



# **Stručne preporuke za lečenje Primarnih/urođenih imunodeficijencija**

Expert recommendations for better **Management of Primary Immunodeficiency (PID)**

Preporuke grupe eksperata za PID i Jorga Čatzimarkakisa člana evropskog parlamenta i lidera grupe

**2012**

Preporuke grupe eksperata za PID i Jorga Čatzimarkakisa  
člana evropskog parlamenta i lidera grupe

Grupa evropskih stručnjaka za PID

**Predsedavajući**

- Jorgo Chatzimarkakis

*Member of the European Parliament*

**Članovi grupe:**

- Steffen Ball

*Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte*

*(German Support Group for Primary Immune Deficiencies, DSAI)*

- Professor Helen Chapel

*Professor of Clinical Immunology, University of Oxford*

- Gabriele Gründl

*Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte*

*(German Support Group for Primary Immune Deficiencies, DSAI)*

- Sven Fandrup

*IPOPI (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies)*

- Professor Lennart Hammarström

*Karolinska Institutet, Stockholm*

- Fred Modell

*Jeffrey Modell Foundation*

- Vicki Modell

*Jeffrey Modell Foundation*

- Professor Tim Niehues

*Professor of Pediatrics, HELIOS Klinikum Krefeld*

- Brian O'Mahony

*PLUS (Plasma Users' Group)*

- Martine Pergent

*IPOPI (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies)*

- Professor Reinhold Schmidt

*Director, Dept. of Clinical Immunology, Hannover Medical School*

- Larry Warren

*PLUS (Plasma Users' Group)*

- David Watters

*IPOPI (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies)*

*Coordination of PID Expert Group*

- Steven Bridges

*Rohde Public Policy*

# Sadržaj

STRUČNE PREPORUKE ZA EFIKASNO LEČENJE PRIMARNIH/UROĐENIH IMUNODEFICIJENCIJA (PID)	
1. Šta je Primarna/urođena imunodeficijencija? .....	8
Stručne preporuke – Primarna/urođena immunodeficijencija (PID) .....	9
2. Primarna/urođena imunodeficijencija u kontekstu politika Evropske Unije prema Retkim bolestima .....	10
Akcije EU vezane za Primarnu/urođenu imunodeficijenciju .....	10
Stručne preporuke – Akcije Evropske Unije .....	11
3. Živeti sa Primarnom/urođenom imunodeficijencijom .....	12
Stručne preporuke – Podrška pacijentima sa PID .....	13
4. Napredna dijagnostika/dobra praksa - konkretni koraci u otkrivanju osoba sa PID .....	14
Stručne preporuke – Dijagnostika .....	16
5. Značaj kvalitetnog lečenja – iz ugla pacijenata .....	17
Stručne preporuke – Značaj kvalitetnog lečenja PID .....	17
6. Završne preporuke .....	18



Primarna/urođena imunodefijencija je grupa **retkih bolesti koje su uglavnom genetske prirode**. Sve oblike primarne imunodefijencije karakteriše specifični poremećaj određenog dela imunog sistema ili njegovo nepotpuno funkcionisanje. Glavni simptomi ove grupe bolesti su najčešće upadljivo povećana sklonost ka ozbiljnim infekcijama, oštećenja pojedinih organa kao i sklonost imunog sistema da sam napadne svoja tkiva i ćelije.

Primarne/urođene imunodefijencije se uglavnom tretiraju lekovima koji nastaju kao derivati krvne (humane) plazme, ali i presađivanjem matičnih (stem) ćelija kod najtežih oblika. Obzirom da su ovi poremećaji toliko retki, nije neobično što **informacije o mogućnostima njihovog lečenja i nege** nisu svima dostupne, uključujući lekare i pacijente kojima su takve informacije najpotrebni. Kako se broj infekcija kod pacijenata sa urođenim poremećajem imunog sistema vremenom povećava, zdravstveni sistemi i institucije zdravstvenog osiguranja često su nepotrebno izloženi povećanim troškovima, zato što se u lečenje pacijenata moraju uključiti dodatni lekovi (kao što su antibiotici/antifungicidi), povećava se broj bolničkih dana, izostanaka iz škole/za posla.

U okviru Evropske Unije već su pokretane razne inicijative u vezi primarnih imunodefijencija, kao što je PID Konsensus Konferencija Evropske Unije 2006 u Langenu (Nemačka), u Institutu Pol Erlih (koju je podržala Evropska Komisija) kao i Debata u Evropskom Parlamentu o retkim plazma protein poremećajima, koju sam organizovao zajedno sa kolegom Miroslavom Mikolasikom – članom Evropskog Parlamenta, u decembru 2008. Ove aktivnosti su protekle odlično, podigle su svest o PID na nivou EU i mi sada želimo još da povećamo efekte ovih akcija, jednom **bolje ciljanom i dugoročnijom inicijativom za unapređenje kvaliteta života pacijenata koji boluju od PID**.

U junu 2009. Savet Evrope je usvojio Preporuke za kvalitetnije lečenje i tretiranje retkih bolesti u zdravstvenim sistemima zemalja članica, kako bi se obezbedilo poboljšanje kvaliteta života osoba sa retkim bolestima i poremećajima. Mada deluju veoma ohrabrujuće, preporuke Saveta ne uvažavaju sve moguće korake koje lekari različitih specijalnosti mogu da preduzmu kako bi unapredili lečenje kod pojedinih retkih bolesti ili grupa retkih bolesti. Zbog toga sam odlučio da od predstavnika pacijenata, lekara, kreatora politika u EU, predstavnika regulatornih tela pojedinih članica EU i drugih relevantnih predstavnika formiram Stručnu radnu grupu za

primarne imunodeficijencije. Zadatak ove grupe stručnjaka bio je da definišu odgovarajuće platforme za buduće odluke u vezi ove grupe kompleksnih, veoma specifičnih retkih bolesti. Kao dobar početni materijal za odlučivanje o PID kreiran je ovaj dokument sa preporukama koji će, nadam se, rezultirati boljim tretiranjem PID u Evropskoj Uniji i zemljema članicama. Meni je veoma stalo do toga i bio bih jako zadovoljan da vidim povećanu zainteresovanost EU za ljudе koji pate od ovih bolesti. Ja lično verujem da pacijentima mogu mnogo koristiti sve akcija koje se preduzimaju i na nivou EU i na nivou pojedinih zemalja članica i da ovaj dokument sa preporukama može značajno tome da doprinese.

