

The background of the entire page is a microscopic view of red blood cells. The top half is a dark blue overlay with white text. The bottom half shows a detailed, close-up view of several red blood cells, some in focus and some blurred, with a warm red and orange color palette.

RAPORT

**Sytuacja chorych
na nocną napadową hemoglobinurię
w Polsce**

2023

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Sytuacja chorych na nocną napadową hemoglobinurię w Polsce. 2023

RAPORT

Raport powstał z inicjatywy:
Jedni na Milion – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH

Partnerzy:



Autorzy:

- prof. dr hab. n. med. Marcin Czech
- Katarzyna Deleżuh
- prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek
- prof. dr hab. n. med. Marek Hus
- Krzysztof Jakubiak (redakcja)
- Dominika Krupa

Wydawca:

Modern Healthcare Institute



ISBN 978-83-962944-9-4

Warszawa, 2023

Spis treści

Przedmowa	2
Wstęp	3
Podsumowanie: obraz choroby, wnioski i rekomendacje	4
Rozdział 1.	
Epidemiologia i patomechanizm chorobowy PNH <i>Marek Hus</i>	8
Rozdział 2.	
Nocna napadowa hemoglobinuria – diagnostyka i leczenie <i>Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek</i>	13
Rozdział 3.	
Codziennie życie pacjentów z chorobą: wyniki badania jakościowego <i>Katarzyna Deleżuh</i>	19
Rozdział 4.	
Aspekty ekonomiczne leczenia PNH w Polsce <i>Marcin Czech, Dominika Krupa</i>	40
Piśmiennictwo	48

Przedmowa

Zanim zdiagnozowano u mnie nocną napadową hemoglobinurię (PNH), nieraz słyszałam, że wyglądam na osobę zdrową i pewnie sama sobie wymyślam chorobę. Trudno było innym zrozumieć, że nieustannie czuję się zmęczona i często po prostu nie mam siły wstać z łóżka. Z tego rodzaju problemami i niezrozumieniem wśród lekarzy czy bliskich zmagają się wszyscy pacjenci z PNH.

Życie z tą chorobą jest trudne, a czasem wręcz nie do zniesienia. Tymczasem objawy rozwijające się w organizmie i zakrzepica czy niewydolność nerek mogą przyczynić się do przedwczesnego zgonu.

Pacjenci z PNH to ludzie młodzi, którzy chcą normalnie pracować, podróżować, marzyć, korzystać i cieszyć się z życia. Niestety, nie jest to możliwe.

Całe nasze życie podporządkowane jest nie tylko chorobie, ale i jej leczeniu. Dostępna terapia ratuje nam życie, równocześnie sprawiając, że stajemy się jej więźniami. Podanie leku odbywa się regularnie co 2 tygodnie na oddziałach dziennych, gdzie średnio spędzamy 26 dni w roku. Ci z nas, którzy są aktywni zawodowo, często wykorzystują w tym celu urlop wypoczynkowy... Nie tylko my – ale i nasi bliscy, którzy towarzyszą nam w drodze do szpitala, bo część z nas potrzebuje wsparcia w powrocie do domu po podaniu leku. W efekcie nie tylko nasze życie, ale również życie naszych bliskich jest podporządkowane rygorowi terapii.

Codwutygodniowe wlewy ograniczają w znacznej mierze aktywność zawodową, zarówno naszą jak i naszych

małżonków czy partnerów, wpływają negatywnie na funkcjonowanie społeczne, życie rodzinne i psychikę. Część pacjentów obwinia się, że choruje, czują się gorsi. Bo przez chorobę również ich bliscy muszą z czegoś zrezygnować – czy to ze swoich planów, czy na przykład z lepszej pracy.

Jesteśmy bardzo wdzięczni za aktualne leczenie, ale wraz z nim często brakuje nam czasu i energii, by realizować się rodzinnie, czy po prostu rozwijać.

Wierzmy, że dostęp do nowoczesnych terapii pozwoliłby nam odsunąć nasze aktualne zmartwienia oraz do minimum ograniczyć wizyty w szpitalu, aby codzienne funkcjonowanie jak najbardziej zbliżyć do normalnego, jednocześnie odsuwając ryzyka wynikające z choroby.

Podczas rozmów przeprowadzonych w ramach badania jakościowego – którego wyniki znajdują się w tym raporcie – pojawiły się łzy, wzruszenie, wdzięczność, smutek, złość, bezradność – pełen wachlarz uczuć. Z pełną świadomością mogę powiedzieć, że większość uczestników uznała to doświadczenie za oczyszczające, uświadamiające i... w pewnym stopniu coś w rodzaju terapii, ponieważ nigdy wcześniej z nikim nie przeprowadzili podobnych rozmów.

Ilona Roszkowska-Rzemieniecka
Stowarzyszenie pacjentów z PNH
„Jedni na milion”

Wstęp

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to ultraradka, przewlekła, postępująca, wyniszczająca i zagrażająca życiu choroba charakteryzująca się wewnątrznaczyniową hemolizą spowodowaną ciągłym stanem aktywacji układu dopełniacza.

Objawy kliniczne obejmują między innymi zakrzepicę i niewydolność nerek, które mogą być przyczyną przedwczesnego zgonu. Ponadto osoby z PNH doświadczają wielu innych objawów, takich jak nadciśnienie płucne, anemia, duszności, przewlekłe zmęczenie, hemoglobinuria, dysfagia, dystonia, bóle brzucha czy zaburzenia erekcji. Wszystkie te objawy w znaczący sposób wpływają na jakość życia pacjentów z PNH, uniemożliwiając im normalne funkcjonowanie.

Nocna napadowa hemoglobinuria, ale również jej leczenie, wpływa na każdy aspekt życia pacjenta i jego bliskich – począwszy od życia codziennego, pracy i rozwoju zawodowego, edukacji, sytuacji finansowej, po plany na przyszłość związane na przykład z założeniem rodziny. Ma również niszczycielski wpływ na psychikę pacjenta.

Często osoby, które ją usłyszały, oplatują życie i marzenia, które nieoczekiwanie utraciły. Załamują się, zamykają w sobie, czują się sfrustrowane, że nie są w stanie wykonać prostych, codziennych zadań, które osoby zdrowe uważają za oczywiste. Obserwowane u niektórych lęk i depresja spowodowane przez chorobę potę-

gowane są obciążeniem związanym z leczeniem. Dlatego o negatywnym wpływie na życie pacjentów oraz ich bliskich należy mówić nie tylko w kontekście samej diagnozy i choroby, ale również w kontekście warunków związanych z możliwościami leczenia. Regularnie co dwa tygodnie chorzy muszą dojeżdżać na leczenie do szpitala, niejednokrotnie oddalonego od miejsca zamieszkania, co wiąże się z absorbowaniem bliskich osób, bo pacjenci nie są w stanie samodzielnie wrócić do domu. Generuje to dodatkowe koszty, istotne z punktu widzenia budżetu domowego, a same podróże i liczne nieobecności w pracy mogą ograniczać możliwości rozwoju zawodowego nie tylko pacjentów, ale także ich rodzin czy opiekunów. Efektem jest dodatkowa frustracja pacjentów, którzy nie chcą być dla nikogo obciążeniem.

W Polsce żyje około 100 osób dotkniętych PNH. Niniejszy raport przybliży realia ich codziennego życia, ograniczenia i problemy z jakimi muszą się mierzyć każdego dnia, stanowiąc cenne źródło wiedzy dla osób odpowiedzialnych za politykę zdrowotną w Polsce.

Raport pokazuje jednocześnie, że **poprawa wsparcia emocjonalnego, edukacja na temat tej jednostki chorobowej wśród środowiska medycznego oraz udostępnienie nowoczesnych form leczenia** dla osób dotkniętych nocną napadową hemoglobinurią, **będzie stanowiła korzyść nie tylko dla pacjentów oraz ich rodzin, ale również dla systemu ochrony zdrowia w Polsce.**

Podsumowanie: obraz choroby, wnioski i rekomendacje

EPIDEMIOLOGIA



1,3–16 zachorowań rocznie/mln

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest chorobą ultraradką. Szacuje się, że rocznie wykrywanych jest od 1,3 do 16 zachorowań na milion populacji.



Najwięcej chorych w wieku 30–59 lat

Chorują osoby w każdym wieku, jednak najliczniejszą grupę stanowią pacjenci w przedziale 30–59 lat, czyli osoby w wieku produkcyjnym aktywne zawodowo i społecznie.

OBJAWY I POWIKŁANIA



Objawy choroby utrzymują się przez wiele lat

Wśród objawów PNH wyróżnić należy zakrzepicę, niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, anemię, duszności, przewlekłe zmęczenie, hemoglobinurię, dysfagię, dystonię, bóle brzucha czy zaburzenia erekcji. Mogą one towarzyszyć pacjentowi przez wiele lat.



35% nieleczonych pacjentów umiera w ciągu 5 lat

Powikłania zakrzepowe są najczęstszą przyczyną zgonów chorych na PNH. Ok. 35% nieleczonych pacjentów umiera z powodu PNH w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy, a zakrzepica jest przyczyną 40-67% zgonów. Pacjenci z PNH z zakrzepicą żyły wrotnej, w żyłach wątrobowych oraz zatoce jamistej mózgu stanowią wyzwanie dla wielu specjalistów.

DIAGNOSTYKA



Odyseja diagnostyczna trwa nawet 3 lata

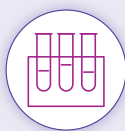
Ponad 1/3 chorych czekała na rozpoznanie powyżej 1 roku a 1 na 10 pacjentów uzyskała prawidłową diagnozę dopiero po 3 latach od pojawienia się pierwszych objawów.



Pacjent błądzi po systemie

3 na 4 chorych, aby uzyskać prawidłową diagnozę odwiedziło przynajmniej 2 specjalistów.

LECZENIE



Trzy opcje leczenia

W leczeniu PNH zarejestrowane są dwa inhibitory C5 układu dopełniacza – ekulizumab i 4-krotnie dłużej działający rawulizumab oraz pegcetakoplan – inhibitor C3 układu dopełniacza stosowany u pacjentów z PNH, którzy nie odpowiadają optymalnie na leczenie inhibitorem C5.



Refundowana terapia

Aktualnie w Polsce refundowany i stosowany u pacjentów jest jedynie ekulizumab, podawany w codwutygodniowych wlewach dożylnych w warunkach szpitalnych.

WPŁYW CHOROBY I JEJ LECZENIA NA ŻYCIE PACJENTÓW I ICH RODZIN



Częste infuzje ograniczają aktywność

Codwutygodniowe infuzje i potrzeba dojazdów do często oddalonego o kilkaset kilometrów szpitala ograniczają w znacznej mierze aktywność zawodową zarówno pacjentów, jak i ich bliskich. Wpływają negatywnie na funkcjonowanie społeczne, życie osobiste i psychikę chorych oraz ich rodzin, których życie podporządkowane jest rygorowi terapii.



Urlop na leczenie zamiast na wypoczynek

W zależności od sytuacji zawodowej i indywidualnych ustaleń z pracodawcą, by przyjąć lek pacjenci są zmuszeni korzystać z urlopu wypoczynkowego, zwolnienia lekarskiego lub innych form usprawiedliwienia nieobecności w pracy. 2 na 10 pacjentów korzysta ze zwolnienia lekarskiego, a blisko 4 na 10 wykorzystuje na ten cel urlop wypoczynkowy, w wymiarze od 4 do nawet 20 dni.



Wydatki związane z dojazdem do szpitala

Średni miesięczny koszt samego dotarcia do szpitala wynosi około 260 zł, a niektórzy pacjenci zmuszeni są ponosić regularny koszt w wysokości ponad 500 zł. Dla większości pacjentów, zwłaszcza tych mieszkających w mniejszych miejscowościach, to znaczący i dotkliwy wydatek w domowym budżecie.



Potrzeba opieki nad dziećmi nawet przez 25 dni w roku w związku z leczeniem

Wizyty w szpitalu łączą się z koniecznością zorganizowania opieki nad dziećmi, często na 20-25 dni w roku.



Stres związany z sytuacją zawodową

Prawie 6 na 10 pacjentów obawia się zmienić pracę z uwagi na fakt że nowy pracodawca może nie zaakceptować ich codwutygodniowych nieobecności.



Brak dyspozycyjności

Ponad 1/3 pacjentów uważa, że aktualnie stosowane leczenie nie pozwala im być dyspozycyjnym, przez co ogranicza im wybór pracodawcy i wykonywanego zawodu.



Rezygnacja z posiadania potomstwa

3/4 pacjentów zadeklarowało, że choroba i związane z nią leczenie wpływa negatywnie na decyzje prokreacyjne.



Poczucie winy z powodu choroby

Pacjenci mają poczucie winy i wyrzuty sumienia z powodu przedkładania swoich potrzeb ponad potrzeby innych członków rodziny, w szczególności dzieci, co w wielu przypadkach prowadzi do stanów depresyjnych. Leczenie, które obecnie wymaga niemal całodziennych wizyt w szpitalu raz na dwa tygodnie, zgodnie z narzuconym harmonogramem, często odbywane w towarzystwie partnera, jeszcze bardziej intensyfikuje poczucie winy.

WNIOSKI I REKOMENDACJE



Konieczne kształcenie lekarzy

Problemem jest brak wiedzy na temat nocnej napadowej hemoglobinurii wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i lekarzy specjalistów oraz brak zrozumienia i wsparcia psychologicznego pacjentów. Konieczne jest ustawiczne kształcenie lekarzy, co zapewni optymalną opiekę nad pacjentem z PNH i skróci czas do postawienia prawidłowej diagnozy.



Niezbędne systemowe wsparcie psychologiczne

Dla pacjentów z chorobami rzadkimi ważna jest opieka i wsparcie psychologiczne, którego na etapie diagnozy nigdy nie otrzymali. Opieka psychologiczna powinna być dostępna dla pacjentów w każdym ośrodku hematologicznym zajmującym się leczeniem pacjentów z PNH.



Życie podporządkowane terapii

Życie pacjentów podporządkowane jest nie tylko chorobie, ale i jej leczeniu. Dostępna terapia ratuje im życie, ale równocześnie stanowi bardzo duże obciążenie dla pacjenta i jego rodziny. Pacjenci powinni mieć dostęp do szerokiego wachlarza mniej obciążających terapii.



Potrzeba dostępu do mniej obciążających terapii

W leczeniu PNH są zarejestrowane dwie nowe terapie rawulizumab i pegcetacoplan, których udostępnienie wpłynęłoby na optymalizację leczenia pacjentów z PNH oraz poprawę ich jakości życia.



Poprawa jakości życia

Zmniejszenie częstości podań leku i systemowe wsparcie psychologiczne zredukuje obciążenie chorobą pacjentów, wpłynie na poprawę jakości ich życia oraz umożliwi powrót do normalnej aktywności zawodowej i społecznej, zarówno pacjentów, jak i ich opiekunów.



Korzyści dla systemu ochrony zdrowia

Redukcja częstości wizyt związanych z podaniem leku przyniesie także korzyści dla ośrodka realizującego leczenie i systemu ochrony zdrowia poprzez zmniejszenie obciążenia personelu medycznego oraz obniżenie kosztów związanych z wizytami i podaniem leku.

Rozdział 1.

Epidemiologia i patomechanizm chorobowy PNH

Prof. dr hab. n. med. Marek Hus

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1
w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Nocna napadowa hemoglobinuria została po raz pierwszy opisana w 1882 r. przez dr. Paula Strübinga. Ponad sto lat później zidentyfikowano jej przyczynę jako nieprawidłowe działanie układu dopełniacza prowadzące do ciągłej hemolizy, co w głównej mierze odpowiada za powikłania zakrzepowo-zatorowe będące zasadniczą przyczyną chorobowości i śmiertelności w PNH [1-3].

PNH (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) to ultrazadka nabyta choroba klonalna krwiotwórczej komórki macierzystej charakteryzująca się wewnątrzczyniową hemolizą wynikającą z nieprawidłowego działania układu dopełniacza. Brak kontroli nad aktywacją dopełniacza prowadzi do ciągłej hemolizy, co w głównej mierze odpowiada za powikłania zakrzepowo-zatorowe będące zasadniczą przyczyną chorobowości i śmiertelności w PNH.

Występowanie choroby szacuje się na 1,3 do 16 wykrytych zachorowań na milion populacji rocznie [4]. PNH jest zatem chorobą ultrazadką. Chorują osoby w każdym wieku. **Najliczniej reprezentowany przedział wiekowy zachorowania – to 30–59 lat.** PNH występuje rzadko u dzieci, a jeśli już się pojawi, to ma tendencję do manifestowania się u nastolatków [5]. PNH zwiększa chorobowość i umieralność. 35 proc. nieleczonych chorych umiera w ciągu 5 lat.

Nocna napadowa hemoglobinuria charakteryzuje się wewnątrzczyniową hemolizą spowodowaną ciągłym stanem aktywacji układu dopełniacza, jednak nazwa choroby może być myląca. Rozpad krwinek czerwonych jest bowiem procesem ciągłym, niezależnym od pory dnia lub nocy. Według najnowszych danych literaturowych hemoglobinuria nie występuje u ¾ pacjentów

z PNH. Wobec powyższych, historyczna nazwa „nocna napadowa hemoglobinuria” nie odzwierciedla aktualnej wiedzy na temat choroby.

Patomechanizm choroby

PNH to nabyta choroba klonalna krwiotwórczej komórki macierzystej (HSC, *hematopoietic stem cell*) wywołana mutacją somatyczną genu *PIGA* (*phosphatidylinositol glycan class A*) zlokalizowanego na chromosomie X. Gen *PIGA* koduje enzym, który odpowiada za pierwszy etap syntezy związku lipidowego – glikozylofosfatydyloinozytlu (GPI).

Glikozylofosfatydyloinozytol stanowi kotwicę dla wielu białek błonowych, zwanych białkami związanymi z GPI (GPI-AP, *GPI anchored proteins*), m.in. dwóch białek pełniących funkcję inhibitorów dopełniacza: CD55 (DAF, *decay-accelerating factor*) oraz CD59 (MIRL, *membrane inhibitor of reactive lysis*). Na alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza białko CD55 zapobiega opsonizacji komórek składnikami C3, natomiast białko CD59 blokuje tworzenie kompleksu atakującego błonę (MAC, *membrane attack complex*). Do GPI-AP należą też białka regulujące procesy adhezji i zatrzymywania komórek krwiotwórczych w szpiku [6–8]. W efekcie mutacji w genie *PIGA* na etapie multipotencjalnej HSC dochodzi do nienowotworowej, klonalnej ekspansji

komórek potomnych pozbawionych cząsteczek GPI oraz GPI-AP (klon z defektem PNH). Niedobór lub całkowity brak CD55 i CD59 na erytrocytach prowadzi do przewlekłej wewnątrznaczyniowej hemolizy, epizodów hemoglobinurii oraz zakrzepicy. Obecność klonu komórek GPI-ujemnych obserwuje się również u 50–60 proc. pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (AA, aplastic anemia) oraz u 15–20 proc. pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS, myelodysplastic syndrome) [8].

Kluczowy dla patofizjologii PNH jest brak lub niedobór na powierzchni komórek dwóch receptorów – CD55 i CD59, które pełnią funkcję regulującą aktywację dopełniacza. Ich niedobór powoduje nadmierną wrażliwość krwinek czerwonych na lizę z udziałem dopełniacza.

Układ dopełniacza – to system ok. 50 białek występujących w osoczu i na powierzchni komórek [10, 11]. Aktywacja dopełniacza może zachodzić trzema drogami: klasyczną, alternatywną i lektynową. Odbywa się za pomocą wielu następujących po sobie reakcji proteolizy prowadzących do umieszczenia na komórce docelowej cząsteczek C3b. Zainicjowany szlak aktywacji dopełniacza prowadzi do utworzenia MAC ze składników dopełniacza: C5b, C6, C7, C8 i C9. Kompleks ten tworzy pory w błonie komórkowej i powoduje rozpad komórki docelowej.

Ochrona komórek przed niszczącym atakiem dopełniacza następuje poprzez działanie inhibitorów aktywacji. Białko CD55 drastycznie skraca okres półtrwania konwertazy C3, zapobiegając opsonizacji krwinek składnikami C3b, dzięki czemu nie zostają one zniszczone przez makrofagi śledzionowe. Białko CD59 blokuje przyłączenie polimerów C9 do pozostałych składowych C5b-8, zapobiegając tworzeniu MAC i chroniąc komórki przed lizą wewnątrznaczyniową. Istnieją również inne czynniki regulujące działanie komplementu, m.in. błonowy kofaktor białkowy (MCP, membrane cofactor protein, CD46), który wiąże C3b i C4b i jest obecny praktycznie na wszystkich komórkach jądrzastych organizmu.

Spośród wymienionych czynników dwa pierwsze są dołączone do powierzchni komórek przez kotwicę GPI, a pozostałe są bezpośrednio osadzone w błonie komórkowej za pośrednictwem domeny transbłono-

wej. Większość komórek ludzkich, w tym płytki krwi i leukocyty, jest zaopatrzonych w oba typy inhibitorów. Ludzkie krwinki czerwone nie mają MCP i jedynie białka CD55 i CD59 stanowią ochronę przed procesem lizy wywołanej przez dopełniacz. U chorych na PNH erytrocyty są znacznie bardziej wrażliwe na lizę niż płytki krwi i leukocyty [10–12].

Hemoliza nie jest jedyną przyczyną niedokrwistości u pacjentów z PNH, u wszystkich chorych obserwuje się zaburzenia funkcji szpiku. W przypadku znacznej grupy pacjentów PNH towarzyszy niedokrwistości aplastycznej. Obecność defektu GPI na płytkach krwi oraz na granulocytach niesie za sobą tendencje do nadkrzepliwości. Tendencji do epizodów zatorowo-zakrzepowych mogą sprzyjać mikrocząsteczki pochodzenia płytkowego uwalniane podczas aktywacji MAC, a także uszkodzone przez dopełniacz leukocyty GPI(-), które nadmiernie adherują do komórek śródbłonna i uaktywniają procesy prozapalne.

Objawy kliniczne

Pacjenci z PNH mogą cierpieć z powodu objawów sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych lub hematologicznych. Objawy choroby bywają zróżnicowane, co może skłaniać chorych do wizyt u kilku specjalistów. W momencie diagnozy anemii jest obecna u prawie wszystkich pacjentów. Chorzy uskarżają się na typowe objawy wynikające z anemii: zmniejszoną tolerancję wysiłku, tachykardię, osłabienie, przewlekłe zmęczenie (znaczące), uczucie duszności. Natomiast masywna hemoliza wewnątrznaczyniowa prowadząca do hemoglobinurii występuje jedynie u 25 proc. osób [15].

W związku z ciągłą hemolizą **w badaniu fizykalnym charakterystyczne są: woskowoszare zabarwienie skóry, żółtce powłok skórnych i białkówki, bladeść śluzówek.** Przewlekła hemoliza prowadzi do obniżenia stężenia tlenu azotu. U pacjentów dochodzi do skurczu mięśni gładkich, a w konsekwencji do zwężenia naczyń krwionośnych, co z kolei może spowodować inne nietypowe objawy, tj.: nadciśnienie płucne, skurcz przełyku, dysfagię, objawy dyspeptyczne zależne od zaburzeń w ukrwieniu jelit. Mogą występować: bóle brzucha, wzdęcia, bóle mięśni i bóle głowy. Hemoliza wewnątrznaczyniowa może spowodować niewydolność nerek [16, 17].

Epizody hemoglobinurii prowadzą do uszkodzenia nerek przez cząsteczki hemu i uwolnionej z niego toksycznej

formy żelaza, zmniejszając przepływ nerkowy, co bezpośrednio przyczynia się do zakrzepicy żył nerkowych i niedrożności kanalików. Po latach występowania hemoglobinurii dochodzi do progresywnej, przewlekłej niewydolności nerek, która wiąże się z martwicą kłębuszków nerkowych, atrofią kanalików i włóknieniem śródmiąższowym [18].

Ból brzucha występuje u ok. 1/3 pacjentów z PNH w chwili rozpoznania i wiąże się z większym ryzykiem epizodów zakrzepowych [19, 20]. Dane literaturowe potwierdzają różnice w przepływie krezkowym i perfuzji ściany jelita cienkiego u pacjentów z PNH z bólem brzucha i bez niego [21]. Wykorzystanie tlenu azotu i obciążenie stresem oksydacyjnym w miejscowym łożysku naczyniowym powoduje zwężenie i skurcz małych obwodowych naczyń tętniczych krezki z przejściowym niedokrwieniem i wynikającym z tego zmniejszeniem drenażu żylnego kompartmentu krezkowego. Powoduje to dysfunkcję naczyń i mikrozakrzepicę, często związaną z bólem brzucha. Oczywiście poważna zakrzepica trzewna (np. zespół Budda-Chiariego) może być również przyczyną ciężkiego dyskomfortu w jamie brzusznej. Dystonia mięśni gładkich również może być jednym z nietypowych objawów.

