracją. Są to procesy bardzo kosztowne, a z tych leków skorzysta bardzo mała liczba potencjalnych pacjentów, czyli osób, za które w przypadku leków sierocych jakiś płatnik czy ubezpieczyciel będzie płacił.

Warto zwrócić uwagę, co oznacza kategoria „leki sieroce”. To jest nic innego jak tylko kategoria ekonomiczna, bo ona gwarantuje dziesięcioletnią ochronę firmie, która wprowadza dany lek na rynek, daje jej na ten czas wyłączność. Dziesięcioletni okres jest na tyle długi, że można myśleć o potężnym zwrocie z inwestycji. Po dziesięciu latach kończy się status *orphan*, lek przestaje być uznawany za sierocy, ale jest taki sam, identyczny, jaki był, jego skład chemiczny i właściwości się

Leki przeznaczone dla terapii chorób rzadkich

Leki sieroce to zwyczajowa nazwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorób rzadkich. Sieroce produkty medyczne (OMP) to formalna nazwa chronionych rynkowo produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób.

Leki te zostały nazwane „sierocymi”, gdyż bardzo mała liczba pacjentów nie stanowiła dla firm farmaceutycznych atrakcyjnego inwestycyjnie obszaru.

Zabiegając o właściwe refundacyjne traktowanie leków przeznaczonych do terapii chorób rzadkich, należy pamiętać o pewnym uwarunkowaniu wynikającym ze zwykłego upływu czasu. **Leki po desygnacji sieroczej i dopuszczeniu do obrotu na terenie UE otrzymują status sierocy, co zapewnia im ochronę rynkową na okres dziesięcioletni.** Po upływie tego okresu tracą status sierocy i konsekwentnie ochronę rynkową.

Pozostają jednak nadal lekami przeznaczonymi do terapii chorób rzadkich.

Status sierocy i wynikająca zeń ochrona rynkowa mają stymulować zainteresowanie przemysłu w inwestowanie w badania i produkcję leków dla terapii chorób rzadkich.

„Status sierocy” to kategoria ekonomiczna, a jego utrata na pewno nie zmienia właściwości terapeutycznych leku.



Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich

Orphan

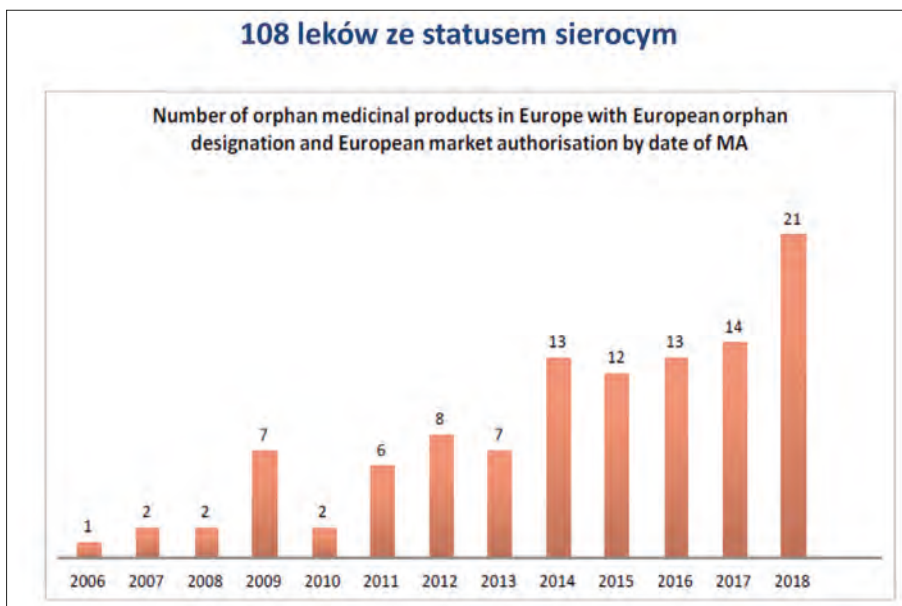
Dalej dwie tabele prezentują dane na kwiecień 2019:

Rys. 7

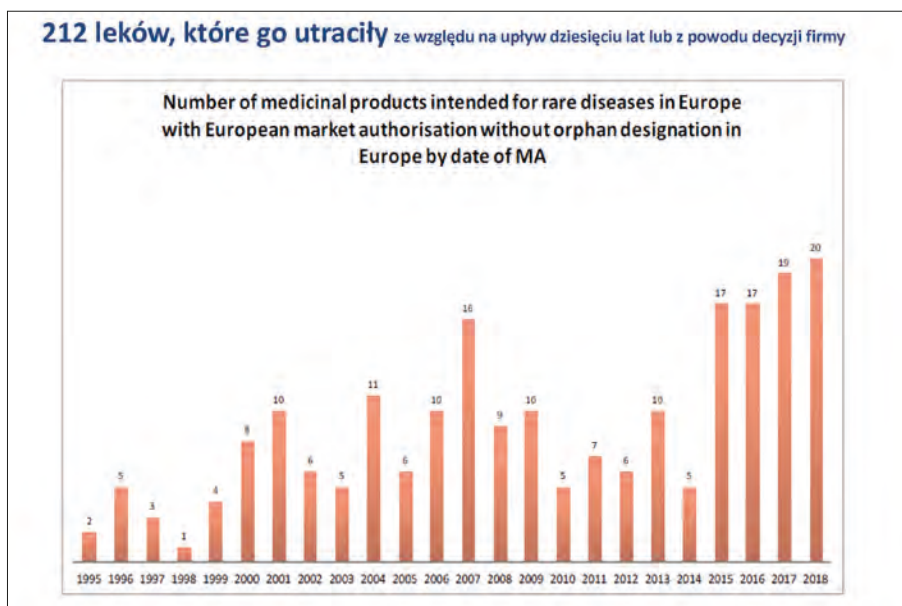
nie zmieniają. Tak więc prosiłbym, żebyśmy w przyszłości posługiwali się – zarówno w semantyce, jak i w definicjach, które będą zawarte w ustawie refundacyjnej – kategorią leku przeznaczonego do leczenia choroby rzadkiej. Chodzi o to, by w pełni odzwierciedlać rzeczywistość. Chociażby to, co dzisiaj prezentował profesor Mieczysław Walczak – w większości jednostek chorobowych, o których mówił, terapia lekowa jest prowadzona lekami, które już dawno straciły tę ochroną.

Obecnie w Europie jest 108 leków sierocych. Schemat pokazuje, kiedy uzyskały ten status. (rys. 8) Pomału leki, które obecnie mają ten status, będą przechodziły do grupy leków, które owego statusu już nie mają, ale dalej zostają lekami przeznaczonymi do terapii chorób rzadkich. Dołączą one do grupy 212 leków dedykowanych, które już nie mają statusu sierociego. (rys. 9) Powodem jest albo dziesięcioletni upływ czasu, albo firma sama wycofała ten status, ponieważ nie była zainteresowana ochroną, gdyż ma inne pola, na którym ten lek jest dobry do zastosowania.