Koristim priliku da se zahvalim svim članovima Stručne grupe za njihov posvećeni rad na definisanju ovog dokumenta koji sadrži veoma konkretnе preporuke za unapređenje. Njihov zajednički rad je savršeni primer kako svi važni glasovi mogu biti saslušani i uvaženi prilikom kreiranje politika. Ja sam odlučan u tome da njihovo viđenje širim dalje i podržavam u interesu pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama u Evropskoj Uniji.

Jorgo Chatzimarkakis  
Član Evropskog Parlamenta

## 1. Šta je primarna imunodefijencija?

Primarna/urođena imunodefijencija (PID) je grupa genetski izazvanih poremećaja u funkcionsanju imunog sistema. Do danas je poznato 200-250 ovakvih poremećaja. Primarna/urođena imunodefijencija čini pacijenta prijemčivim ne samo za ozbiljne infekcije, već kod određenih oblika bolesti i za zapaljenjske i maligne procese. **Ukoliko se ne leče ili se pogrešno leče, deca rođena sa najtežim oblicima PID mogu da žive maksimalno 6 meseci.**

### *Koji su simptomi karakteristični za PID?*

- Infekcije izazvane neuobičajenim antigenima ili infekcije na anatomske neuobičajenim mestima
- Zaostajanje u telesnoj težini i visini kod dece (u odnosu na prosek)
- Česte infekcije uha, nosa i grla
- Ponovljene bakterijske, gljivične i virusne infekcije
- Ponovljene upale pluća i česte komplikacije na plućima
- Neefikasnost antibiotika u saniranju infekcije
- Ponovljeni apscesi kože i drugih organa
- Porodična istorija PID

Prema trenutnim dijagnostičkim metodama 1 od 8-10.000 osoba ima neki oblik primarne/urođene imunodefijencije, koja ozbiljno ugrožava njeno zdravlje. Kod osoba čiji imuni sistem dobro funkcioniše, organizam prepoznaje patogene i na njih reaguje produkcijom imunih ćelija i antitela kako bi se odbranio. Patogeni tada bivaju eliminisani, a imuni sistem „zapamti“ ovu reakciju i u sledećoj prilici na iste patogene reaguje mnogo efikasnije, te tako sprečava infekciju. **Osobama sa PID u organizmu nedostaje jedno ili više vitalno važnih “oružja” za odbranu od infekcije.**

„Poremećaji i oboljenja usled poremećaja u radu imunog sistema se razlikuju u zavisnosti od toga da li jedan ili više delova imunog sistema ne funkcionišu“<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Chapel, H and Arkwright, P.D. What Are Immunodeficiencies? (2008) –

Chapter in Focus on Immunodeficiencies, Eds. Valverde, J.L and Watters, D. Pharmaceuticals Policy and Law Volume 10. p. 8

## *Primarna/urođena imunodefijencija - retka bolest koja se leči*

- Pacijenti/osobe sa PID se leče imunoglobulinskom terapijom (IG), kojom se nadoknajuju nedostajuća ili neefikasna antitela u njihovom organizmu (tzv. *supstitutivna terapija*)
- Ovaj kompleksni lek nastaje izdvajanjem iz krvne plazme, u organizam se unosi infuzijom, direktno u krv (intravenski) ili u tkivo ispod kože (potkožno)
- PID pacijenti mogu da žive normalnim životom ukoliko redovno dobijaju adekvatne količine ovog leka
- Ostali oblici lečenja kao što su antivirusni, antibiotski i antigljivični lekovi, granulocitno stimulirajući faktori, mogu se davati u pripremi za imunoglobulinsku terapiju. Najvažnije je da se za svakog pacijenta pronađe najdelotvornija kombinacija medikamenata.
- Kod najtežih slučajeva, primenjuje se presađivanje kostne srži ili matičnih ćelija.

Urođena/primarna imunodefijencija najčešće se manifestuje nemogućnošću imunog sistema da proizvede odgovarajuća antitela. Antitela, ili imunoglobulini, se sastoje od proteina, koji nastaju iz belih krvnih zrnaca, kao odgovor na prisustvo patogena u organizmu. Za svaki patogen imuni sistem proizvodi specifična antitela. Antitela deluju tako što se priljube za površinu patogena/antigena i markiraju ga/obeleže kao nešto što imuni sistem treba da ukloni iz organizma, mada u nekim situacijama antitela mogu i sama da uniše antigene koji su napali organizam pacijenta. Ako organizam ne raspolaže ovim "oružjem" ili ono iz nekog razloga ne postoji u imunom sistemu, patogeni će nastaviti da se množe u organizmu pacijenta i tako će izazvati infekciju. Posledica ovog procesa je to da imuni sistem ne kreira memorijски zapis koji bi omogućio da se u narednom susretu sa istim patogenima spreči ponovna infekcija.

### ***I Stručne preporuke – Primarne imunodefijencije (PID)***

1. Za bolju dijagnostiku, bolje lečenje i sveukupno bolje razumevanje funkcionsanja imunog sistema, najvažnije je investiranje u naučna istraživanja, kako na nivou EU, tako i na nivou pojedinačnih država članica
2. Pacijenti moraju dobijati terapiju koja im pripada, jer zahvaljujući tome mogu da žive produktivnim životom
3. Da bi se za pacijente obezbedili sigurni i kvalitetni proizvodi iz krvi i krvne plazme, kao što su imunoglobulini, mora se obezbediti redovno prikupljanje dovoljnih količina bezbedne krvne plazme, kako od davalaca krvi tako i plazmaferezom
4. Da bi se obezbedila bolja dijagnostika, pedijatri, lekari opšte prakse, pulmolozi, hematolozi, oto-rino-laringolozi i lekari drugih specijalnosti, tokom svojih redovnih studija medicine i

kroz različite kampanje namenjene podizanju svesti o primarnim/urođenim imunodeficijencijama, moraju više naučiti o ovoj grupi oboljenja.