Tlenek azotu w warunkach fizjologicznych odpowiada nie tylko za efekt antyagregacyjny, lecz również za relaksację mięśni gładkich. Zatem jego spadek może się objawiać różnorodnymi zaburzeniami ze strony narządów spowodowanymi zaburzoną relaksacją mięśni gładkich. Pacjenci z PNH mogą się zatem skarżyć na: bóle brzucha (57 proc.), dysfagię (41 proc.) i zaburzenia erekcji (47 proc.). Dolegliwości nasilają się wraz ze zwiększeniem nasilenia hemolizy [22].

U pacjentów z PNH obserwuje się wysoką częstość epizodów zakrzepowych – według różnych danych co najmniej jeden wystąpił u 29–44 proc. chorych. Zakrzepica jest najczęstszą przyczyną zgonów w PNH [23].

Pojawia się zazwyczaj w obrębie krążenia żylnego, często w nietypowych miejscach, np. w wątrobie, żył trzewnej, zatoce jamistej, żyłach krezkowych, żyłach skórnych [24]. Zakrzepica żylna zwykle objawia się nagłymi burzliwymi powikłaniami, takimi jak: silne bóle brzucha, szybko

powiększająca się wątroba i wodobrzusze przy zakrzepicy żył wątrobowych [25].

Zakrzepica tętnic również może wystąpić u chorych na PNH. Opisano przypadki zakrzepicy tętniczej w ośrodkowym układzie nerwowym, krążeniu wieńcowym czy w tętnicach krezkowych wątroby [24]. Największe ryzyko zakrzepicy występuje u pacjentów z dużym odsetkiem komórek klonu PNH (> 50% granulocytów) [22]. Charakterystyczna jest słaba odpowiedź na leczenie doustnymi antykoagulantami. Zakrzepica może współwystępować z trombocytopenią (w przebiegu niewydolności szpiku). Na powstanie predyspozycji do zakrzepicy może mieć wpływ wiele czynników. Postuluje się rolę dopetniacza, którego aktywacja powoduje uwalnianie prozapalnych i prozakrzepowych cytokin, takich jak: IL-6, IL-8, TNF- α [22].

Anemia aplastyczna i zespół mielodysplastyczny są często związane z występowaniem klonów PNH, odpowiednio w 50–60 proc. i 15–20 proc. przypadków [26]. U 2/3 pacjentów z PNH występują nieprawidłowości w morfologii krwi związane z anemią anaplastyczną. Niewydolność szpiku charakteryzuje się pancytopenią i zmniejszoną komórkowością szpiku (pusty szpik) przy braku nieprawidłowego nacieku lub zwłóknienia szpiku. U większości pacjentów z zespołem złożonej niewydolności szpiku kostnego PNH klon PNH jest niewielki [27]. Cytopenia stanowi główną cechę kliniczną tych pacjentów, hemoliza nie jest dominująca.

Podstawy do rozpoczęcia diagnostyki

Na badania w kierunku PNH powinni być kierowani pacjenci, u których występują: hemoglobinuria, dodatnie markery hemolizy wewnątrznaczyniowej, o ujemnym teście antyglobulinowym Coombsa, w szczególności z towarzyszącym niedoborem żelaza, choroba zakrzepowo-zatorowa, zwłaszcza o nietypowej lokalizacji (zespół Budda-Chiariego, żyły wrotne, krezkowe, mózgowo-skróne), anemia aplastyczna, zespoły mielodysplastyczne z jedno- i wieloliniową dysplazją, dysfagia lub bóle brzucha z towarzyszącymi markerami hemolizy wewnątrznaczyniowej, dodatkowo bardzo często ww. objawom towarzyszy znaczne zmęczenie. Występowanie ciemnego moczu oraz obecność w nim hemosyderyny wskazują na hemolizę wewnątrznaczyniową i stanowią wskazówkę do dalszej diagnostyki w kierunku PNH.

Metody terapii

W 2007 r. nastąpił ogromny postęp w leczeniu chorych na nocną napadową hemoglobinurię. W Europie zare-

jestrowano pierwszy lek w leczeniu PNH, ekulizumab – humanizowane monoklonalne przeciwciało, które jest inhibitorem składowej C5 dopełniacza [31]. Od 2018 roku ekulizumab refundowany jest w Polsce w ramach programu lekowego i podawany pacjentom z PNH po kwalifikacji przez zespół koordynujący leczenie PNH. Wszyscy kwalifikowani chorzy muszą spełniać zdefiniowane kryteria włączenia do programu lekowego. Lek podawany jest przewlekłe we wlewach co czternaście dni.

W 2019 r. opublikowano wyniki dwóch wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność rawulizumabu, nowego leku stosowanego u chorych na PNH [32, 33]. Rawulizumab powstał w następstwie wprowadzenia modyfikacji w cząsteczce ekulizumabu. Wynikiem tych modyfikacji było czterokrotne w stosunku do ekulizumabu wydłużenie końcowego czasu półtrwania leku, co przekłada się na zmniejszenie częstości jego podawania. Wyniki obu badań wykazały, że rawulizumab podawany co 8 tygodni jest co najmniej tak samo skuteczny i bezpieczny jak ekulizumab stosowany w odstępach dwutygodniowych [33, 34].

Ostatnim zarejestrowanym lekiem w Europie w leczeniu PNH jest pegcetakoplan. Cząsteczka ta jest pegylovanym pentadekapeptydem przeznaczonym do podawania podskórnego, który blokuje aktywację dopełniacza na etapie C3, co umożliwia wygaszenie hemolizy – zarówno wewnątrznaczyniowej, zależnej od niedoboru CD59, jak i zewnątrznaczyniowej, zależnej od niedoboru CD55, a wynikającej z fagocytozy erytrocytów opłaszczonych fragmentami C3 (opsoninami) przez makrofagi wątroby i śledziony.

Wyniki badania klinicznego pegcetakoplanu PEGASUS udowodniły słuszność hipotezy, że blokada dopełniacza na etapie wcześniejszym niż C5 może się przyczynić do lepszej kontroli hemolizy u chorych na PNH. Należy pamiętać, iż stosowanie blokady układu dopełniacza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju infekcji bakteriami otoczkowymi. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami układu dopełniacza zaleca się profilaktykę pod postacią szczepień przeciwko *Neisseria meningitidis* oraz przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. W przypadku wystąpienia cech infekcji należy jak najszybciej podjąć leczenie antybiotykami szerokowidmowymi.

Trwają badania nad kolejną cząsteczką, która może znaleźć zastosowanie w leczeniu chorych na PNH; jest nią inhibitor czynnika D – danikopan. Danikopan

to doustny inhibitor czynnika D, który w kaskadzie dopełniacza znajduje się przed składową C5 i dlatego – podobnie jak w przypadku inhibitora C3 – jest klasyfikowany jako inhibitor proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza.

Wybór sposobu leczenia chorych na PNH musi być dostosowany do przebiegu klinicznego choroby, który jest bardzo zróżnicowany. U części pacjentów wystarczy leczenie objawowe z uwagi na łagodny przebieg choroby. Pacjenci z klonem komórek GPI(-) < 10%, u których nie ma zaburzeń w obrazie szpiku kostnego, nie wymagają leczenia. Monitorujemy wówczas rozwój klonu poprzez badania kontrolne raz na 3–6 miesięcy.

W przypadkach subklinicznych wystarczającym postępowaniem jest stosowanie preparatów żelaza, witaminy B12 czy kwasu foliowego. Chorzy z objawowymi niedokrwistościami wymagający transfuzji preparatami krwi okresowo potrzebują hospitalizacji oraz obserwacji występowania tzw. przetomów hemolitycznych, które mogą pojawić się np. podczas infekcji. Dyskusyjna jest rola steroidoterapii u pacjentów z subkliniczną postacią hemolizy, natomiast wykazano korzyści stosowania prednizonu u chorych z przetomem hemolitycznym.

Powikłania zakrzepowe są najczęstszą przyczyną zgonów chorych na PNH. Osoby z zakrzepicą żyły wrotnej, w żyłach wątrobowych oraz zatoce jamistej mózgu stanowią wyzwanie dla wielu specjalistów. W przypadku wystąpienia niewydolności wątroby postępowanie jest wieloetapowe, łącznie z przeszczepieniem wątroby. Ostre epizody zakrzepowo-zatorowe leczone są fibrynolitycznie. Zasadność pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej jest dyskutowana. Duże utrudnienie stanowią mała skuteczność doustnych antykoagulantów oraz współwystępowanie małopłytkowości. Przed wdrożeniem leczenia należy wziąć pod uwagę wielkość klonu, wiek, choroby współistniejące, preferencje.

U pacjentów po przebytych zdarzeniu zakrzepowo-zatorowym wskazane jest dożywotnie leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku PNH w przebiegu niewydolności szpiku leczenie powinno być ukierunkowane na niewydolność szpiku oraz rozważenie kwalifikacji do procedury alloprzeszczepienia szpiku kostnego. Obarczone jest ono jednak trudnością w postaci doboru dawcy, wysokim ryzykiem powikłań oraz śmiertelnością – przede wszystkim z powodu infekcji, a także ostrej

i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [35–37]. Przeszczepienie powinno być rozważane tylko w wyjątkowych przypadkach: współistnienia niewydolności szpiku (PNH/AA, PNH/MDS), nawracają-

cej zagrażającej życiu choroby zakrzepowo-zatorowej odpornej na leczenie przeciwzakrzepowe lub w odpornej na leczenie ekulizumabem postaci niedokrwistości hemolitycznej zależnej od przetoczeń KKCz [38].

Rozdział 2.

Nocna napadowa hemoglobinuria – diagnostyka i leczenie

Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

Sekcja ds. Zespołów Mielodysplastycznych przy PALG – Stowarzyszeniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

Wprowadzenie do leczenia PNH inhibitorów dopełniacza istotnie zmniejszyło śmiertelność choroby oraz występowanie incydentów zakrzepowych. Zarejestrowane są już jednak nowe, innowacyjne leki, które w znaczący sposób mogą wpłynąć na poprawę jakości życia pacjentów z PNH, aktywizację zawodową chorych oraz ich opiekunów.

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) spowodowana jest nabytą klonalną nienowotworową mutacją genu PIGA. Gen ten odpowiada za wytwarzanie glikanu fosfatydyloinozytolu (GPI). GPI pełni rolę kotwic na powierzchni błon komórkowych i chroni przed atakiem dopełniacza, a także innych białek.

Mutacja genu PIGA zaburza wytwarzanie kotwic GPI, czyli naturalnie występujących inhibitorów dopełniacza, np. CD55, CD59. Mutacja dotyczy komórki macierzystej hematopoety, a więc także wszystkich linii układu krwiotwórczego: erytrocytów, neutrofilów, płytek krwi, monocytów. Erytrocyty z deficytem GPI z częściowym lub całkowitym brakiem CD59 są stale podatne na lizę przez końcowy kompleks dopełniacza, nazywany kompleksem atakującym błonę (ang. *membrane attack complex* – MAC) C5b-9. Jednocześnie brak CD59 nasila proces rozpadu komórek. Wyróżnia się trzy populacje komórek: I – z prawidłowym wiązaniem białek przez GPI; II – z częściowym niedoborem GPI i III – z całkowitym niedoborem GPI.

Zostały opisane trzy postacie kliniczne nocnej napadowej hemoglobinurii:

1. **Typ I** – postać klasyczna NNH – klon komórek o fenotypie PNH zwykle przekracza poziom 50 proc. W obrazie klinicznym dominuje hemoliza wewnątrz-

naczyniowa, ze wzrostem aktywności LDH (dehydrogenaza kwasu mlekowego) i wzrostem stężenia bilirubiny. Zwykle nie stwierdza się leukopenii i trombocytopenii.

2. **Typ II** – Aplastic anemia PNH (AA/ PNH) (PNH z obrazem anemii aplastycznej) – klon komórek o fenotypie PNH jest na poziomie 10-50 proc. Stosunkowo często nasilenie hemolizy jest niewielkie. Stwierdza się leukopenię i trombocytopenię, będące objawem niewydolności szpiku, najczęściej w przebiegu anemii aplastycznej, zespołu mielodysplastycznego.
3. **Typ III** – postać subkliniczna – niski odsetek komórek o fenotypie PNH (poniżej 10 proc.). Zwykle brak klinicznych i laboratoryjnych objawów hemolizy. Często współistnieje anemia aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny.

Osoby, u których klon GPI (-) występuje na poziomie poniżej 1 proc. nie mają objawów PNH. Stan taki może dotyczyć osób zdrowych, lecz istnieje ryzyko progresji do PNH.

Znany jest również inny podział PNH, oparty na obrazie klinicznym, według którego wyróżnia się trzy postacie choroby:

1. Hemolityczna
2. Hemolityczno/zakrzepowa
3. Zakrzepowa

Diagnostyka

Prawie wszyscy chorzy (97 proc.) zgłaszają uczucie zmęczenia. Występują objawy niedokrwistości, przy nasilonej hemolizie stwierdza się stan podżółtaczkowy lub żółtaczkę. Towarzyszący hemolizie niedobór tlenu azotu prowadzi do zaburzeń regulacji napięcia mięśni gładkich i zwężenia naczyń krwionośnych. To może doprowadzić do nadciśnienia płucnego i duszności oraz skurczu przełyku, dysfagii, bólów brzucha (59 proc.), dysfunkcji erekcji (47 proc.), bólów głowy, bólów pleców. U części chorych rozwija się niewydolność nerek, która może być spowodowana zakrzepicą naczyń nerkowych lub jest wynikiem uszkodzenia cewek nerkowych przez złogi żelaza, występujące u chorych z przeładowaniem żelazem w długo trwającej PNH. Zaostrzenie hemolizy spowodowane jest aktywacją dopełniacza w przebiegu zakażenia, urazu, zabiegu chirurgicznego, szczepienia.

Do najgroźniejszych objawów należy zakrzepica, występująca u 40 proc. chorych. Może rozwijać się gwałtownie w stanach nasilonej hemolizy. Zakrzepica może rozwinąć się także u chorych z niskim odsetkiem komórek klonalnych o fenotypie PNH i niewielkim nasileniu hemolizy. Bywa pierwszym objawem PNH. Zakrzepica dotyczy najczęściej naczyń żylnych, rzadziej tętniczych (zawał serca, udar mózgu). Zakrzepica rozwija się w miejscach nietypowych: żyłach wątrobowych (zespół Budda-Chiariego), żyłach wrotnej, żyłach śledzionowej, żyłach krezkowych, żyłach mózgowych, żyłach skórnych, rzadziej żyłach kończyn dolnych, co może prowadzić do zatorowości płucnej. Choroba zakrzepowa jest najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na PNH. Stwierdza się oporność na leczenie antykoagulantami (u chorych nieleczonych inhibitorami dopełniacza).

PNH należy podejrzewać u chorych z grup wysokiego ryzyka, o których występują:

1. Anemia hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa, hemoglobinuria/hemosyderynuria (ciemne zabarwienie moczu)
2. Zaburzenia czynności szpiku kostnego: anemia aplastyczna, zespół mielodysplastyczny (MDS), (szczególnie z hypoplastycznym szpikiem, ludzie młodzi), cytopenie
3. Niewyjaśniona zakrzepica oraz którykolwiek z objawów: hemoliza, nietypowa lokalizacja zakrzepicy, brak reakcji na leczenie antykoagulantami, cytopenie

U chorych na anemię aplastyczną klon PNH stwierdza się u 56 proc., na MDS u 19 proc. chorych.

Do badań potwierdzających hemolizę należą:

1. Aktywność LDH (dehydrogenaza kwasu mlekowego) w surowicy zwiększona. LDH uwalnia się z rozpadających się erytrocytów.
2. Stężenie haptoglobiny w osoczu obniżone lub nieoznaczalne (haptoglobina wiąże się z wolną hemoglobina)
3. Wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej z glukuronianami (bilirubina pośrednia) w surowicy
4. Wzrost stężenia urobilinogenu w moczu
5. Wzrost stężenia sterkobilinogenu w kale
6. Bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) czyli odczyn Coombsa- ujemny
7. Zwiększone stężenie wolnej hemoglobiny (Hb) w surowicy
8. Obecność hemoglobiny w moczu (hemoglobinuria)
9. Obecność hemosyderyny w moczu

Badania dodatkowe, które powinno się wykonać w przypadku podejrzenia PNH: morfologia krwi obwodowej (niedokrwistość normocytowa, normochromiczna), liczba bezwzględna retikulocytów (podwyższona). W przypadku anemii hemolitycznej z ujemnym odczynem Coombsa i prawidłową lub obniżoną liczbą retikulocytów i/lub cytopenią (trombocytopenia, leukopenia) należy podejrzewać niewydolność szpiku. Jest to wskazaniem do wykonania biopsji szpiku, której wynik pozwoli na rozpoznanie anemii aplastycznej lub MDS.

Inne badania: stężenie żelaza w surowicy (może być obniżone przy obecności hemoglobinurii i /lub hemosyderynurii – wówczas niedokrwistość mikrocytowa), stężenie witaminy B12, kwasu foliowego w surowicy (mogą być obniżone przy długotrwałej hemolizie – wyczerpanie zapasów ustrojowych – wówczas niedokrwistość makrocytowa).

Badaniem potwierdzającym rozpoznanie nocnej napadowej hemoglobinurii jest oznaczenie immunofenotypu komórek krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej. Cytometria przepływowa uznana jest za diagnostyczną metodę z wyboru i złoty standard diagnostyczny.

Nadal mamy jednak do czynienia z wydłużeniem czasu do kierowania chorych na wykonanie tego badania.

Rozpoznanie stawiane bywa nawet po wielu latach od wystąpienia objawów choroby.

Za pomocą cytometrii przepływowej badana jest obecność białek kotwicy GPI na powierzchni dojrzałych komórek hematopoezy obecnych we krwi obwodowej. Krew pobierana jest na antykoagulant (EDTA). Konieczna jest ocena granulocytów oraz przynajmniej jednej dodatkowej linii komórkowej: erytrocytów i/lub monocytów. Badanie erytrocytów jest rzadziej wykonywane, gdyż u osób otrzymujących przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) wynik byłby nieprawdziwy – oceniane byłyby zdrowe erytrocyty, otrzymane w czasie transfuzji.

Używa się co najmniej dwóch odczynników przeciw białkom z kotwicą GPI, np. CD59 i CD55. Metoda musi być wysokoczuła. Używany jest odczynnik FLAER (fluorescent labelled aerolysin), który wiąże się swoiście z białkami kotwicy GPI. W czasie leczenia poleca się powtarzać badanie, początkowo co 3-6 miesięcy. Przy stabilizacji choroby kontrola może być rzadsza (np. co rok). Skuteczne leczenie inhibitorami dopełniacza powoduje wzrost odsetka komórek klonalnych, gdyż żyją one dłużej.

Leczenie chorych z PNH

Wprowadzenie do leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii inhibitorów dopełniacza zmieniło przebieg choroby. Zmniejszyła się śmiertelność, poprawiła się jakość życia pacjentów. Zastosowanie pierwszego inhibitora C5 – ekulizumabu, spowodowało wzrost przeżycia pięcioletniego z 65 proc. do 97 proc. Obecnie zarejestrowane są trzy inhibitory układu dopełniacza: ekulizumab – inhibitor C5, rawulizumab – inhibitor C5, pegcetacoplan – inhibitor C3.

Ekulizumab został zarejestrowany w 2007 roku. Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw składowej C5 układu dopełniacza. Zapobiega powstawaniu C5a i C5b i w konsekwencji zapobiega powstawaniu C5b-9 – kompleksowi atakującemu błonę (MAC). W ten sposób zapobiega hemolizie. Badania 3. fazy: TRIUMPH i SHEPERD wykazały, że ekulizumab u znacznej części chorych prowadzi do stabilizacji stężenia hemoglobiny, 51 proc. chorych uniezależniło się od przetoczeń KKCz. O zahamowaniu hemolizy świadczyło obniżenie aktywności LDH. Występowanie incydentów zakrzepowych zmniejszyło się o 92 proc, a zmniejszenie objawów nadciśnienia płucnego stwierdzono u 50 proc. badanych.

Poprawę funkcji nerek lub stabilizację uzyskała większość chorych. Poprawiła się jakość życia chorych, możliwy był powrót do pracy części chorych.

Ekulizumab podawany jest we wlewie dożylnym, w początkowej fazie leczenia 1 raz w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie, w dawce 600 mg. Następnie lek podawany jest co 2 tygodnie w dawce 900 mg. W przypadku nasilenia się hemolizy, odstęp między kolejnymi dawkami można zmniejszyć do 12 dni lub zwiększyć dawkę leku. Co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem, ale także pozostałymi inhibitorami dopełniacza, konieczne jest szczepienie przeciw meningokokom. Jeśli sytuacja wymaga natychmiastowego rozpoczęcia leczenia inhibitorem dopełniacza, w tym samym czasie wykonuje się szczepienie i profilaktycznie stosuje się antybiotykoterapię.

Rawulizumab (rejestracja FDA w 2018 r., EMA – 2019 r.) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się specyficznie z C5 dopełniacza, co przeciwdziała aktywacji kaskady dopełniacza C5b-C9 i hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową u chorych na nocną napadową hemoglobinurię. Lek ten po przyłączeniu do C5 wnika do komórki (np. erytrocytu), ulega odłączeniu od składowej dopełniacza, która jest niszczona w komórce, a uwolniony rawulizumab przedostaje się do krążenia i ponownie łączy się z C5. Powoduje to wydłużenie czasu działania leku, rawulizumab stosuje się co 8 tygodni we wlewie dożylnym.

Badania 3. fazy udowodniły, że rawulizumab podawany dożylnie co 8 tygodni jest również skuteczny co ekulizumab podawany dożylnie co 2 tygodnie.

Dotyczy to chorych na PNH, u których rawulizumab zastosowano w pierwszej linii leczenia (badanie 301) oraz u chorych skutecznie leczonych dotychczas ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy (badanie 302). Stwierdzono, że rawulizumab powoduje całkowite zablokowanie dopełniacza (stężenie C5<0,5ug/ml), natomiast przy stosowaniu ekulizumabu u części chorych stężenie C5 jest powyżej 0,5ug/ml.

U chorych leczonych rawulizumabem rzadziej dochodzi do nawrotu hemolizy, w tym do przetłomu hemo-

Tabela 1. Definicja odpowiedzi na leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii, według Risitano AM i de Latour RP.

Rodzaj odpowiedzi	Przetoczenie KKCz ¹	Stężenie Hb	Aktywność LDH	BLR ²
Odpowiedź całkowita	Bez przetoczeń (leczeni inhibitorem C5)	=>12g/dl	<=1,5x ULN ³	<=150 000/ul
Odpowiedź większa	Bez przetoczeń (leczeni inhibitorem C5)	=>12,0 g/dl	>1,5xULN	lub >150 000/ul
Odpowiedź dobra	Bez przetoczeń (leczeni inhibitorem C5)	=>10,0<12,0g/dl	A. 1,5x ULN B. >1,5x ULN	Należy wykluczyć niewydolność hematopoety ⁴
Odpowiedź częściowa	Bez przetoczeń lub okazjonalnie (= <2 co 6 miesięcy)	=>8,0<10,0g/dl	A. <1,5 x ULN B. >1,5x ULN	j.w.
Odpowiedź mniejsza	Bez przetoczeń lub okazjonalnie (= <2 co 6 miesięcy); regularnie 3-6 co 6 miesięcy Obniżenie o=>50%	<8,0g/dl <10,0g/dl <10,0g/dl	=<1,5x ULN >1,5x ULN	j.w.
Brak odpowiedzi	Regularnie (3-6 co 6 miesięcy)	<10,0g/dl	A i B j.w.	j.w.

1. KKCz – koncentrat krwinek czerwonych,

2. BLR – bezwzględna liczba retikulocytów,

3. ULN – (ang. upper limit of the normal) – ponad normę

litycznego, zagrażającego życiu i zwiększającego możliwość rozwoju zakrzepicy. Międzynarodowe badanie ankietowe przeprowadzone wśród chorych leczonych inhibitorami C5 wykazało, że 93 proc. osób preferuje leczenie ravulizumabem, 1 proc. – preferuje leczenie ekulizumabem, a 6 proc. osób nie preferowało żadnego z leków.

Chorzy preferujący ravulizumab podkreślali, że na wybór wpłynęła zdecydowanie rzadsza konieczność infuzji leku, możliwość powrotu do aktywnego życia zawodowego i towarzyskiego, mniej nasilone uczucie zmęczenia i innych objawów choroby. Obecnie w wielu krajach ravulizumab stosowany jest w pierwszej linii leczenia.

Pegcetacoplan – pegylogowany pentadekapeptyd jest inhibitorem C3 (część proksymalna kaskady dopełniacza). Zapobiega konwersji konwertazy C3 do C3a (stan zapalny) i C3b (opsonina), przez co hamuje także kaskadę dopełniacza w części dystalnej (C5b-9). Hamuje hemolizę wewnątrz i zewnątrzkrwionośną. Lek został zarejestrowany do leczenia PNH w 2021 roku.