Łącznie leków sierocych i przeznaczonych do leczenia chorób rzadkich jest 320, o czym mówiłem, i mniej nie będzie. (rys. 10) Prezentowany wykres jest połączeniem danych kilku instytucji, przede wszystkim IRDiRC – konsorcjum naukowego utworzonego przez EMA i FDA – które prowadzi badania na podstawie specjalnej statystyki przyznawalności statusu sierociego. To konsorcjum stwierdziło, że do końca 2020 roku



Rys. 8



Rys. 9

przybędzie dodatkowo 200 leków sierocych. Z kolei Orphanet prowadzi bardzo ścisłą statystykę leków przeznaczonych do leczenia chorób rzadkich i tych, które mają status sierocy. Krajowe Forum na rzecz Terapii Chorób Rzadkich prowadzi statystykę dostępności leków w Polsce. Z połączenia tych wszystkich danych został stworzony diagram. Granatowa



Rys. 10

linia na dole wskazuje na poziom refundacyjny w Polsce – 33 produkty, czyli mniej więcej tyle, ile było średnio w Unii Europejskiej w 2005 roku. Europejska średnia refundacyjna to obecnie 250 leków na państwo. Widzimy ogromną dysproporcję między Polską a innymi krajami i trzeba coś z tym zrobić. Musimy tę złą passę, chcąc egalitarnie traktować choroby rzadkie, przełamać, znaleźć mechanizm, który pozwoli nam to opóźnienie w refundacji leków nadrobić.

Między innymi tym zajmuje się narodowy plan, ale wyzwania stoją też przed płatnikiem, który musi planować, widzieć te wszystkie elementy, o których powiedziałem, i widzieć nadchodzące jednostki. (rys. 11) Dzisiaj już słyszeliśmy, że wszyscy oczekują terapii choroby Fabry’ego. Jak słusznie zauważył profesor Mieczysław Walczak, wszędzie powszechnie jest ona refundowana. Nie ma usprawiedliwienia dla Polski, że to leczenie nie jest refundowane. Obecnie jest już nie jeden lek, lecz są trzy leki, cena tej terapii spadła, bo zadziałały prawa konkurencji.

Mukowiscydoza jest świetnym przykładem nadchodzących leków, które będą leczyły przyczynowo, a nie objawowo.

Choroba Duchenne’a, o której już dzisiaj była mowa, czeka w kolejce do refundacji leczenia. Nie patrzyłbym zupełnie negatywnie na lek Translarna, bo został on w Unii Europejskiej dopuszczony warunkowo do terapii ze względu na dość dużą skuteczność, zaś na drugim poziomie prób klinicznych dopuszczono go do obrotu.

Wyzwanie i planowanie

Polski płatnik, niezależnie czy będzie nim NFZ, czy też budżet państwa, **powinien być przygotowany na sprostanie takim wyzwaniom**, w skali zakładającej odpowiednio corocznie zwiększany poziom refundacji leków dedykowanych chorobom rzadkim.

A już dziś w kolejce refundacyjnej czekają leki dla terapii:

- choroby Fabry'ego
- mukowiscydozy
- choroby Duchenne'a
- różnych odmian białaczki i szpiczaka oraz innych rzadkich nowotworów
- „rekombinanty” dla leczenia hemofilii
- amyloidozy TTR
- i dla nowych bardzo drogich terapii genowych

Rys. 11

Potrzebne są też terapie na różne odmiany białaczki, szpiczaka i inne nowotwory. Gdzie są rekombinanty, o których jest mowa w zaleceniach WHO? One są dostępne. Trzeba przejść na to, co jest czasami bardziej ekonomiczne, a do rekombinantów warto nie być uprzedzonym, ponieważ wcale nie są aż tak nieopłacalne, jak się sądzi.

Amyloidoza TTR to kolejna choroba dotycząca bardzo wąskiej grupy pacjentów, w której produkt jest dostępny, toczy się postępowanie.

Jest też potrzeba refundacji terapii genowych – ogromne wyzwanie. Od niedawna firma Novartis proponuje terapię genową na SMA. Jedno podanie kosztuje kilka milionów dolarów. To ogromne wyzwanie, ale w kalkulacjach na pewno jest to opłacalne.

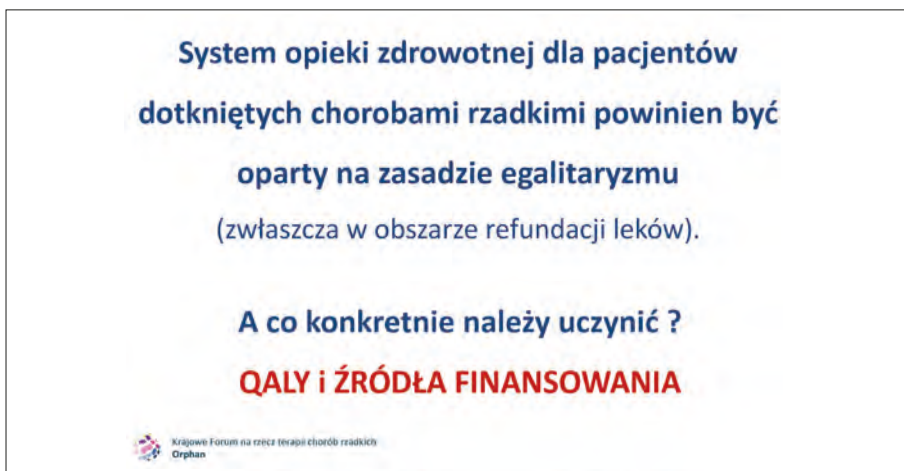
Jak się rozkłada podział produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu ze względu na przeznaczenie do terapii grup chorób rzadkich? (rys. 12) Dolne schematy obrazują podział na leki ze statusem sierocym i bez tego statusu, a górny wykres pokazuje te dane łącznie. Zwracam uwagę, że przeważają leki na choroby onkologiczne, a nie metaboliczne.

Przechodzę do zaleceń, co trzeba zrobić, żeby naprawić system w zakresie ustawy refundacyjnej. (rys. 13)

Przede wszystkim istotne jest QALY. (rys. 14) Tabela pokazuje, że państwa, które *stricte* trzymają się tego wskaźnika przy ocenie leków podczas decyzji refundacyjnej, to Polska i Węgry. Wszystkie inne państwa odstępują od tego na korzyść egalitaryzmu, wiedząc, że na przykład w Niemczech QALY jest zakazany ustawowo, a w Hiszpanii stwierdzono, że decyzje refundacyjne podjęte na podstawie nieprawidłowej metody,



Rys. 12



Rys. 13

nieprawidłowej dla oceny chorób rzadkich, byłyby nielegalne. Nie można mierzyć mrówki miarką do słońca.

Polskie preferencje dotyczące QALY, o których była mowa podczas konferencji w listopadzie 2018 roku, jasno wskazują, że wszyscy chcą odstąpienia od QALY, a jeżeli już nie, to stosowania do chorób rzadkich wskaźnika dwunastokrotności PKB. (rys. 15)

QALY – wskaźnik progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – art. 12 pkt 13 **3xPKB per capita = cca. 135 tys. zł**

Niemcy ustawowo zakazały stosowania QALY wobec leków dedykowanych do leczenia chorób rzadkich.