## 2. Primarne imunodeficijencije – u kontekstu politika Evropske Unije

Evropska Unija je poslednjih nekoliko godina prepoznala da bavljenje retkim bolestima u velikoj meri može doprineti kvalitetu života osoba sa retkim bolestima. Prvi korak Evropske Komisije na ovom polju bio je donošenje "Programa za retke bolesti u okviru akcionog plana za unapređenje javnog zdravlja" (1999 do 2003)<sup>2</sup>. Ovaj program, koji su 29. Aprila 1999. usvojili Evropski Parlament i Savet Evrope, ima za cilj da se unapredi lečenje pacijenata sa retkim bolestima, naročito podizanjem nivoa znanja i informisanosti o ovim bolestima na nivou EU.<sup>3</sup> Još skorijeg datuma je i DG SANCO dokument *Zajedno za zdravlje*<sup>4</sup>, koji je objavljen oktobra 2007. Ovaj dokument dalje pojašnjava ulogu EU u tretiraju retkih bolesti, dajući prednost direktnim akcijama. Akciju *Zajedno za zdravlje* Komisija je realizovala novembra 2008 u obliku Preporuka Saveta za retke bolesti, koje su juna 2009. usvojene od strane država članica.

Preporuke pozivaju zemlje članice EU na udruživanje, povezivanje stručnjaka, raspoloživih sredstava i znanja radi dosledne primene usvojenih Akcionih Planova za retke bolesti. Mada preporuke sama po sebi nisu bile obavezujuće, njihovo zvanično usvajanje od strane Evropskog Parlamenta i zemalja članica Evropske Unije, obavezuje na njihovu primenu. Na taj način je uspostavljen početni potencijal za pokretanje akcije čiji je cilj da se poboljša tretmana retkih bolesti na nivou EU.

*„Zbog toga što retke bolesti imaju niske prevalence, što nema dovoljno istraživanja, informacija o dijagnostikovanju, efikasnim metodama lečenja, što nema dovoljno stručnjaka za retke bolesti, ljudi koji su ovim bolestima pogođeni često ne dobijaju neophodnu podršku od svojih zdravstvenih sistema. Možda se može reći da retke bolesti nemaju veliki uticaj na međunarodnu zajednicu obzirom da je prevalenca svake od ovih bolesti mala. Međutim, ma kako retke bile, one uvek stvaraju ozbiljne poteškoće ne samo pacijentima, već i njihovim porodicama.“ European Commission, DG SANCO*

### Akcije EU vezane za primarnu/urođenu imunodeficijenciju

Kao što je već napomenuto, na nivou EU realizovano je nekoliko akcija kao direktna pomoć pacijentima sa primarnim/urođenim imunodeficijencijama. Ovim akcijama je potvrđen stav koji proklamuju institucije Evropske Unije – da pored bavljenja retkim bolestima kao celovitim I

<sup>2</sup> [http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oi/dat/1999/l\\_155/l\\_15519990622en00010005.pdf](http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oi/dat/1999/l_155/l_15519990622en00010005.pdf)

<sup>3</sup> [http://ec.europa.eu/health/ph\\_overview/Documents/strategy\\_wp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_en.pdf)

<sup>4</sup> [http://www.eupidconference.com/Publications\\_Consensus.aspx](http://www.eupidconference.com/Publications_Consensus.aspx)

specifičnim fenomenom, stavljanjem u fokus pojedinačnih bolesti treba sagledati i veoma specifične izazove koje nosi svaka od njih. Realizovane su sledeće akcije:

- 2002 godine uspostavljen je **Evropski Dan primarnih/urođenih imunodeficijencija** (23. Octobar)
- **STOA Radionica o primarnim/urođenim imunodeficijencijama** koju su 17. Marta 2004. u Europskom Parlamentu realizovali članovi Parlamenta Giuseppe Nistico i Antonios Trakatellis (2009 - izvestio Parlament o primeni Preporuka Saveta Parlamenta za lečenje retkih bolesti).
- **EU PID Konsensus konferencija** realizovana je 19-20. Juna 2006. u Institutu Pol Erlih u Nemačkoj, a podržana je od strane Evropske Komisije. Dokument o postignutom konsenzusu između lekara, pacijenata i poizvođača lekova (predstavnika industrije) u pravom smislu reprezentuje stavove Evropske Komisije u ovoj oblasti.
- **Debata Europejskog Parlamenta o retkim poremećajima vezanim sa krvnu plazmu (Rare Plasma Disorders)**, januara 2008. koju je organizovao član Evropskog parlamenta Miroslav Mikolasik, uključila je 9 članova Evropskog Parlamenta. Oni su otvoreno debatovali o aktuelnim i budućim politikama koje podržavaju lečenje bolesti uzrokovanih poremećajima krvne plazme, kao što je PID.
- **Debata Evropskog Parlamenta o Preporukama Evropske Komisije za lečenje retkih bolesti i njihovim implikacijama na retke plazma poremećaje (Rare Plasma Disorders)**, decembra 2008. organizovali su članovi Evropskog Parlamenta Jorgo Chatzimarkakis i Miroslav Mikolasik. Predstavnici Evropske Komisije su prezentovali svoje preporuke, koji su potom debatovane od strane predstavnika pacijenata, lekara i članova Parlamenta. Organizatori i učesnici su posle debate objavili dokument pod nazivom *Poziv na akciju*.

Kroz pomenute akcije, na nivou EU i zemalja članica je prepoznata važnost bavljenja retkim bolestima, a posebno primarnim/urođenim imunodeficijencijama. Ipak, to nije dovoljno, još mnogo toga ostaje da se uradi kao podrška pacijentima.

### ***Evropska saradnja u vezi sa PID***

- U domenu naučnih istraživanja o PID, lekari tesno sarađuju i na Europskom i na međunarodnom nivou
- U okviru ESID-ove baze podataka (Evropskog udruženja za imunodeficijencije) registrovano je preko 10.000 pacijenata, što je snažan doprinos boljem razumevanju ovog poremećaja imunog sistema i problema sa kojima se suočavaju PID pacijenti

- ESID (Evropsko udruženje za imunodeficijencije) organizuje letnje škole za lekare koji žele da se specijalizuju za primarne/urođene imunodeficijencije
- Nemački lekari i medicinsko osoblje realizuju FIND-ID program, koji je namenjen otkrivanju novih pacijenata sa PID.