Wieloośrodkowe badanie 3. fazy PEGASUS przeprowadzono u chorych na PNH, leczonych co najmniej przez 3 miesiące ekulizumabem, u których utrzymywała się niedokrwistość. Chorzy z grupy otrzymującej pegcetacoplan mieli wzrost stężenia Hb, w większości byli niezależni od przetoczeń KKCz (85 proc.), niższą liczbę bezwzględną retikulocytów w porównaniu z leczonymi ekulizumabem. Uczucie zmęczenia oceniane punkcją FACIT – Fatigue wykazało poprawę wyników w grupie pegcetacoplanu.

Badanie 3. fazy PRINCE porównujące wyniki leczenia pegcetacoplanem z leczeniem objawowym (przetoczenia KKCz, leczenie przeciwkrzepliwe, uzupełnianie niedoborów żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12) wykazało korzystne działanie pegcetacoplanu w postaci wzrostu stężenia Hb, niezależnienia od przetoczeń. Wskazaniem do stosowania pegcetacoplanu jest utrzymująca się niedokrwistość (Hb<10,5g/dl) w czasie leczenia inhibitorem C5 (ekulizumab, ravulizumab) przez 3 miesiące.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie inhibitorami dopełniacza przedstawiono w tabeli nr 1.

Allotransplantacja komórek krwiotwórczych (allo SCT – allogeneic stem cell transplantation)

Jedyną skuteczną metodą mogącą doprowadzić do wyleczenia PNH jest allotransplantacja macierzystych

Tabela 2. Przebieg ciąży u pacjentek w zależności od formy terapii

	pacjentki leczone ekulizumabem	pacjentki bez leczenia inhibitorami dopełniacza
narodziny żywego dziecka	82%	69%
poronienie (do 24. tyg. ciąży)	9,7%	18,6%
poród przedwczesny (przed 37. tyg. ciąży)	32%	44%
stan przedrzucawkowy	9,1%	15,6%

komórek krwiotwórczych. W dobie leczenia inhibitorami dopełniacza, wskazania do zastosowania tej procedury są bardzo ograniczone. Do wskazań tych należą: współistnienie niewydolności szpiku (anemia aplastyczna/PNH) lub ewolucja klonalna (zespół mielodysplastyczny/PNH) zależnie od przynależności do grupy ryzyka według indeksu prognostycznego dla MDS), polimorfizm genu powodujący brak odpowiedzi na inhibitor dopełniacza.

U 40-50 proc. chorych poddanych alloSCT rozwija się choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (Graft versus Host Disease – GvHD). Z terapią związana jest wysoka śmiertelność na poziomie 26-63 proc. (zależna od zastosowanego kondycjonowania i doboru dawcy). Po 2 latach od przeszczepienia żyje 50 proc. chorych. Wcześniejsze leczenie ekulizumabem zmniejsza częstość GvHD. Chorzy z zakrzepicą przebytą lub rozwiniętą w czasie przeszczepienia rokują gorzej. Najczęstszą przyczyną zgonów jest choroba przeszczep przeciw gospodarzowi i zakażenia. Tak więc alloSCT nie może być leczeniem pierwszej linii u chorych na PNH.

Ciąża u chorych na PNH

Ciąża i połóg należą do stanów nasilających aktywność dopełniacza, co może mieć wpływ na nasilenie hemolizy i zwiększenie wystąpienia zakrzepicy.

Wiadomo, że u chorych na PNH częściej dochodzi do poronień i porodów przedwczesnych. Brak jest badań randomizowanych porównujących przebieg ciąży i porodu u chorych na PNH leczonych inhibitorem C5 (ekulizumab) i bez takiego leczenia.

W opublikowanym w 2022 roku przeglądzie przebiegu ciąży u chorych na nocną napadową hemoglobinurię leczonych ekulizumabem (najczęściej badania retrospektywne) w porównaniu z chorymi bez leczenia inhibitorami dopełniacza, stwierdzono istotne różnice w przebiegu i bezpieczeństwie ciąży (Tabela 2).

U chorych leczonych inhibitorem C5 rzadziej wystąpiły powikłania infekcyjne, u nikogo nie stwierdzono zakażenia *Neisseria meningitidis*. Część kobiet otrzymywała zwiększoną do 1200 mg dawkę ekulizumabu. Nie stwierdzono wad rozwojowych u dzieci – uznano, że ekulizumab nie wywiera działania teratogennego. Zebrane dane o karmieniu piersią w czasie leczenia ekulizumabem (25 chorych) nie wykazały obecności leku w mleku matki. Obserwacje dzieci do pierwszego roku życia wykazały ich prawidłowy rozwój.

Podsumowując, przytoczone obserwacje wskazują na korzystny wpływ ekulizumabu na przebieg ciąży, co dotyczy zarówno matki jak i płodu.

Uwagi końcowe

Inhibitory dopełniacza stosowane w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii powinny zapobiegać hemolizie wewnątrznaczyniowej i nie wywoływać nowych schorzeń. Nawrót hemolizy może się wiązać z następującymi procesami:

1. Stosowanie inhibitorów C5 zwiększa liczbę cząsteczek C3b, które opłaszczają erytrocyty. Powstałe przeciw nim przeciwciała prowadzą do hemolizy zewnątrznaczyniowej (dodatni odczyn Coombsa). W tym przypadku skuteczny jest pegcetacoplan, inhibitor C3, który jest skuteczny również w leczeniu hemolizy wewnątrznaczyniowej.
2. Suboptymalna dawka inhibitora dopełniacza prowadzi do przetomu hemolitycznego farmakodynamicznego.
3. Przetom hemolityczny farmakodynamiczny związany jest z intensyfikacją aktywności dopełniacza, wywołanym przez takie czynniki jak: zakażenie, zapalenie, uraz, operacja, szczepienie.
4. Brak skuteczności leczenia inhibitorami dopełniacza może być spowodowany polimorfizmem genu C5.

Konieczne jest prowadzenie obserwacji chorych leczonych inhibitorami dopełniacza, gdyż może to nasilać nawracające zakażenia *Neisseria meningitidis* (100-1000 razy). Konieczne jest szczepienie przeciw tej bakterii co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. W nagłych przypadkach konieczności natychmiastowego podania inhibitora dopełniacza (np. zakrzepica) należy podać szczepionkę i inhibitor oraz antybiotyk. U chorych leczonych inhibitorem C3 istnieje ryzyko zakażeń bakteriami otoczkowymi, konieczne jest zastosowanie dodatkowych szczepionek. U chorych z wrodzonym niedoborem dopełniacza, oprócz nawracających infekcji, częściej stwierdza się choroby z autoimmunizacji. Konieczna jest obserwacja pod tym kątem przy stosowaniu blokady dopełniacza.

Z punktu widzenia chorego bardzo ważna jest droga podawania leku i czas między kolejnymi dawkami, a także możliwość podawania leku przez samego chorego. Prowadzone są badania nad inhibitorami podawanymi podskórnie w małej infuzji oraz podawanymi doustnie. Stosowane są biosymilary inhibitorów. Prowadzone są badania nad leczeniem skojarzonym. Do leków tych należą: inhibitory C5: crovalimab, ravulizumab do podawania podskórnego, nomacopan, tesidolumab, pozelimab. Cemdisiran hamujący wytwarzanie dopełniacza. Danicopan-inhibitor czynnika D, Iptacopan – inhibitor czynnika B.

Stosowane obecnie inhibitory dopełniacza pozwalają na prowadzenie w miarę normalnego życia, tym samym poprawiają jego jakość.

Rozdział 3.

Codzienne życie pacjentów z chorobą: wyniki badania jakościowego

Katarzyna Deleżuh

Menedżer Projektów Badawczych, Experience Institute w Warszawie

W celu głębszego zrozumienia sytuacji pacjentów leczących się na PNH, w kwietniu 2023 roku Experience Institute przeprowadził badanie ankietowe z udziałem 13 chorych. Było ono poświęcone temu, jaki wpływ choroba wywiera na życie pacjentów, jak wyglądała ich ścieżka diagnostyczna, jakie wsparcie otrzymali, z czym sobie nie radzą, czego potrzebują na różnych etapach diagnozy i leczenia.

3.1. Kluczowe wnioski

Wpływ choroby na sferę emocjonalną pacjentów może być równie niszczycielski, jak jej skutki fizyczne:

- Tylko nieliczni otrzymali informacje, porady i wsparcie w momencie diagnozy. Większość pacjentów pierwsze informacje o chorobie czerpała z internetu. Informacje te były przeważnie nieaktualne, nierzetelne, miały negatywny wydźwięk, wyzwały stres, niepokój, przerażenie.
- Niemal żaden pacjent nie otrzymał wsparcia w radzeniu sobie z emocjonalnymi aspektami choroby. Potrzeby emocjonalne nie były zaspokajane na równi z potrzebami fizycznymi.
- Większość pacjentów doświadczyła niepokoju, a niektórzy odczuwali depresję lub stany lękowe. Jednocześnie nie otrzymali informacji, porady ani wsparcia w walce z lękiem lub depresją. Pojedyncze osoby otrzymały wsparcie emocjonalne i psychologiczne w szpitalu.
- Największym wsparciem dla pacjentów są członkowie rodzin oraz inni pacjenci z PNH, których poznali w szpitalu lub dzięki stowarzyszeniu „Jedni na milion – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH”. Większość osób stwierdziła, że ich relacje lub kontakty z przyjaciółmi i rodziną były nadwyżężone, wystawione na próbę zarówno na etapie diagnozowania, jak też leczenia.
- Pacjenci czują się nierozumiani przez otoczenie. Choroba wiąże się z pewną stygmatyzacją – są postrzegani jako osoby leniwe, mało ambitne, egoistyczne. Jest to szczególnie odczuwane w miejscu pracy, co ma związek z objawami towarzyszącymi chorobie oraz licznymi nieobecnościami.
- Pacjenci mają poczucie winy i wyrzuty sumienia z powodu przedkładania swoich potrzeb ponad potrzeby innych członków rodziny, w szczególności dzieci. Leczenie, które obecnie wymaga niemal całodziennych wizyt w szpitalu raz na dwa tygodnie, zgodnie z narzuconym harmonogramem, często odbywane w towarzystwie partnera, jeszcze bardziej intensyfikuje poczucie winy.
- Pacjenci mają poczucie, że stanowią duże obciążenie dla otoczenia (rodziny, przyjaciół, kolegów w pracy, pracodawców), ponieważ inne osoby muszą dostosować się do ich ograniczeń fizycznych i czasowych. To prowadzi do obniżonej samooceny, a w konsekwencji potrzeby rekompensowania regularnej – co dwa tygodnie – niedyspozycyjności, związanej z chorobą i leczeniem. Finalnie pracują ponad swoje siły, często biorą na siebie tyle samo lub więcej obowiązków niż osoby z ich otoczenia, starając się je wypełnić w mniejszym przedziale czasowym, z racji na wizyty

w szpitalu oraz mniejszy wymiar pracy, związany z posiadaniem stopnia niepełnosprawności. Większe zaangażowanie w pracę z kolei skutkuje zaburzeniem równowagi między życiem zawodowym i prywatnym.

- Choroba, a niekiedy również leczenie wpływa na odkładanie w czasie lub nawet rezygnację z planów założenia lub powiększenia rodziny.
- Koszty finansowe związane z leczeniem są szczególnie dotkliwe dla pacjentów mieszkających w mniejszych miejscowościach. Muszą bowiem dojeżdżać na wizyty do szpitala dwa razy w miesiącu.
- Leczenie ogranicza perspektywę rozwoju zawodowego i sprawia, że chorzy z PNH nie są atrakcyjni na rynku pracy. Mierzą się z problemem zmiany miejsca zatrudnienia w związku z brakiem akceptacji dla regularnej nieobecności co 2 tygodnie.
- Podawanie leku przez kroplówkę dwa razy w miesiącu wywołuje bolesne zrosty na żyłach. Jest to szczególnie przytłaczające z powodu świadomości, że ich choroba jest nieuleczalna i wymaga przyjmowania leku do końca życia.

3.2. Zrozumienie choroby przez pacjentów

PNH sprawia, że pacjenci nie mają energii, są bezsilni, a wykonanie zwykłych codziennych czynności jest dla nich fizycznie niemożliwe. Ponieważ choroba jest często niezauważalna dla otoczenia, pacjenci są niesprawiedliwie oceniani jako osoby zdrowe, ale leniwe, mało ambitne, apatyczne.

Spośród negatywnych konotacji swojej choroby, pacjenci wymieniają przede wszystkim:

- **brak samodzielności** – utrata sprawności, konieczność polegania na innych, potrzeba pomocy; ograniczenia fizyczne tj. senność, brak energii, niemożliwość wykonywania codziennych czynności błahych dla osoby zdrowej
- **pesymizm** – życie z poczuciem problemu nie do rozwiązania, który będzie im towarzyszył do końca życia, smutek, poczucie utraty szans i możliwości, poczucie poniesienia porażki, przegranej; niemoc, bezsilność; depresja
- **poczucie winy w stosunku do bliskich**, którzy są obciążeni dodatkowymi obowiązkami związanymi z chorem; martwienie się o siebie i o bliskich,
- **samotność** – poczucie braku zrozumienia ze strony społeczeństwa i bliskich, z wyjątkiem innych chorych; zamknięcie się w sobie; izolacja społeczna – unikanie

spotkań ze znajomymi i dużych skupisk ludzi w obawie przed infekcją blokującą podanie leku

- **poczucie znalezienia się w nieswoim ciele** – utrata harmonii pomiędzy ciałem a umysłem; pojawianie się ograniczeń, konieczność rezygnacji ze sportu, przyrost wagi związany z mniejszą ilością ruchu oraz skutkami ubocznymi leków, cierpienie fizyczne i psychiczne
- **brak poczucia kontroli nad życiem** – mimo pozornej organizacji życia wyznaczanego przez rytm wizyt w szpitalu co dwa tygodnie na przyjęcie leku, pacjenci nie mogą robić planów, żyją z dnia na dzień, co destabilizuje ich poczucie bezpieczeństwa i prowadzi do życia w ciągłym poczuciu niepokoju.

Fizyczne ograniczenia pacjentów z PNH, które wymieniały osoby biorące udział w badaniu obejmowały:

- **Nagłe spadki poziomu energii** – w szczególności po przyjęciu leku pacjenci odczuwają gwałtowny spadek energii trwający do trzech dni, wysoka męczliwość, zadyszka, niemoc, potrzeba organizowania częstych przerw dla odpoczynku
- **Brak siły** do wykonania zwykłych, codziennych czynności domowych, takich jak sprzątanie czy gotowanie, dźwiganie mniejszych i większych ciężarów, wniesienie zakupów
- **Niekontrolowany sen** – zwłaszcza potrzeba snu i regeneracji organizmu w dniu podania leku
- **Ograniczenie aktywności fizycznej**, co nie pozwala na aktywne spędzanie czasu z dziećmi, wymusza dopasowywanie aktywności rodzinnych do możliwości osoby chorej
- **Nawracające silne bóle** – głowy, brzucha
- **Zrosty i zgrubienia na żyłach** jako wynik częstych wkłuć (transfuzje, pobrania krwi, dożylnie podawanie leku), bolesne problemy z ponownym wkłuciem, szpecące rany
- **Problemy z koncentracją**, rozkojarzenie, obniżona świadomość – objaw choroby, ale w szczególności odczuwany po przyjęciu leku, nawet przez trzy dni
- **Stan permanentnego zmęczenia**, związany z brakiem możliwości dłuższego odpoczynku czy wakacji, z koniecznością częstych wizyt w szpitalu.

Problemy psychiczne, zidentyfikowane w trakcie badania:

- **Obniżony poziom motywacji** związany z brakiem energii

- **Walka ze stereotypami** i stygmatyzacją, ponieważ osoby z PNH są często postrzegane jako leniwe
- **Obciążenie związane ze świadomością nieuleczalnej choroby, wymagającej leczenia** do końca życia, dotkliwie wpływającą na funkcjonowanie całej rodziny i najbliższego otoczenia
- **Pesymizm** wynikający m.in. z braku rzetelnych informacji podczas diagnozy, nieuleczalności choroby, informacji (nieprawdziwych) o oczekiwanej długości życia
- **Konieczność rezygnacji z planów** i marzeń życiowych, do czego są zmuszeni w momencie diagnozy lub rozpoczęcia leczenia, w tym np. odłożenie w czasie lub całkowita rezygnacja z posiadania dzieci, rezygnacja ze studiów, z pracy, z planowanej ścieżki kariery zawodowej, zainteresowań i pasji życiowych
- **Obawa przed infekcją** granicząca z fobią, związana z tym, że infekcja uniemożliwia podanie leku; w konsekwencji – unikanie dużych skupisk ludzi, transportu publicznego, spotkań towarzyskich, imprez kulturalnych czy sportowych
- **Niska samoocena** w kwestiach zawodowych, wynikająca z częstych nieobecności w związku z wizytami u lekarzy oraz w szpitalu na podanie leku, często wywołująca potrzebę rekompensacji, a w efekcie nadmierne obciążanie się obowiązkami, przepracowanie, i poczucie nieustannych zaległości
- **Poczucie uzależnienia** od innych osób, poczucie winy, że życie całej rodziny kręci się wokół pacjenta, wyrzuty sumienia w związku z koniecznością angażowania innych do pomocy, np. przy transporcie do szpitala
- **Poczucie beznadziei** i sytuacji bez wyjścia w pracy zawodowej; brak możliwości zmiany pracy, negatywne doświadczenia z poszukiwaniem nowego miejsca zatrudnienia, a jednocześnie problem z akceptacją nieobecności co 2 tygodnie.

3.3. Ścieżka diagnostyki i leczenia oczami pacjentów

Proces rozpoznania choroby i trafnego zdiagnozowania pacjentów z PNH jest bardzo zróżnicowany. Praktycznie każdy pacjent ma inną historię dochodzenia do właściwej diagnozy. Niektóre osoby deklarują, że trwało to stosunkowo krótko, czyli kilka miesięcy. W wielu przypadkach proces ten trwał kilka lat, w czasie których pacjenci słyszeli wiele różnych diagnoz, a co gorsze, w ich wyniku byli poddawani nieodpowiedniemu leczeniu.

W wielu przypadkach długa ścieżka diagnostyczna wiązała się z traumatycznymi przeżyciami i pozostawiła po sobie

negatywne emocje. Jednocześnie, po otrzymaniu trafnej diagnozy pacjenci mają świadomość, że ich choroba jest nieuleczalna. Perspektywa leczenia do końca życia tym bardziej wpływa negatywnie na ich samopoczucie.

Negatywne emocje związane ze długim procesem rozpoznawania choroby można było zaobserwować w czasie wywiadów, przeprowadzanych na potrzeby badania. Dla niektórych osób rozmowa z badaczem miała formę terapii i była pierwszą okazją do opowiedzenia swojej historii w poczuciu bycia wysłuchanym. Poniżej przywołujemy wybrane wypowiedzi badanych.

„*Moja odyseja diagnostyczna trwała 2 lata. W tym czasie usłyszałam kilka różnych diagnoz: choroba immunologiczna związana ze stresem, śledziona, zespół immunoblastyczny itd. Bardzo pragnęłam usłyszeć diagnozę. Te, które słyszałam, to intuicja mi podpowiadała, że to nie to... miałam już załamania. Kilka razy pociekły mi łzy. Teraz jak to opowiadam, to jestem w szoku, ile tego było... To czekanie na diagnozę było tak traumatycznym doświadczeniem, że mój mózg chyba zaczął wypierać te wspomnienia.*”

„*Pełna diagnoza po skierowaniu do hematologa trwała 4 miesiące. Jednak pierwsze objawy miałam w 2014 roku, tyle lat szukano problemu w jelitach.*”

3.3.1. Pierwsze objawy choroby

Z perspektywy czasu większość pacjentów zdaje sobie sprawę, że odczuwali chorobę znacznie wcześniej. Jednak jej objawy, takie jak brak energii, szybka męczliwość, wzmożona senność, bóle brzucha były na tyle zwyczajne, że często uznawali je za swoje cechy wrodzone lub wynik przepracowania, stylu życia, stresu itd. Ponieważ pierwsze objawy raczej nie były kojarzone z chorobą, bagatelizowali je zarówno chorzy, jak i lekarze, nie motywując do wykonania specjalistycznych badań medycznych – a tylko takie są w stanie zidentyfikować PNH.

Reagując na sygnały wysyłane przez organizm, pacjenci początkowo podejmowali bezskuteczne próby regeneracji organizmu, takie jak wyjazd na urlop, odpoczynek, czy po prostu mniej pracowali.

W pojedynczych przypadkach zdarzyło się, że lekarze zbagatelizowali objawy choroby, zgłoszone przez

pacjentów (tj. zażółcenie skóry, ból brzucha, ogólny brak energii, senność), co wydłużyło ścieżkę diagnozy.

Pierwsza interwencja często była skutkiem przypadku i wynikała ze złych wyników krwi, które zaniepokoiły pacjenta czy lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Interniści kierowali pacjentów do lekarzy o różnych specjalizacjach – pacjenci w kolejnym kroku mieli kontakt z reumatologami, hematologami, hepatologami, angiologami, ginekologami, endokrynologami itd.

”*Wszystkie objawy były spychane na to, że jestem młoda i chuda. Słyszałam od lekarzy „taka pani uroda”.*”

”*Ciężko powiedzieć, kiedy choroba się zaczęła, bo ona ma na początku objawy, które się lekceważy, tłumaczy się zmęczenie i senność pracą, obowiązkami. To nie było tak, że się z dnia na dzień choruje, tak jak złamanie nogi. Tej choroby aż tak nie widać.*”

3.3.2. Nieprawidłowe diagnozy i źle dobrane leczenie

W czasie procesu diagnozowania, trwającego w niektórych przypadkach nawet kilka lat, pacjenci otrzymywali różne diagnozy – dotyczyły one takich chorób jak np. białaczka, choroby autoimmunologiczne, choroby narządów wewnętrznych, toczeń, żółtaczka itd. Za nieprawidłowymi diagnozami szło wdrażanie niepotrzebnego leczenia – nieprawidłowego, a nawet niekorzystnie wpływającego na organizm. Chorzy przyjmowali źle dobrane, często silnie działające leki, które nie były im potrzebne.

Nietrafne diagnozowanie różnych chorób i nieodpowiednie metody leczenia pogarszały stan psychiczny pacjentów, którzy wspominając ten okres mówią o bezsilności, desperacji, pesymizmie i gasnącej nadziei. **Na podstawie relacji pacjentów można stwierdzić, że najistotniejsze jest dla nich empatyczne i indywidualne podejście lekarzy, ale także to, aby otrzymać sprawdzoną, trafną diagnozę a nie przypuszczenia czy hipotezy.**

Niektórzy pacjenci byli poddawani hospitalizacji, w czasie których wykonywano im kolejne badania. Wiele osób mówi o odwiedzaniu wielu różnych specjalistów, kierujących do kolejnych lekarzy i zlecających kolejne badania. Z tego powodu część z nich czekała kilka lat, zanim otrzymali skierowanie na specjalistyczne badanie w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii.

Historie pacjentów wskazują, że poziom opieki jest różnicowany i przypadkowy. W dużej mierze zależy także od wiedzy lekarzy na temat tej rzadkiej choroby. Co ciekawe, częstokroć im mniejsza była wiedza lekarza, tym większa chęć poznania choroby, pogłębienia swojej wiedzy i podzielenia się z pacjentem nowymi odkryciami. Pacjenci wskazywali również, że młodzi lekarze częściej poświęcali im więcej uwagi niż ich starsi koledzy.

”*Wybrałam się do hematologa. On przepisał mi sterydy. Jednak nie było żadnych pozytywnych efektów ich brania, a moje wyniki były coraz gorsze. Później poszłam do kolejnego hematologa, w szpitalu uniwersyteckim. Tam usłyszałam, że mam nadreaktywną śledzionę. Ja byłam coraz słabsza. Lekarze zauważyli powiększony węzeł chłonny. Tak to przynajmniej wtedy nazywali. Po czym to urosło mi na pół szyi, każdy się dziwił, co to jest. Okazało się, że to torbiel. Następane kilka tygodni spędziłam w szpitalu. A mój lekarz nadal się upierał, że to śledziona, którą należy usunąć. Jeszcze inny hematolog powiedział, że ma za mało badań do diagnozowania. Postanowiłam pojechać do hematologa do Warszawy. Tam usłyszałam diagnozę, że mam stan przedbiałaczkowy, zespół immunoblastyczny i nadają się na przeszczep szpiku.*”

”*Co mnie wkurza... okres diagnostyczny. Trwa zdecydowanie za długo, ale najgorsze jest to, że jest niebezpieczny. Bo lekarze stawiają złe diagnozy, podają nam złe leki, ja brałam przez 2 lata złe leki, które wyniszczyły mój organizm!*”

”*W 2022 roku wykryto u mnie PNH. Wcześniej przez rok szukałam przyczyn niższej hemoglobiny. Miałam podejrzenie toczenia, brałam bardzo silne leki. Jak się okazuje – niepotrzebnie, bo to była zła diagnoza. Pani doktor stwierdziła, że nie ma jednoznacznych objawów i pewności, że to toczeń, ale tak jej się wydaje. I przypisała mi na to leki... mimo że nie była przekonana.*”

”*Diagnoza przyszła szybko, jednak choroba trwała kilka lat. Kiedy po raz pierwszy zrobiłam wyniki, lekarz powiedział mi, że to pewnie przez przepracowanie. Kazał odpocząć, lepiej się odżywiać. To nie pomagało. (...) kolejnym pomysłem był rak płuc, bo przecież logiczne, że skoro się pali papierosy i ma kiepskie wyniki, to*

jest się chorym na taki nowotwór. Gdy to zostało wykluczone, zaniechałam poszukiwań na kilka najbliższych lat, ze strachu. To było traumatyczne przeżycie.”

