

DEBATA REDAKCYJNA

Immunoglobuliny – białka, które leczą

Agata Misiurewicz-Gabi

W debacie uczestniczyli:

prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
wiceminister Maciej Miłkowski, Ministerstwo Zdrowia
prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, prezes elekt Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek, prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Trudno wyobrazić sobie bez nich współczesną neurologię, gdyż potrafią skutecznie leczyć wiele ciężkich i zagrażających życiu schorzeń. Chociaż nie do końca poznano mechanizm ich działania, wiemy, że blokują zachodzące w organizmie procesy, których źródłem są nieprawidłowe przeciwciała. Immunoglobuliny – cudowne białka o szerokim spektrum działania są coraz częściej i chętniej stosowane w medycynie.

W Polsce kilka tysięcy osób choruje na zapalne choroby neurologiczne wywołane procesem autoagresji organizmu. Wiele z nich jest w stanie zagrożenia życia lub szybko postępującej niepełnosprawności. Tym pacjentom podaje się immunoglobuliny, które redukują stężenia cytokin prozapalnych. Dzięki temu chorzy szybciej wracają do zdrowia i odzyskują siłę mięśniową. Zdaniem neurologów immunoglobuliny to preparaty niemal bezcenne. Problem



Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych w dobie COVID-19. Jak będzie wyglądać sytuacja po pandemii?

w tym, że coraz bardziej brakuje ich na światowych rynkach.

Zastosowanie immunoglobulin w neurologii

Immunoglobuliny znalazły w medycynie wiele zastosowań, takich jak leczenie pierwotnych niedoborów odporności, chorób nerwowo-mięśniowych, wtórnych niedoborów odporności. Ostatnio okazuje się, że są też skutecznym sposobem walki z koronawirusem.

Prof. Konrad Rejdak: – Choć klasycznym wskazaniem do stosowania immunoglobulin były niedobory odporności, leczenie nimi stało się domeną terapii chorób obwodowych o podłożu autoimmunologicznym, takich jak polineuropatie zapalne obwodowe. Cieszy nas, że immunoglobuliny pozwalają nam także skutecznie leczyć szereg bardzo ciężkich chorób neurologicznych, które wiążą się z kalectwem bądź ze śmiercią pacjentów. Oczywiście nie są one jedyną metodą leczenia, jaką dysponujemy, ale ten sposób terapii jest stosunkowo mało inwazyjny i nie wykazuje działań niepożądanych, jak chociażby w przypadku plazmaferezy. W Polsce funkcjonuje program leczenia immunoglobulinami,

który jest refundowany przez NFZ i prowadzony w 83 ośrodkach. Włączenie do niego pacjentów podlega ścisłym kryteriom, wynikającym zarówno ze wskazań medycznych, jak i uwarunkowań ekonomicznych, ponieważ terapia ta należy do bardzo kosztownych. Niezwykle ważne jest, aby pacjent, który trafi na oddział neurologiczny, był tam leczony, a nie przenoszony na inne oddziały, które mają podpisaną umowę z NFZ. Z tego powodu Polskie Towarzystwo Neurologiczne, przewidując, że w okresie pandemii dostęp pacjentów do tych ośrodków będzie utrudniony, upoważniło zespół zadaniowy, by w przypadku gdy stan kliniczny pacjentów będzie tego wymagał, leczenie immunoglobulinami zostało rozszerzone na inne ośrodki. Dotyczy to także pacjentów z przewlekłą polineuropatią zapalną, którzy muszą się zgłaszać cyklicznie na oddziały prowadzące, aby móc kontynuować leczenie. W literaturze fachowej pojawiły się doniesienia, że COVID-19 może wywoływać zespół Guillaina-Barrégo, czyli typ ostrej neuropatii zapalnej, która wiąże się z wysokim ryzykiem kalectwa i zgonu, jeśli nie zostanie podjęte właściwe leczenie.



Zdaniem neurologów immunoglobuliny to preparaty niemal bezcenne. Problem w tym, że coraz bardziej brakuje ich na światowych rynkach

Immunoglobuliny – dlaczego tak trudno je wyprodukować?

