

## NEUROLOGIA

# Immunoglobuliny w dobie pandemii

Rozmawiała Małgorzata Solarczyk

O zastosowaniu immunoglobulin w leczeniu chorób neurologicznych oraz o nowoczesnych sposobach ich podania rozmawiamy z prof. dr hab. n. med. Agnieszką Słowik, konsultantem krajowym w dziedzinie neurologii, i dr. hab. n. med. Wojciechem Turajem z Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.



Fot. Archiwum prywatne



Fot. Archiwum prywatne

## Jak wygląda obecnie leczenie chorób neurologicznych immunoglobulinami?

**Agnieszka Słowik:** Możliwość zastosowania dożylnych wlewów immunoglobulin w leczeniu niektórych chorób układu nerwowego stanowi jeden z przykładów dynamicznego postępu w neurologii. Choroby leczone tymi preparatami wiążą się z potencjalną dużą niesprawnością, niemożnością kontynuowania pracy zawodowej, niekiedy z utratą samodzielności. Zwykle są to choroby rzadkie, których wczesne i trafne rozpoznanie wymaga niekiedy dużego doświadczenia klinicznego. W Polsce immunoglobuliny stosowane są głównie, choć nie wyłącznie, w ramach programu lekowego NFZ. Uwzględnia on zdecydowaną większość wskazań, dla których istnieją wiarygodne dane naukowe świadczące o skuteczności takiego leczenia. Jest w tej grupie choroba, w której nie ma bezpiecznej i skutecznej alternatywy dla immunoglobulin, tzn. wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia. W pozostałych chorobach objętych programem lekowym immunoglobuliny są stosowane w razie braku skuteczności albo przeciwwskazań do innych metod leczenia – dotyczy to m.in. przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, niektórych miopatii zapalnych (zapalenie skórno-mięśniowe lub wielomięśniowe), choroby Devica, niektórych neurologicznych zespołów paranowotworowych (zapalenie układu limbicznego, polineuropatia,

zespół miasteniczny Lamberta-Eatona). Immunoglobuliny w ramach programu lekowego stosuje się również w leczeniu ostrych, niekiedy zagrażających życiu, klasycznych chorób neurologicznych – takich jak zespół Guillaina-Barrégo czy przełom miasteniczny, ale także w chorobach, które znamy i rozpoznajemy od niedawna, tzn. w zapaleniach mózgu z przeciwciałami przeciwko antygenom neuronalnym. Jedną grupę stanowią zatem pacjenci, u których takie leczenie prowadzi się w sposób powtarzany przewlekłe, a drugą chorzy, u których podanie immunoglobulin ma charakter jednorazowy lub doraźny. Nasza wiedza o możliwym autoimmunizacyjnym podłożu wielu innych chorób neurologicznych zwiększa się dynamicznie, dlatego można się spodziewać rozszerzania się możliwości zastosowania immunoglobulin. Dobre, niekiedy spektakularne efekty podawania immunoglobulin w ściśle określonych wskazaniach nie powinny jednak skłaniać do postrzegania tych preparatów jako panaceum.

## Dlaczego tak trudno wyprodukować immunoglobuliny?

**Wojciech Turaj:** Immunoglobuliny podawane dożylnie w leczeniu chorób z autoimmunizacji są preparatami krwiopochodnymi – produkowanymi z osocza dawców w toku wieloetapowego procesu. Pozyskiwanie dużych ilości osocza od odpowiednich dawców, przechowywanie ma-



prof. Agnieszka Słowik:  
*Immunoglobuliny podskórne uwalniają pacjenta od konieczności wielokrotnych pobytów w szpitalu i umożliwiają dostosowanie czasu podania leku do stylu życia. Chorzy mogą pracować zawodowo i elastycznie decydować o porze przyjęcia leku*