- ”Zawiodłam się na lekarzach w czasie diagnozy, bo nie potrafiono znaleźć realnej choroby. A wszystko bazowało na metodzie prób i błędów, podawano mi niepotrzebnie silne leki na domniemane choroby...”
- ”W czasie diagnozowania słyszałam wiele diagnoz: szpik itd. Człowiek czuje się wtedy rzucany tak od drzwi do drzwi, denerwowała mnie taka obojętność, że nikt się tym nie przejmuje.”
- ”Jak poszłam na hematologię, to wtedy wszystko badali. Też leżałam tam dwa tygodnie, badano szpik, robiono jeszcze jedno badanie z Warszawy i ono potwierdziło na 100 proc. PNH. Lekarze na hematologii mieli w międzyczasie też inne teorie, podejrzewali raka. Lekarze byli obojętni, jak ja reaguję na te pseudo-diagnozy. Był tydzień, że ryczałam, żegnałam się z rodziną. A mogli powiedzieć, że powiedzą, jak będą wiedzieli na pewno. W pewnym momencie miałam wrażenie, że choruję na 100 różnych chorób jednocześnie.”
- ”11 lat od diagnozy dostałam lek. Przedtem wyniszczyli mi szpik chemią, potem podali mi immunoglobuliny i sterydy, żeby ten szpik się odnowił. A potem jeszcze dostawałam leki immunosupresyjne, jakieś biseptole, witaminy. Ja byłam wtedy nastolatką i to było bardzo trudne dla mnie, ponieważ pojawiło mi się po tych lekach dodatkowe owłosienie, moje ciało było spuchnięte, przytyłam. Kiedy byłam na oddziale przeszczepowym moja noga lewa w udzie spuchła bardzo, była wielka, dwukrotnie większa od drugiej nogi. Nie mogłam jej podnieść ani zgiąć, bardzo bolała, miała bordowy kolor. Podejrzewano nowotwór kości. Zrobiono mi wszystkie możliwe badania, rezonans itd., ale nic w tych badaniach nie wyszło. Okazało się, że miałam martwicę mięśnia czworogłowego w reakcji na to leczenie silnymi lekami. Noga musiała być operowana. Także przy tym wszystkim miałam dodatkowe unieruchomienie. Potem musiałam brać leki przeciwzakrzepowe. Byłam wtedy bardzo szczer-

plutka, to bardzo się odbiło na całym ciele. Jako skutek tamtego leczenia mam niedoczynność tarczycy.”

3.3.3. Reakcja na zdiagnozowanie PNH

Reakcja na zdiagnozowanie PNH była mocno zróżnicowana, w dużej mierze zależała od długości procesu diagnostycznego oraz informacji o chorobie, które pacjent usłyszał w tym momencie od lekarza. Jeśli do diagnozy lekarze dochodzili przez długi czas, typując i eliminując po drodze inne choroby, postawienie trafnej diagnozy w pierwszej chwili paradoksalnie wywoływało u pacjentów poczucie ulgi – ponieważ w końcu wiedzieli, co im dolega. Zwłaszcza że tym samym rozwiewane są podejrzania, że pacjent ma chorobę nowotworową. Natomiast w przypadku pacjentów, którzy na diagnozę czekali krócej, wiadomość, że chorują na PNH była szokująca i przerażająca. Stres i negatywne uczucia były spotęgowane nieprawdziwymi informacjami dostępnymi w internecie, do których wkrótce docierali.

Przerażenie i obawy pacjentów wynikały także z niewielkiej wiedzy lekarzy na temat choroby. Reakcje pacjentów w dużym stopniu zależały od sposobu przekazania im informacji. Niektórzy w czasie pobytu w szpitalu czuli, że są pod dobrą opieką, ponieważ lekarze wyjaśniali im, na czym polega choroba, jakie są perspektywy leczenia i powrotu do względnej normalności. Inni natomiast czuli się pozostawieni samym sobie po usłyszeniu diagnozy bez wystarczającego wyjaśnienia, czym jest PNH. Odczuwali bezradność, niepokój, a w najgorszym przypadku – załamanie psychiczne. Usłyszeli jedynie nazwę choroby i łaknąc wiedzy, zaczęli szukać informacji samodzielnie, przede wszystkim w internecie, co wywoływało chaos informacyjny i frustrację.

Badani wskazywali także na istotność dobrej komunikacji na linii lekarz-pacjent w momencie otrzymania diagnozy, obejmującej informacje na temat objawów choroby i jej następstw, zasady postępowania z chorobą oraz możliwości leczenia. Jak podkreślają pacjenci ważne jest, aby już na wstępie lekarze obalali mity krążące w internecie na temat PNH.

- ”Absurdem było to, że finalnie po 2 latach odbijania się od gabinetu do gabinetu, gdy usłyszałam w końcu diagnozę, to... ucieszyłam się. A to przecież nie są dobre wieści.

Ale poczułam taką ulgę, po tym długim okresie wątpliwości, co mi jest.”

”Proces diagnostyczny jest wyczerpujący emocjonalnie. Tam się pojawiają różne emocje: niemoc, beznadzieja, smutek, strach, przerażenie. A finalnie absurd: cieszę się, gdy w końcu tę właściwą diagnozę usłyszę...”

”Na wizycie lekarz wypisał mi skierowanie do chirurga. Jak już wychodziłam z gabinetu, to nagle go olśniło, coś sobie przypomniał i mnie zatrzymał. Powiedział, żebym jeszcze sobie dodatkowo zrobiła badanie na PNH. I właśnie to badanie finalnie wszystko wyjaśniło. To pokazuje, że ten proces diagnozy składa się z przypadków.”

”Miałam sprawdzone wszystko, profesor sprawdził mnie z każdej strony: hormony, tarczycę, zioła (kazał mi odstawić), biopsja, sprawdzał wszystko metodą prób i błędów. Powiedział, że zrobi jeszcze jedno badanie, taka ostatnia opcja, ale że nie chce mi nic mówić dopóki nie będzie pewny... Wtedy po 3 miesiącach oczekiwania przyszło oficjalne potwierdzenie: mam PNH. Łącznie pół roku byłam diagnozowana.”

W większości przypadków pacjenci po diagnozie musieli samodzielnie poszukiwać informacji, w jaki sposób postępować. Głównym źródłem, często nieprawdziwych informacji, był internet. W dalszym etapie leczenia pacjenci zaczęli sięgać po rzetelne, sprawdzone źródła naukowe. Jednak pierwsze wrażenie jest bardzo ważne, ponieważ może stać się przyczyną załamania nerwowego, stresu, a nawet depresji.

Od niedawna cennym źródłem wiedzy stało się stowarzyszenie „Jedni na milion – Stowarzyszenie Pacjentów z PNH”. Wielu ankietowanych odczuło ulgę kiedy dowiedziało się, że istnieje grupa wsparcia, złożona z osób doświadczających podobnych problemów jak oni. Możliwość dzielenia odczuć z innymi pomaga w radzeniu sobie z nimi, pozwala na ich uporządkowanie i ujście w odpowiednich proporcjach, dodaje otuchy.

Ponieważ PNH należy do chorób rzadkich, nadal nie do końca zbadanych, na jej temat krąży wiele mitów. Ich obalenie – przez świadectwa innych chorych, również z innych krajów, nie tylko z Polski – przynosi pacjentom

ulgę. Jak podawali pacjenci, do zasłyszanych lub przeczytanych w internecie mitów należą m.in.:

- Krótka oczekiwana długość życia z chorobą (5-10 lat)
- Zalecana zupełna rezygnacja z aktywności fizycznej
- Konieczność przestrzegania restrykcyjnej diety
- Brak możliwości zajścia w ciążę i urodzenia dzieci
- Brak metod leczenia lub brak refundacji leczenia
- Konieczność regularnego przetaczania krwi do końca życia.

Aby zapobiegać destrukcyjnemu wpływowi tych niesprawdzonych, pesymistycznych twierdzeń, bardzo ważne jest zapewnienie wszystkim chorym na PNH i ich bliskim dostępu do rzetelnych i aktualnych informacji, a także do porad w zrozumiałej dla nich formie.

”Po usłyszeniu diagnozy popełniłam błąd. Zaczęłam czytać fora. Teraz mówię wszystkim pacjentom, żeby nie wchodzili na fora. Miałam 23 lata i dowiedziałam się, że nie dożyję trzydziestki, że z PNH żyje się 7-10 lat, to choroba nieuleczalna. Takie bzdury są na portalach. Później dopiero przeczuciłam się na artykuły naukowe po angielsku. Tam była mowa o tym, że od momentu zachorowania jest szansa na reemisję przez 2-3 lata, czyli uzdrowienie, jest możliwy przeszczep szpiku. Że są w ogóle jakieś rozwiązania! Na forach o tym nie mówili. Przeżyłam załamanie nerwowe. Do tego lekarze i ich suche podejście.”

”Pani doktor potwierdziła, że to PNH. Z jednej strony poczułam ulgę, bo w końcu było wiadomo, co mi jest, nazwano to. Błędem jednak było to, że informację tę otrzymałam telefonicznie i zwięźle. Co prawda, za kilka dni miałam wizytę u lekarza, jednak do tego czasu zdążyłam sama wygooglać, co to jest PNH. W internecie przeczytałam o kiepskich rokowaniach dla chorych, długości życia do 10 lat (a przecież ja mam dzieci!), że nie ma leczenia na tę chorobę, że refundacja została zdjęta (bo to był ten okres)... załamałam się...”

”Moja pani doktor o niczym mi nie mówi. Jak o coś pytam, np. żeby mi wyjaśniła, o co chodzi z tym klonem, to mówi, że mam się nie interesować, że to dla lekarzy jakieś wyniki badań itd. Dzięki grupie wsparcia zrzeszającej pacjentów z PNH wiem, co można, człowiek do tej pory czuł się taki bezradny i samotny.”

„Nic mi nie powiedziano o chorobie. Sprawdzałam sama w internecie. Doktor, który mi o niej powiedział, stwierdził, że jest od innych chorób. Gdy zaczęłam czytać w internecie, to nie spodziewałam się, że to tak groźna choroba. Byłam przerażona. Pisali, że jest limit życia. Nie doczytałam, że jest lek, a możliwe, że artykuł nie był aktualny. Zabrakło chociaż 15 minut dla mnie jako dla pacjenta, żeby mi cokolwiek opowiedzieć o PNH.”

„Bardzo źle potraktowano mnie w szpitalu. Z góry mówiono, że nie mogę mieć dzieci, że nie powinnam mieć dzieci, bo umrę. Mnie bardzo na tym zależało, więc sama szukałam informacji o tej chorobie, czytałam o Japonkach z PNH, że zachodzą w ciążę. Jedna na cztery tam umierały. Mój doktor mnie zbywał z tym leczeniem. Powiedział, że nie przyjęto mojego zgłoszenia w programie. Mocno podupałam psychicznie, potrafiłam zastabnąć na zajęciach, a lekarz twierdził, że nie mam aż tak złych wyników, żeby zatapać się na program.”

„Kiedyś nie było informacji. Wszystko, co znajdowałam, było pesymistyczne. A teraz jest stowarzyszenie, większa świadomość tej choroby. Wcześniej zaczęłam te dane statystyczne przekładać na siebie. Policzyłam, że mogę nie doczekać momentu, kiedy moje dzieci 18 lat pokończą... To mną targano strasznie. Byłam niepewna.”

3.4. Podejmowanie leczenia w ramach programu lekowego

Pacjenci, którzy byli zdiagnozowani przed utworzeniem programu lekowego B.96, doświadczyli braku jakiegokolwiek leczenia. Niektórzy otrzymywali jedynie zalecenie zdrowego i nieobciążającego organizm trybu życia oraz regularne poddawanie się badaniom kontrolnym. Inni byli poddawani licznym transfuzjom krwi, jeszcze inni otrzymywali leczenie farmakologiczne (sterydy, leki przeciwzakrzepowe, witaminy).

Program lekowy B.96 stanowi obecnie jedyny schemat leczenia PNH, a w zasadzie łągodzenia skutków choroby. Dostęp do programu lekowego nie przysługuje wszystkim pacjentom ze zdiagnozowanym PNH – chory musi spełniać ustalone kryteria. Lekarz prowadzący składa wnioski o przyjęcie nowego cho-

rego do programu lekowego. Większość pacjentów oczekiwała około miesiąca na rozpatrzenie wniosku. Procedura przeciąga się, jeżeli parametry choroby (wyniki badań pacjenta) nie są wystarczająco niskie. Jedyną alternatywą jest możliwość zakwalifikowania się do badań klinicznych, co jednak jest trudne, uzależnione od spełnienia restrykcyjnych warunków.

Proces kwalifikacji chorych do programu lekowego, zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 3 lat, wg ankietowanych przebiegał szybko i sprawnie. Wiadomość o możliwości rozpoczęcia leczenia w programie lekowym była przez pacjentów odbierana entuzjastycznie, z radością. Pacjenci pokładali w zakwalifikowaniu się do programu wiele nadziei i oczekiwań. Wejście na ścieżkę leczenia oznaczało bowiem dla nich szansę na powrót do normalności (porównania „budzenia się do życia”).

Pacjenci przyznają, że leczenie w dużym stopniu pomaga przywrócić sprawność fizyczną, lecz nie udaje się wrócić do pełni zdrowia. O leku ekulizumab, który jest stosowany w programie, pacjenci mówią, że „nataadowuje” ich energią na dwa tygodnie, w czasie których ta energia się stopniowo wyczerpuje.

Zgodnie z deklaracjami pacjentów, rozpoczęcie leczenia wiąże się z mobilizacją, wolą walki o zdrowie. Pacjenci powoli oswajają się z nową rzeczywistością, na którą składa się zaplanowany odgórnie harmonogram. Ich życie zaczyna być odmierzone dwutygodniowymi okresami. Oswajają się także z efektami ubocznymi leku, takimi jak senność czy rozkojarzenie, które sprawiają, że dzień przyjmowania leku jest dniem „wyjętym z życia”.

Muszą także zmienić swoje nawyki, czyli ograniczać kontakty towarzyskie i duże skupiska ludzi, unikać wysiłku fizycznego, stosować dietę wspomagającą leczenie. Rozpoczęcie leczenia pozwala w pewien sposób zaakceptować chorobę, uporządkować sytuację i okiełznać emocje.

„Przed otrzymaniem pierwszej dawki wydawało mi się, że czułam się dobrze. Ale tak naprawdę ja do tej pory nie wiedziałam, co to znaczy czuć się dobrze. Wracałam do domu i kładłam się do łóżka. Ale myślałam, że wszyscy tak mają!”

„Lek dał mi nowe życie! Cieszyliśmy się przeogromnie, bo do tej pory byłam przekonana, że ja za chwilę umrę, a tu pojawiła się szansa, nadzieja na normalne życie. Byłam przeogromnie

szczęśliwa i wdzięczna. Psychicznie bardzo odetchnęłam. Myślę, że miałam zaczątki depresji. A wszelkie bóle, jakie mi towarzyszyły permanentnie, to mogły być bóle o podłożu psychicznym; ten ból brzucha zniknął następnego dnia. Teraz jest inaczej, mam zdecydowanie więcej siły.”

”*Lek dał mi namiastkę normalności. Miałam siły, mogłam proste rzeczy wykonywać, nie męczyłam się tak szybko. Co prawda trzeba było życie ułożyć co 2 tygodnie, ale przynajmniej nie miałam problemu wstać z łóżka.”*

”*Mam więcej siły, nie odczuwam już tych momentów wypompowania.”*

”*W 2018 roku dostałam się do programu. Ekulizumab ustabilizował mój poziom energii. Teraz już nie mam takiego powera jak po transfuzji, nie ma tych stanów euforii, ale też nie ma takich spadków. Te wahania energii są mniejsze. Jednak nadal jestem zmęczona...”*

”*Ludzie z diagnozą PNH nie mają wyboru. Można nie przyjąć propozycji leczenia, nie uczestniczyć w tym. Ale ja traktowałam to jako business as usual – biorę, wychodzę. Skoro chcę żyć.”*

3.5. Kontynuowanie leczenia w programie lekowym B.96

Ekulizumab wymaga od każdego pacjenta przyjmowania leku dożylnie co dwa tygodnie, z możliwością przesunięcia kolejnej dawki o 1-2 dni, w wyjątkowych sytuacjach. Lek jest podawany przez kroplówkę w wyznaczonych punktach szpitalnych, zazwyczaj są to oddziały dzienne. Nie każda placówka medyczna ma możliwość podawania leku – w całej Polsce jest ich kilkanaście. Niektórzy pacjenci są zatem zmuszeni dojeżdżać do wyznaczonego szpitala nawet kilkaset kilometrów. Pacjent musi pojawić się w szpitalu wcześniej rano (godz. 7:00-8:00), aby w pierwszej kolejności wykonać badania, następnie czeka kilka godzin na wyniki i podanie kroplówki z lekiem. Samo podawanie leku trwa około godziny. Biorąc pod uwagę całość procedury, pacjent spędza w szpitalu niemal cały dzień, wychodząc około godz. 14:00-16:00. Dla pacjentów, którzy mieszkają w dużej odległości od szpitala, dzień podania leku zaczyna się nawet o 4:00 rano a kończy wieczorem.

Najtrudniejsze są 1-3 dni po przyjęciu leku. Niektórzy pacjenci odczuwają w tym czasie osłabienie, z tego względu wymagają opieki ze strony rodziny, najczęściej partnera. Dużą trudnością jest transport chorego do placówki medycznej. Jednym z zaleceń jest unikanie dużych skupisk ludzi, zatem pacjenci z ostrożności rezygnują z podróży transportem publicznym. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę efekty uboczne, pacjenci boją się samotnej podróży lub nie są w stanie samemu podróżować. Prowadzenie samochodu po przyjęciu leku może być niebezpieczne dla ruchu drogowego, ponieważ niektórzy nie mogą zapanować nad sennością.

Początkowy entuzjazm pacjentów po informacji o zakwalifikowaniu się do programu lekowego z czasem ewoluuje, ustępując miejsca także innym emocjom, związanym z ograniczeniami i obciążeniami. Wielu pacjentów po dłuższym okresie przyjmowania leku (rok – półtora roku) zaczyna coraz mocniej odczuwać frustrację z powodu braku kontroli nad własnym życiem, uzależnienia od wyznaczonego odgórnie harmonogramu i braku samodzielności – na przykład w kontekście dojazdów do szpitala. Czują się przemęczeni fizycznie i psychicznie, odczuwają monotonię, brak wolności i ciągłe ograniczenia. Mają również poczucie winy, że zaniedbują pewne aspekty życia, głównie wobec rodziny, dzieci i partnerów.

Pacjenci mierzą się także ze świadomością, że są skazani na pełen ograniczeń tryb życia gdyż muszą być leczeni przewlekłe – do końca życia. Po pewnym czasie przyjmowania leku zaczyna pojawiać się dodatkowe cierpienie fizyczne, związane z pojawieniem się zrostów na żyłach. To wszystko sprawia, że znika początkowa nadzieja na powrót do całkowitej normalności znika. Pacjenci nie postrzegają swojego życia jako normalne funkcjonowanie.

Mając świadomość ograniczeń i odczuwając wdzięczność za otrzymywanie leku refundowanego w programie lekowym, pacjenci podkreślają pragnienie poprawy jakości życia i uzyskania dostępu do nowych, mniej obciążających metod leczenia.

”*Leczenie sprawiło, że zaczęłam się normalnie czuć. Ale Ekulizumab dał mi poczucie uwięzienia. Co dwa tygodnie musiałam się stawić jak na posterunku o konkretnej godzinie, konkretnego dnia. Lek zabrał mi wolność.”*

- „Cieszę się z leczenia, ale to też zaczyna mnie denerwować. Wszystko jest planowane, przesuwane, jest ciągłe manewrowanie.”
- „Praca jest dużym obciążeniem, lek swoje odbiera, zabiera trochę pary, powoduje obezwładniające zmęczenie. Dojeżdżam 40 kilometrów do szpitala. Rano jadę nieprzytomna, wracam nieprzytomna po leku, wiele godzin czekam na wlew.”
- „Do Krakowa mam ponad 100 kilometrów, tam jeżdżę na leczenie. Dla mnie to jest wyprawa...”
- „Rzadko jeżdżę sama do szpitala, bo po leku cały dzień przesypiam, jestem zdezorientowana. Jeżdżę z kimś, wolę mieć kogoś obok siebie. Śpię w drodze powrotnej i jak wracam do domu, idę spać. Zawsze tata albo narzeczony jadą ze mną. Jak nikt nie może – jadę do siostry do Krakowa dzień wcześniej, by mieć krótszą drogę do szpitala, wracam też do siostry się przespać, więc na 2 noce muszę się zatrzymać w Krakowie.”
- „Gdy dostałam się do programu lekowego, cieszyłam się, bo to była szansa, że choroba będzie zatrzymana. Minusem są dojazdy, jeżdżę 100 kilometrów do Bydgoszczy, spędzam tam cały dzień. Czasem jeżdżę sama, czasem z mężem. Wyjazd o 6:00 rano. Na wizytę czekam w szpitalu 4-5 godzin. Potem podanie leku, wypis, bo lek jest podawany ambulatoryjnie. W domu jestem o 16:00-17:00. Bywa, że ktoś musi zostać w domu z chorym dzieckiem, wtedy zostaje mąż lub babcia.”

3.6. Życie z chorobą, poszukiwanie wsparcia

Pacjenci z PNH odczuwają samotność, ponieważ czują się nierozumiani przez swoje otoczenie. Mają kłopot z wyjaśnieniem osobom zdrowym swoich ograniczeń fizycznych, braku energii, zmęczenia czy senności. Jednocześnie nie chcą obarczać bliskich swoimi problemami natury psychicznej, dlatego zatrzymują w sobie negatywne emocje (lęk, frustracja, poczucie beznadziei i bezsilności, brak motywacji, pesymizm).

Potrzeba zrozumienia i kontaktu z innymi ludźmi sprawia, że pacjenci często zaprzyjaźniają się ze sobą, na przykład z osobami, które mają wyznaczone podanie leku na ten sam dzień. To pozwala im nawiązać relacje z innymi ludźmi, którzy ich rozumieją, ponieważ są w podobnej sytuacji, nie oceniając a raczej udzielając wsparcia i porady. Powstające w ten sposób spontaniczne grupy pacjentów są cenne ze względu na psychiczne wsparcie.

Od niedawna pacjenci z PNH mają możliwość kontaktowania się z innymi przez stowarzyszenie „Jedni na milion”. Chętnie korzystają z tej możliwości. Wyrażają wdzięczność za otrzymanie szansy kontaktu z innymi pacjentami, łatwiejszy dostęp do informacji oraz wsparcie psychiczne.

Z przeprowadzonych wywiadów wynika również, że pacjenci z PNH nieustannie śledzą pojawiające się nowe badania naukowe na temat swojej choroby i poszukują porad, jak postępować z chorobą, co zrobić, aby lepiej funkcjonować, w tym wskazówek dotyczących aktywności fizycznej i diety, chorób współtowarzyszących oraz – w wielu przypadkach – świadectw innych chorych na temat ciąży i rodzenia dzieci.

- „Później poznałam innych pacjentów, bo natożyły się nam wizyty. Teraz dużo rozmawiamy, narzekamy, śmiejemy się – to jest bardzo ważne. Czuję od nich takie zrozumienie i wsparcie. Bez nich bym zgłupiała... Możemy sobie porozmawiać o różnych rzeczach. Domownicy mogą nie zrozumieć, że nie mogę funkcjonować. Nie, że nie chcę, ale nie mogę. Na początku nie rozumieli mojego zmęczenia, można by nawet pomyśleć z boku, że to lenistwo... Teraz nauczyli się. Moja mama na początku siała panikę albo mówiła „wstawaj, nic ci się nie dzieje”. Patrzy się na nas przez pryzmat lenistwa.”

