

Svrsishodna primjena lijekova iz plazme u Hrvatskoj i svijetu

U organizaciji Europske škole transfuzijske medicine (ESTM) od 14. do 18. studenog 2012. u hotelu Four Points u Zagrebu održan je međunarodni stručni skup „Svrsishodna primjena plazma proizvoda“. Rezidencijalnom tečaju prisustvovalo je 60-ak sudionika, a otvorio ga je predsjednik ESTM-a prof. Umberto Rossi. Osim renomiranih stručnjaka i predavača iz područja medicine, farmaceutike i plazma industrije, tečaju su nazočili liječnici raznih specijalnosti iz Europe, Azije, Afrike, obiju Amerika, Indonezije i Australije. Dva tematska predavanja održala su i dva domaća stručnjaka, dr. sc. Stribor Marković, direktor Poslovne jedinice za kvalitetu zagrebačkog Imunološkog zavoda („Prikupljanje i frakcionacija plazme u Republici Hrvatskoj“) te prim. Dorotea Šarlija, dr. med., spec. transf. med., rukovoditeljica Službe upravljanja kvalitetom u transfuzijskoj medicini Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu („Nuspojava vezane uz terapiju pripravcima plazme“).

Slab odaziv liječnika iz Hrvatske i susjednih zemalja

Premda su sve tematske cjeline (Prikupljanje i frakcionacija plazme u Europi, Plazma proizvodi: biološke, tehničke i kvalitetne specifikacije, Uporaba lijekova iz plazme u terapiji poremećaja hemostaze, Uporaba lijekova iz plazme u anesteziologiji i kirurgiji, metaboličkim i imunološkim bolestima, Organizacijski, edukacijski i politički aspekti raspodjele i uporabe plazma produkata u Europi) obilovale stručnim predavanjima te su dvoranu hotela do posljednjeg mjesta ispunili gosti iz Japana, Koreje, Australije i Novog Zelanda, pomalo je tužna činjenica da je odaziv domaćih liječnika i farmaceutičara te kolega iz susjednih zemalja bio slab – nazočno je bilo tek nekoliko stručnjaka iz HALMED-a,

U organizaciji Europske škole transfuzijske medicine u Zagrebu je održan međunarodni stručni skup „Svrsishodna primjena plazma proizvoda“. Rezidencijalnom tečaju prisustvovalo je 60-ak sudionika, renomiranih stručnjaka i predavača iz područja medicine, farmaceutike i plazma industrije te liječnika raznih specijalnosti s gotovo svih kontinenata. Tečaj je otvorio bezbroj novih, ali i raspirio neka goruća pitanja koja već niz godina zadiru multidisciplinarno u razne struke i preko granica pojedinih zemalja. Neka se od njih mogu riješiti s malo stručne i političke volje, dok će za rješenja drugih trebati desetljeća rada i mnogo financijskih sredstava.

Anka Dorić, dr. med., dr. sc. Stribor Marković, mag. pharm.

Imunološki zavod, Zagreb

Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, Imunološkog zavoda i KBC-a „Sestre milosrdnice“.

Nakon predavanja razvila se diskusija koja je otvorila brojna pitanja iz područja terapije svježeg zamrznutom plazmom i lijekovima iz skupine tzv. plazma derivata. Sudionici su upoznati s plazma-frakcionacijom u Europi te proizvodnjom lijekova iz plazme, najmodernijim metodama frakcionacije i inaktivacije virusa u derivatima plazme, uputama za provođenje inspekcija i izradu PMF (*Plasma Master File*) dokumentacije, utjecajima lokalnih i međunarodnih epidemioloških prilika na pojavnost, unapređenje starih i uvođenje modernih probirnih testiranja na uobičajene krvne biljege i novootkrivene krvlju i plazmom prenosive infekcije među populacijom davatelja poput West Nile, Denga, hepatitis E virusa i sl. Razmijenjena su iskustava o uvođenju EU GMP Annexa 14 u proizvodnji medicinskih proizvoda deriviranih iz ljudske krvi i plazme, novosti o kliničkoj primjeni lijekova iz plazme u liječenju hematoloških bolesti i poremećaja hemostaze, terapiji imunoloških i metaboličkih poremećaja, anesteziologiji i kirurgiji te smjernice o aspektima raspodjele i uporabe lijekova iz plazme u Europi.