teriału, frakcjonowanie, badania w celu wykluczenia obecności potencjalnie niebezpiecznych patogenów – każde z tych przedsięwzięć jest kosztowne, zaawansowane technologicznie i obwarowane rozmaitymi regulacjami prawnymi zmierzającymi do zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa przy stosowaniu substancji pochodzenia biologicznego. Wymaga to olbrzymich inwestycji, zaangażowania wyrafinowanych i trudno dostępnych technologii oraz odpowiedniej logistyki. Dlatego firmy zajmujące się produkcją tych preparatów są nieliczne i działają w skali globalnej. Nie jest to działalność, którą można w razie potrzeby szybko i łatwo podjąć. Przekonuje się o tym wiele krajów, w których dostęp do preparatów immunoglobulin jest ograniczony.

## Czy podaż nadąga za popytem? Co pokazała pandemia?

**Wojciech Turaj:** Popyt na preparaty immunoglobulin zwiększa się dynamicznie w ciągu ostatnich dwóch dekad. W 2000 r. zużyto na całym świecie niespełna 50 ton immunoglobulin, dziesięć lat temu było to już ponad 100 ton rocznie, a obecnie prawdopodobnie ok. 180–190 ton. Wynika to z podnoszenia standardów leczenia, częstszego rozpoznawania chorób rzadkich i pojawiania się nowych wskazań do takiej terapii. Popyt zwiększa się dynamicznie także w krajach mniej zaawansowanych, w których dotąd leków tych używano

mniej (Europa Wschodnia, Azja, Ameryka Południowa). Proszę zwrócić uwagę, że kilka lat temu w USA zużywano rocznie 200 kg immunoglobulin na milion ludności, a w Chinach w tym samym czasie było to mniej niż 20 kg – potencjał wzrostu zużycia tych leków w miarę zwiększania się zasobności portfela jest zatem olbrzymi. Wszystko to sprawia, że podaż jest ograniczona – w wielu krajach występują czasowe trudności z zapewnieniem dostępu do leczenia pacjentom, którzy stosują te leki przewlekłe. Ze względu na złożony i czasochłonny proces produkcji preparatów immunoglobulin wpływ pandemii na ich podaż będzie odłożony w czasie – przewyższenie trudności w pozyskiwaniu osocza i jego przetwarzaniu będzie prawdopodobnie dużym wyzwaniem dla producentów. Nie wydaje mi się natomiast, aby pandemia w obecnym kształcie wpłynęła istotnie i długotrwale na popyt na preparaty immunoglobulin. Pomijam tu kwestię możliwości stosowania surowicy pozyskiwanej od ozdrowieńców.

**Od czego zależą ceny immunoglobulin? Czy tylko od producenta?**

**Agnieszka Słowik:** Cena immunoglobulin jest kształtowana przez te same czynniki, które wpływają na cenę każdego towaru czy usługi. W przypadku preparatów immunoglobulin najistotniejszy jest niebagatelny koszt ich produkcji, ale nie można zapominać również o zwiększającym się popycie oraz względnie niewielkiej konkurencji na rynku, która wynika z konieczności wykorzystywania nowoczesnych i drogich technologii oraz globalnego zasięgu przedsiębiorstw produkujących te preparaty. Cena nigdy nie zależy tylko od producenta, np. zakup dużych ilości leku w ramach programu lekowego stwarza pewne możliwości negocjacji, ale to już kwestie, które pozostawiamy kompetencji zajmujących się tym osób.