3.7. Monitorowanie stanu zdrowia i poszukiwanie nowych metod leczenia

Pacjenci z PNH wykonują regularne badania, odbywają konsultacje u specjalistów, obserwują siebie. Osoby leczone w programie lekowym deklarują, że ich stan zdrowia się ustabilizował – nie mają już gwałtownych spadków hemoglobiny czy spadków energii. Mówią o sobie, że są “podleczeni”, “naładowywani krwią” – ale nie wracają do zdrowia.

W trakcie leczenia pojawiają się choroby towarzyszące. Ich leczenie także jest wyzwaniem, ponieważ walka z nimi wymaga od lekarzy wiedzy na temat PNH. Zdarza się, że lekarze odmawiają ich leczenia, traktując pacjentów z PNH jak “tykające bomby”. Problem ten wydaje się dosyć powszechny i dotyczy nawet podstawowej opieki zdrowotnej, np. wizyty u lekarza internisty z przeziębieniem, wizyty u stomatologa czy psychiatry. Niejednokrotnie pacjent jest zmuszony do odbycia wizyty prywatnej, szukając porady w dużym mieście, gdzie jest większy wybór lekarzy, lub korzystając ze znajomości. Często zdarza się również, że lekarze wymagają zgody od hematologa na zastosowanie danego preparatu, choć decyzję o leczeniu mogą podjąć sami, bez niepotrzebnej zwłoki.

W gronie osób, wśród których przeprowadzono badanie ankietowe, znaleźli się także pacjenci, którzy zrezygnowali z leczenia w programie lekowym B.96, po zakwalifikowaniu do badania klinicznego. Swoją decyzję uzasadniają wieloma aspektami, m.in. fizycznym i psychicznym zmęczeniem związanym z częstymi dojazdami do szpitala, złym samopoczuciem po otrzymaniu wlewu, brakiem satysfakcjonującego działania leku, problemami w pracy w związku z regularnymi nieobecnościami co dwa tygodnie, chęcią poprawy jakości życia rodzinnego (nowe leczenie oznaczało więcej czasu dla rodziny), potrzebą powrotu do względnej normalności (chęć rozpoczęcia studiów, zmiany pracy, założenia rodziny).

”Czuję na co dzień, jakbym miała baterię naładowaną do 70 proc., jak taki rozładowany telefon, który jest stary i szybciej się wyczerpuje. Czuję ciągle zmęczenie, nie mogę wypocząć.”

”Problemem są wizyty u lekarzy innych niż hematologów. Bo jak przychodzę do internisty z przeziębieniem, ale jednocześnie informuję, że mam PNH, bo czuję, że trzeba chyba o tym powiedzieć – to widzę, jak są przerażeni, stają się nerwowi, zaczynają szukać w komputerze, co to jest

to PNH. Traktują mnie jak tykającą bombę i boją się leczyć. Finalnie odsyłają mnie do hematologa, bojąc się polecić cokolwiek na przeziębienie...”

”W mojej małej miejscowości przez PNH nie chcę mi leczyć zębów. Boją się. Córka załatwiła mi po znajomości dentystę w Warszawie, więc tam muszę jeździć na leczenie. W Warszawie mam też ginekologa. Z ortopedą też był problem! Byłam u ortopedy z potwornym bólem ręki, on mnie odesłał do poradni. Natomiast w poradni powiedzieli, że muszę iść do lekarza prywatnie... nie chcieli mnie przyjąć. Każdy się boi nas leczyć, jeśli nie zna tej choroby.”

”Najgorzej jak człowiek się przeziębi, wtedy nikt nie chciał mi pomóc. Niektórzy lekarze mówili mi „jak się leczy Pani w Szczecinie, to niech Pani sobie tam jedzie”. Lekarze bali się tej choroby, nie wiedzieli, co to jest.”

”Strasznie zirytowała mnie ostatnia sytuacja u internisty, trafiłam na kogoś nieznanego. Oczywiście poinformowałam, co mi dolega i jakie leki mogę przyjmować. Czulałam, że mnie rozumie. Gdy poszłam do apteki, coś mnie tknęło. Postanowiłam zapytać zaprzyjaźnioną farmaceutkę, z jaką substancją czynną mamy do czynienia. Okazało się, że zupełnie mnie nie posłuchał i przepisał, co mu się podobało.”

”Po rozpoczęciu badania klinicznego zdecydowałam się na podjęcie studiów. Mam więcej czasu, mogę się rozwijać. Zaczęłam MBA.”

”Dzięki temu, że przesłam na inne leczenie (badanie kliniczne), nie muszę nikomu mówić o chorobie. W mojej obecnej pracy nikt nie wie, mam ten komfort. W szkole nikt nie wie, że coś mi jest. Czuję się zupełnie normalnie! Już nie muszę rekompensować tej nieobecności.”

3.8. Konsekwencje i koszty choroby ponoszone przez pacjentów

Emocjonalne, psychiczne i pośrednie konsekwencje życia z chorobą mogą być równie dolegliwe jak skutki fizyczne. W ramach badania pacjenci dzielili się swoimi przemyśleniami, zmartwieniami, lękami, codziennymi problemami oraz wyzwaniami, przed którymi na co dzień stają, w tym również skrytymi emocjami, które

bywają ukrywane przed najbliższymi. Mówili również o tym, jakiego wsparcia potrzebują i jakiego najbardziej im brakuje.

3.8.1. Koszty emocjonalne

Większość pacjentów biorących udział w badaniu – to osoby aktywne zawodowo, w wieku 20-40 lat. Fakt, że już w młodym wieku zostali obarczeni ciężarem choroby (a nawet śmierci), zdecydowanie wpływa na ich psychikę. W trakcie rozmowy z badaczem ubolewali nad utraconym życiem i odczuwali silną frustrację, że nie są w stanie wykonać prostych, codziennych zadań, które inni uważają za oczywiste. Deklarowali, że czują się nierozumiani przez otoczenie i samotni (mimo pomocy bliskich w walce z chorobą). Te uczucia mają wpływ na relacje z członkami rodziny i przyjaciółmi, w związku z niezrozumieniem potrzeb i barier po obu stronach, prowadząc do konfliktów, a nawet rozstań.

Pacjenci z PNH najbardziej boją się śmierci oraz infekcji, która uniemożliwiłaby przyjęcie przyjmowanej co 2 tygodnie dawki leku. Idzie za tym ostrożność w kontaktach z innymi, unikanie skupisk ludzi i miejsc publicznych, co potęguje zjawisko izolacji społecznej.

W badaniu powszechnie identyfikowano zaburzenia nastroju. Dla osób młodych, które stanowią stosunkowo liczną grupę wśród chorych na PNH, diagnoza nieuleczalnej choroby stanowi szczególne obciążenie. One dopiero układają swoje plany na życie, rozpoczynają spełnianie życiowych marzeń, zakładają rodziny, zdobywają wykształcenie, kreowaniem ścieżki kariery zawodowej – czują się zatem zdruzgotane diagnozą. Zwykłe wydarzenia – rozpoczęcie nowej szkoły, spotkania towarzyskie, randki, zakładanie rodziny, podjęcie nowej pracy – wyzwalają w nich lęk i stres.

Pacjenci funkcjonują w otoczeniu negatywnych emocji, takich jak strach, bezsilność, smutek, żal, złość, poczucie niesprawiedliwości i wiele innych. Dochodzą emocje związane ze świadomością wpływu choroby i leczenia na ich partnerów, rodziców i dzieci. Pacjenci czują, że stali się dla swoich bliskich ciężarem, dlatego żyją w poczuciu winy i wyrzutów sumienia. Niektórzy przyznawali się, że cierpią na fobie, leczyli czy też leczą stany lękowe lub depresję, wynikające zarówno z samej świadomości choroby, jak też zaprogramowanej odgórnie zmiany trybu życia, związanego z metodą leczenia, dezorganizującej życie, wprowadzającej wiele ograniczeń, odbierającej poczucie wolności.

Negatywny wpływ na samopoczucie psychiczne pacjentów mają częste wizyty w szpitalach. Spędzają tam co dwa tygodnie niemal cały dzień, mając styczność z pacjentami ciężko chorymi, umierającymi, leczącymi nowotwory, co obniża nastrój i wpływa na relacje w rodzinie i sposób zachowania. Otoczeni chorobami i śmiercią nie potrafią odpocząć psychicznie.

„Mój mąż przejął bardzo dużo dodatkowych obowiązków. Jest jednocześnie tatą i mamą. On chodzi z dziećmi do lekarza, on zabiera je na dodatkowe zajęcia, na basen itd. Moje dzieci już nie przychodzą do mnie z pytaniem, czy pójdziemy na basen, bo wiedzą, że mama jest chora, że szybko się męczy.”

„Wizyty w szpitalu są stresujące. Oglądanie ludzi, po których widać choroby. Ja te wizyty odchchorowuję psychicznie przez tydzień kolejny.”

„Naznaczono mnie słowami, że umrę, jak byłam młoda. Boję się tego. Ja żyję z tym bagażem od 17. roku życia, mam 46 lat.”

„Korzystałam z pomocy psychologa na oddziale. Dużo mi dały rozmowy z lekarzami. Wspierała mnie też druga pacjentka z PNH.”

„Brakuje pomocy psychologicznej dla pacjentów; ja strasznie przeżyłam tą chorobę, diagnozę.”

„Źle znoszę psychicznie każdy wyjazd. Jestem strasznie zmęczona. Mamy ogromne szczęście, że możemy porozmawiać, ale wokół są ludzie bardzo ciężko chorzy, to jest dobijające.”

„Jak byłem w szpitalu co dwa tygodnie, to cały czas myślałem o tej chorobie, zamartwiałem się, wracałem myślami do niej. Ona ciągle we mnie żyła. Będąc w szpitalu ja już planowałem kolejną wizytę, przesuwałem swoje obowiązki. A teraz, jak pojawiając się w szpitalu raz na 4 tygodnie, ja w końcu mam normalne życie.”

„Siedzenie na korytarzu. To jest przytłaczające... ja tu nikogo nie znałam na początku, więc tylko obserwowałam te wszystkie dramaty ludzkie...”

3.8.2. Koszty społeczne

Niemal wszyscy badani pacjenci przyznawali, że rodzina jest najważniejszą wartością w ich życiu. Więzy rodzinne zacieśniają się po diagnozie – bliscy zaczynają rozumieć ograniczenia chorych. Diagnoza obala krzywdzący stereotyp osoby leniwej, często przypisywany wcześniej choremu, który bywał tematem konfliktów i nieporozumień. W chwili rozpoczęcia leczenia pacjent potrzebuje większej pomocy ze strony bliskich i uzależnienie od niej może stawać się źródłem wyrzutów sumienia. Pacjenci czują się jako osoby nadużywające pomocy, obciążające innych, niesamodzielne, a przez to mniej warte i niepotrzebne.

Wpływ PNH na rodzinę jest złożony, w wielu przypadkach prowadzi do rozpadu związków, pojawienie się negatywnych emocji, takich jak złość, urazy, poczucie niedocenienia z powodu przedkładania potrzeb osoby chorej nad potrzebami innych członków rodziny. Badane osoby wspominały o tych problemach, niektóre doświadczyły zerwania ze swoim partnerem. Objawy choroby i okoliczności związane z leczeniem (permanentne zmęczenie, cyklicznie wyczerpujący się poziom energii, nieobecności w domu, skutki uboczne po przyjęciu leku – senność, apatia, dekoncentracja) powodowały, że ucierpiały ich intymne relacje.

Trudności w związkach były szczególnie duże wśród najmłodszych osób, w wieku 25-35 lat. Najczęściej konflikty występowały jeszcze przed diagnozą, w związku z brakiem zrozumienia dla zachowań osoby chorej (postrzeganych przez pryzmat lenistwa czy niskiego zaangażowania), ale obecne były także po diagnozie i rozpoczęciu leczenia – z jednej strony nadmierna opieka, z drugiej poczucie winy, bycia ciężarem, osobą niesamodzielną.

„Przez cały okres diagnozowania byłam z moim byłym narzeczonym. Opiekował się mną, wspierał, woził na badania, na wizyty lekarskie, potem na wlewy. Moja mama też próbowała pomóc, ale głównie wypierała. Nie miałam w niej pomocy. Ją to przerażało. Od czerwca 2020 dostałam się do programu. Mój związek zakończył się stosunkowo niedawno. Mój narzeczony związał się ze zdrową dziewczyną. Ale mimo to nadal się mną zajmował. Był nadopiekuńczy, czuł się odpowiedzialny za mnie. I rozstaliśmy się z tego powodu. Ja przez to czułam się jeszcze słabsza,

taka nic nie warta, niesamodzielna, czułam, że jestem dla kogoś balastem, że trzeba się mną tak zajmować. My weszliśmy w takie role w związku: ofiara i opiekun.”

„Wzięłam rozwód, bo mój mąż nie udźwignął tej choroby. Miałam obniżone libido, bo czułam się zmęczona, nie miałam chęci ani przyjemności. To pośrednio jest związane z chorobą.”

„Po usłyszeniu diagnozy postanowiliśmy pobrać się. Wyobraź sobie, że lekarze przed tym wzięli nas na rozmowę. Zaczęli uświadamiać mojego ówczesnego narzeczonego a teraz męża, co mi dolega i czy wie, na co się pisze?”

Do szczególnie trudnych tematów w związkach, w których kobieta została zdiagnozowana na PNH, należy kwestia posiadania i wychowywania dzieci. Diagnoza wywołuje niepewność, czy para będzie mogła mieć w przyszłości potomstwo. Dzięki działalności stowarzyszenia pacjentów, ten temat został już opracowany i wyjaśniony, są możliwości łatwiejszego kontaktu z innymi pacjentami i dzielenie się wiedzą i doświadczeniami. Natomiast jeszcze do niedawna wśród pacjentów panowało przeświadczenie, że zajście w ciążę nie jest rekomendowane, a nawet zabraniane. Ponadto, sama ciąża, a później opieka i wychowanie dzieci w sytuacji przyjmowania leku w programie B.96 wydają się pacjentkom bardzo wymagające, trudne do zorganizowania.

Pacjentki, które zdecydowały się na zajście w ciążę i urodzenie dziecka, musiały stawiać czoła licznym wyzwaniom, zwłaszcza w postaci dodatkowych, jeszcze częstszych wizyt u lekarzy, często w ramach wizyt prywatnych. Pacjenci oceniali w badaniu, że obecne leczenie nie ułatwia decyzji o powiększeniu rodziny, a nawet odwrotnie – odsuwa decyzję w czasie lub zupełnie przekreśla taki plan na życie.

Pacjentki, które postanowiły zająć w ciążę, doświadczyły wielu dramatycznych sytuacji (poronienia, ciąża spędzona w dużej mierze w szpitalu). W wielu przypadkach pozostawiło to trwałe ślad na ich psychice – wspomnianie ciąży wywoływało płacz podczas wywiadu.

„Moja walka o dzieci była wieloletnia z licznymi poronieniami. Jestem zachłanna na życie, mam za dobrego chłopca, nie chcę go zostawiać samego w razie czego... partner zawsze mnie wspierał.”

„W programie lekowym jestem 4 lata. Po urodzeniu dziecka była masakra. Jak synek był młodszy, mąż mi pomagał, nie spał po nocach, brał wolne w pracy, brał opiekę na dziecko.”

„Chciałabym mieć jeszcze co najmniej jedno dziecko jak najszybciej, korzystając z tego, że jestem w całkiem dobrej formie. Chciałabym mieć córeczkę. Byłabym przeszczęśliwa, gdybym mogła jeździć co dwa miesiące a nie co 2 tygodnie do szpitala. Jak myślę, że znowu musiałabym w ciąży przejść tylu lekarzy, tym razem już mając jedno dziecko w domu, to wydaje mi się ciężkie...”

„Nie wyobrażam sobie leczenia i bycia w ciąży. Świadomie rezygnowaliśmy z dzieci.”

W poczuciu pacjentów, najbardziej poszkodowane wskutek ich choroby są dzieci, którym nie mogą poświęcać tak dużo czasu, ile by chcieli. Czas, który chcieliby spędzać z dziećmi, zajmują wizyty w szpitalu, konsultacje u specjalistów oraz nadrabianie ciągłych zaległości w pracy. Złe samopoczucie po przyjęciu dawki ekulizumabu oraz rekompensowania nieobecności w pracy sprawiają, że pacjenci są przemęczeni i mają mniej energii dla rodziny. Wywołuje to w nich wyrzuty sumienia, potęgowane przez to, że czują się obciążeniem dla innych. Są one jeszcze większe, jeśli są zmuszeni zaangażować partnera do transportu do szpitala.

Rozpoczęcie leczenia wywołuje zmianę trybu życia całej rodziny, swoje codzienne życie muszą zrewidować i zmienić również ich dzieci. Wyrzuty sumienia dotyczą w szczególności kobiet, które czują szczególną odpowiedzialność za swoje dzieci, opiekę nad nimi, rozwój, zdrowie.

Zaplanowany odgórnie harmonogram dawkowania często wyklucza także pacjentów i ich rodziny ze wspólnych weekendów czy wyjazdów. Lęk przed infekcją u niektórych pacjentów jest tak duży, że przyczynia się do izolacji społecznej. Choroba wymusza przewarżenie relacji, pacjenci zachowują tylko te najcenniejsze, zawęża się grono znajomych.

Często pacjenci otwierają się na całkiem nowe relacje, dostrzegają pozytywne aspekty w tych znajomościach, których nigdy nie traktowali poważnie:

np. znajomość z kolegami z pracy, którzy są także doświadczeni przez chorobę czy zacieśnianie więzi z innymi pacjentami.

Badanie wskazuje, że przyjaźnie są istotnym czynnikiem wspierającym leczenie i dobre samopoczucie pacjentów. Szczególnie doceniane są przyjaźnie nawiązywane z innymi pacjentami z PNH, poznanych najczęściej przez stowarzyszenie „Jedni na milion”. Jest to grupa, z którą chętnie rozmawiają o swoich doświadczeniach, dzielą się problemami, przemyśleniami, słuchają rad. Pacjenci przyznają, że tylko inni pacjenci (a nie rodzina ani lekarze) są w stanie ich zrozumieć.

„Marzy mi się, żeby ta choroba i leczenie spotkały się z większym zrozumieniem. Żeby nie trzeba było się tłumaczyć ze wszystkiego, udowadniać...”

„Nie mam na nic czasu, bo poza wlewami mam też wizyty u innych lekarzy: diagnozy, ginekolog, hematolog, hepatolog, angiolog itd. A dzieci też chorują i z nimi też trzeba odwiedzać lekarzy. Niekiedy u lekarzy jestem 3 razy w tygodniu, z sobą i dziećmi...”

„Mam wrażenie, że życie rodzinne kręci się wokół mnie. Mam wyrzuty sumienia, że choroba jest ważniejsza niż dzieci. Bywały tygodnie, że dwa razy w tygodniu byłam w szpitalu w Bydgoszczy. Miałam wyrzuty sumienia, że zaniedbuję dzieci.”

„Mam wyrzuty sumienia, że nie spędzam z dziećmi czasu tyle i w taki sposób, w jaki powinnam. Ciągle mi wypominają, że jestem ciągle zmęczona. Ciągle z czegoś rezygnuję... Rezygnowaliśmy z aktywności fizycznej, dawniej dużo jeździliśmy rowerem, po 20 km całą rodziną. Ja mam teraz kiepską wydolność, maksymalnie przejadę 7-8 km.”

„Po leczeniu boli mnie głowa, jestem bezsilna cały dzień. Jestem niby w domu, ale jestem rozbita. Kilkumiesięcznym synkiem zajmuję się tylko tyle, żeby na niego patrzeć, on się sam musi wtedy bawić.”

» *Organizacja wyjazdu – tu cała rodzina jest zaangażowana i w pełnej gotowości: moja córka, partner i mama. W piątki mam podanie leku. Jeżdżę do córki do Warszawy w czwartek po pracy, tzn. wiezie mnie do niej partner, 168 km. Potem wraca wieczorem do domu, bo on jest nauczycielem i nie może wziąć sobie wolnego. Ja nocuję u córki, rano idę do szpitala, a po południu przyjeżdża znowu po mnie partner. Nie mogę sama jechać komunikacją, ponieważ nie jest zalecana ze względu na ryzyko infekcji. Moja mama z kolei zostaje w domu z psem, robi obiad. Bo my wracamy do domu w piątek około 20:00.”*

» *Lek podawany jest co 14 dni. Infekcje i choroby wykluczają podawanie leku, dlatego bardzo tego pilnuję, żeby nie być chora. I czasami jak moje dzieci są chore, to się zastanawiam, czy się nimi zajmować, ale ryzykując, że się zarażę... samo myślenie o tym sprawia, że mam wyrzuty sumienia. Co ze mnie za matka!”*

» *Przez chorobę znajomi się przerzedzili po tym wszystkim, bo my nie jesteśmy aż tak dostępni. Mam mniejsze grono znajomych.”*

3.8.3. Wpływ choroby na życie zawodowe i naukę

Choroba, a także organizacja leczenia w programie B.96 wywiera negatywny wpływ na pracę zawodową i relacje w miejscu pracy. Regularne nieobecności bywają źródłem pretensji ze strony współpracowników. Zarzewiem nieporozumień jest poczucie nierównego traktowania i większych przywilejów przysługujących osobom chorym, jak np. krótszy dzień pracy w związku z posiadaniem stopnia niepełnosprawności czy większy wymiar urlopu.

Według opinii pacjentów, ich przełożeni raczej nie wykazują postawy pobłażliwości, wymagając od nich tyle samo, co od osób zdrowych. Chcąc uniknąć nieprzyjemnych sytuacji i zachować zdrowe relacje w miejscu pracy, pacjenci z PNH pracują zatem bardziej intensywnie niż osoby zdrowe. Starają się wykonać wszystkie swoje zadania w krótszym czasie, czyli w ciągu 7 godzin (zamiast 8) codziennej pracy oraz w ciągu 9 dni (a nie 10 dni) w okresie dwutygodniowym. Pacjenci odczuwają potrzebę nieustannego udowadniania swojej wartości, w dodatku mimo starań spotykają się z zaczepnymi komentarzami i niezadowolaniem współpracowników w związku z częstymi absencjami.

Sytuacje te nie są powszechne, ponieważ pacjenci z PNH bardzo skrupulatnie podchodzą do wyboru miejsca pracy, decydując się na takie, które im pozwoli na leczenie. Zauważają też większe zrozumienie dla swoich nieobecności wśród tych współpracowników lub przełożonych, którzy sami mieli podobne doświadczenia. Zdają się jednak również tak, że nieprzyjemna atmosfera w pracy zmusza pacjentów do poszukiwania nowego miejsca zatrudnienia.

» *Zmienił mi się kierownik, pomaga mi, ale na początku miałam problemy ze strony współpracowników, dlatego pracowałam, siedząc na poczekalni w szpitalu. Oni tego nie akceptowali, że mnie regularnie nie ma w pracy co 2 tygodnie. Teraz już raczej wszyscy się przyzwyczaili.”*

» *Gdy trafiłam do programu lekowego, to niby wszyscy przyjęli do informacji, że nie ma mnie co 2 tygodnie w pracy. Ale do mnie mówili jedno, a za plecami co innego...”*

» *W pracy pojawiały się pretensje, że mam dodatkowe dni urlopu... a po mnie nie widać, że jestem chora. Wydawać by się mogło, że coś udajemy. Jak czekam w poczekalni w szpitalu, to też wyglądam normalnie.”*

» *Nie mogę wziąć pracy zdalnej, żeby to odrobić w szpitalu. Biorę zwolnienie, w sumie 26 dni w roku. Na początku było to tolerowane, że mam taką sytuację. Nadzór nie mówi tego wprost, ale czuję, że mają pretensje do mnie o to, że mnie nie ma. Jednak moją obroną jest to, że jestem dobrym pracownikiem, za mną przemawiają wyniki pracy, jest cały czas taka presja. Jest znieczulica, ale nigdy nie liczyłam na taryfę ulgową.”*

Choroba sprawia, że pacjenci mają problemy z koncentracją, bywają rozkojarzeni, nie potrafią się skupić na nauce. W efekcie, że skończenie studiów było dla nich wyzwaniem, którego podejmowali się zdeterminowani mimo wymagającego wysiłku z ich strony. Tymczasem pragnienie rozwoju intelektualnego jest tym większe, że wiedza stanowi jeden z obszarów, z którego nie muszą rezygnować wskutek choroby. PNH uniemożliwia bowiem w dużym stopniu aktywność fizyczną, podróżowanie, pasje i zainteresowania wymagające energii i wysiłku.

Niektórzy pacjenci biorący udział w badaniu deklaruwali chęć rozpoczęcia studiów lub innej formy nauki i rozwoju osobistego. Oceniali jednak, że jest to niemożliwe, ponieważ wizyty w szpitalu i złe samopoczucie po przyjęciu leku zbyt obciążają ich czas, siły życiowe oraz budżet domowy. Plany rozwojowe są zatem odkładane na przyszłość. W kilku przypadkach decyzje o rozpoczęciu studiów zapadły w chwili zakończenia leczenia w programie lekowym B.96 i rozpoczęcia leczenia w mniej wymagającym czasowo, fizycznie i finansowo badaniu klinicznym.