Sve je bilo korisno i domaćinima, liječnicima terapeutima i predstavnicima plazma industrije.

Hrvatska je zemlja s dugom tradicijom proizvodnje lijekova iz plazme (albumina i imunoglobulina), ali ne i koncentrata faktora koagulacije te još uvijek nema adekvatnu nacionalnu politiku opskrbe derivatima plazme niti riješen problem prerade plazme u derivate pa zbog nedovoljne iskoristivosti domaće plazme uvozi dio vrlo skupih gotovih lijekova iz plazme.

Za osobit uspjeh skupa, osim prof. Rossiju, koji je jedan od utemeljitelja i dugogodišnji predsjednik ESTM-a, zasluge pripadaju i svjetski poznatim stručnjacima. Prof. Thierry Burnouf iz Taipei medicinskog sveučilišta (TMU – *Institute of Biomaterials and Tissue Engineering, College of Oral medicine*) s Tajvana, koji je i direktor u *Human Protein Process Sciences* u Lilleu, Francuska, u tri je predavanja sažeto prikazao faze i postupke frakcioniranja u dobivanju plazma derivata te dao smjernice za zahtjeve kvalitete koje mora zadovoljavati plazma za frakcioniranje, počevši od odabira davatelja, serološkog i molekularnog testiranja uzoraka krvi davatelja, doza i *poolova* plazme. Upozorio je na kritične točke u kontroli procesa odvajanja plazme iz pune krvi, načine i uvjete zamrzavanja, pohrane i transporta iste.

Prof. emeritus dr. Hans Erik Heier s Norveškog sveučilišta, Odjel za transfuzijsku medicinu iz Osla,



Thierry Burnouf, jedan od četiri koordinatora ESTM tečaja, profesor s Medicinskog fakulteta Sveučilišta Taipei iz Tajvana, u svoja tri predavanja sažeto je prikazao faze i postupke frakcioniranja u dobivanju plazma derivata te dao smjernice za kontrolu kvalitete



Dr. sc. Stribor Marković, mag pharm., direktor Poslovne jedinice za kvalitetu Imunološkog zavoda, upoznao je prisutne s dugogodišnjom nacionalnom praksom prikupljanja i frakcionacije plazme, koju je Hrvatska počela među prvima u Europi



Uz brojne goste iz Japana, Koreje, Australije i Novog Zelanda, tečaj je pohađala tek nekoliko domaćih stručnjaka iz HALMED-a, Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, Imunološkog zavoda i KBC-a „Sestre milosrdnice“

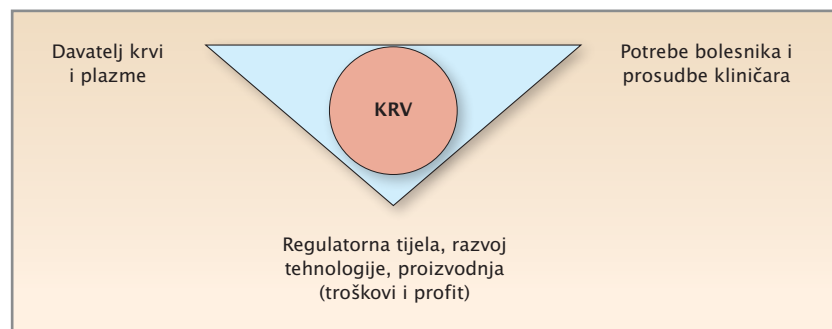
održao je predavanje „Čimbenici koji uvjetuju potrošnju lijekova iz plazme u industrijaliziranom svijetu“ te ukazao na važnost razumijevanja tzv. transfuzijskog trokuta (slika 1) te dao pregled aktualnih smjernica o primjeni svježe zamrznute plazme i koncentrata faktora zgrušavanja za osiguranje optimalne funkcije sustava hemostaze u bolesnika s akutnim krvarenjima.

Vincenzo De Angelis, ekspert Europskog direktorata za kvalitetu u medicini Vijeća Europe iz Strasbourga i direktor Odjela za transfuzijsku medicinu Sveučilišne bolnice Udine, Italija, iznio je podatke o prometu, preradi i uporabi plazme u Europi te interpretirao rezultate upitnika o plazmi koji su podijeljeni sudionicima na početku tečaja. Istaknuo je kako se samodostatnost derivata plazme u Europi jako razlikuje unatoč tome što neke zemlje imaju vlastitu preradu plazme, koja često nije dostatna prema vrsti proizvoda, količinama proizvedenih lijekova iz plazme i kvaliteti.