Oblast primarnih/urođenih imunodeficijencija je odličan primer dobre saradnje zemalja članica Evropske Unije i zajedničkog rešavanja određenog problema. Ipak, ostvareni rezultati su pre svega posledica privatnih inicijativa - udruženja pacijenata, lekara i predstavnika industrije. **Zato ova saradnja među zemljama članicama i relevantnim partnerima mora biti podržana i legalnim merama u svakoj od zemalja članica EU, kako bi se obezbedio sistemski pristup i adekvatna medicinska podrška za svakog pacijenta.**

## ***II Stručne preporuke – akcija Evropske Unije***

1. Evropska Unija mora da nastavi da podržava svoje građane koji pate od retkih bolesti. Sada kad su postavljeni temelji, treba obezbediti mnogo veći uticaj na kvalitet života pacijenata.
2. Odlične privatne inicijative koje su pokrenute u vezi primarnih/urođenih imunodeficijencija moraju podržati i vlada EU i vlade pojedinačnih država članica.
3. Evropska Unija mora obezbediti podršku za države članice koje zbog ekonomске i finansijske situacije ne mogu više da investiraju u razvoj i unapređenje usluga unutar njihovog zdravstvenog sistema. Ova podrška treba da stigne pre svega od država članica koje sistemski i adekvatno tretiraju retke bolesti.
4. Organizacije pacijenata sa PID moraju biti konsultovane od strane evropskih institucija prilikom donošenja propisa kojima se reguliše lečenje PID, kao i o načinima komuniciranja sa javnošću. Ovo je posebno važno zbog toga što je proizvodnja lekova/derivata krvne plazme regulisana Direktivom EU o načinima korišćenja krvi u farmaceutskoj industriji (EU Blood Directive).

## **3. Živeti sa primarnom imunodeficijencijom ili urođenim poremećajem imuniteta**

Primarna/urođena imunodeficijencija veoma duboko i ozbiljno pogađa mnoge oblasti života pacijenata koji od njih boluju. Posebno onih pacijenata koji nemaju postavljenu konačnu

dijagnozu o PID. Oni često ne mogu da razumeju zašto su toliko bolesni i zašto nema očekivanih rezultata, uprkos dugim terapijskim procedurama.

Primarna/urođena imunodeficijencija je razarajuće obolenje, a pacijente brinu mnoge stvari i nepoznanice sa kojima se suočavaju.

**ZDRAVSTVENO STANJE PRE DIJAGNOSTIKOVANJA PID:** infekcije su česte/pacijenti se često "osećaju loše", zabrinuti su za svoje zdravlje, boje se prerane smrti, izloženi su čestim hospitalizacijama, plaše se posledica pogrešne dijagnoze i neefikasnog lečenja, da će im biti narušeno mentalno zdravlje, nisu sigurni u svoju budućnost.

**ZDRAVSTVENO STANJE – POSLE DIJAGNOSTIKOVANJA PID:** pacijenti su zabrinuti da li će uspeti sebi da obezbede adekvatno lečenje/medicinski tretman, da li će država to finansirati, brinu ih moguća trajna oštećenja organizma (posebno ako su pogrešno dijagnostikovani i lečeni), brine pojava novih virusnih infekcija (kao što je tzv. *svinjski grip*), boje se da njihovo buduće, dodatno lečenje do koga može doći vremenom, neće biti pokriveno zdravstvenim osiguranjem. Ovo je pojačano činjenicom da su, čak i kada primaju adekvatnu terapiju, prijemčivi za razne vrste infekcija kao što je upala pluća (pneumonija), upala bronhija (bronhitis), bolesti crevnog trakta i organa za varenje. Brine ih i to što njihovim životom dominira njihovo zdravstveno stanje/bolest.

**PORODICA:** pojačano brine o zdravlju, nosi breme snažne i neprekidne podrške koja je potrebna njihovom oboleлом članu (posebno pre postavljanja tačne dijagnoze), članovi porodice strahuju zbog činjenice da i buduća novorođena deca mogu imati PID, suočavaju se sa raznim poteškoćama u vezi nege i vaspitanja deteta sa PID, žele da budu sigurni da će moći svom detetu/decu sa PID da obezbede sve što mu je potrebno.

**FINANSIJE:** osobe sa PID mogu biti u situaciji da moraju dugo da izostaju iz škole, sa posla. To može čak i da ugrozi njihovu profesionalnu karijeru; zato ih brine da li će, dok su radno sposobni, svojim primanjima i zdravstvenim osiguranjem obezbediti sebi potreban tretman i lečenje do kraja života, da li će zbog svog zdravstvenog problema moći da ostvare pozajmice i kredite kod banaka, da li će imati probleme sa hipotekom i osiguranjem.

**PLANIRANJE BUDUĆNOSTI :** pre dijagnostikovanja osobe se PID doživljavaju „kao da su u paklu“, imaju probleme u profesionalnoj karijeri, u porodici, zabrinute su da li će moći da obezbede egzistenciju svojoj porodici jer se bolest može pogoršavati, njihov ceo život je isplaniran u odnosu na lečenje i obavezne periodične hospitalizacije.

**EFIKASNOST LEČENJA/TRETMANA:** imunološke terapije se često inoviraju, pa se osobe sa PID svaki put kada se menja terapija brinu kako će se osećati posle "novog" tretmana, da li će im prijati, da li će i kakve će smetnje/nuspojave osećati. Registri lekova kojima se tretiraju PID pružaju tu vrstu podataka, pomažu da se pronađe najefikasniji tretman za određeni oblik PID i njegova najefikasnija primena.

### *Organizacije pacijenata su veoma značajna podrška pacijentima sa PID*

- Međunarodna organizacija pacijenata IPOPI ([www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)) podržava pacijente sa PID širom sveta, obezbeđuje im potrebne informacije i savete o njihovim oboljenjima
- IPOPI je prezentovan preko lokalnih organizacija pacijenata u mnogim zemljama Evrope, ali još uvek ne u svim
- IPOPI je, zajedno sa drugim organizacijama pacijenata u čijem se lečenju koriste derivati krvi i krvne plazme, udružen u Grupu PLUS (ili Plasma Users Group)
- PLUS na nivou Evropske Unije zastupa pacijente u čijem se lečenju koriste proizvodi iz krvne plazme i održava redovne konsultacije sa članovima Evropskog Parlamenta i visokim političarima na nivou EU
- Fondacija Džefri Model ([www.info4pi.org](http://www.info4pi.org)) širom sveta podržava unapređivanje dijagnostike i lečenja PID, podržava pacijente njihova udruženja širom Evrope. JMF centri nalaze se u mnogim zemljama članicama EU
- Ove organizacije podržavaju pacijente ali doprinose i podizanju svesti o PID. Ukoliko javnost bolje poznaje PID i život osoba sa PID, manje će biti nerazumevanja vezanih za prirodu i bezbednost proizvoda kojima se oni leče/derivata krvne plazme!