Pacjenci oceniają, że leczenie blokuje ich możliwości rozwoju zawodowego. Obawiają się, czy w nowym miejscu pracy ich nieobecności będą akceptowane, dlatego część z nich nie próbuje zmieniać miejsca zatrudnienia mimo niskich zarobków, uciążliwych dojazdów czy zakresu obowiązków. Pacjenci, którzy próbowali zmienić pracę, mówią o negatywnych doświadczeniach na etapie rozmów kwalifikacyjnych. Potrzeba nieobecności raz na dwa tygodnie, aby przyjmując lek, sprawia że ich atrakcyjność jako kandydatów mocno spada. Niektórzy spotykali się w takiej sytuacji z dyskryminacją i negatywnymi ocenami, że są niepełnowartościowi.

Bariery utrudniające zmianę pracy dotyczą nie tylko pacjentów, ale także ich bliskich osób, zaangażowanych w dojazd do szpitala.

„Myślałam o studiach, ale stwierdziłam, że nie pogodzę tego, leczenie też mnie nieco ogranicza przed tym. Myślę, że zmiana leczenia mogłaby sprawić, że powróciłabym do tego tematu.”

„Bardzo trudno mi się było uczyć na studiach. Musiałam pracować ponad moje siły...”

„Chciałabym się rozwijać i zmienić w przyszłości pracę, ale nie wiem, jak to będzie. Bo są różne firmy. Dobrych kilka lat temu na rozmowie kwalifikacyjnej usłyszałam „to nie jest zakład pracy chronionej, czego tu szukasz?”

„Jestem nauczycielem i zawsze marzyłam o pracy w szkole podstawowej. Ale pracuję z dorosłymi. Szukałam pracy na popołudnia, która nie jest wyznaczona rytmem rocznym. Praca w szkole wiąże się z tym, że nie mogę brać zwolnień, urlopów na żądanie, wolnego co 2 tygodnie.”

„Byłam zbywana na rozmowach kwalifikacyjnych, kiedy padał temat choroby i leczenia. Pracodawcom nie podobały się nieobecności w pracy w związku z leczeniem. Jak rekrutowałam się do szkoły, powiedziano wprost, że mnie nie przyjmą ze względu na chorobę i leczenie.”

„Mój mąż odkłada decyzje o zmianie pracy, właśnie przez leczenie. Wiem, że mógłby wykonywać ciekawszą pracę, ciężko to pogodzić: dzieci, leczenie, rozwój. A jak dzieci zachorują? Już mieliśmy sytuacje, że w dwójkę byliśmy uziemieni: ja w szpitalu, on na zwolnieniu. Nie mamy nikogo, kto mógłby nas wesprzeć.”

3.8.4. Wpływ choroby na życie rodzinne i równowaga życie-szpital-praca

Jak opisują pacjenci, życie ich rodzin toczy się wokół ich leczenia. Priorytetem w kalendarzu rodzinnym są wizyty w szpitalu na podanie leku. Mimo że są pozorne zaplanowane, w praktyce uniemożliwiają robienie dłuższych planów życiowych i wymuszają tryb życia codziennością, który jest źródłem frustracji i poczucia ubezwłasnowolnienia. Nawet ważne wydarzenia, jak śluby w bliskiej rodzinie są traktowane mniej priorytetowo niż terminy wlewów.

Codziennym smutkiem chorych i ich bliskich jest czas wolny w ciągu roku: ferie, wakacje, długie weekendy. Pacjenci oceniają, że od momentu rozpoczęcia leczenia ich wyjazdy rodzinne bardzo zubożały – jest ich zdecydowanie mniej i są krótsze. Rodziny nie mogą pozwolić sobie na dłuższe wakacje. Rodzice czują się przybici faktem, że z powodu ich choroby cierpią dzieci. Sytuacja ta sprawia, że rodziny pacjentów i sami pacjenci nie mają okazji, aby efektywnie wypocząć, zregenerować ciało i umysł.

„Choroba to część naszego życia, dla nas to jest rytm dnia, miesiąca, roku. Te dwa tygodnie szybko mijają, żyjemy w tym.”

„Ta choroba zawładnęła całym domem, całą rodziną. To nie jest tak, że my w kółko o niej opowiadamy. Ale ona zawsze gdzieś tam z tyłu głowy jest, jak chcemy coś zrobić. Cokolwiek planujemy, to zawsze pojawia się pytanie: „a kiedy leczenie wypada?””

- ”Moja cała rodzina choruje na tę chorobę, bo wszyscy są zaangażowani w nią – mąż, dzieci. Wszystko jest ustawione pod chorobę.”
- ”Niby to tylko dwa dni w miesiącu, ale to potrafi rozwalić twój harmonogram. Ja ciągle coś muszę nadrabiać, ciągle mam nad głową sprawy, które nie zostały załatwione. To rodzi stres, sporo go ostatnio. Odbija się to na rodzinie. Często jestem zła, sfrustrowana, pod napięciem.”
- ”Wszystko jest planowane pod kroplówkę. Muszę się wstrześcić w okienko między wizytami w szpitalu. Kroplówka jest zawsze priorytetem. Żeby pojechać gdzieś ze znajomymi lub rodziną, muszę wszystko przesunąć. Np. żeby spędzić święta u rodziców, musiałam bardzo mój grafik przed świętami spinać, żeby wcisnąć wizytę w szpitalu itd. To wszystko to jest takie poświęcenie, naginanie swoich możliwości.”
- ”Dawniej na wakacje jeździliśmy na 2 tygodnie. Teraz udaje nam się wyjeżdżać na kilka dni, bo przecież organizacja nie polega tylko na wzięciu pod uwagę moich wizyt w szpitalu, ale inni członkowie rodziny też mają swoje zobowiązania. Np. syn gra w piłkę nożną, musimy też to wziąć pod uwagę. Nasz rodzinny kalendarz jest poszatkowany.”
- ”Córka za rok wychodzi za mąż. Rok temu planowali datę ślubu i specjalnie ją ustalali między moimi szpitalami... wyliczyli, kiedy mam wizyty w szpitalu 2 lata do przodu...”

Chorobę i jej leczenie pacjenci traktują jako osobistą walkę, dlatego pragną normalnego traktowania, nie chcą ulg ani litości. Często próbują zataić swoją chorobę w miejscu pracy, jednak jest to trudne, a nawet niemożliwe przy obecnym leczeniu.

Niektórzy z nich mają orzeczoną niepełnosprawność w stopniu przyzwalającym na pracę w skróconym wymiarze – do 7 godzin dziennie (nie dłużej) i gwarantującym rocznie dodatkowe 10 dni urlopu. Dodatkowy urlop jest niezmiernie potrzebny, ponieważ wykorzystują go na wizyty w szpitalu. Natomiast skrócony dzień pracy nie jest przez nich pożądanym – bywa wręcz problemem, ponieważ tak naprawdę zmusza ich do bardziej intensywnej pracy.

Pacjenci na ogół nie wspominali, aby wraz ze zmniejszeniem wymiaru godzin pracy zmniejszyła im się ilość obowiązków. Z kolei praca w nadgodzinach jest dla nich zakazana. Nawet jeśli pracują dłużej niż 7 godzin, muszą to robić bezpłatnie i niejawnie. Pracują zaś ponad normę z różnych, często złożonych powodów: chcą czuć się tak samo wartościowi jak inni, nie chcą dokładać pracy swoim kolegom, potrzebują pieniędzy na podratowanie budżetu domowego, obawiają się utraty pracy, mają poczucie odpowiedzialności.

Pacjenci nie tylko odwiedzają szpital co 2 tygodnie, ale odbywają inne wizyty lekarskie związane z samym PNH, jak też z chorobami towarzyszącymi, na co również potrzebują dni wolnych. Potrzeba wzięcia dnia wolnego na podanie leku dotyczy nie tylko pacjentów, ale również ich bliskich, którzy im towarzyszą w drodze do szpitala. W efekcie, również partnerzy pacjentów często wykorzystują przysługujący im urlop lub bezpłatne dni wolne na opiekę nad pacjentem. W ten sposób, u dwóch członków rodziny rośnie liczba dni wolnych, które w ciągu roku powinny być przeznaczone na odpoczynek, a są poświęcane na wizyty w szpitalu i inne potrzeby medyczne.

- ”Mam orzeczenie o niepełnosprawności. Gdy jestem na wlewie, nie mam żadnego L4 ani urlopu, ale jak wracam do domu, to siadam do komputera i pracuję do 16:00, odpracowuję tę różnicę, ale nie odrabiam godzin spędzonych w szpitalu.”
- ”Mam orzeczenie o niepełnosprawności, dlatego pracuję 7h dziennie a nie 8h. Jednak zakres moich obowiązków jest taki sam, jak innych, a to sprawia, że w ciągu 7h robię tyle, co pozostali w 8h. Nie chodzę na przerwy. A nie mogę pracować więcej. Raz zrobiłam nadgodziny, ale wtedy rozkręciła się ogromna afera w kadrach. Mój przełożony dostał wezwanie na kurs prawa pracy.”
- ”Od otrzymania orzeczenia o niepełnosprawności pracuję 7h dziennie, jednak... zakres moich obowiązków jest taki sam, nie zmniejszył się. Teraz w ciągu 7h wcisnąć muszę obowiązki, które robiłam do tej pory przez 8h.”
- ”To wymaga ode mnie tak naprawdę rozłożenia pracy z tego dnia kiedy jestem w szpitalu na pozostałe dni. Więc finalnie i tak muszę ją wykonać, więc pracuję ciężiej.”

- „Nie mogę pracować ponad 7h. Czasem zdarzało mi się robić nadgodziny, ale robię to poza systemem, nie odbieram ich ani nie rozliczam się z nich. Praca po godzinach to praca charytatywna. Robię to czasami, żeby współpracownicy krzywo na mnie nie patrzyli. Bo nikt nie chce za kogoś wykonywać cudzych obowiązków. Więc staram się w ten sposób wyrobić ze swoimi.”
- „Leczenie najbardziej wpływa na moją pracę. Ja w piątki nie chodzę do pracy, ale to nie jest tak, że mam 4-dniowy system pracy, ale ja w 4 dni robię to, co robiłabym przez 5 dni, nie musząc jeździć do szpitala. Jestem przeciążona. Dłużej jestem w pracy codziennie. Późno wracam i padam. W czwartek już ledwo żyję.”
- „Jestem przemęczona, bo pracuję na 1,5 etatu a mam piątki wolne, żeby co drugi piątek jechać do szpitala. To powoduje, że muszę pracować 4 dni w tygodniu. Jestem późno w domu, mniej czasu spędzam z dziećmi przez to.”
- „Najgorsza jest organizacja. Mam 100 kilometrów do szpitala. Mąż ze mną jeździ, bo jestem bez kontaktu po szpitalu, więc on bierze wolne w pracy i jedziemy samochodem. Trzeba wydać na paliwo. Dobrze, że mąż się zgadza ze mną jeździć... Po 5:00 rano wyjeżdżamy, w szpitalu jesteśmy koło 7:00, czekamy na pobranie krwi; na wizytę czekam ok. 2 godziny, wychodzę po 12:00 najwcześniej, czasem później. Jestem w domu koło 15:00. Ja pracuję w firmie u wujka, więc mam przywileje. Biorę urlop na ten dzień, mąż bierze dzień bezpłatnego urlopu, bo chce zostawić urlop na normalne wakacje, jest potrzeba wypoczynku. Jednak ja musiałam wyprosić te co 2-tygodniowe nieobecności u mojego męża w pracy. Musiałam udokumentować, że rzeczywiście jestem chora. Przełożony męża jest bardzo empatyczny, bo miał doświadczenia w rodzinie z różnymi chorobami, także się zgodził.”
- „Mam stopień niepełnosprawności, dlatego przysługuje mi dodatkowe 10 dni wolnego w ciągu roku. Jeżdżąc do szpitala, ja nie wykorzystuję zwolnienia lekarskiego, ale te 10 dni z tytułu niepełnosprawności oraz co drugi wyjazd – zaświadczenie o poratowanie zdrowia – to mi jeden księgowy odpowiedział. Nie chciałam nadużywać tego L4. Wolałam brać wolne z normalnego urlopu... mam wyrzuty sumienia z tego powodu.”
- „Organizacja życia była bardzo utrudniona, bo ja na początku źle reagowałam na lek: od razu po wlewie byłam śpiąca, bardzo piekło mnie przełyk, paliło mnie strasznie, ból głowy. Dlatego mąż mnie woził. Oboje zaczęliśmy wtedy pracować w tym samym miejscu, mąż wykorzystywał opiekę, ja L4, ale szefowa nie poszła na to, że musieliśmy tak jeździć, wymagała, żebyśmy odpracowali te godziny i przez to wydłużył nam się staż o 2 miesiące. Każdą nieobecność musiałam odrabiać, było to nie fair.”
- „Do tego ja muszę unikać wszelkich możliwych zarazków, więc komunikacja miejska też odpada. Więc mój mąż tak pracę swoją układa, że mnie przywozi i odwozi w dniu podania leku. Nieraz może zacząć później pracę i wtedy o godzinę dłużej zostaje. Ale nie zawsze jest taka możliwość – wtedy bierze urlop na piątek. Myślę, że tak połowa jego dni urlopowych jest poświęcana na moje leczenie.”
- „Mam problem z kamicą nerkową. Byłam u urologa, potem mnie odesłał do lekarza rodzinnego, który da mi skierowanie na cito na tomograf. Do tego mam mięśniaka na macicy, więc muszę chodzić do ginekologa. Do tego poradnia chorób wątroby, jak byłam młoda, wszczepiono mi żółtaczkę... cały mój urlop wykorzystuję na problemy zdrowotne.”

3.8.5. Wpływ choroby na finanse rodzinne

Wydatki ponoszone na leczenie szczególnie odczuwają pacjenci z mniejszych miejscowości, ponieważ są zmuszeni dojeżdżać nawet kilkaset kilometrów do szpitala dwa razy w miesiącu. Koszty dojazdów szacują nawet do tysiąca złotych miesięcznie. Ponoszą także koszty zakupu leków, prywatnych wizyt lekarskich, w wielu przypadkach zatrudnienia opiekunki dla dzieci w dzień przyjęcia leku, a także skutki finansowe związane ze zwolnieniem lekarskim lub dniem wolnym dla pacjenta i osoby towarzyszącej na wizytę w szpitalu.

Kontrolne wizyty i konsultacje ze specjalistami odbywane są głównie w ramach opieki finansowanej przez NFZ. Dość często zdarza się, że pacjenci korzystają z prywatnych gabinetów, jeśli ich problem jest bardziej złożony – zwłaszcza gdy dotyczy chorób innych niż PNH. Korzystanie z prywatnych, płatnych wizyt lekarskich wynika także z ograniczeń czasowych. Większość pacjentów ocenia, że prywatne wydatki na opiekę medyczną znacząco obciążają ich budżety domowe. Z tego powodu zmuszeni są rezygnować z innych wydatków, takich jak np. remont lub wykończenie domu, wyjazd na wakacje z rodziną, wymiana starego samochodu na nowszy, nadpłata kredytu, studia.

„Koszty związane z leczeniem to dojazdy do szpitala (200 km co 2 tygodnie), leki, witaminy, w granicach tysiąca zamknęłabym się miesięcznie. Dojazdy to około 500 zł. Gdyby mi to zostawało w kieszeni, w końcu może odłożyłabym na wakacje i jakieś przyjemności.”

„Bardzo dużo pieniędzy wydaję na leczenie prywatne, ponieważ państwowi lekarze boją się mnie leczyć...”

„Mój partner mnie wozi, wraca do domu i następnego dnia przyjeżdża po mnie. Łącznie w miesiącu robi jakieś 1500 km na moje leczenie.”

„Mój budżet jest przeznaczany w pierwszej kolejności na leczenie – to jest priorytet, na życie, jedzenie, potem na córkę – studiuje, więc chcę jej pomagać, a jeśli cokolwiek zostanie, to moje przyjemności. Mam 20-letni samochód, partner też taki stary samochód. Chcielibyśmy zmienić, ale nas nie stać.”

„Koszty, jakie się wiążą z leczeniem, to dojazdy, badania – często prywatne, bo lekarze państwowi nie chcieli brać odpowiedzialności za moje leczenie, prywatne wizyty lekarskie – nie tylko u hematologów, ale też u innych specjalistów.”

„Moje wydatki na leczenie to ok. 1000 zł.”

3.9. Wpływ leczenia na pacjenta, skutki uboczne terapii

Nie wszyscy pacjenci pozytywnie reagują na lek ekulizumab przyjmowany w ramach programu lekowego. Większość pacjentów mówi o poprawie wyników badań

oraz o ogólnym pozytywnym wpływie na samopoczucie i poziom energii. Wśród chorych znajdują się tacy, którzy nie odpowiadają optymalnie na leczenie. Ta grupa poszukuje rozwiązania, czyli innej metody leczenia, która mogłaby okazać się dla nich bardziej skuteczna.

Wiele czasu i uwagi pacjenci poświęcają kwestii złego samopoczucia po przyjęciu leku, które towarzyszy przez krótki czas niektórym pacjentom (trwającym 1-3 dni po podaniu leku). Pacjenci przyjmujący co dwa tygodnie ekulizumab cierpią z powodu zrostów na żyłach, powstających w wyniku częstego wkłuwania igieł. Jest to dla nich problem tym poważniejszy, że nie mają perspektywy zmiany na inną formę podawania leku i mają świadomość, że zrosty będą się powiększać. Dla niektórych osób są one – po dotychczasowym okresie leczenia w ramach programu lekowego – źródłem fizycznego bólu podczas pobrań krwi i podawania leku, u części z nich pojawiły się także szpecące rany. Narasta świadomość ryzyka, że w niedalekiej przyszłości zrosty uniemożliwią podawanie leku przez wenflon i będą zmuszeni do założenia niechcianego portu.

„Śpię po leku, inni są bardziej osłabieni, odczuwają bóle głowy. Ja jestem śpiąca, taka nie kontaktowa.”

„Niestety po włączeniu leczenia lek nie działał dobrze. Zdarzały się toczenia, lekarze zastanawiali się, czy jest sens ten lek dalej dawać.”

„Mam wlew w piątek i po wlewie nie mam zupełnie energii, to trwa do połowy soboty. Dopiero po południu następnego dnia zaczynam być sobą. Przez półtora dnia ja nic nie robię, bo nie mam siły. Muszę to po prostu odespać.”

„Mam bardzo dużo zrostów, to jest dużo problemów. Smaruję je maściami. Rozważałam wstawienie portu, ale na razie się wstrzymuję.”

„Mam potworne zrosty! Przez przetaczanie, pobieranie krwi do badań. Są problemy z wkłuciami. Widzę, że pielęgniarki się męczą z wkłuciem i już sama im czasami mówię „niech pani wbija się w zrosty”. Boli, ale trudno... szkoda mi ich, jak się starają i nic nie przynosi skutku. Godzę się na ból.”

„Ja nie mam jeszcze 30 lat, a mam już zrosty w żyłach! Robią się blizny. Miałam około 80 wlewów. Później może być coraz ciężiej się wkłuwać, a żyły mają starczyć na całe życie. Wkłucie może być bolesne, zrost może uniemożliwić wkłucie.”

„Za każdym razem bolą mnie żyły, jak się wkłuwają, jest gorzej, mam zrosty. Jak się wkłuwają, wenflon mnie boli. Pielęgniarkom nie chce się szukać innych żył; kiedyś rozmawiano o porcie. W dzieciństwie miałam port między piersiami, żyły były zaoszczędzone, ale zrobił mi się bliznowiec, mam dwie brzydkie blizny teraz na ciele.”

3.10. Postrzeganie możliwości innych form terapii przez pacjentów

Pacjenci z PNH są bardzo zainteresowani i aktywnie śledzą aktualne informacje dotyczące ich choroby, pojawiających się perspektyw nowych metod leczenia itd. Nowe opcje terapeutyczne budzą w nich nadzieję nie tylko w kontekście możliwości osiągnięcia lepszych wyników leczenia, lepszych parametrów krwi, czyli wyższego poziomu hemoglobiny – dzięki dostępności leku pagcetakoplan. Zmiany umożliwiłyby odciążenie bliskich, zmniejszenie zaangażowania całej rodziny w leczenie, co obecnie wiąże się z programem lekowym B.96.

W poczuciu pacjentów z PNH, ewentualne nowe leczenie, wymagające podawania leku co 8 tygodni (lek rawulizumab) zamiast obecnego co 2 tygodnie (ekulizumab), pozwoliłoby im na rozpoczęcie względnie normalnego życia, a efekty terapii byłyby porównywalne lub lepsze.

Szczególną wagę przywiązują do możliwości zmniejszenia częstotliwości wizyt w szpitalu. Uważają, że ten fakt może istotnie wpłynąć ich życie, zwłaszcza w kontekście jakości życia rodzinnego i zawodowego.

Wśród potencjalnych korzyści wymieniają:

- umożliwienie pacjentowi i jego bliskim rozwoju osobistego (łatwiejsza zmiana pracy, możliwość rozpoczęcia studiów),

- poprawa relacji społecznych, zwłaszcza w miejscu pracy (brak konieczności tłumaczenia się z choroby, brak pretensji ze strony współpracowników),
- poprawa *work-life balance* (np. możliwość wyjechania na dłuższe wakacje lub weekend, więcej czasu dla rodziny, brak konieczności odpracowywania nieobecności w pracy), przekładające się na mniejsze poczucie zmęczenia, większą efektywność w pracy i bogatsze życie rodzinne
- wyeliminowanie stresu wynikającego z presji czasowej, swobodniejsze planowanie życia rodzinnego
- wyeliminowanie obaw związanych z ciężką opieką i wychowywaniem dzieci; możliwość opieki nad noworodkiem; większa otwartość do założenia rodziny i posiadania dzieci
- regeneracja żył, unikanie nowych zrostów
- szansa na większą skuteczność terapii
- oszczędności w budżecie domowym, pieniądze przeznaczane na potrzeby inne niż leczenie
- efektywne wykorzystywanie urlopu – na odpoczynek, a nie wizyty w szpitalu
- poprawa jakości życia, zwłaszcza rodzinnego, dzięki wyeliminowaniu dni, kiedy pacjent czuje się osłabiony po wlewie
- poprawa stanu psychicznego pacjentów i ich rodzin, mniejsze zagrożenie stanami lękowymi, fobiami czy depresją
- mniejsza potrzeba angażowania członków rodziny w chorobę i leczenie, wzrost samodzielności, samooceny i poczucia własnej wartości.

„Nowe leczenie co 8 tygodni pozwoliłoby mi na swobodniejsze planowanie, np. świąt. Wysypianie się, regenerowanie organizmu. Żyły nie byłyby tak zmęczone...”

„Gdybym była w szpitalu co 8 tygodni, to mogłabym znaleźć sobie nową, lepiej płatną pracę, wpisującą się w moje zainteresowania – bardziej kreatywną, pracę z ludźmi, nie musiałabym dorabiać.”

„Chciałabym dać szansę innej metodzie leczenia, bo może się okazać, że będę lepiej funkcjonować na innym leku, jak człowiek przed diagnozą, a nie osoba, która dostosowuje wszystkie swoje życiowe wybory pod leczenie i rezygnuje z pasji, bo dostosowuje życie do leczenia.”

„Co by zmieniło nowe leczenie? Obniżenie kosztów dojazdów, oszczędność kosztów, może byśmy zmienili samochód na nowszy. Nie obciążałabym partnera, bo on sam wychowuje 2 synów, 17 i 22 lata. I on mnie wozi, ale kosztem dziecka, co wywołuje u mnie ogromne wyrzuty sumienia. W pracy czułabym się pewniej, śmielej bym mogła o cokolwiek poprosić, teraz uważam, że mi się nic nie należy, skoro nie jestem w pełni dyspozycyjnym pracownikiem jak inni. I w końcu wykrzystałabym dni wolne na odpoczynek a nie na siedzenie w szpitalu...”

„Tu chodzi o oszczędność pieniędzy z domowego budżetu, o więcej czasu z rodziną, z mężem i dzieckiem, możliwość nadpłacenia kredytu. Mogłabym mieć więcej czasu, by synka gdzieś zabrać na jakąś atrakcję tj. zoo. Tu chodzi o wybór, o wolność. To też kwestia bogatszego życia rodzinnego, bo nie tracimy urlopu na szpital, ale spędzamy go z rodziną.”

„Nowy lek zmieniłby wszystko, bo to by było jak typowa wizyta kontrolna u lekarza a nie jak zabieg co dwa tygodnie. Mogłabym naprawdę normalnie funkcjonować; miałabym więcej czasu by spędzić go z rodziną. Wyjazdy mniej by mnie kosztowały, teraz ten koszt jest zauważalny. Gdybym była w pracy, zarabiałabym więcej, to dobrych kilka tysięcy w miesiącu nawet dla domowego budżetu (dojazd około 500-600 zł miesięcznie, dni wolne moje, niekiedy konieczność zamknięcia całego gabinetu stomatologicznego).”