Prikupljanje i prerada plazme u zemljama Europe

Rezultati upitnika potvrdili su da zemlje Europe s visokim nacionalnim dohotkom imaju u pravilu veću proizvodnju derivata plazme, a ishodni materijal za te derivate je plazma prikupljena iz pune krvi davatelja iz zemalja s nižim nacionalnim dohotkom. Prikupljena plazma za frakcionaciju uglavnom je nusprodukt prerade krvi u nacionalnim transfuzijskim centrima i kao takav ishodni

SLIKA 1. Shematski prikaz tzv. transfuzijskog trokuta



biomaterijal za proizvodnju lijekova iz plazme pod nadzorom sustava kvalitete koji vrijede za transfuzijsku medicinu. Daljnju preradu te plazme u farmaceutske lijekove obavljaju veliki centri za frakcionaciju, također uglavnom smješteni u Europi.

Zemlje srednjeg nacionalnog dohotka u pravilu koriste manje lijekova iz plazme. Rade ih u lokalnim frakcionacijskim centrima, uz neadekvatnu iskorištenost i većinom proizvode samo albumin i imunoglobuline, a ne i koncentrate faktora, koji se koriste za prevenciju i liječenje hemofilije i njoj sličnih bolesti. Takva je praksa i u Hrvatskoj.

Gotovo sve zemlje Europe većinom prikupljaju plazmu iz krvi dobrovoljnih davatelja u transfuzijskim ustanovama (s izuzetkom Njemačke, Austrije i Češke, zemalja u kojima privatne kompanije dopuštaju prikupljanje plazme od plaćenih davatelja).

Količina godišnje prikupljene i prerađene plazme u Europi je od 30,8 l/1000 stanovnika u Njemačkoj do 0,4 l u Latviji (u Hrvatskoj cca 4,3 l/1000, što je malo, ali uz potencijal,

čemu u prilog govori činjenica kako su te količine u doba Domovinskog rata bile znatno veće, pa i dvostruke).

Da bi neka zemlja ostvarila samodostatnost u prikupljanju plazme za proizvodnju plazma derivata, optimalna godišnja količina iznosi oko 15 l/1000 stanovnika (Češka 24 l, Litva 21,6 l, Belgija 15,5 l). Nešto manje prikupe Nizozemci – 13,7, Danska, Austrija, Finska, Švicarska i Norveška 11-13 l/1000 stanovnika, a Slovenija 7,1 l. Oko 50% plazme u Europi prikuplja se automatiziranim plazmaferozama. S obzirom na količine te najkvalitetnije (po sastavu i količini terapijski vrijednih proteina) i skupe vrste plazme, taj se način prikupljanja razlikuje od zemlje do zemlje.

Sudionici tečaja upoznati su i s preradom plazme i opskrbe derivatima u europskim zemljama. Njihov promet u Francuskoj pod nadzorom je državne institucije EFS (*Etablissement Français du Sang*), dok se frakcionacijom bavi domaći proizvođač LFB (*Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies*),

koji je, kao i Imunološki zavod, u većinskom vlasništvu države. I u nekim drugim zemljama Europe bolnice nisu dužne koristiti isključivo domaće lijekove iz plazme, pa radi ekonomičnosti proizvodnje njihov frakcionacijski centar prerađuje plazmu iz susjednih zemalja (Belgije i Luksemburga), ali i plazmu iz dalekih zemalja poput Brazila i Maroka. U Velikoj Britaniji, zbog zdravstvenih incidenata u svezi s pojavama neurodegenerativnih posttransfuzijskih bolesti i zarazama uzrokovanih prionima i još uvijek aktualnog rizika, više od 20-ak godina u terapijske se svrhe ne koristi domaća plazma, koja se uništava. Britanci se liječe plazmom prikupljenom aferezom od plaćenih davatelja, uglavnom porijeklom iz Amerike. Frakcionaciju takve, uvezene plazme obavlja domaći proizvođač BPL (*Bio Product Laboratory*), a frakcioniranje vlastite plazme planiraju revitalizirati nakon stasanja generacije davatelja krvi/plazme rođenih nakon 1996. (tzv. davatelji Kluba 96).