### ***III Stručne preporuke – podrška za pacijente sa primarnim imunodeficiencijama***

1. Rana dijagnostika za primarne/urođene imunodeficiencije mora biti prioritet zemalja članica EU
2. Tretman/lekovi kojima se leči PID moraju biti dostupni svim pacijentima kojima je ova vrsta lekova potrebna
3. Evropska Unija mora pružiti podršku svojim zemljama članicama, ne samo finansijskim merama već i kroz razmenu znanja i dobre prakse, sa ciljem da zemlje članice unaprede dijagnostiku i lečenje PID

4. Udruženja pacijenata i registri moraju biti prihvaćeni i finansijski podržani, lokalno i na nivou EU, kao aktivni doprinos unapređenju kvaliteta života PID pacijenata
5. Pacijenti moraju biti konsultovani preko njihovih relevantnih predstavnika, kao što su PLUS i IPOPI, uvek kada se donose nove ili menjaju postojeće politike, posebno one koje značajno mogu uticati na živote PID pacijenata.

## 4. Unapređivanja dijagnostike – dobra praksa i konkretni koraci za otkrivanje pacijenata sa PID

**Najveći izazov za pacijenta sa retkom bolešću, kao što je PID, jeste dobijanje tačne dijagnoze u korektnom vremenskom rasponu.** Efikasan tretman koji postoji za PID i koji može da pomogne pacijentima da žive punim i produktivnim životom, ne može se primeniti sve dok se bolest precizno ne identifikuje.

Dijagnostikovanje retke bolesti za pedijatra i lekara opšte prakse je komplikovano jer tokom svoje prakse nisu često u prilici da se direktno sretnu sa pacijentom koji ima neki oblik PID (smatra se da samo 1 od 3 lekara ima takvu priliku u svojoj karijeri). To je i jedan od razloga zbog koga lekari tokom svojih inicijalnih studija ne uče dovoljno o ovoj grupaciji oboljenja.

Najčešći simptomi PID su uobičajene infekcije kao što je upala uha, grla i nosa. Ove infekcije obično se ne prepoznaju kao indikacija za sumnju na PID, odnosno kao indikacija za ozbiljnije medicinske i laboratorijske pretrage. Posledično, hiljade ljudi biva lečeno samo simptomatski, na nivou saniranja infekcije, a ne na bazi njihove imunodeficiencije koja je veoma često u osnovi tih infekcija.<sup>5</sup>

Primarne/urođene imunodeficiencije mogu se dijagnoistikovati veoma jednostavnim i jeftinim ispitivanjima krvi pacijenta. Ukoliko se radi o specifičnijem obliku PID, moraju biti korišćene specifičnije dijagnostičke metode, kao što su genetski dijagnostički testovi.

Evropsko udruženje za primarne imunodeficiencije (ESID) koordinira registar pacijenata, koji (kao i u slučaju drugih retkih bolesti) pruža lekarima mnoga znanja o lečenju PID pacijenata,<sup>6</sup> omogućava im da bolje upoznaju različite vrste PID i njihovu prirodu. Ovi registri za sada predstavljaju najvitalnije oruđe u suprotstavljanju retkim bolestima. Takođe, ukazuju na razlike

<sup>5</sup> European Primary Immunodeficiencies Consensus Conference, Consensus Report and Recommendations, June 2006, page 12  
Quote by Professor Reinhold Schmidt, Director of Clinical Immunology, Hannover Medical School, Germany

<sup>6</sup> European Society for Immunological Diseases, [http://www.esid.org/esid\\_registry.php](http://www.esid.org/esid_registry.php)

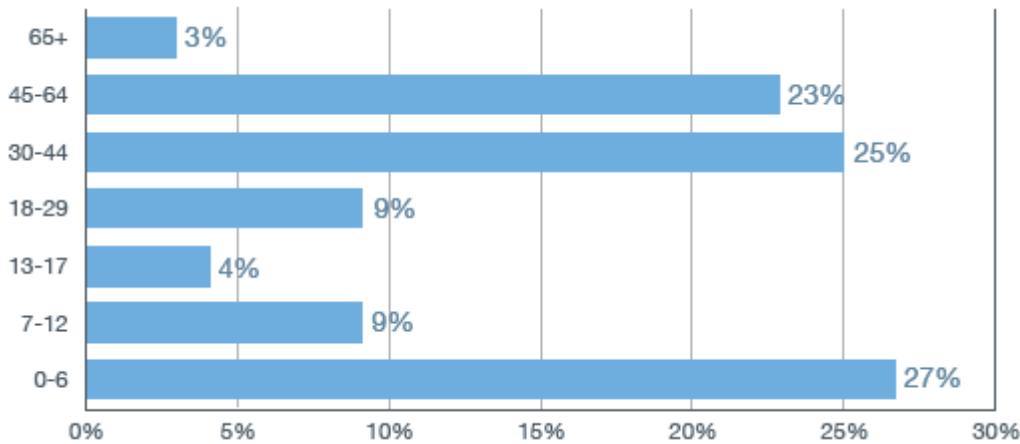
koje među državama EU postoje u pristupu dijagnostici i lečenju retkih bolesti kao što je PID. Kasno postavljanje dijagnoze, kao i nedostatak tačne dijagnoze, otežava život pacijenata sa PID i povećava rizike od preranog gubitka života, kao i ukupne (direktne i indirektne), troškove društva.

#### *Rano dijagnostikovanje PID:*

- Spašava živote dece i odraslih
- Poboljšava zdravlje, kvalitet i dužinu života dijagnostikovanih pacijenata, koji su na redovnom tretmanu
- Omogućava pacijentima da dobiju adekvatan i efikasan tretman, da vode kvalitetan i produktivan život, da rade i doprinose zajednici
- Omogućava finansijski isplativo lečenje osoba sa PID

Primarna/urođena imunodeficijencija predstavlja izazov za svaki zdravstveni sistem jer se javlja u brojnim oblicima (procenjuje se da broj PID varira između 200 i 250), kao i zbog raznih izazova u njihovom lečenju. Čak i u zemljama sa stabilnom ekonomijom, primećuje se ozbiljan nedostatak stručnjaka u ovoj oblasti imunologije. Na taj problem se mora odgovoriti ukoliko zaista postoji želja i namera EU da unapredi lečenje i brigu o PID pacijentima.