W Hiszpanii QALY uważany jest za niezbyt solidny, odstąpiono od jego stosowania, tłumacząc, że **decyzje refundacyjne podjęte na podstawie nieprawidłowej metody byłyby nielegalne.**

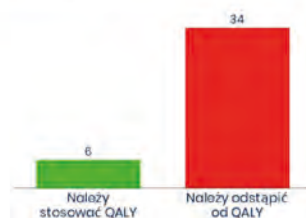
Ocena ekonomiczna leków sierocych w krajach UE	
Stosowane podejście	Kraj
Ocena ekonomiczna z progiem opłacalności dla wszystkich leków	Polska, Węgry
Ocena ekonomiczna z wyższym progiem opłacalności dla leków sierocych (lub dopuszczalne przekroczenie standardowego progu)	Anglia, Szkocja, Walia
Ocena ekonomiczna bez ustalonego progu opłacalności	Czechy, Słowacja, Rumunia, Bułgaria, Serbia, Irlandia, Szwecja, Hiszpania, Portugalia, Francja, Lotwa, Kanada, Australia
Wykorzystanie wielokryterialnej analizy decyzyjnej MCDA	Portugalia, Holandia, Belgia, Luksemburg, Szkocja, Szwecja
Brak oceny ekonomicznej, akceptacja niższej istotności statystycznej dla wyników badań i surogatów	Niemcy
Brak oceny ekonomicznej, jeśli BIA < 30 mln euro	Francja
RSS	Prawie wszystkie



Rys. 14

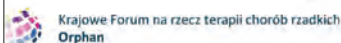
Polskie preferencje dot. QALY wobec leków dla chorób rzadkich

Czy należy stosować współczynnik QALY dla leków sierocych (OMP) oraz innych leków na choroby rzadkie, czy jednak należy odstąpić od tej formuły?



40

W przypadku stosowania QALY wobec chorób rzadkich, ile powinna wynieść wielokrotność PKB przy tej formuły?



40

Rys. 15

Rekomendacje dot. nowelizacji ustawy refundacyjnej – egalitaryzm

Definicja chorób rzadkich – precyzyjna definicja chorób rzadkich jest o tyle potrzebna, że definiuje również grupę leków przeznaczonych dla terapii chorób rzadkich. W ślad za unijnym rozporządzeniem nr 141/2000 **w ustawie refundacyjnej powinna się znaleźć definicja:**

Choroby rzadkie to choroby występujące z częstością nie wyższą niż 5 na 10 000 osób.

Leki – „Status sierocy” – OMP - jest jedynie kategorią ekonomiczną, a fakt jego utraty na pewno nie zmienia właściwości terapeutycznych leku.

Nowelizacja ustawy refundacyjnej, zaraz obok definicji należy stwierdzić:

Lekami przeznaczonymi dla terapii chorób rzadkich są leki dedykowane leczeniu chorób niewystępujących częściej niż u 5 na 10 000 osób.

Dostosowanie ustawy refundacyjnej do unijnej koncepcji egalitarnego traktowania i poprawy dostępu do leków przeznaczonych dla terapii chorób rzadkich oraz do Polityki Lekowej Państwa poprzez:

- modyfikację przepisów dot. wskaźnika QALY,
- wprowadzenie nowych kryteriów oceny leków dedykowanych dla chorób rzadkich



Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich
Orphan

Rys. 16

O statusie sierocym leku mówiłem, natomiast mówiąc o rekomendacjach refundacyjnych, warto pamiętać, że przy nadchodzącej nowelizacji ustawy należy wpisać definicję chorób rzadkich wynikającą z obowiązującego w Polsce rozporządzenia unijnego nr 141/2000. (rys. 16) Ona się powinna znaleźć w polskim prawie i stwierdzać, że choroby rzadkie to choroby występujące z częstością nie wyższą niż 5 na 10 tysięcy osób. W ślad za tym, co mówiłem o lekach, powinno być jasno określone, że lekami przeznaczonymi do terapii chorób rzadkich są leki dedykowane leczeniu chorób niewystępujących częściej niż u 5 na 10 tysięcy osób.

Mówiąc „stop” QALY, musimy powiedzieć, co w zamian. (rys. 17) Idąc w ślad za polityką lekową i za myślą, która już była dawno ukierunkowana, trzeba poszukać innych kryteriów oceny leków sierocych, tych najlepszych, które moglibyśmy wybrać w oparciu o multikryterialną analizę decyzyjną. Obecnie pracują nad tym dwa zespoły – jeden pracuje pod kierownictwem ministra Marcina Czecha, drugi w grupie firm HTA i specjalistów HTA. Prace tych zespołów, mam nadzieję, będą połączone. Tekst wypracowanych kryteriów powinien się znaleźć w ustawie refundacyjnej w art. 12 jako pkt 14, wskazujący wyraźną delegację ustawową do tego, żeby takie kryteria powstały.

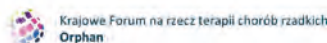
Mówiąc o tym nowym modelu oceny leków w oparciu o określone kryteria, należy pamiętać, że proces refundacyjny nie rozpoczyna się

**QALY to kluczowy czynnik ograniczający dostęp do leków
dedykowanych dla terapii chorób rzadkich.**

Konieczne jest odstępianie od utylitarnej oceny efektywności kosztowej technologii stosowanych w chorobach rzadkich, w tym od stosowania QALY jako wskaźnika wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – obecnie art. 12 pkt 13 ustawy refundacyjnej.

Warianty rozwiązania problemu zastosowania QALY przy ocenie leków przeznaczonych dla terapii chorób rzadkich:

- odstępianie od QALY, a w zamian stosowanie innych kryteriów oceny, tj. modelu wypracowanego w oparciu o MCDA. **Należy dodać art. 12 pkt 14 o kryteriach MCDA, który zobowiąże w drodze delegacji ustawowej do ich ogłoszenia w rozporządzeniu.**
- **lub/i pomocniczo zwiększenie progu opłacalności ustalonego w wysokości dwunastokrotności PKB per capita.**



Rys. 17

w Komisji Ekonomicznej AOTMiT czy na biurku ministra, on sam początek bierze w AOTMiT, zatem warto by było, żeby w ustawie refundacyjnej znalazło się stwierdzenie, że wnioskowanie przez producenta leku musi być zaopatrzone w tę wielokryterialną analizę. (rys. 18)

Mówiąc o konieczności egalitaryzmu, skrótowo powiem: *no money, no music*. W przypadku leków sierocych, do czasu aż budżet dla ich finansowania będzie konkurować ze schorzeniami powszechnymi, będzie utylitarne podejście. (rys. 19) Musimy iść w kierunku egalitarnego podejścia do leków sierocych, stworzyć odrębny budżet lub wybrać inną kategorię budżetu. Czy środki będą pochodzić z bezpośrednio z budżetu państwa, to jest wtórne, na ten temat może być następna konferencja. Natomiast ten budżet powinien być wydzielony.

Idąc śladem naszych braci z południa, w Czechach 4,6% z puli lekowej jest dedykowane na leki przeznaczone do terapii chorób rzadkich, a na Słowacji jest to 4,2%. W Polsce jest duże opóźnienie w tej kwestii, więc myślę, że powinniśmy mieć 5% i to załatwi sprawę.

Jakie są polskie preferencje odnośnie do rozwiązań dotyczących budżetu na leki dedykowane chorobom rzadkim? (rys. 20) Finansowanie nie z NFZ-u, ale w ramach budżetu państwa, a więc z pieniędzy ze składek. Co to ma wspólnego z chorobą rzadką? Dziecko się rodzi, jest chore i prawdopodobnie przy obecnym stanie medycyny jeszcze długo

Nowy model oceny leków w oparciu o kryteria (MCDA)

Należy wypracować kryteria w oparciu o model wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA), tak aby stanowiły podstawowe i lepsze narzędzie oceny dla leków dedykowanych dla terapii chorób rzadkich.

Planowane jest, że zestaw kryteriów tworzyć będzie **materię rozporządzenia**, które zostanie wypracowane w drodze delegacji ustawowej po nowelizacji ustawy refundacyjnej **w art. 12 poprzez dodanie pkt 14 o kryteriach wg MCDA**.