„Byłabym szczęśliwa, gdybyśmy dostali jakąś szybszą możliwość odbycia wizyty w szpitalu. Pomysłem są domowe podania leku, tak jak w UK. Szczególnie przydałyby się w czasie połogu...”

„Wizyty w szpitalu raz na 8 tygodni dużo by się zmieniły. Na pewno pracowałabym 5 dni w tygodniu a nie tak jak teraz – 4, czyli mniej intensywnie, bo praca bardziej rozłożona. Byłabym mniej zmęczona. Miałabym więcej czasu, ale nie dla siebie – ale dla dzieciaków i na takie domowe sprawy. Przede wszystkim przeżyłoby się to pozytywnie na życie domowe, ale zawodowe też.”

„Dzięki nowemu leczeniu odzyskać mogę to, co mi choroba odebrała i odbiera teraz. Bym mogła spędzać więcej czasu z dziećmi. To wszystko to w ogóle nie jest kwestia wygody. To jest kwestia normalności!”

3.11. Potrzeby pacjentów i rekomendacje działań

Pacjenci, którzy usłyszeli diagnozę o PNH, wspominają ten moment jako kamień milowy w ich życiu, punkt zwrotny. Wydarzenie to wywierało tym silniejszy stres, im mniej informacji pacjent usłyszał od lekarza. Znaczna część osób uczestniczących w badaniu nie otrzymała przy tej okazji wystarczających, rzeczowych informacji na temat choroby, jej skutków, objawów, sposobów leczenia.

Chorzy podkreślają, że po diagnozie zmieniły się ich relacje społeczne, wielu z nich odczuwa samotność i izolację. Nawet jeśli są otoczeni życzliwymi, pomocnymi ludźmi – czują się niezrozumiani. Kontakt z innymi chorymi, doświadczającymi podobnych problemów i ograniczeń, w pewnym stopniu normalizuje ich sytuację. Stowarzyszenie „Jedni na milion” oferuje możliwość poznania innych pacjentów z PNH i nawiązania nowych przyjaźni, zdobycia praktycznej wiedzy na temat choroby.

Elementy dotyczące wiedzy i świadomości, istotne do zaadresowania:

- Elementarz dla pacjenta: definicja choroby (fakty i mity), opis objawów; informacje na temat możliwości zachodzenia w ciążę i porodu, świadczenia społeczne przysługujące osobie ze zdiagnozowanym PNH (np. możliwość wnioskowania o uzyskanie stopnia niepełnosprawności);
- Informacje na temat organizacji i zasad leczenia w ramach NFZ;
- Dodatkowe zalecenia, wspierające leczenie (dieta, aktywność fizyczna, styl życia);
- Rzetelne źródła wiedzy na temat PNH (zasoby internetowe, serwis przygotowany dla pacjentów i opiekunów);
- Opieka psychologiczna (zachęcenie pacjentów do spotkań z psychologiem);
- Spotkania, grupy wsparcia, wymiana dobrych praktyk, świadectwa innych pacjentów;
- Dostęp do darmowej biblioteki wiedzy w języku polskim o badaniach naukowych

- Długoterminowa perspektywa życia z chorobą. Pokazywanie przykładów osób żyjących z PNH przez wiele lat i gromadzenie danych o życiu z chorobą jako pozytywny bodziec dla pacjentów.

Najważniejszą i najpilniejszą jednak potrzebą zdaniem wszystkich badanych jest refundowany dostęp do mniej obciążających terapii, które pozwolą im na rozpoczęcie względnie normalnego życia.

Biorąc pod uwagę skalę problemów psychicznych, zgłaszanych przez pacjentów biorących udział w badaniu, ten obszar powinien być również traktowany priorytetowo. Regularne oceny stanu psychicznego powinny stanowić część ścieżki opieki nad pacjentem, pomagając w wykrywaniu problemów. Kluczowe jest zapewnienie pacjentom wsparcia emocjonalnego.

Większość badanych nie uzyskała żadnych porad ani wsparcia w przypadku lęku i stresu wywołanego diagnozą, poszukiwaniem informacji o chorobie czy wyzwaniami związanymi z samym leczeniem.

Szansy na wsparcie emocjonalne pacjenci upatrują w działalności Stowarzyszenia Pacjentów z PNH "Jedni na milion". Poprzez regularne spotkania i kontakty, dzielenie się doświadczeniami, pacjenci odzyskują pewność siebie, nadzieję, pozytywne myślenie i motywację do dalszej walki. Stowarzyszenie pozwala im „znormalizować” swoje doświadczenia, a wysłuchanie innych osób, które stawiały czoła takim samym problemom, może przynieść znacznie lepsze efekty niż słowa profesjonalisty.

Warto, aby regularne spotkania pacjentów były organizowane także przez placówki medyczne i lekarzy. Grupy takie są bardzo potrzebne, ponieważ chorzy nie chcą obciążać swoimi problemami najbliższej rodziny. Czują się także nie do końca zrozumiani przez osoby zdrowe. Grupowe spotkania mogą im także pomóc w nauczaniu się, jak rozmawiać o chorobie z najbliższymi i znajomymi.

Zdaniem pacjentów, potrzebne byłoby również podjęcie działań podnoszących poziom wiedzy o PNH wśród lekarzy, nie będących specjalistami w hematologii. Warto rozważyć organizowanie warsztatów z interdyscyplinarnymi zespołami, z omawianiem przypadków pacjentów z PNH i mających choroby współistniejące. Istnieje także potrzeba usprawnienia przepływu informacji między różnymi lekarzami opiekującymi się pacjentem.

”Mi dużo daje stowarzyszenie. Ja mam tam poczucie, że jestem rozumiana, że mówimy w tym samym języku.”

”Mój problem jest złożony. Chodzę do 4 różnych specjalistów. Chodzę do hematologa, do hepatologa, ginekologa i angiologa. Hepatolog co 3 miesiące. U ginekologa miałam robione USG dopplerowskie, tam mnie wysyłano do chirurga naczyniowego. Chodzę z kwitkami od jednego lekarza do drugiego. Rozwiązaniem może byłoby stworzenie jakiegoś konsorcjum lekarzy, aby wspólnie coś zaradzili. Teraz to jest taki głuchy telefon, a ja chodzę z liścikami.... Nie wiedzą co z tym zrobić. Słyszę od nich „biedna pani z tą swoją chorobą...”

** Informacja na temat badania*

Wszystkie dane i cytaty przytoczone w raporcie pochodzą od 13 pacjentów ze zdiagnozowanym PNH, którzy wzięli udział w badaniu. Jego celem było poznanie opinii na temat wpływu choroby i leczenia na życie chorych i ich rodzin.

Ogólnopolskie badanie jakościowe zrealizowano w postaci pogłębionych wywiadów indywidualnych online (wideo) i telefonicznych. Każdy wywiad trwał ok. 2 godzin. Wywiady zrealizowane w kwietniu 2023 roku.

W gronie ankietowanych znalazło się 12 kobiet i 1 mężczyzna. Były to osoby zarówno z dużych miast (Warszawa, Kraków), jak też z mniejszych miejscowości. Większość z nich zamieszkuje miejscowości poniżej 50 tys. mieszkańców, co oznacza, że nie otrzymują leczenia w miejscu zamieszkania (leczenie dostępne jest tylko w szpitalach znajdujących się w dużych miastach).

Niemal połowę respondentów stanowiły osoby w wieku 25-35 lat. Pozostała grupa mniej więcej w równej części przynależała do przedziału wiekowego 36-45 lat oraz 46-55 lat. Chorzy w większości posiadali rodziny z dziećmi.

W celu zachowania anonimowości pacjentów nie prezentujemy bardziej szczegółowych danych dotyczących struktury próby.

Rozdział 4.

Aspekty ekonomiczne leczenia PNH w Polsce

prof. dr hab. n. med. Marcin Czech

Instytut Matki i Dziecka, Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej

Dominika Krupa

Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne

Nocna napadowa hemoglobinuria ma poważny wymiar ekonomiczny i wiąże się z szeregiem kosztów, które obejmują zarówno opiekę medyczną, jak i koszty związane z utratą produktywności, a także jakością życia pacjentów.

Nocna napadowa hemoglobinuria jest przewlekłą chorobą o podłożu genetycznym, która objawia się ciężką i przewlekłą hemolizą czerwonych krwinek w organizmie chorego [1]. Pacjenci chorujący na PNH narażeni są na szeroką gamę objawów choroby, od uczucia zmęczenia po ryzyko wystąpienia zakrzepów, chorób nerek czy zgonu. Przed wprowadzeniem do refundacji ekulizumabu jedyną opcją leczenia było leczenie objawowe, transfuzje krwi lub przeszczepienie komórek macierzystych (ze szpiku lub krwi pępowinowej) [2].

PNH jest chorobą ultrazadką, dotyczącą średnio 1,3 osób na milion [3]. W Polsce podczas piętnastoletniej obserwacji w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie opisano 105 przypadków tej choroby [4]. Choć rozpoznanie może być postawione w każdym wieku, najczęściej diagnozowane są osoby młode. W 2018 roku w Polsce został wprowadzony program lekowy B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” który zapewnia zakwalifikowanym pacjentom dostęp do leczenia ekulizumabem. Według danych Ministerstwa Zdrowia w 2021 roku leczonych było 59 pacjentów [5].

Główne grupy kosztów związanych z PNH, dotyczą następujących obszarów:

- **Opieka medyczna. Diagnostyka, leczenie i monitorowanie PNH wymagają częstych wizyt lekarskich,**

badan laboratoryjnych, obrazowych i innych procedur diagnostycznych. Koszty związane z opieką medyczną obejmują wizyty u hematologa, koszt leków immunosupresyjnych i innych, terapię przetoczeniową, a także dodatkowe badania i monitorowanie stanu pacjenta. Te wydatki mogą być znaczące, zwłaszcza że PNH wymaga częstych interwencji medycznych.

- **Terapia wspomagająca. Pacjenci z PNH mogą wymagać terapii wspomagającej w celu ochrony przed powikłaniami i zmniejszenia ryzyka nawrotu napadów hemolitycznych. Koszty terapii wspomagającej mogą obejmować przyjmowanie leków immunosupresyjnych, suplementów żelaza, witamin i innych preparatów** mających na celu poprawę stanu pacjenta. Te koszty mogą się akumulować na przestrzeni czasu i wpływać na finanse pacjentów i ich rodzin.
- **Hospitalizacja i powikłania. Pacjenci z ciężkim przebiegiem PNH mogą wymagać hospitalizacji z powodu powikłań, takich jak zakrzepy, niedokrwistość, infekcje, uszkodzenie narządów i innych powikłań związanych z chorobą. Hospitalizacje wiążą się z wysokimi kosztami, obejmującymi opiekę szpitalną, procedury medyczne, leki, diagnostykę, rehabilitację i inne usługi medyczne.** Dodatkowo powikłania PNH mogą prowadzić do długotrwałych problemów zdrowotnych, które generują potęgujące się koszty opieki zdrowotnej.

- **Utrata produktywności i jakość życia. PNH może powodować utratę produktywności, niezdolność do wykonywania pracy, ograniczenia w codziennych czynnościach i znaczne zakłócenia jakości życia pacjentów. Choroba może prowadzić do niezdolności do pracy, konieczności częstych wizyt lekarskich i hospitalizacji, co wiąże się z utratą dochodów i zwiększeniem obciążenia finansowego. Ponadto, pacjenci mogą doświadczać objawów takich jak przewlekłe zmęczenie, duszność, ból i dyskomfort, co wpływa na ich zdolność do pełnienia codziennych obowiązków i prowadzenia aktywnego życia.**

Podsumowując, **nocna napadowa hemoglobinuria jest chorobą, która niesie ze sobą znaczące koszty zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu opieki zdro-**

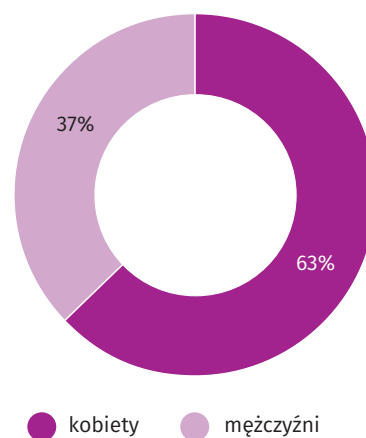
wotnej. Opieka medyczna, terapia wspomagająca, hospitalizacje i utrata produktywności to czynniki, które przyczyniają się do wzrostu kosztów związanych z tą rzadką chorobą krwi. **Rozumienie tych kosztów jest istotne zarówno dla pacjentów, jak i dla decydentów zdrowotnych w celu zapewnienia odpowiedniego dostępu do opieki i wsparcia finansowego dla osób dotkniętych PNH.**

W Polsce dokładne koszty związane z diagnostyką, leczeniem czy utratą produktywności związanych z PNH nie są znane. W związku z tym, w celu głębszego zrozumienia sytuacji pacjentów leczących się na PNH w kwietniu 2023 roku przeprowadzono badanie ankietowe pacjentów, którego ważniejsze wyniki przedstawione są poniżej.

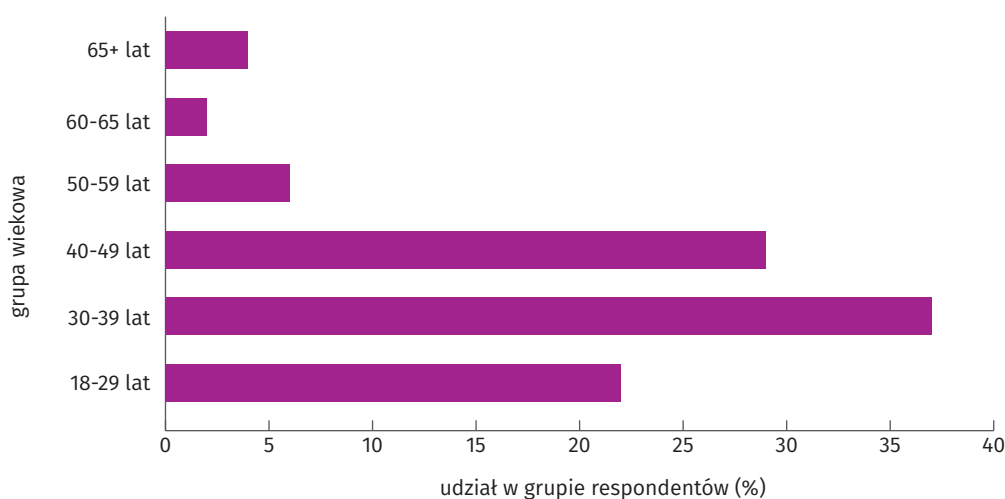
4.1. Opis populacji

W badaniu wzięto udział 49 pacjentów, 31 kobiet i 18 mężczyzn (rys. 1).

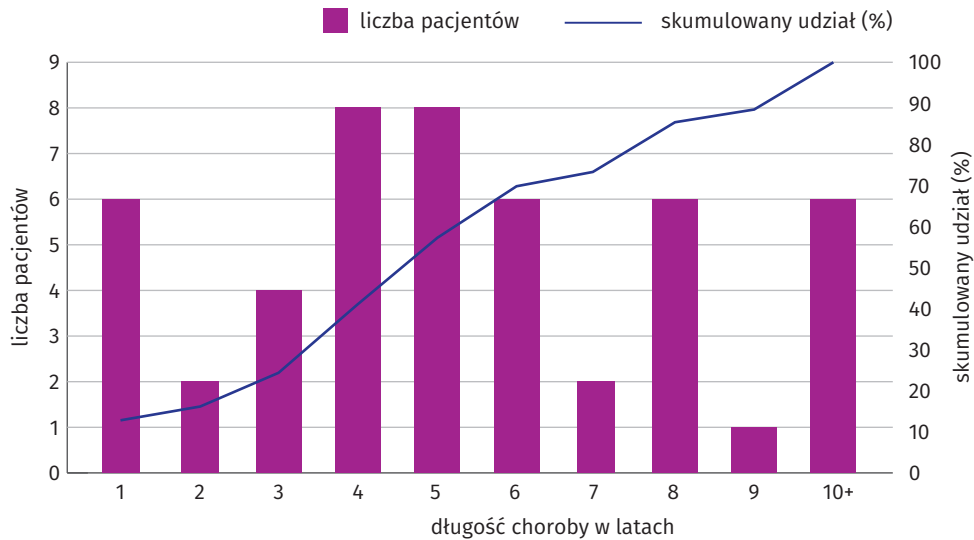
Przybliżony średni wiek respondenta wyniósł 38 lat. **Najlicniejszą grupę wiekową wśród respondentów stanowiły osoby w wieku 30-39 lat.** Taką kategorię wybrało 18 osób. Drugą pod względem liczności kategorią były osoby w wieku 40-49 lat. Tak odpowiedziało 14 badanych. Osoby starsze powyżej 60 roku życia stanowiły 6% próby. W badaniu nie uczestniczyło żadne dziecko (rys. 2).



Rysunek 1. Podział grupy respondentów ze względu na płeć (N=49)



Rysunek 2. Podział grupy respondentów ze względu na wiek (N=49)



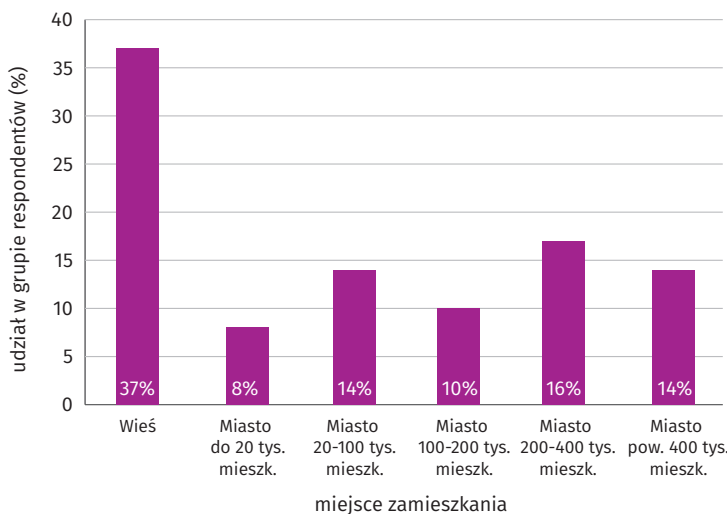
Rysunek 3. Histogram długości choroby w latach (N=49)

Na Rysunku 3 zaprezentowano podział grupy respondentów w odniesieniu do długości trwania choroby. Połowa badanej populacji choruje na PNH mniej niż 5 lat. **W przypadku 80 proc. pacjentów długość choroby nie przekracza 8 lat.** Z PNH dłużej niż 10 lat zmagają się 6 pacjentów (12 proc. całej grupy)

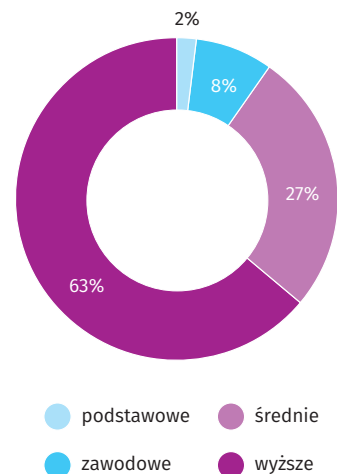
Ponad jedną trzecią respondentów jako miejsce zamieszkania wskazała wieś (n=18). W mniejszych miejscowościach do 100 tysięcy mieszkańców mieszka 11 respondentów. W dużych miastach powyżej 200 tysięcy osób

rezyduje 8 osób, a w największych miastach powyżej 400 tysięcy mieszkańców – 7 pacjentów (rys. 4).

Najliczniejszą grupę wśród respondentów stanowią osoby z wykształceniem wyższym. Studia ukończyło 31 respondentów. Trzydzieści osób ma wykształcenie średnie, 4 zawodowe a 1 wykształcenie podstawowe (rys. 5). Warto zauważyć, że nie odpowiada to profilowi wykształcenia populacji polskiej, stąd próba badania pod tym względem nie wydaje się być reprezentatywna.



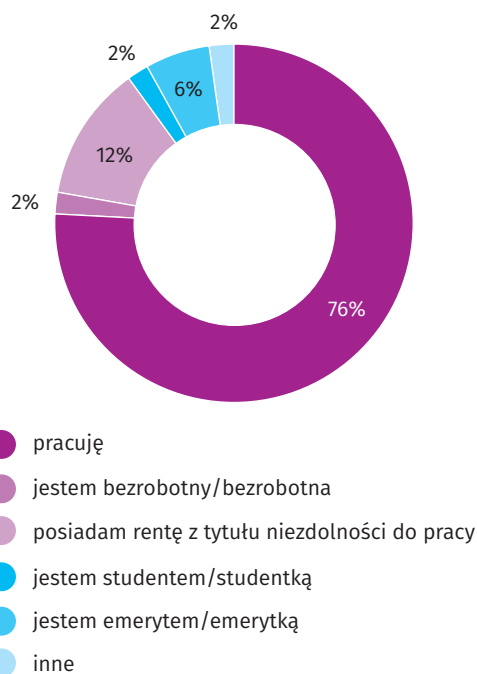
Rysunek 4. Podział grupy respondentów pod względem miejsca zamieszkania (N=49)



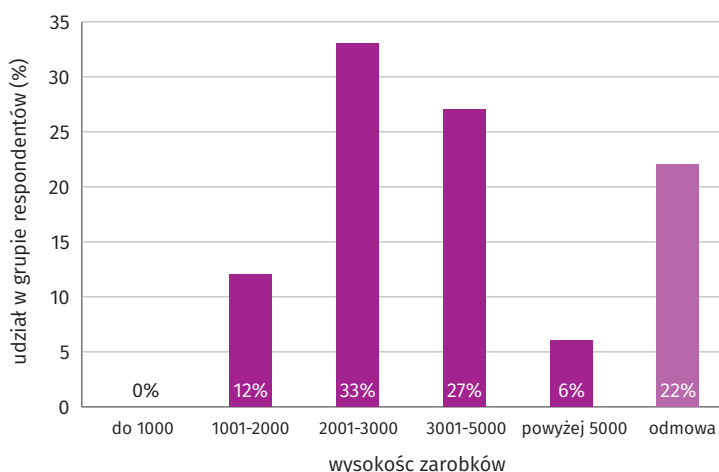
Rysunek 5. Wykształcenie respondentów (N=49)

Spośród ankietowanych osób **ponad trzy czwarte (n=37) deklaruje aktywność zawodową** (rys. 6). Jedna osoba określiła się jako bezrobotna, trzy były na emeryturze, jedna jest w trakcie studiów. Niezdolność do pracy dotknęła sześciu osób w analizowanej grupie.

Na pytanie o miesięczny dochód netto na osobę w gospodarstwie domowym odpowiedzi zdecydowało się udzielić 38 z 49 ankietowanych pacjentów (rys. 7). Jedenaście osób nie podało danych na temat swoich dochodów. Spośród respondentów, którzy odpowiedzieli na to pytanie, **największą grupę stanowiły osoby o dochodzie w granicach 2-3 tysięcy złotych netto**. Takiej odpowiedzi udzieliło 16 osób. W przypadku 13 osób średni dochód wynosi pomiędzy 3-5 tysięcy złotych miesięcznie. Dochody powyżej 5 tysięcy złotych netto dotyczą 3 ankietowanych pacjentów.



Rysunek 6. Aktywność zawodowa wśród respondentów (N=49)



Rysunek 7. Sytuacja materialna respondentów (N=49)

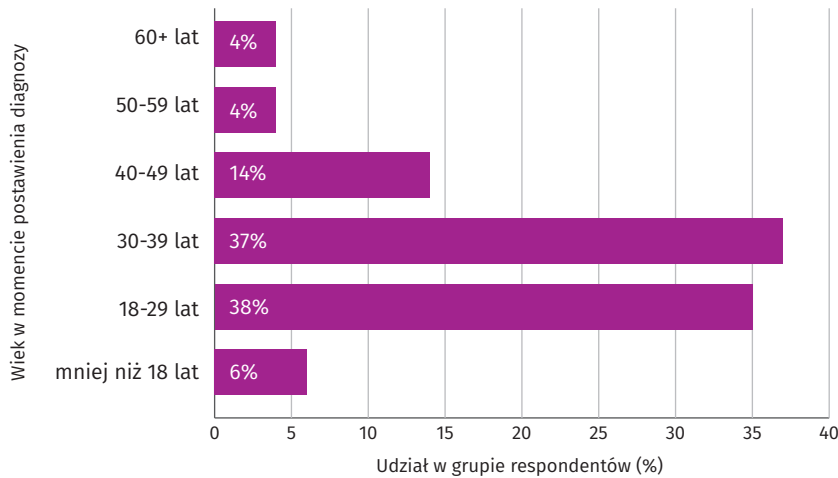
Jak widać, populacja pacjentów z PNH jest bardzo zróżnicowana pod względem demograficznym. **Choroba ta dotyka zarówno osób młodych, dopiero rozpoczynających swoją karierę zawodową, jak i osób z dużym doświadczeniem zawodowym.** Pacjenci rozproszeni są po całym kraju, większość z nich mieszka poza największymi miastami, co znacznie ogranicza dostęp do najwyższej klasy specjalistów w tej wąskiej dziedzinie

i skutkuje koniecznością podróżowania w celu odbywania wizyt. Fakt, że poszczególne osoby mieszkają w sporych odległościach od siebie jest też ograniczeniem w tworzeniu wspólnej organizacji czy grupy wsparcia dla samych pacjentów oraz ich rodzin. **Większość osób dotkniętych PNH stanowią osoby posiadające wyższe wykształcenie i aktywne zawodowo. Oznacza to, że jest to grupa o dużym potencjale społecznym.**

4.2. Diagnostyka

Proces diagnostyczny w nocnej napadowej hemoglobinurii jest skomplikowany ze względu na nieswoistość objawów. Chorzy często zmagają się z efektami choroby przez długi czas zanim zostanie postawiona ostateczna diagnoza. Ze względu na jej niskie rozpowszechnienie w populacji, niewielu lekarzy miało w swojej praktyce styczność z pacjentami chorującymi na PNH.