Grafikon 1: uzrast pacijenata prilikom dijagnostikovanja PID<sup>7</sup>



**FIND ID/PRONAĐI PID** je inicijativa nemačkih lekara za otkrivanje pacijenata sa PID i njihovo upućivanje u referentne centre na dalje lečenje. Cilj inicijative je uspešna dijagnostika PID (strategija *svi smo pobednici*) i usmerena je na različite lekare-specijaliste, na pedijatre i lekare

<sup>7</sup> Immune Deficiency Foundation Survey (2007) Primary Immunodeficiency Diseases In America: The Third National Survey of Patients

opšte prakse. Osnivači ove inicijative su prof. T. Niehues (Krefeld) i Prof. V. Wahn (Berlin), a pokrenuta je uz podršku Fondacije Džefri Model (Jeffrey Modell Foundation) i organizacije PPTA (Plasma Protein Therapeutic Association), koje su se sastale tokom ESID Konferencije u Hertogenbošu u Holandiji oktobra 2008. i doneli odluku o zajedničkoj akciji. **FIND ID/PRONAĐI PID** inicijativa je uspostavljena kao nacionalni program u Nemačkoj, sa nezavisnom koordinacijom, a podrazumeva redovne kontakte sa proizvođačima derivata krvne plazme i nemačke grupe PID pacijenata (DSAI). Realizaciju inicijative nadzire i prati posebno odabrana grupa eksperata. Osim identifikovanja što većeg broja pacijenata sa PID, rezultat inicijative trebalo bi da bude i definisanje taktika i strateških dokumenata za njihovo efikasno lečenje. Projekat je formalno podržan od strane nekoliko naučnih udruženja imunologa i pedijatara.

Nešto drugačija inicijativa je projekat za osnivanje **francuskog Nacionalnog referentnog centra za primarne/urođene imunodeficijencije** (French National Reference Center of Primary Immunodeficiencies **CEREDIH**). Centar je osnovan 2005. a danas obuhvata široku mrežu pedijatara i kliničkih odeljenja za odrasle pacijente na univerzitetima i u kliničkim centrima u Francuskoj. Registrom koji je uspostavljen u okviru CEREDIH-a, obuhvaćena su 3.083 PID pacijenta (mahom su deca). Registar ukazuje na prevalencu od 4.4 PID pacijenta na 100.000 stanovnika u Francuskoj. CEREDIH poseduje bazu podataka koji se mogu koristiti za sva dalja naučna istraživanja i sktivnosti namenjene podizanju svesti i znanja pedijatara i lekara o PID (posebno za odrasle).

**Evropski referentni dokument o PID** (European Reference Paper on PID) koji je kreiran od strane Džefri Model Fondacije (Jeffrey Modell Foundation) – *Dijagnoza kao uslov optimalne nege PID pacijenata u Evropi* (Driving Diagnosis for Optimal Care in Europe) pruža praktične savete, potrebna saznanja i primere dobre prakse, za pokretanje inicijativa i podizanje svesti o PID u Evropi. Dokument će uskoro biti dostupan svima i svakako će doprineti boljoj dijagnostici PID u Evropi.

**Edukacija i podizanje svesti o retkim bolestima ne mogu biti preuranjeni.** Mladi roditelji (čak i oni koji u porodičnoj istoriji nemaju PID) moraju biti upoznati i osvešćeni da je i kod njihovog deteta moguć urođeni poremećaj imuniteta. Ovo je veoma važno za mlade roditelje jer jedino na taj način mogu da doprinesu ranom dijagnostikovanju PID. Podrška pacijentima i njihovim porodicama može se obezbediti kroz različite vrste servisa/usluga u zajednici, kao što su:

- Finansijska podrška za rani skrining i primena ranog skrininga
- Distribuiranje pamfleta, flajera i postera u lekarskim ordinacijama sa *znacima upozorenja za PID*
- Informacije i radionice u školama za medicinsko osoblje, za nastavnike, roditelje i decu. Distribuiranje različitim uzrastima dece prilagođenih materijala, slikovnica, priča pacijenata o njihovim iskustvima i sl.

- Organizovanje radionica za nastavnike i učenike u školama, kako bi se smanjila prisutna društvena stigma prema deci i odraslima sa primarnim/urođenim imunodeficiencijama. Stigma je često rezultat upravo nedovoljnog razumevanja urođenog poremećaja imuniteta. Bolje poznavanje imunog sistema pomoglo bi boljem povezivanju dece/učenika sa PID, kao i sa njihovim vršnjacima u školi koji pate od ove vrste poremećaja u radu imunog sistema
- Organizovanje radionica za pedijatre/lekare opšte prakse i medicinsko osoblje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti
- Organizovanje Specijalizovanih obuka za studente medicine
- Pružanje pune podrške pedijatrima/lekarima opšte prakse, zainteresovanim za sub-specijalizacije u oblasti PID kroz dodatne edukacije u zemlji i van nje

Blagovremeno dijagnostikovanje PID je u najboljem interesu pacijenata, ali je svakako i u interesu zdravstvenog sistema zemlje i društva u celini.

#### ***IV Stručne preporuke - Dijagnostika***

1. Specijalizovane obuke za studente medicine u oblasti Kliničke imunologije praktikuje se samo u nekoliko zemalja članica. Zato studenti medicine koji žele da se specijalizuju za ovu oblast i za druge retke bolesti moraju dobiti potrebnu podršku.
2. Znanja o primarnim/urođenim imunodeficiencijama moraju biti unapređena kroz ciljane kampanje namenjene lekarima opšte prakse i pedijatrima. Ove inicijative, kao što je FIND ID/PRONAĐI PID projekat u Nemačkoj, trebalo bi da budu prepoznati zbog njihove izuzetne vrednosti i podržani od strane nacionalnih zdravstvenih sistema u drugim zemljama članicama EU.
3. Pružanje pune podrška za uspostavljanje Nacionalnih registara pacijenata sa PID, koji će obezbediti validne podatke i naučni uvid u prirodu ovih poremećaja imunog sistema.
4. Za bolju dijagnostiku PID prioritetsno treba obezbediti dostupnost svih potrebnih analiza krvi koje pomažu ranom otkrivanju PID u zemljama članicama EU, kao i upućivanje uzoraka krvi i pacijenata na genetska ispitivanja u druge zemlje u okruženju, kada one nisu dostupne u zemlji pacijenta.
5. Mora se osnaživati uspostavljanje Referentnih centara za PID kao podrška sistemskom pristupu dijagnostikovanju i tretiranju PID; mora se povećati nivo znanja među profesionalcima i kod zdravstvenog osoblja o ovoj vrsti obolenja/poremećaja imuniteta.
6. Uspostavljanje procedura za neonatalna skrining testiranja na PID, značajno bi unapredili dijagnostiku, a samim tim i tretman PID.