W trakcie procesu nowelizacji ustawy, w zakresie wdrożenia zestawu nowych kryteriów, należy zadbać, aby w przypadku wnioskowania o refundację leku procedura zawierała konieczność ich przedstawienia, podobnie jak wpływ na budżet płatnika.



Rys. 18

ODRĘBNY BUDŻET

Od lat rozważane jest **utworzenie odrębnego** corocznie rewaloryzowanego budżetu dla finansowania leków sierocych i innych przeznaczonych dla terapii chorób rzadkich.

Źródłem powinien być **budżet państwa a nie NFZ**, który jest oparty na składkach wynikających z umowy o pracę.

Polska-estymacja budżetu na leki dla chorób rzadkich jako **5%** budżetu na refundację leków w 2019

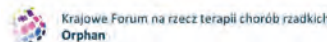
700 mln zł

5%

cca.14 mld zł

Bratnie systemy w Czechach czy na Słowacji od lat opierają się na finansowaniu leków przeznaczonych dla chorób rzadkich z budżetu krajowego płatnika. Istotną różnicą, która dzieli te państwa od Polski, jest fakt, że kwota przeznaczona dla tej grupy leków jest w budżecie lekowym ściśle określona procentowo

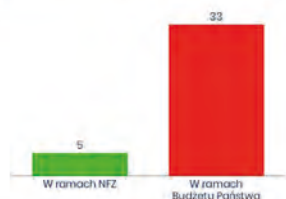
– 4,6% w Czechach i 4,2% na Słowacji.



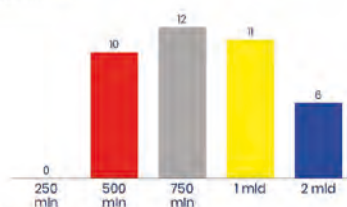
Rys. 19

Polskie preferencje dla rozwiązań dotyczących budżetu dla leków dedykowanych chorobom rzadkim

Widząc konieczność wyodrębnienia budżetu na leki sieroco uważasz, że budżet ten powinien być utworzony w ramach NFZ czy w ramach Budżetu Państwa?



W przypadku utworzenia odrębnego budżetu na leki stosowane w chorobach rzadkich w ramach programów lekowych, jaka powinna być kwota jego otwarcia?



Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich
Orphan

39

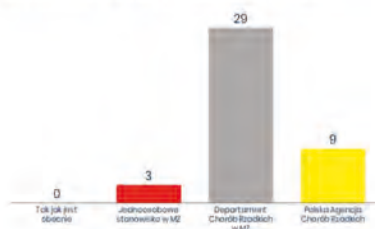
Rys. 20

Zarządzanie obszarem chorób rzadkich

6000–8000 jednostek chorobowych
2,5–3 mln Polaków

Konieczność utworzenia przynajmniej Departamentu Chorób Rzadkich zdaje się być koniecznością, jeżeli temat będzie traktowany przez regulatora właściwie dla wagi i skali problemu.

Zarządzanie obszarem zdrowotnym chorób rzadkich powinno być prowadzone przez:



Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich
Orphan

41

Rys. 21

będzie chore na chorobę rzadką. Tak więc poszukujemy solidarnościowego budżetu w ramach budżetu państwa.

Preferencje wskazują, że budżet na leczenie chorób rzadkich powinien wynosić około 750 tysięcy do 1 miliarda złotych na otwarcie.

Jak tym zarządzać? Obszar chorób rzadkich to jest 6–8 tysięcy chorób, cierpi na nie do trzech milionów Polaków. (rys. 21) To nie może być niezauważone w planie narodowym, to powinno być jasno wskazane, doprecyzowane, że tworzy się – i znowu preferencje – przynajmniej Departament Chorób Rzadkich, to nie może być jednoosobowe stanowisko.

Nie będę już szczegółowo omawiać mechanizmów podziału ryzyka, ale tylko zwrócę uwagę, że warto by było je rozszerzyć, żeby minister miał do dyspozycji różne mechanizmy, bo więcej od firm utarguje, jeżeli będzie mógł na przykład płacić za rezultat. Wyleczysz? Zapłacę. Oczywiście przy terapiach genowych to będzie wyzwanie, ale od tego są systemy ratalne.

Dziękuję państwu za uwagę.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo.

Rozpoczynamy dyskusję.

Proszę pierwszą osobę o zabranie głosu. Bardzo proszę.

Diskusja

Dr n. med. Karolina Śledzińska *

Szanowni Państwo, witam wszystkich serdecznie.

Jestem pediatrą w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej.

Jako wysłanniczka profesor Jolanty Wierzby z Gdańska bardzo serdecznie dziękuję za zaproszenie na dzisiejszą konferencję i możliwość zaprezentowania naszego Centrum Chorób Rzadkich przy Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. To wszystko, co było mówione na początku, podczas pierwszej prezentacji o zapewnieniu kompleksowej, skoordynowanej, zindywidualizowanej opieki, staramy się wcielić w życie.

O chorobach rzadkich już było wiele mówione, więc nie będę się na tym zatrzymywać. (rys. 1)

Profesor Jolanta Wierzba zajmuje się chorobami rzadkim już od wielu, wielu lat. (rys. 2) W 2015 roku powstał Ośrodek Chorób Rzadkich i pierwsze programy pilotażowe opieki nad dziećmi z dystrofią mięśniową Duchenne'a, z zespołem Cornellii de Lange. Jesienią zeszłego roku postanowiliśmy zmienić nazwę na Centrum Chorób Rzadkich i bardziej sformalizować oferowaną opiekę. Preferujemy kontakt drogą mailową. Na stronie internetowej UCK znajdują się dane kontaktowe. Przez ostatnie pół roku otrzymaliśmy ponad 200 maili, z czego mniej niż 40 pacjentów wymagało hospitalizacji.

Wygląda to w ten sposób, że po otrzymaniu wiadomości profesor Jolanta Wierzba wraz z koordynatorem ocenia, czy jesteśmy w stanie pomóc danemu pacjentowi i zapewnić mu opiekę na oddziale lub w poradniach. (rys. 3) Jeżeli nie jest to możliwe, kontaktujemy się z ordynatorami, profesorami innych klinik UCK, czy oni są w stanie pomóc. Jeżeli nie – wiemy, że nie jesteśmy idealni – wtedy próbujemy się kontaktować z innymi ośrodkami w Polsce lub za granicą.

* Dr n. med. Karolina Śledzińska – Centrum Chorób Rzadkich, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku



Choroby rzadkie <1:2000

- sprawiają szczególne trudności diagnostyczne, brak doświadczenia, wiedzy na ich temat
- ograniczona możliwość leczenia i radykalnej poprawy zdrowia
- źródło stresu i izolacji społecznej
- przyczyna niepełnosprawności -> konsekwencje społeczne



NIE MA JEDNEGO SCHEMATU LECZENIA!