Frakcionacijski centar CSL Behring, globalni lider u plazma proteinskoj terapijskoj industriji, plazmu danskih davatelja prerađuje temeljem ugovora koji definira vraćanje gotovih lijekova – albumina i imunoglobulina – u transfuzijske centre u Dansku, dok koncentrate faktora zgrušavanja prodaju farmaceutskim kompanijama koje ih distribuiraju na razna tržišta.

U Nizozemskoj je za prikupljanje, proizvodnju i distribuciju krvnih pripravaka, kao i plazma derivata, odgovoran Sanquin, nacionalna organizacija slična Hrvatskom Crvenom križu i Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu. Norveška ima na raspolaganju plazma derivate proizvedene uglavnom iz vlastite plazme, ali i mogućnost nabave gotovih lijekova u slučaju povećanih zahtjeva, osobito za imunoglobulinima.

Italija je primjer zemlje s decentraliziranom transfuzijskom djelatnošću i postojanjem velike razlike u kvaliteti između razvijenog sjevera, gdje se prikupe do 22 l plazme i nerazvijenog juga s manje od 4 l plazme na 1000 stanovnika. Za frakcioniranje plazme talijanskih davatelja

ovlašten je Kedrion, koji zadovoljava potrebe za albuminima i imunoglobulinima i 60% potreba zdravstva za ostalim plazma derivatima. Slično Italiji, Grčka za frakcioniranje nacionalne plazme ima sklopljen ugovor s nizozemskim Sanquinom, Slovačka s Grifolsom, Češka s Baxterom, Grifolsom i Octapharmom.

U svim je zemljama istaknuta potreba poboljšanja kvalitete plazme za frakcionaciju jer neke od njih još uvijek ne udovoljavaju svim zahtjevima koje postavljaju proizvođači derivata plazme. Zbog navedenih razloga jasno je zašto globalno rastu potrebe osnivanja i širenja plazmaferetskih centara, osobito zbog zamjetnog porasta potrošnje imunoglobulina te pojave novih indikacija za njihovu primjenu u raznim bolestima, poput Alzheimerove i sl.

Od ostalih predavača vrlo zanimljiva predavanja održali su Magdy El Ekiaby, direktor Centra za transfuzijsku medicinu Shabrawishi Hospital, Giza, iz Egipta, ujedno i potpredsjednik za komunikaciju i odnose s javnošću Svjetske federacije za hemofiliju (WHF), Bruno Bembi, direktor regionalnog Centra za rijetke bolesti Sveučilišne bolnice Udine, Aurore Blausenhauer iz *Borderau International Pharmaceutical Affairs*, LFB-Biomédicaments, Les Ulis, Courtaboeuf, Francuska, Momčilo Janković i Daniela Longoni iz Pedijatrijske klinike Sveučilišta Bicocca u Milanu, Jens Kjeldsen Kragh iz Sveučilišta i regionalnog laboratorija Skåne, Lund, Švedska, Tom Krusius, direktor Djelatnosti za transfuziju Finskog Crvenog križa, Michael Makris, stručni suradnik časopisa „*Haemostasis and Thrombosis*“ Sveučilišta Sheffield i počasni konzultant za hematologiju na *Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust*, Micha Nübling, voditelj Odjela molekularne virologije Paul-Ehrlich-Instituta iz Langena, Njemačka, Ana Padilla, program-menadžer za kvalitetu i sigurnost krvnih pripravaka i drugih bioprodukata SZO-a, Carles Parés iz Barcelone, Dorotea Šarlija, voditeljica Službe za upravljanje kvalitetom HZTM-a, Dafydd Thomas, konzultant u *Intensive Care Medicine and Honorary Clinical Tu-*

tor, Welsh Blood Service i ABMUHB *Morrison Hospital*, Swansea, Wales, Robert Verdegue, voditelj Odjela za kvalitetu LFB – *Biomédicaments*, Les Ulis, Courtaboeuf, te Lenka Walterová, voditeljica Odjela za kliničku hematologiju *Liberec Regional Hospital*, Češka, i članica Nacionalnog komiteta za transfuziju Ministarstva zdravstva Republike Češke.