Immunoglobulin, mimo szerokiego zastosowania w medycynie, nie da się wyprodukować w dowolnej ilości. Sęk w tym, że potrzebne jest do tego ludzkie osocze, którego na światowych rynkach brakuje. Prof. Anna Kostera-Pruszczyk: – Immunoglobuliny należą do produktów, których nie jesteśmy w stanie syntetyzować nawet w najbardziej wyrafinowanej fabryce. Tymczasem podaż osocza jest ściśle związana z pulą dawców, która nie rośnie w takim samym tempie jak zapotrzebowanie na preparaty immunoglobulin. Leki te mają wiele wskazań, nie tylko w neurologii, a obecnie znacznie więcej niż jeszcze 3 czy 5 lat temu. Po immunoglobuliny sięgamy chętnie w przypadku ▶

DEBATA REDAKCYJNA

” Immunoglobuliny stosowane w chorobach neurologicznych mogą być podawane w dwojaki sposób: dożylnie lub podskórnie. Jeśli tylko jest to możliwe, to korzystniejsza dla pacjenta jest terapia podskórna ze względu na możliwość samodzielnego jej stosowania w warunkach domowych

► chorób, które zagrażają życiu pacjenta albo niosą ze sobą ryzyko pojawienia się bardzo dużej i nieodwracalnej niepełnosprawności. Zwłaszcza że mamy kolejne dowody, że preparaty te są nie tylko bezpieczne, ale i skuteczne. O ile w wielu przypadkach można zaproponować pacjentowi leczenie plazmaferezami, to dostęp do immunoglobulin pozwala na natychmiastową interwencję. Warto podkreślić, że immunoglobuliny nie należą do terapii pierwszej linii. Sięgamy po nie, kiedy inne możliwości leczenia zawiodą albo wiążą się z bardzo poważnymi działaniami niepożądanymi.

Osocza na świecie brakuje

Liczba pobieranego od dawców osocza zmniejszyła się na świecie o ok. 20 proc., głównie z powodu pandemii. Oznacza to, że w ciągu najbliższych miesięcy (8–12) będziemy mieli mniej leków osoczo pochodnych. Odbiło się to na cenach, które coraz bardziej szybują w górę, zwłaszcza że osocze jest także wykorzystywane w terapiach przeciwko COVID-19.

Prof. Jarosław Sławek: – Obecnie sytuacja jest trudna, ale nie była łatwa także przed pandemią. Już wtedy obserwowaliśmy okresowe niedobory immunoglobulin na rynku i czasami mieliśmy trudności, aby uzyskać lek na czas. A wiadomo przecież, jak jest on ważny, szczególnie w ostrych schorzeniach, takich jak: zespół Guillaina-Barrégo czy przełom miasteniczny. Wprawdzie immunoglobulin nie da się wyprodukować syntetycznie, ale pojawiają się ich nowe postacie, które mogą nam pomóc roz-



Fot. PAP/Jacek Turczyk

” Prof. Anna Kostera-Pruszczyk: Immunoglobuliny nie należą do terapii pierwszej linii. Sięgamy po nie, kiedy inne możliwości leczenia zawiodą albo wiążą się z bardzo poważnymi działaniami niepożądanymi

wiązać problem szczególnie w stanach nieostrych, czyli przewlekłych, gdzie okresowe ich podawanie jest metodą podtrzymania funkcjonowania pacjenta. Mam tu na myśli postać przewlekłą zapalnej poliradikuloneuropatii podobnej do zespołu Guillaina-Barrégo czy rzadko występującą neuropatię z blokiem przewodzenia. Sposobem na zmniejszenie ilości podawanych immunoglobulin jest forma podskórna, która może być stosowana w domu. Ta metoda działa tak samo jak wlewy dożylnie, a wydaje się nawet bezpieczniejsza i mniej obciążona ryzykiem działań niepożądanych. Obecnie nie mamy możliwości ograniczenia stosowania immunoglobulin. Staramy się natomiast wydłużać okresy między podaniami, co pozwoli nam zaoszczędzić trochę osocza. Mimo że w wielu przypadkach stosowanie immunoglobulin dotyczy rzadkich wskazań, zapotrzebowanie na ten lek w ostatnich latach stale rośnie. Jest to bardzo drogie leczenie, obciążające nasze budżety szpitalne, ale jego efekt jest bezsprzeczny. Trudno też oczekiwać obniżenia ceny, skoro jest tak mała podaż i producenci sprzedają wszystko, co mają.