**KONIECZNA OPIEKA ZINDYWIDUALIZOWANA I WIELOSPECJALISTYCZNA,
MEDYCYNA SPERSONALIZOWANA ORAZ ZINTEGROWANA OPIEKA**

Rys. 1



- **Centrum Chorób Rzadkich**
 - Uroczyste otwarcie 30.09.2018 r.
 - wcześniej Ośrodek Chorób Rzadkich od 2015 roku, programy pilotażowe
 - Świetnie przygotowany zespół wielospecjalistyczny – decyduje wiedza i doświadczenie!
 - Unikatowy w Polsce ośrodek pediatryczny
 - 220 zgłoszeń mejlowych, 37 hospitalizacji



CENTRUM CHOROÓB RZADKICH

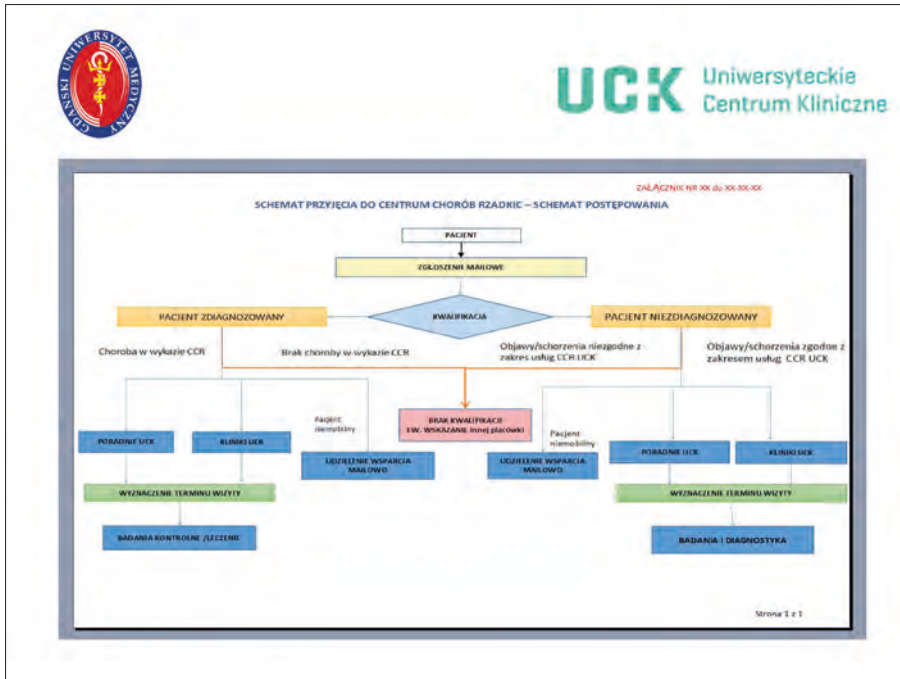
Centrum Chorób Rzadkich jest jednostką specjalizującą się w diagnostyce i leczeniu chorób rzadkich. Centrum oferuje kompleksową opiekę medyczną, w tym diagnostykę różnicową, leczenie farmakoterapeutyczne, rehabilitację i opiekę społeczną. Centrum współpracuje z innymi jednostkami szpitalnymi i jest członkiem Stowarzyszenia Centrum Chorób Rzadkich.

Opieka nad pacjentem

Opieka nad pacjentem jest najważniejszą funkcją Centrum Chorób Rzadkich. Pacjenci są przyjmowani do Centrum na podstawie skierowania z lekarza rodzinnego lub specjalisty. Opieka nad pacjentem jest kompleksowa i obejmuje diagnostykę różnicową, leczenie farmakoterapeutyczne, rehabilitację i opiekę społeczną.



Rys. 2



Rys. 3

Jesteśmy unikatowym ośrodkiem pediatrycznym w Polsce. Wiemy, jesteśmy tego świadomi, że istnieje wiele ośrodków pediatrycznych w kraju, które zajmują się chorobami rzadkimi, dziećmi z chorobami rzadkimi, jednakże my chcielibyśmy tę opiekę skoncentrować w jednym miejscu, tak żeby zmniejszyć czas przebywania dzieci w różnych placówkach specjalistycznych, żeby to specjaliści przychodzili do pacjentów.

W skład naszego zespołu wchodzi liczni lekarze specjaliści, fizjoterapeuci, psychologowie, pielęgniarki i pielęgniarze. (rys. 4) Dysponujemy ponad piętnastoma klinikami specjalistycznymi oraz poradniami. Największe doświadczenie mamy w opiece nad dziećmi z dystrofią mięśniową Duchenne’a, zespołem Corneli de Lange, zespołem Williamsa, chromosomopatiami, wrodzonymi wadami metabolizmu, niepełnosprawnością intelektualną czy zaburzeniami ze spektrum autyzmu.

Chciałabym powiedzieć o opiece w naszym ośrodku nad dziećmi z dystrofią mięśniową Duchenne’a. (rys. 5) O tym wiele powiedziała już profesor Maria Siemionow. Jednakże oprócz tego, że jest to schorzenie neurologiczne, chciałabym jeszcze podkreślić, iż pacjenci mają z wiekiem problem z oddychaniem, więc jest konieczna pomoc pulmonologiczna, występują u nich kardiomiopatia i zaburzenia rytmu serca, więc jest potrzebna pomoc kardiologiczna. W ramach terapii stosuje się sterydoterapię, stosuje się ją niemal przez całe życie pacjentów, co



• **Zespół wielodyscyplinarny**

- Kierownik dr hab. J. Wierzbą
- Koordynator K. Witkowska
 - Lekarze specjaliści
 - Fizjoterapeuci
 - Psycholodzy
 - Pielęgniarki

- 15 klinik specjalistycznych UCK i poradni (w tym poradnie genetyczna, metaboliczna)

• **Misja:**

- zapewnienie kompleksowego, wielosektorowego podejścia, zintegrowanie opieki nad pacjentem
- zapewnienie skoordynowanej wysposcjalistycznej opieki z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjenta i jego rodziny

• **Pacjenci CCR:**

- Dystrofia mięśniowa Duchenne
- Zespół Cornelia de Lange
- Zespół Williamsa
- Chromosomopatie
- Wrodzone wady metabolizmu
- Choroby mitochondrialne
- Nerwiakowłókniakowość
- Zespół di George'a
-



Rys. 4



• **Dystrofia mięśniowa Duchenne'a**

- Choroba dziedziczna sprzężona z płcią
 - chorują chłopcy
- Częstość występowania 1:3000
- Chłopcy rodzą się zdrowi, bez objawów
- Wraz z wiekiem narasta osłabienie siły mięśniowej
 - pierwsze objawy 3.–5. rok życia
 - korzystanie z wózka inwalidzkiego od wieku 10–13 lat
- Zaburzenia oddychania i układu krążenia – 20 lat +

Walka z czasem!



Rys. 5



- Pod opieką CCR – 80 chłopców:
- Zdiagnozowani pacjenci są zgłaszani do rejestru TREAT NMD (Katedra i Klinika Neurologii WUM)
- Coroczne kilkudniowe hospitalizacje
- Częstsze wizyty w poradniach specjalistycznych w razie potrzeby
- **Wielospecjalistyczna opieka:**
 - Badania laboratoryjne
 - Badania obrazowe
 - Konsultacje specjalistyczne
 - Fizjoterapia
 - Pomoc psychologiczna
 - Stały kontakt z placówkami edukacyjnymi oraz pracownikami opieki społecznej
- **Pomoc w dostępie do badań klinicznych**
 - Obecnie 10 chłopców

Rys. 6

wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Mamy wielu pacjentów z osteoporozą, z nietolerancją glukozy, więc niezbędna jest także pomoc endokrynologa.