## **5. Značaj kvalitetnog lečenja za PID pacijente, čija se retka bolest može lečiti**

Poslednjih desetak godina kreatori politika i donosioci odluka unapredili su svoj pogled na mogućnost prevencije bolesti kao ekonomski isplativog načina da se upravlja javnim zdravljem. Jedinica Evropske Komisije za zdravlje DG SANCO sumirala je svoj pristup kroz slogan "Zdravlje je bogatstvo".

"Zdravlje je važno za doborbit i pojedinca i društva u celini, ali zdrava populacija je istovremeno i uslov za ekonomsku produktivnost i razvoj. 2005 godine, indikator GZŽ - *godine zdravog života* (HLY - Healthy Life Years) uključen je na listu Lisabonskih strukturalnih indikatora, čime je naznačeno da je očekivanje građana da imaju dobro zdravlje, a ne samo dug život, ključni faktor ekonomskog rasta."<sup>8</sup>

Pažnja Evropske komisije usmerena je na dijagnostikovanje PID, zato što blagovremeno dijagnostikovanje PID i podrška osobama sa PID u obliku dostupne i kvalitetne terapije njima omogućava da žive zdravim životom, a to doprinosi razvoju zajednice u celini. Sa pravom dijagnozom, a potom i lečenjem, osobe sa PID mogu postati članovi zajednice koji joj doprinose umesto članovi zajednice koji uzimaju i/ili troše resurse zajednice, a to je upravo ono što i sami pacijenti žele. Ovo je poentirano od strane člana Evropskog parlamenta tokom debate koju je Parlament organizovao u januaru i decembru 2008 godine, o poremećajima/bolestima u čijoj je osnovi lečenje derivatima krvne plazme. Studija koju je Jeffrey Modell Fondacija organizovala u SAD, osvetljava sledeće podatke:

- Svaka nepostavljena dijagnoza iz grupe primarnih/urođenih imunodeficijencija godišnje košta zdravstveni sistem SAD u proseku 102.736\$
- Svaka postavljena dijagnoza iz grupe primarni/urođenih imunodeficijencija godišnje košta zdravstveni sistem SAD u proseku 22.696\$
- Ekonomski uticaj nepostavljene dijagnoze iz grupe primarnih/urođenih imunodeficijencija (ili dodatni trošak za pacijente kod kojih se ne dijagnostikuje PID) na zdravstveni sistem SAD godišnje iznosi 80.409\$

Analiza potrošnje u zdravstvenim budžetima, tj. posmatranje zdravlja jedne nacije kroz potrošnju na njeno lečenje, umesto kroz ulaganje u zdravlje tih istih građana, otežava uvid u to u kojoj meri je zdrava populacija opšta dobit za zdravstveni budžet i za zajednicu u celini. Nema potrebe naglašavati da brojke tako jasno potvrđuju da je najisplativije blagovremeno dijagnostikovanje i lečenje osoba sa PID, jer preparati za njihovo lečenje, kao što su

<sup>8</sup> European Commission White Paper: Together for Health - A Strategic Approach for the EU 2008-2013:  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_overview/Documents/strategy\\_wp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_en.pdf)

imunoglobulini (prisutni na tržištu u Srbiji, prim.prev.) podržavaju njihov produktivan i zdrav život.

**Primarne/urođene imunodeficijencije se razlikuju od mnogih drugih retkih bolesti po tome što se mogu lečiti, što su preparati za njihovo efikasno lečenje dostupni na tržištu širom sveta i što pacijenti uz redovnu terapiju mogu da žive normalnim profesionalnim i porodičnim životom.** Osoba sa PID može da bude veoma aktivna i na ličnom i na profesionalnom planu i na taj način da doprinosi svojoj zajednici. Upravo to i žele sve osobe sa PID i mi smo dužni da ih u tome podržimo.

#### **V Stručne preporuke – značaj kvalitetnog lečenja za PID pacijente**

1. Lečenje imunoglobulinima mora biti dostupno svim pacijentima kojima je potrebno. Lekari ne treba da budu restriktivni u prepisivanju imunoglobulina kada i ako ih smatraju efikasnim sredstvom u lečenju pacijenata kod kojih je potvrđena primarna/urođena imunodeficijencija.
2. Kada razmatra značaj imunoglobulinske terapije za pacijente sa PID, zdravstveni sistem jedne zemlje mora da uvaži činjenicu da je to visoko efikasna terapija za PID, odnosno da ovaj način lečenja omogućava osobama sa PID da kao radno sposobni članovi zajednice i kao njeni poreski obveznici doprinose njenom razvoju.
3. Da bi se obezbedilo adekvatno lečenje PID pacijenata, regulativa EU bi morala veoma jasno da naglasi razliku između krvi i krvne plazme, kako bi se izbegao rizik da zbog nerazumevanja jedinstvenosti i specifičnosti imunoglobulina (proizvedenih iz krvne plazme davalaca) i primene nedbezbedne imunoglobulinske terapije dođe do ugrožavanja zdravlja i života pacijenata.
4. Nedostatak kliničkih imunologa je najteži problem u lečenju osoba sa PID i drugih poremećaja koji su povezani sa imunim sistemom. Studente medicine bi zato trebalo ohrabrvati i stimulisati da se više zainteresuju za ovu oblast.
5. Potrebno je u većoj meri podržavati istraživanja o matičnim ćelijama i genetskoj terapiji, jer nose veliki potencijal u lečenju osoba sa PID u budućem vremenu.