COVID-19 a stosowanie immunoglobulin

Pandemia koronawirusa obnażyła istotny problem związany z podażą wielu leków. W związku z tym, że większość obecnie stosowanych immunoglobulin podaje się dożylnie, chorzy byli zmuszeni udawać się na infuzję do szpitala, a niektórzy rezygnowali z wizyty u specjalisty z obawy przed zakażeniem koronawirusem.

Prof. Anna Kostera-Pruszczyk: – Po trzech miesiącach funkcjonowania w pandemii wiemy, że chętniej będziemy sięgać po każdy rodzaj terapii, która z podobnym bezpieczeństwem i skutecznością może być prowadzona w warunkach domowych. Takie rozwiązanie sprawdziło się choćby w przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM), których z inicjatywy NFZ zapraszaliśmy znacznie rzadziej na wizyty do szpitali. Lockdown wprowadzony w czasie pandemii sprawił, że wielu naszych pacjentów nie dotarło na kuracje, które miały się odbyć w określonych terminach. A wiadomo, że osoby z przewlekłymi chorobami neurologicznymi, które są leczone dożylnymi preparatami immunoglobulin, muszą pojawiać się w szpitalu co 4 lub co 8 tygodni. Konsekwencją zbyt długiej przerwy w terapii jest obecna sytuacja – w przypadku pacjentów leczonych dożylnymi immunoglobulinami musimy praktycznie wracać do dawek nasyc-

jących. Bardzo dobrym rozwiązaniem na przyszłość, które mogłoby dać duży komfort pacjentom i zwolnić łóżka na oddziałach neurologicznych, byłoby częściowe przeniesienie kuracji do domu pacjenta. Dotyczy to przynajmniej części osób z przewlekłymi neuropatiami, które mogłyby przyjmować preparaty podskórnie w domu, a raz na jakiś czas pojawiać się w ośrodku prowadzącym nadzór nad terapią, żeby tam zdecydowano, czy dana dawka jest właściwa i czy istnieje konieczność kontynuacji leczenia.

Immunoglobuliny podskórne i dożylnie

Immunoglobuliny stosowane w chorobach neurologicznych mogą być podawane w dwojaki sposób: dożylnie lub podskórnie. Jeśli tylko jest to możliwe, to korzystniejsza dla pacjenta jest terapia podskórna ze względu na możliwość samodzielnego jej stosowania w warunkach domowych.

Prof. Konrad Rejdak: – Terapię podskórną stosujemy, aby utrzymać efekt kliniczny i uzyskać stabilizację stanu, który został osiągnięty dzięki terapii dożylniej. Możemy w ten sposób utrzymać pacjentów dość długo w domu, co potwierdziły badania kliniczne, w których uczestniczył m.in. nasz ośrodek. W wielu przypadkach pacjent sam lub z pomocą opiekunów może zaaplikować sobie to leczenie, używając do tego specjalnej pompy, a regulowana szybkość infuzji pozwala mu dostosować podanie leku do swojej tolerancji. Uważamy, że ta forma terapii powinna być dostępna dla naszych pacjentów, tak jak w innych wskazaniach czy niedoborach odporności. Nie znaczy to, że chcemy zmieniać system, w którym funkcjonujemy. Chcielibyśmy jedynie go nieco zmodyfikować i uelastyczyć. Uważamy, że w przypadkach nagłych, jak ostre przypadki zespołu Guillaina-Barrégo, kiedy sytuacja wymaga szybkiego podjęcia leczenia, powinno być ono przeprowadzone w najbliższym ośrodku neurologicznym w formie terapii dożylniej.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna – możliwości leczenia

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna jest najczęstszą nabytą polineuropatią o podłożu immunologicznym. Głównym objawem klinicznym jest symetryczny, postępujący wiotki niedowład kończyn, któremu towarzyszą zaburzenia czucia.