Obecnie pod naszą opieką jest około 80 chłopców. (rys. 6) Po postawieniu diagnozy są oni zgłaszani do rejestru prowadzonego przez ośrodek warszawski. Raz w roku przyjmujemy ich na kilka dni na hospitalizację i zapewniamy im opiekę zgodnie ze światowymi standardami, czyli skoordynowaną. (rys. 7)

Nasz zespół jest wielospecjalistyczny. (rys. 8 i 9) Mamy silny zespół kardiologiczny, który oprócz badania echo, EKG, holtera EKG wykonuje również od niedawna rezonans serca. To pokazało, że zmiany w sercu występują już o wiele, wiele wcześniej niż się wydawało. U chłopców występują zaburzenia odżywiania, więc mamy duży zespół dietetyków i gastroenterologów. Mamy spory zespół kliniki rehabilitacyjnej, który we współpracy z Politechniką Gdańską tworzy egzoskielet, dzięki któremu chłopcom łatwiej jest się poruszać. Również pulmonolodzy poszukują innych metod diagnostyki – oprócz spirometrii corocznej próbujemy badać pacjentów przy pomocy USG płuc, USG przepony, aby lepiej zrozumieć problem tej choroby. Ponadto ewenement, wydaje mi się, na skalę krajową – przy Instytucie Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego powstała Psychologiczna Poradnia Genetycznych Chorób



Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management

David Wittes, Katherine Binkley, Carol M Bates, Susan D Apkon, Angela Barakat, David Bevilacqua, Lynne E Cole, Paul D Coombs, Giovanni Coppola, Steve Pongulak, Natalie Grant, Jean Tomczak, Kathryn K Wigton, Lynne M Wood, David F Walker, Jr, Christopher Wilkings (Lead)

Since the publication of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) care considerations in 2019, an of this severe, progressive neuromuscular disease has evolved. In combination with improved path to more anticipatory diagnostic and therapeutic strategies has occurred, with a renewed focus a life. In 2014, a steering committee of experts from a wide range of disciplines was established



Rys. 7

	Katarzyna Witkowska	Koordinator Centrum Chorób Rzadkich
	Prof. Jolanta Wierzba	Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii O. Patologii Noworodka, Niemowlęcia i Chorób Metabolicznych Poradnia Genetyczna
	Prof. Ewa Pilarska	Klinika Neurologii Rozwojowej
	Dr Jarosław Meyer-Szary	Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wrodzonych Wad Serca
	Prof. Joanna Kwiatkowska	Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wrodzonych Wad Serca
	Dr Joanna Bautenbach-Minkowska	Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
	Dr Edyta Wernio	Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki
	Prof. Sylwia Małgorzewicz	Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki
	Prof. Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz	Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci

Rys. 8

Dr Joanna Jabłońska- Brudło	Klinika Rehabilitacji
Dr Agnieszka Sobierajska-Rek	Klinika Rehabilitacji
Ewa Kaczorowska	Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej
Dr Eliza Wasilewska	Klinika Alergologii
Dr Karolina Śledzińska	O. Patologii Noworodka, Niemowlęcia i Chorób Metabolicznych Poradnia Genetyczna
Aleksandra Kowalska	Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Dr Juliusz Chorążewicz	Katedra i Klinika Okulistyki
Dr Arkadiusz Mański	Psychologiczna Poradnia Genetycznych Chorób Rzadkich Instytut Psychologii Uniwersytet Gdański
Paulina Anikiej	Psychologiczna Poradnia Genetycznych Chorób Rzadkich Instytut Psychologii Uniwersytet Gdański

Rys. 9





• Leczenie:

- Dotychczas brak skutecznego leczenia
- Stosowane:
 - sterydoterapia:
 - spowalnia przebieg choroby
 - wiąże się z licznymi efektami ubocznymi
 - trudności w dostępie do leków
 - terapia genetyczna:
 - dwa leki zarejestrowane w UE i USA
- Badania kliniczne trwają

Problemy chłopców:

- Dostęp do rehabilitacji
- Opieka psychologiczna
- Sprzęt rehabilitacyjny
- Opieka hospicyjna
- Finansowanie



Rys. 10



- Jesteśmy członkiem TREAT-NMD
- Aktywny udział w szkoleniach krajowych i międzynarodowych
- Współpraca z organizacjami rodzicielskimi (np. ParentProject, CdLS Polska, Stowarzyszenie zespołu Williama i inne)
- Udział w projektach (Pionier, Horizon 2020, współpraca polsko-niemiecka)
- Publikacje, udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych

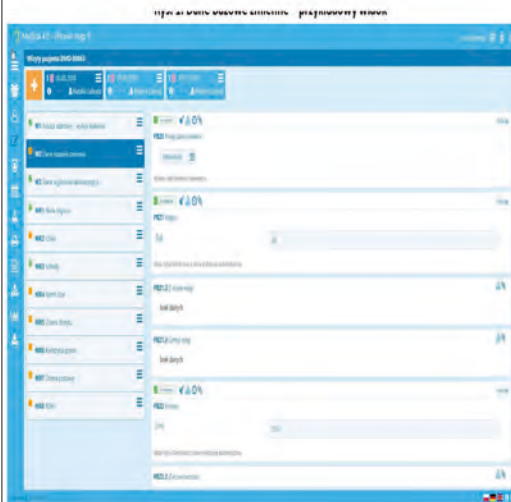


TREAT-NMD Masterclass in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)

16 - 17 May 2019

Amsterdam, the Netherlands

Rys. 11



Rys. 12

Rzadkich, którą kieruje doktor Arkadiusz Mański. Psycholodzy pomagają nam w opiece nad chłopcami z dystrofią mięśniową Duchenne’a, zajmują się również pacjentami z innymi chorobami, między innymi mukopolisacharydozami.

O leczeniu już zostało dzisiaj sporo powiedziane, więc nie będę tego przybliżać. (rys. 10)

Dzięki zapewnieniu naszym pacjentom kompleksowej, wielospecjalistycznej, zindywidualizowanej opieki coraz większa liczba z nich bierze udział w badaniach klinicznych. Wiemy, że dostęp do leków, do terapii jest trudny, więc chociaż dzięki istnieniu naszego ośrodka firmy farmaceutyczne włączają chłopców, których mamy pod opieką, do badań klinicznych.

Oczywiście borykamy się z licznymi problemami, na pewno istotny jest brak osobnego finansowania, osobnego kontraktowania oraz organizowania opieki psychologicznej, rehabilitacyjnej.

Jest kilka rzeczy, którymi chciałabym się pochwalić. Bierzymy aktywnie udział w licznych projektach. (rys. 11)

Na koniec tylko pokażę specjalną aplikację. (rys. 12)

Dziękuję bardzo.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak*

Jestem przedstawicielem Polski w Zarządzie Państw Członkowskich UE do spraw Europejskich Sieci Referencyjnych. To jest inicjatywa europejska, powołana w 2016 roku, która skupia najważniejsze eksperckie ośrodki w dziedzinie chorób rzadkich i złożonych. Polska, jak mówił minister Zbigniew Król, uczestniczy w szesnastu z dwudziestu czterech sieci. Obecnie trwa nabór ośrodków stowarzyszonych, a pod koniec roku będzie trwał nabór ośrodków na pełne członkostwo w sieci. Zachęcam wszystkich tych, którzy się zajmują chorobami rzadkimi i chcieliby swoje działania skoordynować w ramach europejskich sieci referencyjnych, do tego, żeby weszli na strony internetowe Komisji Europejskiej i Ministerstwa Zdrowia, gdzie w zakładce „choroby rzadkie” są wszystkie informacje dotyczące aplikacji.

* Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska*

Przed wszystkim wielki ukłon w stronę profesor Jolanty Sykut-Cegielskiej i profesor Anny Latos-Bieleńskiej za pokazanie pewnych problemów. Nie mogę się powstrzymać i nie powiedzieć, że oprócz choroby Fabry'ego nie jest leczona w Polsce ceroidolipofuscynoza typu 2. Są u nas pacjenci, którzy są leczeni w Hamburgu. Przenoszą się tam całe rodziny, jeśli mogą, ale większość nie ma takiej możliwości. Ważną kwestią jest szybka diagnostyka, ale także przesiew. Myślę, że o tym trzeba powiedzieć, bo to jest choroba presymptomatyczna. Obecnie wygląda na to, że dzieci, które są rodzeństwem dzieci chorych, i są leczone, mają terapię, wyglądają dość zdrowo. Myślę, że warto też o tym pamiętać.

Pozwolę sobie jeszcze powiedzieć o tym, na co profesor Anna Latos-Bieleńska zwróciła uwagę, a chciałabym, żeby to wybrzmiało. My jako neurologicy dziecięcy widzimy na różnych oddziałach duże opóźnienia diagnostyczne, które wiążą się z brakiem dostępu choćby do szybkich badań genetycznych, a to wiąże się z tym, że nie ma pieniędzy na te badania. Myślę, że w tej dziedzinie działania są jak najbardziej pilnie potrzebne. Dziękuję bardzo.

Adam Komar**

Chciałbym zwrócić uwagę na również bardzo istotny aspekt, jakim jest koordynowana opieka nie tylko w zakresie lekowym, ale i społecznym oraz rehabilitacyjnym, dlatego że tutaj są duże oszczędności, które mogą wpłynąć na znalezienie środków na politykę lekową chorób rzadkich. Skrócenie drogi, o której mówi profesor Robert Śmigiel, daje szansę włączenia skutecznej terapii i rehabilitacji, ale też uwolnienia rodzin w zakresie powrotu do społeczeństwa. Jako fundacja wprowadziliśmy politykę opieki wytchnieniowej, jedyną tego rodzaju we Wrocławiu dla chorób rzadkich i osób z głęboką niepełnosprawnością, ponieważ program rządowy w ogóle nie włączył organizacji pozarządowych w program opieki wytchnieniowej. Chcę zwrócić uwagę, że ten program, który rząd zaproponował, jest skierowany tylko do osób z niepełnosprawnością ruchową, a koszt dobowy wsparcia jest na poziomie 180 zł. Tak więc możecie

* Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska – Klinika Neurologii Rozwojowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

** Adam Komar – Fundacja „Potrafię pomóc”, członek Społecznej Rady Konsultacyjnej do spraw Osób Niepełnosprawnych przy Prezydencie Wrocławia

sobie państwo sami odpowiedzieć na pytanie, czy ten program rządowy faktycznie będzie działał, czy nie. Ja wiem, że nie.

Dziękuję serdecznie i zachęcam do propagowania idei skoordynowanej opieki.

Alina Niewiadomska *

Szanowni Państwo!

Gratuluje tej konferencji. Państwo zauważyliście, że diagnostyka laboratoryjna jest bardzo potrzebna. Powiem tak: techniki wyspecjalistyczne, które tu były omawiane, czyli techniki biologii molekularnej, tak zwane badania genetyczne, to jest jedna rzecz, ale musimy też wszyscy pamiętać o tym, że diagnostyka chorób metabolicznych jest też na poziomie laboratorium.

Zawodowo reprezentuję Instytut Centrum Zdrowia Matki Polski w Łodzi i też tę diagnostykę tam prowadziłam. Trzydzieści lat temu mieliśmy HPLC – chromatografię cieczową, i aminogramy były wykonywane na bieżąco. Po dwudziestu latach zaprzestano tego i do dnia dzisiejszego razem z obecną tutaj doktor Ewą Starostecką bardzo staramy się, żeby te aminogramy weszły. Oczywiście aminogramy powinny być wykonywane w bardzo dużej liczbie ośrodków, ale powinny też być wykonywane badania laboratoryjne w podstawowych laboratoriach. Mówię tutaj na przykład o badaniu poziomu amoniaku, które bezwzględnie powinno być robione, bo oczywiście arylosulfatazy nie wykonamy w każdym laboratorium w leukocytach, ale prawidłowość działania, prawidłowość analizy wyników badań to jest wiedza pediatrów. Mówię o pediatrach, ponieważ reprezentuję właśnie taki ośrodek. Istotne jest to, o czym mówił profesor Ryszard Gellert – szkolenia pediatrów, szkolenia diagnostów, bo wysoka kreatynina to wszyscy wiemy, co oznacza, natomiast niska kreatynina u dziecka – już zdecydowanie mniej. A to jest bardzo ważne.

Nie ma tutaj ministra Zbigniewa Króla, ale bardzo zachęcam, żeby do tego zespołu włączyć diagnostę, eksperta, który będzie monitorował, jakie badania w jakich laboratoriach powinny być bezwzględnie projektowane, żeby diagnostyka chorób rzadkich była przybliżona, bo dzieci z chorobami rzadkimi nie rodzą się tylko w dużych ośrodkach. To jest jedna rzecz.

Druga rzecz, o której chciałam wspomnieć. Była tutaj mowa o badaniach wywożonych za granicę. Zgodnie z opinią Departamentu

* Alina Niewiadomska – prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych

Prawnego Ministerstwa Zdrowia nie wywozimy materiału biologicznego za granicę, jeżeli dostępne są badania w Polsce. Wiąże się to ze standardami i z tym, że nie wiemy, co z tym materiałem dalej się dzieje, kto wykonuje badanie, kto za to odpowiada, dostajemy tylko wynik, nie wiemy, jak jest materiał utylizowany. Stanowisko Ministerstwa Zdrowia jest takie, że tylko w takich przypadkach, w których badania w Polsce nie są wykonywane, możemy uzyskać zgodę i wywieźć pacjenta na badania.

Dziękuję bardzo.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Dziękuję bardzo za te ważne uwagi.

Proszę ostatnią osobę o zabranie głosu w dyskusji. Później postaram się podsumować konferencję, co nie będzie łatwe.

Przemysław Marszałek *

Dzień dobry państwu.

Na wstępie chciałbym podziękować za zaproszenie, pogratulować inicjatywy i bardzo ciekawych prezentacji.

Prywatnie jestem ojcem ośmioletniej Julki, chorej na mukowiscydozę.

Na tej konferencji uzyskaliśmy bardzo wiele informacji, bardzo wiele rekomendacji, jak poprawić pewne rzeczy. Natomiast ja chciałbym się podzielić refleksją z racji tego, że jesteśmy tutaj, w Senacie, czyli w miejscu, gdzie jest stanowione prawo. Ja bym gorąco prosił o pewną przychylność polityczną dla chorób rzadkich, ponieważ to wszystko sprowadza się do jednego. Udało nam się już przeprowadzić pewne inicjatywy chroniące nowo narodzone dzieci. Jest ustawa „Za życiem”, która pomaga rodzicom dzieci z niepełnosprawnościami, jest rozbudowana polityka „500 plus”. Mam gorący apel, aby polskie dzieci mogły się leczyć w Polsce, żeby nie musiały wyjeżdżać za granicę, żeby mogły tutaj otrzymać właściwe leczenie.

