

Rozmowa z dr hab. Sylwią Kottan, prof. UMK, z Katedry Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, konsultant krajową w dziedzinie immunologii klinicznej



Fot. 2x <https://www.youtube.com/watch?v=V3EOeajNz44>

Immunoglobuliny – indywidualizacja terapii kluczem do skutecznego leczenia

Pierwotne niedobory odporności stwarzają wiele problemów już na etapie diagnostyki.

O tym, jak długą drogę do prawidłowej diagnozy muszą przejść niektórzy chorzy, świadczy przykład jednego z moich pacjentów, u którego pierwsze objawy wystąpiły w wieku 20 lat, a diagnoza została postawiona, kiedy miał lat 45. Im osoba jest starsza, tym trudniej rozpoznać chorobę mimo często typowych objawów klinicznych. Według różnych szacunków w Polsce tylko 20–30 proc. chorych jest zdiagnozowanych. To oznacza, że 70–80 proc. boryka się z różnymi problemami zdrowotnymi związanymi z pierwotnym niedoborem odporności [ang. *primary immune deficiency*, PID – red.], który nie zostaje rozpoznany, a tym samym nie jest prawidłowo leczony. Późne rozpoznanie to jeden z największych problemów chorych z PID. Bez diagnozy i adekwatnego leczenia pacjenci są narażeni na powikłania związane z przewlekłymi stanami zapalnymi i infekcjami. Powody trudności diagnostycznych są złożone. Przede wszystkim pierwotne niedobory odporności to bardzo niejednorodna grupa chorób, o odmiennych objawach, wymagających odmiennego postępowania terapeutycznego. Składa się na nią ok. 400 jednostek chorobowych, najczęściej uwarunkowanych genetycznie, które mają bardzo różną epidemiologię, na przykład izolowany niedobór IgA występuje raz na 500 osób, natomiast inne mogą być

diagnozowane raz na milion albo jeszcze rzadziej. W sumie rozpowszechnienie wszystkich łącznie pierwotnych niedoborów odporności szacuje się na od 5 : 1000 do 1 : 2000 osób, czyli nie są to choroby rzadkie.

Panuje przekonanie, że pierwotny niedobór odporności to choroba małych dzieci, diagnozowana we wczesnym dzieciństwie.

Szczyt rozpoznań rzeczywiście przypada na pierwszą dekadę życia, ale drugi rzut to młodzi dorośli, ok. 20.–30. roku życia. Najstarsze zdiagnozowane osoby w mojej praktyce zawodowej przekroczyły 80. rok życia. Zwykle PID kojarzy się też z dużą podatnością na zakażenia, co jest oczywiście prawdą, bo faktycznie chorzy często zapadają na infekcje, ale mają też zupełnie innego rodzaju objawy, np. ciężkie, trudne do leczenia alergię czy choroby autoimmunologiczne. Nierzadko mamy do czynienia z nakładaniem się na siebie tych wtórnych schorzeń i nie zawsze na pierwszym planie są zakażenia. Mnogość różnych problemów zdrowotnych jest typowa dla pacjentów z PID, co wcale nie ułatwia diagnostyki.

Na co lekarze powinni zwracać uwagę, żeby nie przeoczyć objawów choroby?

W celu identyfikacji osób, u których należy wykonać testy immunologiczne, opracowano 10 objawów

„Zdarzało się, że NFZ odrzucał wnioski o zakup konkretnego produktu prawdopodobnie dlatego, że nie był najtańszy. Z mojej perspektywy jedynym kryterium w tym przypadku powinny być względy medyczne”

ostrzegawczych dla dzieci i 6 dla dorosłych. Zwraca się uwagę przede wszystkim na infekcje, a wiemy już dziś, że to zdecydowanie za mało, ponieważ istnieje cała grupa zaburzeń odporności, które powodują nieprawidłową regulację immunologiczną. Objawem i następstwem jest m.in. wczesny rozwój nowotworów, chorób hematologicznych (np. powiększenie węzłów chłonnych, śledziony) oraz wielu schorzeń autoimmunologicznych. Tacy pacjenci krążą od lekarza do lekarza z różnymi problemami: małopłytkowością, astmą oskrzelową nieodpowiadającą na leczenie, zakażeniami. Każdy specjalista leczy odrębną chorobę, a cała sztuka polega na tym, aby ktoś połączył wszystkie problemy chorego i spróbował znaleźć ich wspólne podłoże, którym może być PID.