Prof. Konrad Rejdak: – Choroba swoim przebiegiem przypomina trochę SM, w którym również występują rzuty, a następnie remisje. Pacjenci są bardzo zagrożeni zaostrzeniem lub nawrotem choroby, co może zrujnować efekt całego ich dotychczasowego leczenia. W związku z tym muszą otrzymywać terapię przewlekłą i meldować się okresowo na oddziałach neurologicznych, co wymaga specjalnej logistyki i absorbuje personel. Wytworzenie furtek w programach lekowych, która pozwoliłaby im na kontynuowanie lecze-



Fot. Archiwum Termedi

” Prof. Jarosław Sławek: Obecnie sytuacja jest trudna, ale nie była łatwa także przed pandemią. Już wtedy obserwowaliśmy okresowe niedobory immunoglobulin na rynku i czasami mieliśmy trudności, aby uzyskać lek na czas

nia w domu, byłoby wielkim odciążeniem dla systemu opieki neurologicznej.

Prof. Jarosław Sławek: – W tej jednostce chorobowej leczenie zaczynamy od steroidów, na co niektórzy bardzo dobrze odpowiadają. Cała reszta, która ma powikłania, powinna być leczona immunoglobulinami. Pamiętajmy, że nie są one leczeniem pierwszego rzutu. Część chorych z niewielkimi objawami może nie być w ogóle leczona, części możemy podawać steroidy, a tylko niewielkiej części immunoglobuliny. W tych przewlekłych wskazaniach powinniśmy zachować referencyjność ośrodków, które będą decydowały o możliwości leczenia immunoglobulinami. Nie może być takiej sytuacji, że ktoś bez doświadczenia podejmie pochopną decyzję o podaniu leku, który kosztuje 20–30 tys. zł. Chciałbym dodać, że dożylnie immunoglobuliny nie są oddzielnie refundowane poza programem i postulujemy o takie refundowanie w przypadkach dwóch stanów ostrych: zespołu Guillaina-Barrégo i przełomu miastenicznego. To są schorzenia rzadkie, ale się zdarzają. Mogą one zagrażać życiu, dlatego powinny być leczone w miejscu zachorowania, tam gdzie pacjent trafi, bez konieczności transportu do innego ośrodka, który ma taki program.

Stosowanie immunoglobulin podskórnych w pandemii

Każdemu szpitalowi powinno zależeć na tym, aby minimalizować pojawienie się na jego terenie koronawirusa, co mogłoby wywołać całkowity paraliż organizacyjny. Dla bezpieczeństwa pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności w czasie pandemii dostawali od producentów immunoglobuliny podskórne prosto do domu.

Prof. Anna Kostera-Pruszczyk: – Stosowanie immunoglobulin podskórnych w domu jest jak najbardziej zasadne, przekłada się na mniejszą ilość kontaktów między ludźmi, a tym samym

mniejsze prawdopodobieństwo transmisji jakiegokolwiek infekcji. W tej chwili mamy do czynienia z bardzo podstępny koronawirusem, który może być przenoszony przez osoby z zakażeniem bezobjawowym lub skąpoobjawowym. Tymczasem my z jednej strony namawiamy naszych pacjentów, żeby redukowali zagrożenie, a z drugiej, by uniknąć narastającej niesprawności, musimy przyjmować ich do szpitala, gdzie trafiają ludzie, którzy zachorowali nagle i mogą być dla nich zagrożeniem. Chciałabym jeszcze dodać, że w wielu chorobach, które mają przebieg przewlekły, tak jak w przypadku wieloogniskowej neuropatii ruchowej czy neuropatii demielinizacyjnej, jeżeli pacjent jest leczony w sposób adekwatny, nie dochodzi do długotrwałych pogorszeń i możemy liczyć na to, że utrzyma on swoją relatywnie dobrą sprawność przez wiele lat. Pamiętajmy, że dotyczy to osób aktywnych zawodowo, które mają rodziny i starają się w miarę możliwości funkcjonować w społeczeństwie normalnie lub niemal normalnie. Jeżeli z jakichś powodów ograniczy im się dostęp do terapii, to dojdzie do ubytku aksonów i takich nieodwracalnych zmian, których żaden lek – nawet immunoglobuliny – nie będzie w stanie odwrócić.