**Na jakie problemy należy zwrócić uwagę przy tego typu leczeniu?**

**Wojciech Turaj:** Optymalny efekt leczenia immunoglobulinami zależy od wielu czynników. Po pierwsze, niezbędne jest prawidłowe rozpoznanie choroby, która może być leczona w ten sposób – stosowanie ogólnie przyjętych kryteriów diagnostycznych oraz konsultacje ze specjalistami w razie wątpliwości lub niejasności zmniejszają ryzyko, że kosztowny lek będzie podany w chorobie, która na takie leczenie nie reaguje. Po drugie, ważne jest dostosowanie dawkowania do przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów – poza sytuacjami, w których wynika ono bezpośrednio z wymogów programu lekowego. Dawki leku i odstępy między podaniami mogą się bardzo różnić w zależności od konkretnego przypadku. Wymaga to powtarzanej oceny stanu neurologicznego i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie chorych – na tej podstawie modyfikuje się intensywność leczenia. Wielu chorych po początkowym intensywnym leczeniu wymaga następnie małych dawek, a u niektórych można leczenie odstawić. Brak skuteczności leczenia jest nie tylko kryterium wyłączającym z programu lekowego, ale powinien również wcześniej skłaniać do ponownego przeanalizowania rozpoznania i rozważenia innych opcji leczenia. Po trzecie, stosowanie preparatów krwiopochodnych i o dużej lepkości może być powodem działań niepożądanych. Przed podjęciem leczenia należy wykluczyć

m.in. niedobór IgA i istotną niewydolność nerek. Podczas leczenia dość często występują łagodne i przemijające działania niepożądane – bóle głowy, dreszcze, uczucie rozbicia, niekiedy nudności lub stan podgorączkowy. Części działań niepożądanych można zapobiec, dbając o powolne podawanie leku, konieczne jest właściwe nawodnienie, niekiedy niezbędne jest profilaktyczne stosowanie leków przeciwhistaminowych lub nawet kortykosteroidu, a także leczenie objawowe występujących dolegliwości. Poważne działania niepożądane (powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym udar mózgu albo zawał serca, a także jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy poważne odzyny związane z reakcją uczuleniową) występują rzadko, ale chorzy wymagają skrupulatnej obserwacji i wczesnego wychwycenia nieprawidłowości. Nasze doświadczenie w tym zakresie nie odbiega od danych podawanych w piśmiennictwie – na ogół wlewy są dobrze tolerowane, a jedynym częstym działaniem niepożądanym jest ból głowy.

**Co powinno się zmienić, aby ułatwić pracę lekarza i zapewnić komfort pacjentowi?**

**Agnieszka Słowik:** Uważam, że obecny sposób funkcjonowania programu leczenia chorób neurologicznych wlewami immunoglobulin daje możliwość stosowania tych nowoczesnych i kosztownych leków w sposób bezpieczny i dostępny dla pacjentów. Można oczywiście spierać się o szczegóły dotyczące poszczególnych wskazań – zawsze chciałoby się, aby były szersze – i rozwiązań technicznych służących raportowaniu dla NFZ, ale nie powinno to przesłonić pozytywów. Komfort pacjentów jest częściowo pochodną rozwiązań organizacyjnych, nieco różnych w poszczególnych szpitalach. Istotną trudnością jest zapewnienie wystarczającej liczby łóżek szpitalnych dla pacjentów przyjmowanych planowo – neurologia jest specjalnością, w której duży odsetek pacjentów jest przyjmowany ze wskazań nagłych, takich jak udar mózgu, stan padaczkowy, ostre neuropatie, zespoły rdzeniowe lub przełomy miasteniczne. Szansą na poprawę komfortu leczenia jest możliwość stosowania immunoglobulin podskórnych w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej – czas pokaże, czy spełnią się nadzieje pokładane w tej metodzie leczenia.

**Jakie mankamenty w leczeniu chorób neurologicznych immunoglobulinami obnażyła pandemia?**

**Agnieszka Słowik:** Doraźny wpływ pandemii koronawirusa na leczenie chorób neurologicznych immunoglobulinami nie różni się jakościowo od problemów, z którymi borykamy się w innych dziedzinach. Główne trudności dotyczą braku możliwości hospitalizacji w zaplanowanym wcześniej terminie ze względu na konieczność sprawowania opieki nad chorymi na COVID-19. W niektórych szpitalach mogą to być braki kadrowe lub wymuszone sytuacją epidemiologiczną czasowe zawieszanie działalności oddziałów. Proszę pamiętać, że leczenie w ramach programu lekowego jest prowadzone przez określone szpitale i pacjent nie ma możliwości otrzymania leku w szpitalu, który w takim programie nie uczestniczy. W dłuższej perspektywie, która zresztą dynamicznie się zmienia, trudności mogą polegać na zmniejszonej podaży leku spowodowanej względny brakiem dawców lub problemami w fazie produkcji. Z uwagi na czasochłonny proces pro-