## **Stručne preporuke za lečenje PID - sumiranje**

### **I Primarne imunodeficijencije (PID) – preporučuje se:**

1. Za bolju dijagnostiku, bolje lečenje i sveukupno bolje razumevanje funkcionsanja imunog sistema, najvažnije je investiranje u naučna istraživanja, kako na nivou EU, tako i na nivou pojedinačnih država članica
2. Pacijenti moraju dobijati terapiju koja im pripada, jer zahvaljujući tome mogu da žive produktivnim životom
3. Da bi se za pacijente obezbedili sigurni i kvalitetni proizvodi iz krvi i krvne plazme, kao što su imunoglobulini, mora se obezbediti redovno prikupljanje dovoljnih količina bezbedne krvne plazme, kako od davalaca krvi tako i plazmaferezom
4. Da bi se obezbedila bolja dijagnostika, pedijatri, lekari opšte prakse, pulmolozi, hematolozi, oto-rino-laringolozi i lekari drugih specijalnosti, tokom svojih redovnih studija medicine i kroz različite kampanje namenjene podizanju svesti o primarnim/urođenim imunodeficijencijama, moraju više naučiti o ovoj grupi oboljenja.

### **II Akcija Evropske Unije – preporučuje se:**

1. Evropska Unija mora da nastavi da podržava svoje građane koji pate od retkih bolesti. Sada kad su postavljeni temelji, treba obezbediti mnogo veći uticaj na kvalitet života pacijenata.
2. Odlične privatne inicijative koje su pokrenute u vezi primarnih/urođenih imunodeficijencija moraju podržati i vlada EU i vlade pojedinačnih država članica.
3. Evropska Unija mora obezbediti podršku za države članice koje zbog ekonomске i finansijske situacije ne mogu više da investiraju u razvoj i unapređenje usluga unutar njihovog zdravstvenog sistema. Ova podrška treba da stigne pre svega od država članica koje sistemski i adekvatno tretiraju retke bolesti.
4. Organizacije pacijenata sa PID moraju biti konsultovane od strane evropskih institucija prilikom donošenja propisa kojima se reguliše lečenje PID, kao i o načinima komuniciranja sa javnošću. Ovo je posebno važno zbog toga što je proizvodnja lekova/derivata krvne plazme regulisana Direktivom EU o načinima korišćenja krvi u farmaceutskoj industriji (EU Blood Directive).

### **III Podrška za pacijente sa primarnim imunodeficijencijama – preporučuje se**

1. Rana dijagnostika za primarne/urođene imunodeficijencije mora biti prioritet zemalja članica EU
2. Tretman/lekovi kojima se leči PID moraju biti dostupni svim pacijentima kojima je ova vrsta lekova potrebna
3. Evropska Unija mora pružiti podršku svojim zemljama članicama, ne samo finansijskim merama već i kroz razmenu znanja i dobre prakse, sa ciljem da zemlje članice unaprede dijagnostiku i lečenje PID
4. Udruženja pacijenata i registri moraju biti prihvaćeni i finansijski podržani, lokalno i na nivou EU, kao aktivni doprinos unapređenju kvaliteta života PID pacijenata
5. Pacijenti moraju biti konsultovani preko njihovih relevantnih predstavnika, kao što su PLUS i IPOPI, uvek kada se donose nove ili menjaju postojeće politike, posebno one koje značajno mogu uticati na živote PID pacijenata.

### **IV Dijagnostika – preporučuje se**

1. Specijalizovane obuke za studente medicine u oblasti Kliničke imunologije praktikuje se samo u nekoliko zemalja članica. Zato studenti medicine koji žele da se specijalizuju za ovu oblast i za druge retke bolesti moraju dobiti potrebnu podršku.
2. Znanja o primarnim/urođenim imunodeficijencijama moraju biti unapređena kroz ciljane kampanje namenjene lekarima opšte prakse i pedijatrima. Ove inicijative, kao što je FIND ID/PRONAĐI PID projekat u Nemačkoj, trebalo bi da budu prepoznati zbog njihove izuzetne vrednosti i podržani od strane nacionalnih zdravstvenih sistema u drugim zemljama članicama EU.
3. Pružanje pune podrške za uspostavljanje Nacionalnih registara pacijenata sa PID, koji će obezbediti validne podatke i naučni uvid u prirodu ovih poremećaja imunog sistema.
4. Za bolju dijagnostiku PID prioritetno treba obezbediti dostupnost svih potrebnih analiza krvi koje pomažu ranom otkrivanju PID u zemljama članicama EU, kao i upućivanje uzoraka krvi i pacijenata na genetska ispitivanja u druge zemlje u okruženju, kada one nisu dostupne u zemlji pacijenta.
5. Mora se osnaživati uspostavljanje Referentnih centara za PID kao podrška sistemskom pristupu dijagnostikovanju i tretiranju PID; mora se povećati nivo znanja među profesionalcima i kod zdravstvenog osoblja o ovoj vrsti obolenja/poremećaja imuniteta.
6. Uspostavljanje procedura za neonatalna skrining testiranja na PID, značajno bi unapredili dijagnostiku, a samim tim i tretman PID

**V Značaj kvalitetnog lečenja za PID pacijente – preporučuje se:**

1. Lečenje imunoglobulinima mora biti dostupno svim pacijentima kojima je potrebno. Lekari ne treba da budu restriktivni u prepisivanju imunoglobulina kada i ako ih smatraju efikasnim sredstvom u lečenju pacijenata kod kojih je potvrđena primarna/urođena imunodeficijencija.
2. Kada razmatra značaj imunoglobulinske terapije za pacijente sa PID, zdravstveni sistem jedne zemlje mora da uvaži činjenicu da je to visoko efikasna terapija za PID, odnosno da ovaj način lečenja omogućava osobama sa PID da kao radno sposobni članovi zajednice i kao njeni poreski obveznici doprinose njenom razvoju.
3. Da bi se obezbedilo adekvatno lečenje PID pacijenata, regulativa EU bi morala veoma jasno da naglaši razliku između krvi i krvne plazme, kako bi se izbegao rizik da zbog nerazumevanja jedinstvenosti i specifičnosti imunoglobulina (proizvedenih iz krvne plazme davalaca) i primene nedbezbedne imunoglobulinske terapije dođe do ugrožavanja zdravlja i života pacijenata.
4. Nedostatak kliničkih imunologa je najteži problem u lečenju osoba sa PID i drugih poremećaja koji su povezani sa imunim sistemom. Studente medicine bi zato trebalo ohrabrvati i stimulisati da se više zainteresuju za ovu oblast.
5. Potrebno je u većoj meri podržavati istraživanja o matičnim ćelijama i genetskoj terapiji, jer nose veliki potencijal u lečenju osoba sa PID u budućem vremenu.