Prof. Jarosław Sławek: – Jeśli chodzi o infekcję COVID-19, to my się cały czas uczymy i nie wiemy do końca, jakie zagrożenia niesie ze sobą koronawirus. Powikłania w postaci ostrych zapalnych poliradikuloneuropatii się zdarzają, ale czy będą w związku z tym częstsze – trudno ocenić. Chciałabym jeszcze nawiązać do sytuacji, w której dochodzi do zaniechania leczenia czy też odłożenia go w czasie. Odwołam się do przypadku 30-letniego mężczyzny z bardzo ciężkim zespołem Guillaina-Barrégo, który trafił do nas po 10 dniach czy może dwóch tygodniach błakania się po różnych szpitalach. Nikt nie miał dla niego immunoglobulin. Skończyło się tym, że pacjent musiał się potem przez rok rehabilitować. Myślę, że gdyby dostał lek



Fot. Archiwum Termedii

”

Prof. Konrad Rejdak: *Terapie podskórną stosujemy, aby utrzymać efekt kliniczny i uzyskać stabilizację stanu, który został osiągnięty dzięki terapii dożylniej*



Fot. istockphoto

odpowiednio wcześniej, nie doszłoby do niewydolności oddechowej i w konsekwencji nie wydalibyśmy dużo więcej pieniędzy na jego rehabilitację.

Prof. Anna Kostera-Pruszczyk: – Wprowadzenie neurologia nie została jeszcze uznana za specjalizację deficytową, ale neurologów coraz bardziej brakuje. W związku z tym każdy sposób, który pozwala bez szkody dla naszych pacjentów trochę lepiej gospodarować skromnymi zasobami kadrowymi, wydaje się właściwy. W moim szpitalu w okresie pandemii musieliśmy w dużym stopniu zrezygnować ze wsparcia pielęgniarek zleceńowych, czyli tych, które na co dzień pracują w wielu różnych miejscach, żeby uniknąć zawleczenia infekcji z jednego ośrodka do drugiego. To pokazuje, jak dobrze by było, gdyby pacjent w ramach programu terapii domowej mógł samodzielnie stosować leczenie. Pandemia jest też momentem, w którym nauczyliśmy się odważnie korzystać z telemedycyny, co pozwala nam na przeniesienie do domu chorego części procedur przypisanych do opieki w szpitalu.

Oszczędności w przechodzeniu na terapie podskórne

Terapie podskórne nie tylko są dla pacjentów bardziej komfortowe, jeśli chodzi o ich podanie, lecz także pozwalają na wyeliminowanie wielu kosztów związanych z hospitalizacją, które jak się okazuje, nie są małe. Maciej Miłkowski: – W przypadku technologii podskórnych i dożylnych najpierw do produkcji wchodzi terapie dożylne, a dopiero pod koniec okresu wyłączności nowsze terapie podskórne, żeby tę wyłączność firmy farmaceutyczne mogły sobie wydłużyć. Trzeba wiedzieć, że często obie technologie mają różne ceny, choć są podobne. W tym przypadku są one jednak zbliżone. Jako osoba biorąca udział w negocjacjach związanych z zakupem leków, zawsze staram się patrzeć nie tylko na ich ceny, lecz także na inne koszty, np. hospitalizacje. Czasami pacjent jest dłużej hospitalizowany, co generuje wyższe koszty dla szpitala, przy czym przychód pozostaje ten sam. W takiej sytuacji szpital dużo traci. Poza tym ceny tych samych produktów różnią się w poszczególnych szpitalach nawet dwukrotnie, a NFZ finansuje wg rzeczywistych

kosztów zakupu, nie drożej, niż wynosi maksymalna cena danego produktu. Uważam, że medycyna powinna dążyć do wyprowadzenia pacjenta z lecznictwa szpitalnego do lecznictwa ambulatoryjnego, a gdzie się da – do domowego. Takie dobre doświadczenia mamy już w przypadku hemofilii czy żywienia pozajelitowego. Myślę, że wcześniej czy później zostanie zmieniona część programów lekowych, aby była możliwość podawania w domu także leków dożylnych. Jest to zgodne ze światowym trendem.