Vrijeme za europsku harmonizaciju transfuzijske medicine

Prilikom otvorenja skupa prof. Rossi istaknuo je veliki terapijski i ekonomski značaj lijekova iz plazme, posebnosti s obzirom na njihovo biološko porijeklo, skupe i sofisticirane metode inaktivacije patogena, frakcioniranja, osiguranja i kontrole kvalitete koje utječu na visoku cijenu tih lijekova. Naglasio je njihovu sve ograničeniju raspoloživost i potkrijepio to podacima o porastu potrošnje, povećanju broja bolesnika kojima su potrebni te produljenju očekivanog životnog vijeka ljudi.

Prof. Rossi istaknuo je i timski rad farmaceutskih stručnjaka na harmonizaciji među zemljama te racionalizaciju opskrbe krvnim pripravcima i lijekovima kako bi se osigurala dovoljne količine lijekova iz krvi i plazme u prolongiranom liječenju kroničnih autoimunih, metaboličkih, neuroloških, hematoloških i drugih rijetkih bolesti. Te se bolesti otkrivaju sve češće i u ranijoj životnoj dobi i zahtijevaju često cjeloživotnu terapiju. Iako je liječenje derivatima plazme sigurnije nego ikad, potreba za uvođenjem kontinuiranog unaprjeđenja sustava osiguranja, kontrole i upravljanja kvalitetom sve je veća. Zahtjevi za kvalitetom, kojima će se osigurati dovoljno djelotvornih i neškodljivih lijekova iz plazme rigorozniji su no ikad. Suvremena medicina teži potpuno sigurnim lijekovima iz krvi i plazme zbog straha od rizika od zaraza i visokih odšteta u slučajevima tužbi.

Dr. sc. Stribor Marković predstavio je domaću frakcionaciju plazme koju već više od 40 godina obavlja Imunološki zavod. Posljednjih godina Imunološki zavod prikupe cca 23.000 litara plazme iz pune

krvi dobrovoljnih davatelja u akcijama Crvenog križa Hrvatske. Gotovo 70% plazme prikupi u suradnji s Hrvatskim zavodom za transfuzijsku medicinu, a 30% iz ostalih osam transfuzijskih centara. Nažalost, zbog neulaganja u nove tehnologije, od domaće plazme proizvodi se samo albumin i imunoglobulini. Iz cca 6000 l godišnje prikupljene plazme plazmaferezom, u Imunološkom zavodu proizvodi se i liofilizirani krioprecipitat te specifični imunoglobulini protiv tetanusa, bjesnoće i hepatitisa B. Na taj se način zadovoljavaju nacionalne potrebe za tim preparatima. Plazma dobivena plazmaferezom u Hrvatskoj se proizvodi u neznatnim količinama, i to uglavnom za pokrivanje nacionalnih potreba specifičnim hiperimunim imunoglobulinima protiv tetanusa, bjesnoće i hepatitisa B. No proizvodnja nespecifične plazmaferetske plazme mogla bi se značajno povećati jer se u Hrvatskoj već desetljećima odgajaju i educiraju generacije davatelja krvi i plazme. Dosadašnja mala proizvodnja plazme postupkom automatizirane plazmafereze posljedica je i toga što u Hrvatskoj nije riješen problem načina i mjesta frakcioniranja svježe smrznute plazme (SSP) za proizvodnju koncentrata faktora zgrušavanja. S druge strane, stvaraju se zalihe SSP-a koje se još uvijek troše za kliničku primjenu u većim količinama nego što je stručno opravdano. Istovremeno se financijska sredstva troše na uvoz skupih derivata plazme. Organizacija frakcioniranja SSP-a usko je povezana s reorganizacijom transfuzijske djelatnosti Hrvatske koja se provodi već više od desetljeća.

Liječenje za sve

U tematskoj cjelini o kliničkoj primjeni svježe smrznute plazme i lijekova iz plazme govorilo se o smjernicama i iskustvima u uporabi plazme u liječenju poremećaja hemostaze, u anesteziologiji i kirurgiji te metaboličkim i imunološkim poremećajima. Dr. Lenka Walterova dala je pregled poznatih poremećaja hemostaze te

smjernice o aktualnim načinima liječenja istih.