”

prof. Agnieszka Słowik: *W Polsce immunoglobuliny stosowane są głównie w ramach programu lekowego NFZ. Uwzględnia on zdecydowaną większość wskazań, dla których istnieją wiarygodne dane naukowe świadczące o skuteczności takiego leczenia*

dukcji tego rodzaju preparatów potencjalne perturbacje w tym zakresie mogą być odczuwalne w przyszłym roku. Pozostaje mieć nadzieję, że nie będą one duże.

**W jaki sposób dostęp do immunoglobulin podskórnych może wpłynąć na sytuację budżetową? Czy mógłby wygenerować oszczędności?**

**Agnieszka Słowik:** Potencjalne korzyści ze stosowania preparatów immunoglobulin do podania podskórnego są wielorakie. Po pierwsze, uwalniają one pacjenta od konieczności wielokrotnych pobytów w szpitalu i umożliwiają dostosowanie czasu podania leku do stylu życia. Chorzy mogą pracować zawodowo i elastycznie decydować o porze przyjęcia leku. Ma to niebagatelny wpływ na jakość życia i skraca okres niezdolności do pracy. Zdecydowana większość pacjentów ocenia zresztą ten sposób podania jako wygodniejszy od wlewów dożylnych. Po drugie, brak konieczności hospitalizacji może być źródłem oszczędności wynikających nie tylko z mniejszych kosztów leczenia, lecz także uwolnienia dodatkowych łóżek dla innych pacjentów. Wszystko to oczywiście przy założeniu, że całkowity koszt leczenia immunoglobulinami w preparatach podskórnych, w tym opieki pielęgniarskiej i lekarskiej, będzie mniejszy od kosztów preparatów dożylnych w połączeniu z wydatkami wynikającymi z pobytu w szpitalu. Po trzecie, należy podkreślić, że obecnie neurologiczne wskazania do stosowania immunoglobulin we wlewach podskórnych obejmują zaledwie jedną chorobę – przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną. Wynika to z faktu, że tylko w tej chorobie przeprowadzono dotąd badania z randomizacją, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia. Potencjalne oszczędności należy szacować zatem wyłącznie w odniesieniu do leczenia pacjentów z takim rozpoznaniem. Niemniej jednak może się okazać, że pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną będą mieli łatwiejszy dostęp do leczenia w przypadku niedostatecznej podaży dożylnych preparatów immunoglobulin, ponieważ immunoglobuliny podskórne będą przeznaczone niejako dla nich – pomijam tu stosowanie tych preparatów we wskazaniach innych niż neurologiczne. Wprowadzenie do leczenia podskórnych preparatów immunoglobulin powinno zatem wpłynąć korzystnie zarówno na wydatki budżetu, jak i na komfort życia chorych, aczkolwiek większych oszczędności będzie się można spodziewać dopiero po rozszerzeniu wskazań do stosowania tych preparatów również na inne choroby leczone dotąd wlewami dożylnymi. Do tego jednak długa droga, bo konieczne są badania potwierdzające skuteczność takiego leczenia. ■

”

dr hab. Wojciech Turaj: *W 2000 r. zużyto na całym świecie niespełna 50 ton immunoglobulin, dziesięć lat temu było to już ponad 100 ton rocznie, a obecnie prawdopodobnie ok. 180–190 ton. Wynika to z podnoszenia standardów leczenia, częstszego rozpoznawania chorób rzadkich i pojawiania się nowych wskazań do takiej terapii*