Prof. Jarosław Sławek: – Dzięki życzliwemu podejściu NFZ do naszej propozycji dotyczącej dostarczania pacjentom z SM leków do domu wiemy, że takie rozwiązanie jest możliwe. Ten szlak jest przetarty i można go zastosować także w przypadku immunoglobulin podskórnych, jeśli uzyskały pozytywną rekomendację ministerialną i weszły do użycia. W związku z tym, że wielu pacjentów odczuwa w czasie pandemii lęk przed szpitalem, taka forma dostarczania leków byłaby najlepszym rozwiązaniem.

Prof. Konrad Rejdak: – Mamy dwie możliwości. Albo osoba upoważniona odbiera lek w imieniu pacjenta, i taka praktyka jest stosowana w większości przypadków chorych na SM, albo lek jest dostarczany do domu pacjenta, co ze względu na nieuwzględnienie w kosztach samego programu lekowego dodatkowo obciąża finansowo szpitale. Dlatego obecnie ta pierwsza opcja wydaje się bardziej wskazana. Odnośnie pobytu pacjenta w szpitalu – jeśli tylko przedłużymy jego pobyt do paru dni, a wiadomo, że takie sytuacje się zdarzają, to dochodzi do ogromnego deficytu kosztów. W naszym szpitalu koszt jednej doby wynosi 400 zł. Jeśli pomnożymy to przez 3–5 dni pobytu pacjenta, rachunek jest prosty.

Przejsie z formy dożylnej na podskórną – czy jest możliwe?

Prof. Jarosław Sławek: – Gdyby forma podskórna była dostępna, to rzeczywiście moglibyśmy z dnia na dzień się przestawić i tym samym uwolnić moce szpitalne, których mamy za mało. Tym bardziej że wiele polskich ośrodków, które brały udział w badaniach klinicznych, ma już z tym lekiem doświadczenie. Wystarczyłoby przeszkolić pielęgniarki, które będą edukatora-



PAP/Piotr Nowaka

”

Maciej Miłkowski: *Wszystko jest w rękach firm farmaceutycznych – jaką przedstawia propozycję i jakie zaproponują ceny. Na pewno będziemy z nimi rozmawiali, ale nie chcę zdradzać szczegółów przed uzgodnieniami ani zapewniać, że każdą ich propozycję przyjmę, bo nie tak to wygląda*

mi pacjentów i pokażą im, jak bezpiecznie i z zachowaniem wszelkich zasad podawać lek w warunkach domowych.

Prof. Anna Kostera-Pruszczyk: – Z reguły na początku pacjenci są leczeni preparatami dożylnymi, a po ustaleniu optymalnej dla konkretnego pacjenta dawki przechodzi się na preparaty podskórne immunoglobulin. Wydaje mi się, że gdyby pojawiła się możliwość zastosowania tej alternatywnej drogi podania leku, jesteśmy w stanie się na nią przestawić niemal z dnia na dzień u tych pacjentów, którzy będą się do tego kwalifikowali i wymagają tego leczenia. Warto dodać, że w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej immunoglobuliny nie są naszym pierwszym wyborem. Z reguły zaczynamy od znacznie tańszych i łatwiej dostępnych preparatów, takich jak kortykosteroidy, a immunoglobuliny są opcją dla tych pacjentów, dla których stanowią rozwiązanie jedyne albo znacznie bezpieczniejsze.

Maciej Miłkowski: – Podsumowując – należy przeanalizować, gdzie włożyć więcej środków, żeby polepszyć opiekę nad pacjentem. Uważam, że to wszystko trzeba robić łącznie. Czy to będzie program lekowy, opieka ambulatoryjna, opieka szpitalna czy też szybsza diagnostyka. Mimo że zależy nam, aby tę sytuację poprawić, by terapie podskórne były bardziej dostępne, to tak naprawdę ode mnie niewiele zależy. Wszystko jest w rękach firm farmaceutycznych – jaką przedstawia propozycję i jakie zaproponują ceny. Na pewno będziemy z nimi rozmawiali, negocjowali, ale nie chcę zdradzać szczegółów przed uzgodnieniami ani zapewniać, że każdą ich propozycję przyjmę, bo nie tak to wygląda. ■

Współpraca: Małgorzata Solarczyk