Govoreći o liječenju hemofilije prirodnim koncentratima faktora iz plazme i rekombinantnim lijekovima te njihovim nuspojavama i nastanku inhibitora na faktor VIII u 20-30% bolesnika, prof. M. Makris gorućim problemom smatra cijenu tih lijekova. Napomenuo je da su unatoč sve većoj pročišćenosti, koja ih dodatno poskupljuje, uglavnom jednako djelotvorni i da su unatoč skupoci dostupni svim bolesnicima u Velikoj Britaniji u dovoljnim količinama. Navodeći primjer jednog od pobjednika utrke *Tour de France*, ujedno i oboljelog od hemofilije, koji je fenomenalni rezultat ostvario iako je na profilaksi tim lijekovima, istaknuo je važnost njihove primjene upravo u profilaksi, čime se sprječava nastup teških krvarenja.

Prof. M. El Ekiaby prezentirao je najnovije aktivnosti *World Federation of Haemophilia* sa sjedištem u Montrealu, organizacije koja već 50-ak godina djeluje na globalnoj razini i kojoj je jedan od glavnih ciljeva osigurati „liječenje za sve“. Podsjetio je kako još uvijek velik broj bolesnika od hemofilije, s izuzetkom onih u razvijenim zemljama, nema adekvatnu njegu te kako je potrebno na vrijeme postaviti dijagnozu, dobiti podršku vlada za nacionalne programe, povećati dostupnost lijekova, jačati udruženja pacijenata na nacionalnoj razini (osobito edukaciju bolesnika i članova obitelji) i unaprijediti liječenje s obzirom na dostupnost lijekova i timova stručnjaka.

U predavanju o nuspojavama vezanim uz terapiju pripravcima krvne plazme prim. dr. Dorotea Šarlija dala je pregled štetnih reakcija i njihovu učestalost vezanu uz terapiju svježe smrznutom kriodepletiranim plazmom i krioprecipitatom te iznijela rezultate praćenja hemovigilancije u svijetu i u Hrvatskoj.

Ana Padilla je pak u predavanju „Poboljšanje pristupa sigurnih krvnih proizvoda u zemljama u razvoju“ istaknula kako su lijekovi iz krvi, osobito koncentri faktora zgru-

šavanja, te polivalentni i specifični ljudski imunoglobulini uključeni na Listu tzv. osnovnih lijekova posvuda u svijetu, što govori o prepoznavanju njihove vrijednosti.

Frakcioniranje plazme u Hrvatskoj i poruka tečaja

Godinama nekvalitetno rješavano pitanje frakcioniranja plazme u Hrvatskoj, što zbog razmimoilaženja i stalnih smjena struke i politike, a ponajviše zbog nedostatka novca za obnovu zastarjele tehnologije, i danas je goruće pitanje. Zbog neiskorištenosti plazme dobrovoljnih davatelja krvi, Hrvatska i dalje uvozi vrlo skupe lijekove iz plazme. Posebno valja istaknuti vrlo niske stope incidencije i prevalencije s obzirom na pojavnost većine krvlju prenosivih zaraznih bolesti kod davatelja krvi. Međutim, za povećanje standarda transfuzijskog liječenja domaćim lijekovima iz plazme, s obzirom na strateški, kulturno-turistički i geopolitički značaj Hrvatske, valja hitno donijeti rješenja korisna za hrvatske građane i budućnost nacionalne samodostatnosti lijekovima iz plazme. To je dostižan cilj kojem valja težiti i u globalno kriznim vremenima.

ESTM tečaj otvorio je bezbroj novih, ali i raspirio neka goruća pitanja koja već niz godina neriješena zadiru multidisciplinarno u razne struke i preko granica pojedinih zemalja. Neka se od njih mogu riješiti već s malo stručne i političke volje, dok će za rješenja drugih trebati desetljeća rada i puno financijskih sredstava. Prof. Rossi pozvao se na riječi koje je u dokumentima Vijeća Europe, još 1983. godine, izrekao prof. Cazal: „*Suvremeni bi se Europljanin morao osjećati sigurnim što se tiče prava i dužnosti na području koje zbrinjava transfuzijska medicina, bez obzira gdje živio i putovao*“. To stajalište izneseno prije 30 godina još uvijek je izvrstan motivacijski cilj za ostvarenje harmonizacije transfuzijske medicine u Europi i preduvjet za stabilnu opskrbu stanovništva ovog dijela svijeta djelotvornim i sigurnim lijekovima iz krvi i derivatima plazme.