Optymalnym rozwiązaniem pozwalającym na wczesne rozpoznanie najpoważniejszych PID u dzieci jest wykonywanie testów przesiewowych u noworodków.

W Polsce robi się ich niewiele, wyłącznie w województwie zachodniopomorskim, w ramach projektu „Innowacyjny, polsko-niemiecki transgraniczny program wczesnej diagnostyki i leczenia chorób rzadkich u noworodków – RareScreen”. Testy są ukierunkowane na wykrywanie ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID) u małych dzieci, a także genetycznie uwarunkowanego całkowitego braku zdolności do wytwarzania immunoglobulin – agammaglobulinemii (XLA). Wczesna diagnoza daje bardzo duże szanse na uzyskanie dobrych wyników terapeutycznych poprzez przeszczepienie szpiku kostnego w przypadku SCID lub wdrożenie przetoczeń immunoglobulin w XLA.

Jakie mamy metody leczenia przy tak zróżnicowanej etiologii PID?

Dobór terapii zależy od rodzaju schorzenia. Izolowany niedobór IgA czy niedobory podklas mają łagodniejszy przebieg i często w tych przypadkach stosuje się

jedynie profilaktykę zakażeń, np. szczepienia ochronne plus leczenie infekcji, jeśli do nich dojdzie. Inni chorzy wymagają przeszczepienia szpiku albo terapii genowej, która w Polsce jest jeszcze niedostępna. U wybranych osób stosuje się przeszczepy grasicy, również realizowane tylko poza granicami naszego kraju. Jednak największa grupa pacjentów w Polsce i w Europie to chorzy z niedoborami odporności humoralnej. Podstawą leczenia w tym przypadku jest przetaczanie ludzkich immunoglobulin pozyskiwanych z osocza dawców, u których w sposób prawidłowy wytworzyły się przeciwciała w klasie IgG. Immunoglobuliny można podawać dożylnie albo podskórnie. Różnią się między sobą pod względem procesu technologicznego, stężenia, zawartości różnych dodatków, np. sodu, stabilizatorów, a także przeciwciał w klasie IgA, które niestety mogą odpowiadać za powikłania. Pomimo różnic wszystkie spełniają bardzo wysokie normy bezpieczeństwa, np. nie mogą być źródłem zakażenia pacjentów.

Jak ważne jest indywidualizowanie terapii?

Niezwykle ważne. Część pacjentów toleruje wszystkie immunoglobuliny, u innych musimy je zmieniać, ponieważ chory nie reaguje prawidłowo na leczenie. Optymalną sytuacją jest, kiedy lekarz ma dostęp do różnych preparatów dożylnych oraz podskórnych. Wtedy może wybrać terapię najlepszą dla danego pacjenta. Są chorzy, którzy dobrze tolerują 5-procentowy preparat dożylny, a po 10-procentowych mają powikłania. Przy współistniejących chorobach metabolicznych niektóre produkty mogą być wręcz niebezpieczne. U innych chorych ważne jest, żeby nie przeciążać krążenia nadmierną ilością płynu w terapii dożylny, dlatego należy stosować preparaty o wyższym stężeniu. Tych zmiennych jest sporo, a u części pacjentów istnieje konieczność bardzo precyzyjnego dobrania leku.

Jakie korzyści przynosi stosowanie preparatów podskórnych, które pacjent może podawać sobie sam w domu?

W przypadku terapii dożylnych chory musi raz w miesiącu pojawić się w szpitalu. Lek podskórny po przeszkoleniu jest w stanie zaaplikować sobie sam. Do szpitala przyjeżdża raz na kwartał w celu odbycia wizyty kontrolnej i zaopatrzenia się w leki. Później przyjmuje je samodzielnie raz na tydzień albo raz na dwa tygodnie. Są też preparaty złożone, które można stosować podskórnie raz na 3–4 tygodnie. Terapia podskórna jest dostosowana do rytmu życia pacjentów i nie ogranicza w tak dużym stopniu realizacji planów życiowych. Poza tym immunoglobuliny podskórne mają lepszy profil bezpieczeństwa, jeśli chodzi o powikłania ogólne. Jak w przypadku każdej terapii w chorobach

przewlekłych konieczna jest pewna samodyscyplina w regularnym przyjmowaniu leków. Warto jednak pamiętać, że nawet jeśli pacjent aplikuje je samodzielnie, to lekarz ma nadzór nad leczeniem, ponieważ chory musi prowadzić dzienniczek, w którym odnotowuje przyjęte dawki. Podczas wizyt kontrolnych monitorujemy też poziom przeciwciał we krwi. Część pacjentów z różnych względów woli stosować terapię dożylną w szpitalu, do czego oczywiście się przychylamy. Nie ma obowiązku prowadzenia podskórnej terapii domowej, nawet jeśli jest taka możliwość. Chyba że pacjent ma powikłania po preparatach dożylnych – wtedy nalegamy na leczenie podskórne. Najważniejsze, żeby chory miał wybór.

Czy takie precyzyjne dobranie leku zawsze jest możliwe? Jak pani ocenia dostępność immunoglobulin w Polsce?

Odpowiedź na to pytanie zmienia się w czasie i zależy od ośrodka. Generalnie na rynku mamy duży niedobór immunoglobulin, a niektóre są okresowo niedostępne. Do tego szpitale kupują niekoniecznie te preparaty, których pacjenci faktycznie potrzebują, ale produkt najtańszy na rynku w danym momencie. Dlatego dochodzi do sytuacji, kiedy chory dobrze toleruje dany preparat i wskazania medyczne przemawiają za kontynuowaniem jego stosowania, ale nie jest to możliwe ze względu na brak dostępu do leku. Zdarzało się, że NFZ odrzucał wnioski o zakup konkretnego produktu prawdopodobnie dlatego, że nie był najtańszy. Z mojej perspektywy jedynym kryterium w tym przypadku powinny być względy medyczne. Poza tym próby instytucjonalnego sterowania zakupami poszczególnych preparatów nie mają uzasadnienia w obliczu deficytu immunoglobulin na polskim rynku.

Z czego wynikają niedobory immunoglobulin na rynku?

Immunoglobuliny pozyskiwane są z osocza, które podlega frakcjonowaniu. Trudno mi jednoznacznie określić przyczyny niedoboru, może to być brak dawców albo większe zapotrzebowanie na te preparaty, przekraczające możliwości ich produkcji. Popyt na immunoglobuliny jest ogromny, ponieważ są one stosowane nie tylko w PID, lecz także w szeregu chorób neurologicznych, reumatologicznych, hematologicznych – i to w dużo większych dawkach niż w PID. Trudno wyobrazić sobie współczesną medycynę bez tych przeciwciał. Dlatego właściwie każdą wyprodukowaną ilość rynek jest w stanie wchłonąć. W Polsce nie mamy fabryki frakcjonowania osocza, leki sprowadzamy z zagranicy. Dlatego ograniczenia w zasadach kontraktowania tych preparatów dodatkowo pogarszają sytuację.



„Popyt na immunoglobuliny jest ogromny, ponieważ są one stosowane nie tylko w PID, lecz także w szeregu chorób neurologicznych, reumatologicznych, hematologicznych. Trudno wyobrazić sobie współczesną medycynę bez tych przeciwciał”

Jakie znaczenie ma zachowanie ciągłości terapii?

Dla efektu terapeutycznego niezwykle istotne jest zachowanie ciągłości leczenia pacjenta, w innym wypadku nie jesteśmy w stanie zahamować choroby i jej skutków. Leczenie immunoglobulinami w PID to najczęściej terapia na całe życie. Prawdopodobieństwo, że ze wskazań medycznych można będzie od niej odstąpić, jest znikome. Najczęściej jest to możliwe u pacjentów po przeszczepach szpiku. Jednak do tego zabiegu kwalifikuje się niewielu z nich. Dlatego z całym przekonaniem mogę stwierdzić, że immunoglobuliny decydują o jakości i długości życia wielu pacjentów z PID. Chory, który nie ma zdolności wytwarzania przeciwciał, jeśli nie otrzyma leczenia, może nie przeżyć kolejnej infekcji. I chociaż te leki nie rozwiązują wszystkich problemów zdrowotnych tej grupy pacjentów, to pozwalają wydłużyć czas przeżycia o wiele lat i – co ważniejsze – istotnie poprawić jakość życia chorych.

Rozmawiała Monika Stelmach