Bardzo dziękuję panu Mirosławowi Zielińskiemu za przywołanie nieszczęsnego QALY. Na chwilę obecną każdy rok życia dziecka sprowadza się do konkretnych pieniędzy. My naprawdę musimy od tego odejść. To, że w chorobie rzadkiej poprawa wydolności płuc, na przykład w mukowiscydozie, to jest tylko 5%, to na papierze nie wygląda porywająco,

* Przemysław Marszałek – Fundacja Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę „Matio”

ale to powoduje, że ktoś może wstać z łóżka, pójść samodzielnie do toalety, może przestać ciągnąć za sobą wózek z tlenem. Dlatego jeszcze raz proszę o polityczną dobrą wolę do tego, aby choroby rzadkie stały się pewnym priorytetem w służbie zdrowia.

Dziękuję bardzo.

Podsumowanie

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzki

Proszę państwa, niestety musimy już kończyć.

To jest pierwsza w Senacie konferencja na temat chorób rzadkich, podczas której poruszyliśmy szerokie spektrum zagadnień. Marszałek Stanisław Karczewski zdecydował, że może trochę węższe tematycznie konferencje dotyczące chorób rzadkich jeszcze tutaj będą organizowane, pewnie jeszcze w tej kadencji, a pewnie i w następnych.

Proszę mi pozwolić na podsumowanie, które będzie trochę spojrzeniem z boku. Mój związek z chorobami rzadkimi jest taki, że przeszczepiam płuca dzieciom chorym na mukowiscydozę. Odnosząc się do dylematów związanych z QALY, to bardzo drogi lek daje 5% zysku na spirometrii, a transplantacja płuc, dziesięciokrotnie tańsza, daje 100% zysku na spirometrii. Oczywiście to jest znaczne uproszczenie, ale to jest przykład dylematów, przed którymi stajemy, trzeba rozważać „za” i „przeciw”. Podałem to tylko jako przykład.

Opieka nad ciężko doświadczonymi przez los dziećmi to jest jeden z wyznaczników poziomu cywilizacyjnego państwa. Trawersując trochę słowa Winstona Churchilla, powiem: to nie jest koniec, to nawet nie jest początek końca, jesteśmy dopiero na końcu początku.

Część tytułu tej konferencji brzmi: *stan obecny, wyzwania i perspektywy*. Stan obecny pokazuje dwie rzeczy. Z jednej strony jest znaczny potencjał, ale z drugiej strony mamy pewien *patchwork*, ktoś coś próbuje w jednym miejscu, ktoś inny próbuje gdzie indziej. Mam wrażenie – powtarzam to, patrząc trochę z boku na państwa środowisko – że potrzeba tu koordynacji. Nie ulega wątpliwości, że Narodowy Program Chorób Rzadkich musi powstać. Oczywiście narodowy program sam w sobie niczego nie załatwi i jeżeli nie będzie ożywiony, to zostanie kolejnym dokumentem w przepastnych szufladach ministerstwa, ale może służyć jako punkt wyjściowy.

Pokazaliśmy, że możemy być liderami, że są rejestry, że jest Orphanet, że są silne organizacje pacjenckie, że jest wielu wybitnych lekarzy,

naukowców, którzy mogą sprawy tych chorób „pchnąć do przodu”. Przeniosę powiedzenie profesora Krzysztofa Bieleckiego na futbol. Piłkarze mówią: „nie ma sianka, nie ma granka”. Tak, ale to nie jest wszystko, to jest uproszczenie, bo nawet jeżeli znajdziemy pieniądze, to musimy je przekazać na system, który zajmie się dzieckiem – od szybkiego rozpoznania, o czym mówił profesor Robert Śmigiel, po możliwie skuteczne leczenie, poprzez kompleksową opiekę rehabilitacyjną, psychosocjalną aż do końca dni. Używam słowa „dziecko”, bo tu przede wszystkim skupialiśmy się na dzieciach.

Tak więc wyzwaniem jest uruchomienie planu, koordynacja zarówno oddolna, jak i odgórna, edukacja lekarzy, pacjentów, rodzin, zaangażowanie zarówno środowisk profesjonalnych, jak i środowisk pacjenckich i rodzicielskich.

Jakie są perspektywy? Bawić się w proroka czy wizjonera jest trudno, ale patrząc, jaki jest potencjał środowisk walczących z chorobami rzadkimi i ultrarzadkimi, powiem, że te perspektywy są obiecujące. Proszę wybaczyć, że posłużę się swoim przykładem, ale jak w latach dziewięćdziesiątych za własne pieniądze pojechałem się szkolić z przeszczepów płuc do Saint Louis i powiedziałem mojemu ówczesnemu dyrektorowi, że w tym peryferyjnym szpitalu w Szczecinie będziemy przeszczepiać płuca, to on zapytał, czy mam gorączkę. Teraz już mamy na koncie wykonanych ponad 80 przeszczepień.

Stosujemy zasadę komandosów brytyjskich, którą mają wyszytą na naramienniku: rzeczy niemożliwe robimy natychmiast, a cuda zajmują nam nieco więcej czasu. Tym optymistycznym akcentem chciałbym podziękować państwu za udział w konferencji.

Spis treści

OTWARCIE KONFERENCJI

Waldemar Kraska	5
Marszałek Senatu Stanisław Karczewski	6
Waldemar Kraska	7

REFERATY

Zbigniew Król – <i>Projekt Narodowego Programu Chorób Rzadkich</i> – <i>główne tezy</i>	11
Waldemar Kraska	19
Anna Latos-Bieleńska – <i>Rejestr Chorób Rzadkich – jak to zrobić w Polsce?</i>	20
Waldemar Kraska	41
Robert Śmigiel – <i>Od genów do społeczeństwa. Postęp w diagnostyce</i> <i>i leczeniu chorób rzadkich – otwarte wyzwania</i>	42
Tomasz Grodzki	59
Krystyna Chrzanowska – <i>Integracja działań na rzecz chorób rzadkich</i> – <i>Polska w międzynarodowej sieci Orphanet</i>	60
Tomasz Grodzki	65

DYSKUSJA

Krzysztof Bielecki	69
Tomasz Grodzki	70
Krystyna Chrzanowska	70
Tomasz Grodzki	71
Dorota Sands	71
Głos w dyskusji	72
Tomasz Grodzki	72
Ryszard Gellert	73
Marek Rudnicki	74
Tomasz Grodzki	75
Maria Libura	75
Dorota Korycińska	76

Tomasz Grodzki	77
Bożena Kociszewska-Najman	77
Stanisław Maćkowiak	78
Maria Siemionow.	78
Waldemar Kraska	79

REFERATY

Mieczysław Walczak – <i>Skuteczność i bezpieczeństwo terapii wybranych chorób ultrazadkowych</i>	83
Waldemar Kraska	95
Maria Siemionow – <i>Komórki macierzyste w chorobie Duchenne’a – nowe szanse i możliwości</i>	96
Waldemar Kraska	111
Jolanta Sykut-Ciegielska – <i>Specyfika chorób rzadkich na przykładzie pediatrii metabolicznej</i>	112
Waldemar Kraska	129
Mirosław Zieliński – <i>Wyzwania stojące przed Narodowym Planem dla Chorób Rzadkich oraz pilne problemy do rozwiązania w związku z przygotowywaną nowelizacją ustawy refundacyjnej</i>	130
Tomasz Grodzki	146

DYSKUSJA

Karolina Śledzińska	149
Katarzyna Kotulska-Józwiak	157
Maria Mazurkiewicz-Beldzińska	158
Adam Komar	158
Alina Niewiadomska.	159
Tomasz Grodzki	160
Przemysław Marszałek	160

PODSUMOWANIE

Tomasz Grodzki	165
--------------------------	-----

ISBN 978-83-65711-67-0