Zdecydowana większość pacjentów usłyszała diagnozę będąc młodym dorosłym w wieku od 18 do 39 lat. Taka sytuacja spotkała ponad 70 proc. respondentów. Trzy osoby zostały zdiagnozowane będąc niepełnoletnimi, a 2 w wieku senioralnym. Szczegółowe dane przedstawiono na Rysunku 8. Jest to obraz porównywalny z doniesieniami z innych krajów, gdzie średni wiek diagnozy raportowano na 29-50 lat [6,7].



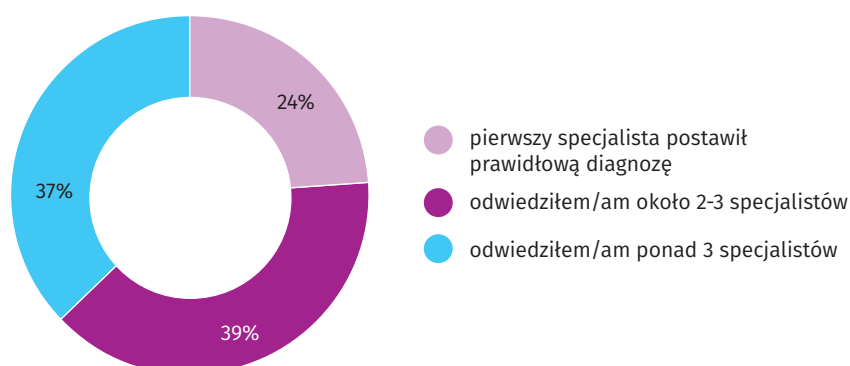
Rysunek 8. Wiek pacjenta w momencie postawienia diagnozy (N=49)

Doświadczenia pacjentów z procesu diagnostycznego były jednak mocno zróżnicowane. W przypadku 20 proc. respondentów diagnozę udało się postawić krótko po wystąpieniu objawów. Niemal połowa pacjentów na diagnozę musiała czekać kilka miesięcy. Około jedna trzecia populacji borykała się z brakiem diagnozy przez kilka lat (rys. 9).

Co więcej, **tylko w przypadku co czwartego pacjenta diagnozę postawił pierwszy odwiedzony specjalista. Większość musiała spotkać się z 2-3 lekarzami zanim udało się poprawnie zdiagnozować PNH.** 37 proc. pacjentów zostało zdiagnozowanych dopiero po trzech nieudanych wizytach specjalistycznych (rys. 10). **Tak długa droga do postawienia ostatecznej diagnozy związana jest z istotnymi kosztami** mierzalnymi, w postaci choćby opłat za wizyty, transport czy nieobecność w pracy. Dodatkowym komponentem jest tutaj także aspekt emocjonalny – przedłużone życie w niepewności, strachu, poczuciu winy, złości czy bezsilności może odbijać się na zdrowiu psychicznym pacjentów i ich najbliższych.



Rysunek 9. Długość procesu diagnostycznego wśród respondentów (N=49)



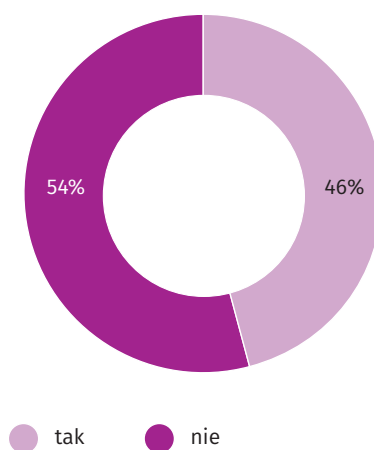
Rysunek 10. Doświadczenia respondentów z lekarzami w procesie diagnostycznym (N=49)

4.3. Obciążenie chorobą

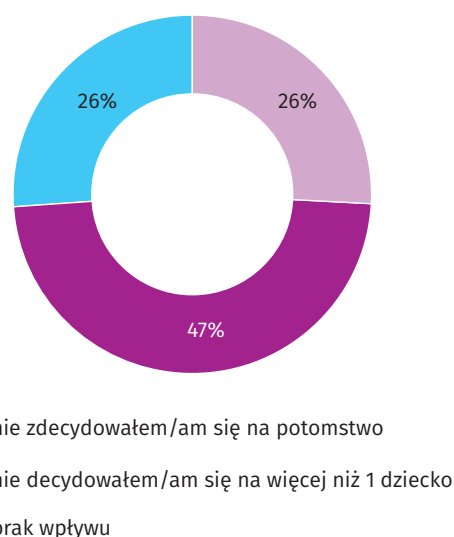
PNH jest chorobą generującą znaczne obciążenie dla pacjentów zarówno w sferze zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. Jakość życia jest poważnie zaburzona. Wywiera wpływ na wszystkie sfery życia pacjenta, w tym na najważniejsze decyzje podejmowane przez nich na przestrzeni lat, związane z założeniem rodziny (rys. 11). Niemal połowa ankietowanych pacjentów zadeklarowała, że obciążenie związane z chorobą oraz leczeniem wpłynęło na ich decyzję o powiększeniu rodziny. W tym wymiarze można stwierdzić, że PNH dotyczy całej rodziny np. w zakresie kosztów pośrednich generowanych przez opiekunów pacjentów.

Co czwarty respondent zadeklarował, że nie zdecydował się na posiadanie dzieci w związku ze swoją chorobą. Z kolei 47 proc. ankietowanych ograniczyło liczbę potomstwa ze względu na obciążenie generowane przez PNH. Tylko 26 proc. badanych stwierdziło, że ich choroba nie miała wpływu na tę kluczową decyzję (rys. 12).

Leczenie PNH związane z częstymi i regularnymi wizytami w szpitalu ma też wpływ na życie zawodowe pacjentów. We wcześniejszej części wskazano wprawdzie, że trzy czwarte pacjentów podejmuje aktywność zawodową. Jednak wybór miejsca pracy oraz zachowania na rynku pracy są często determinowane przez elastyczność pracodawcy oraz możliwość akomodacji nieobecności związanych z leczeniem. Ponad połowa pacjentów obawia się zmiany obecnego pracodawcy przez strach związanych z potencjalnym negatywnym nastawieniem innych przełożonych do regularnych nieobecności związanych z pobytem w szpitalu i leczeniem. 35 proc. procent badanych deklaruje, że choroba ogranicza im spektrum wyboru zawodu oraz pracodawcy ze względu na zmniejszoną dyspozycyjność związaną z PNH. Co piąta odpowiedź dotyczyła całkowitego zablokowania konty-



Rysunek 11. Wpływ choroby respondenta na decyzję o założeniu rodziny (N=41)



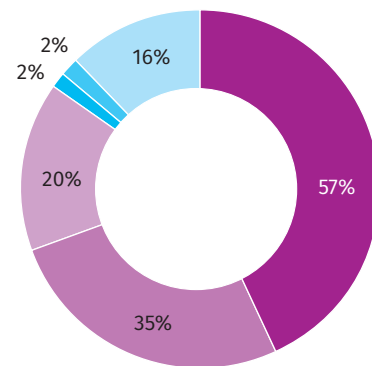
Rysunek 12. Rodzaj wpływu choroby na decyzję o powiększeniu rodziny (N=19)

nuowania aktywności zawodowej ze względu na chorobę. Tylko jedna osoba wskazała, że diagnoza i leczenie PNH nie odbiły się w żaden sposób na jej aktywności zawodowej (rys. 13).

Leczenie w programie lekowym preparatem ekulizumab wiąże się z regularnymi wizytami pacjenta w szpitalu. Lek podaje się we wlewach w dwutygodniowych odstępach. W ramach programu lekowego leczonych było 41 pacjentów z analizowanej populacji chorych. Konieczność odbywania częstych wizyt w szpitalu stanowi dodatkowe obciążenie dla pacjentów. W zależności od sytuacji zawodowej i indywidualnych ustaleń z pracodawcą, **pacjenci są zmuszeni korzystać na ten cel z urlopu wypoczynkowego, zwolnienia lekarskiego lub innych form usprawiedliwienia nieobecności w pracy.** 22 proc. badanych deklaruje konieczność korzystania ze zwolnienia lekarskiego. Dalsze 37 proc. wykorzystuje na ten cel urlop wypoczynkowy, w wymiarze od czterech do 20 dni. Jedenaście osób deklaruje, że na wlewy jeździ zawsze z osobą towarzyszącą, która również zmuszona jest usprawiedliwić swoją nieobecność w pracy, dużo osób na wlewy jeździ zawsze z osobą towarzyszącą. **Wizyty w szpitalu często łączą się z koniecznością zorganizowania opieki nad dziećmi, często na 20-25 dni.**

Zmniejszona produktywność pracowników odbija się z jednej strony na nich samych, gdyż ogranicza im możliwości rozwoju zawodowego i kariery, a z drugiej strony zabiera czas, który mogliby przeznaczyć na wypoczynek lub hobby. W wymiarze ekonomicznym wiąże się z konkretnym, znacznym kosztem alternatywnym. Równocześnie koszty nieobecności ponosi pracodawca, który jest zmuszony zorganizować zastępstwo lub redystrybucję zadań powierzonych nieobecnemu pracownikowi. **W ciągu ostatniego roku ankietowane osoby przebywały na zwolnieniu od 3 do 180 dni.** Może to generować napięcia w zespole oraz trudności w osiągnięciu pełnej produktywności nawet w okresach, kiedy chory pracownik jest obecny w pracy. Są to trudne do uchwycenia koszty pośrednie choroby ponoszone przez społeczeństwo.

Pacjenci ponoszą także bezpośrednie koszty związane z leczeniem. Mogą to być koszty dodatkowych wizyt u lekarzy specjalistów, fizjoterapeutów, psychologów. Dla osób, które doświadczyły już pewnych powikłań związanych z PNH, mogą to być koszty wyrobów medycznych lub leków nier refundowanych lub refundowanych z dopłatą pacjenta. Ze względu na duże roz-



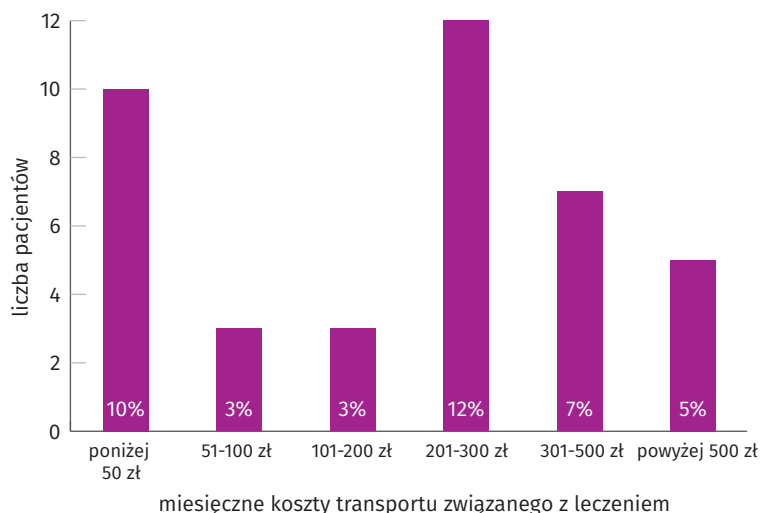
- obawiam się zmienić pracodawcę, bo boję się, że nowy pracodawca nie zaakceptuje moich codwutygodniowych nieobecności
- leczenie mojej choroby nie pozwala mi być dyspozycyjnym, przez co ogranicza moją pracę i wykonywanie zawodu
- leczenie uniemożliwiło mi kontynuowanie aktywności zawodowej
- leczenie w żaden sposób nie ogranicza mojej aktywności zawodowej
- przez niedogodności związane z leczeniem pracuję na pół etatu
- inne

Rysunek 13. Wpływ leczenia na aktywność zawodową pacjentów (wielokrotny wybór)

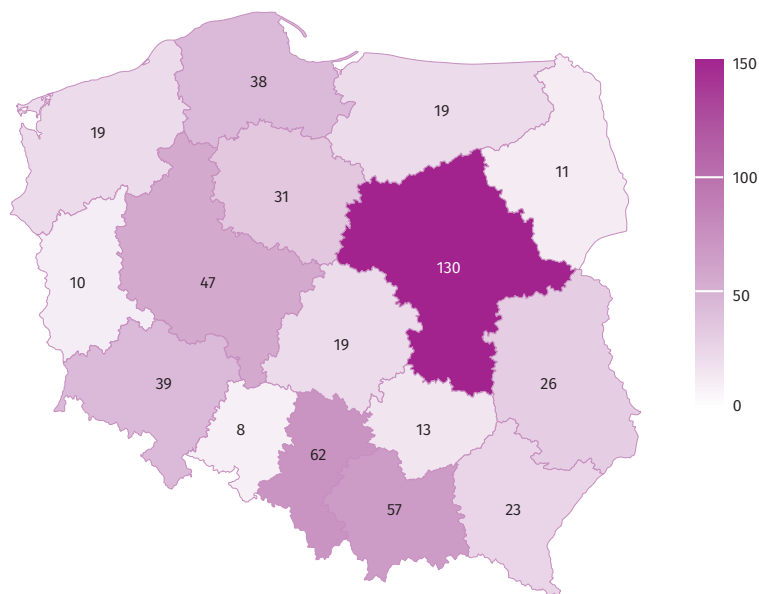
proszenie pacjentów w kraju oraz nierzadko znaczne odległości pokonywane przez nich w celu odbycia wizyty w szpitalu mającym kontrakt na realizację programu lekowego, **pacjenci są obciążeni kosztami transportu w celu odbycia regularnych wizyt.** Średni miesięczny koszt dotarcia do szpitala wynosi około 258 zł (mediana 250 zł). Histogram wydatków zaprezentowano na Rysunku 14. Niektórzy pacjenci zmuszeni są ponosić regularny koszt w wysokości ponad 500 zł. Dla większości badanych (63%, N=41), jest to znaczący wydatek w domowym budżecie.

Według danych Ministerstwa Zdrowia, w 2021 roku program lekowy B.96 był realizowany przez 14 ośrodków w 12 województwach [5]. Najwięcej ośrodków realizujących program zlokalizowanych było w Warszawie, i to tam leczyła się największa liczba pacjentów, ponad 90 proc. Na Rysunku 15 przedstawiono pochodzenie pacjentów, którzy odbywali swoje leczenie w ośrodku w Warszawie w 2021 roku. Największą liczbę świadczeń udzielono pacjentom z województwa mazowieckiego, niemniej widać także, że pacjenci ze wszystkich województw podróżowali do stolicy w związku ze swoją chorobą.

Rysunek 14. Histogram miesięcznych kosztów transportu ponoszonych przez pacjentów w związku z leczeniem w programie lekowym (N=40)



Rysunek 15. Liczba świadczeń w ramach programu lekowego udzielonych pacjentom w programie lekowym B.96 w województwie mazowieckim, według miejsca zamieszkania pacjenta, dane za 2021



Źródło: Opracowanie DAIS MZ na podstawie danych NFZ

4.4. Podsumowanie

Nocna napadowa hemoglobinuria dotyka w Polsce zróżnicowanej i rozproszonej grupy pacjentów, wpływając na wszelkie aspekty życia, począwszy od decyzji rodzinnych, poprzez sytuację edukacyjną i zawodową czy ekonomiczną. W historii swojej choroby pacjenci mierzą się z wyzwaniami w procesie diagnostycznym, który potrafi być długotrwały i wymagać wielu wizyt u różnych specjalistów. Regularne dojazdy do szpitala, niejednokrotnie oddalonego

od miejsca zamieszkania generują istotne z punktu widzenia budżetu domowego koszty dodatkowe, a same podróże mogą ograniczać możliwości rozwoju zawodowego nie tylko samych pacjentów ale także ich rodzin czy opiekunów.

Udostępnienie terapii podawanych rzadziej pozwoli na osiągnięcie korzyści systemowych poprzez redukcję obciążenia personelu medycznego oraz kosztów związanych z wizytami i podaniem leku.

Piśmiennictwo do rozdziału 1

1. Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124: 2804-11. <http://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>.
2. Socié G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Long-Term Follow-Up and Prognostic Factors. *French Soc Haematology. Lancet*. 1996; 348: 573-7. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)12360-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12360-1).
3. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE et al. Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Med (Baltimore)*. 2004; 83: 193-207. <http://doi.org/10.1097/01.md.0000126763.68170.46>.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124: 2804-11.
5. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59: 525-9.
6. Krawitz PM, Höchsmann B, Murakami Y et al. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. *Blood*. 2013; 122: 1312-5.
7. Brodsky RA. How do PIG-A mutant paroxysmal nocturnal hemoglobinuria stem cells achieve clonal dominance? *Expert Rev. Hematol*. 2009; 2: 353-6.
8. Wysoczynski M, Reza R, Ratajczak J et al. Incorporation of CXCR4 into membrane lipid rafts primes homing-related responses of hematopoietic stem/progenitor cells to an SDF-1 gradient. *Blood*. 2005; 105: 40-8.
9. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17028. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28>.
10. Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI et al. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulator protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80: 5066-70.
11. Zipfel PF, Hallstrom T, Riesbeck K. Human complement control and complement evasion by pathogenic microbes – tipping the balance. *Mol Immunol*. 2013; 56: 152-60.
12. Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry*. 2000; 42: 223-33.
13. Spychalska J, Brojer E. Nocna napadowa hemoglobinuria – patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – pathophysiology, classification and modern diagnostics). *Hematology in Clinical Practice*. 2013; 4(4): #37127.
14. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without GPI-anchor deficiency. *J Clin Invest*. 2019; 129(12): 5074-6.
15. Wong EKS, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res*. 2015; 165(2): 306-20.
16. Nair RK, Khaira A, Sharma A et al. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40: 471-5.
17. Ballarin J, Arce Y, Balcells RT et al. Acute renal failure associated to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria leads to intratubular haemosiderin accumulation and CD163 expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 3408-11.
18. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 104-10.
19. Lee JW, Jang JH, Kim JS et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013; 97(6): 749-57.
20. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008; 112(8): 3099-106.
21. DeCobelli F, Pezzetti G, Margari S et al. New insights in abdominal pain in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): a MRI study. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122832.
22. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol*. 2003; 77: 113-201.
23. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; 121: 4985-96.
24. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 642-5.
25. Hoekstra J, Leebeek FWG, Plessier A et al.; European Network for Vascular Disorders of the Liver. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol*. 2009; 51: 696-706.
26. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 208-16.
27. Kim JS, Jang JH, Yoon SS et al. Distinct subgroups of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with cytopenia: results from South Korean National PNH Registry. *Ann Hematol*. 2016; 95(1): 125-33.
28. Robak T, Warzocha K. Hematologia. Nocna napadowa hemoglobinuria. *Via Medica, Gdańsk* 2016: 579-89.
29. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010; 78: 211-28.
30. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106: 3699-709.
31. Windyga J. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwór złośliwy. Omówienie wytycznych American Society of Hematology 2021. *Med Prakt*. 2021; 7-8: 8-15.
32. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Ravulizumab. 2022 May 15.
33. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019; 133(6): 530-9. <http://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136>. Epub 2018 Dec 3.
34. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021; 106(1): 230-7. <http://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877>.
35. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol*. 2003; 77: 113-20.
36. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106: 3699-709.
37. Żupańska B, Spychalska J, Pyl H et al. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkośći klonu z defektem kotwicy gliko-

zylofosfatydyloinozytolowej (GPI). *Acta Haematologica Polonica*. 2012; 43(1): 75-82.

38. Pulini S, Marando L, Natale A et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after autologous stem cell transplantation: extinction of the clone during treatment with eculizumab – pathophysiological implications of a unique clinical case. *Acta Haematol*. 2011; 126(2): 103-9. <http://doi.org/10.1159/000327251>. Epub 2011 May 19.

Piśmiennictwo do rozdziału 2:

1. Boguradzki P, Hoffman A. Nocna napadowa hemoglobinuria od teorii do praktyki klinicznej. *Medycyna Po Dyplomie*. 2017;5.
2. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe A et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and relative disorders by flow cytometry. *Clin Cytom*. 2010. 78B(4): 211-230.
3. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021, 137(10): 1304-1309.
4. Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou P et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol*. 2023. Doi103389/fonc.2023. 1128994.
5. Garg A, Shahs k and Patel K. Current status of stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Hematol* 2020. 11(4): 161-168.
6. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995. 333:1253-1258.
7. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007. 110(11): 4123-4128.
8. Hillmen P, Elebute M, Kelly R et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010. 85(8): 553-559.
9. Hillmen P, Szer J, Wietz I et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021, 884: 1028-1037.
10. Kulasekararaj AG, Hiu A, Rottinghaus ST et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019, 133(6): 540-549.
11. Kulasekararaj AG, Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going *Am J Hematol*. 2023, 98(S4): S33-S43.
12. Lee J, Fontbrune FS, Lee-Lee LW. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019, 133(6): 530-539.
13. Manning JE, Ciantar E, Griffin M and Kelly R. Pregnancy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria-a Systematic Review. *Blood*. 2022(suppl.1): 11483-11440.
14. Markiewicz M, Drozd-Sokołowska J, Biecek P et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Multicenter Analysis by the Polish

Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. 26(10): 1833-1939.

15. NIH. Eculizumab-Drugs and Lactation Database (Lact Med.)-NCB1.2023.
16. Panse J. Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria: where we stand. *Am J Hematol*. <https://doi.org/10.1002/ajh.26832>.
17. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2006. 106(12): 3699-3709.
18. Risitano AM and de Latour RP. How we treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria into future. *Br J Haematol*. 2022, 196: 288-303.
19. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol*. 2003, 77: 113-120.
20. Rother RP, Bell L, Hillmen P and Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extravascular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA* 2005, 293: 1653-1662.
21. Wietz I, Meyers G, Lamy T et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Int Med*. 2013. 43(3): 298-307.

Piśmiennictwo do rozdziału 4

1. Spychalska J., Brojer E., Nocna napadowa hemoglobinuria – patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, *Hematologia* 2013; tom 4, numer 4: 301-320.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza Weryfikacyjna Agencji wniosku o objęcie refundacją produktu Soliris (eculizumab) w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD10 D59.5)” nr OT.4351.28.2016, Warszawa, 2016.
3. Wróbel A., Nocna napadowa hemoglobinuria w świetle najnowszych doniesień, *Hematologia* 2011, tom 2, nr 4: 346-348.
4. Żupańska, B., Spychalska, J., Pyl, H., Mendek-Czajkowska, E., & Brojer, E. (2012). Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI). In *Acta Haematologica Polonica* (Vol. 43, Issue 1, pp. 75-82). Walter de Gruyter GmbH. [https://doi.org/10.1016/s0001-5814\(12\)31008-6](https://doi.org/10.1016/s0001-5814(12)31008-6).
5. Ministerstwo Zdrowia, Mapy potrzeb zdrowotnych – Programy Lekowe w Polsce, https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/mpz_2020_prog_lekowe/ Dostęp 22 maja 2023.
6. Jalbert, J. J., Chaudhari, U., Zhang, H., Weyne, J., & Shammo, J. M. (2019). Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. In *Blood* (Vol. 134, Issue Supplement_1, pp. 3407-3407). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125867>.
7. Pires da Silva, B. G. P., Fonseca, N. P., Catto, L. F. B., Pereira, G. C., & Calado, R. T. (2022). The spectrum of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clinical presentation in a Brazilian single referral center. In *Annals of Hematology* (Vol. 101, Issue 5, pp. 999-1007). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04797-9>.

© Wydawcą raportu jest
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie
oraz wykorzystywanie w takiej formie części
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,
na jakimkolwiek polu eksploatacji
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych
w raporcie powinno zawierać adnotację
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie
mają na celu promowania produktów
lecznicych. Zostały zawarte jedynie w celach
informacyjno-edukacyjnych.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl
www.mzdrowie.pl

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE