proLékaře.cz | 8.8.2025

doi: 10.48095/cccsnn2022206

Subkutánní forma natalizumabu v terapii vysoce aktivní relabující-remitující roztroušené sklerózy

Subcutaneously delivered natalizumab for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis

Souhrn

Monoklonální protilátky (monoclonal antibodies; MAbs) patří mezi nejrychleji se rozvíjející typy moderních biologických léčiv schválených pro řadu různých indikací. S příchodem humanizovaných a humánních MAbs dochází k významnému zlepšení jejich bezpečnostního profilu. Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti α4-integrinu. Lék je indikován v monoterapii dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou. Natalizumab je možno od roku 2021 podávat i formou subkutánní. Klinické studie prokázaly, že měsíční subkutánní injekce natalizumabu mají srovnatelnou bezpečnost a klinickou i radiologickou účinnost jako intravenózní forma léčiva.

Abstract

Therapeutic monoclonal antibodies (MAbs) have become one of the fastest growing classes of drugs, approved for the treatment of a wide range of indications. The development of new humanized and fully human MAbs has vastly improved their safety profile. Natalizumab is a humanized anti-α4-integrin monoclonal antibody, indicated as a single disease modifying therapy in adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. In 2021, natalizumab was authorized for use also as a subcutaneous injection. Clinical trials have shown that monthly subcutaneous injections of natalizumab are as safe and clinically and radiologically effective as monthly intravenous infusions.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

S. Halúsková, M. Vališ

Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

✉
prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN
Neurologická klinika
LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: martin.valis@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 18. 4. 2022
Přijato do tisku: 1. 6. 2022

Klíčová slova
roztroušená skleróza – terapie – monoklonální protilátky – natalizumab – subkutánní aplikace

Key words
multiple sclerosis – treatment – monoclonal antibodies – natalizumab – subcutaneous administration

Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění CNS s obvyklým začátkem mezi 20.–40. rokem života a častějším výskytem u žen, přibližně v poměru 2–3 : 1 [1]. Onemocněním trpí celosvětově asi 2,8 milionu lidí a jejich počet konstantně narůstá. Dle údajů v literatuře je každých 5 min někde na světě diagnostikován nový pacient s RS. Prevalence nemoci v ČR je vysoká, udává se přibližně 180–190 případů na 100 tisíc obyvatel [2].

Přestože jsme v současnosti svědky výrazné akcelerace vývoje nových léků modifikujících průběh choroby (disease modifying drugs; DMD) a jejich postupného zavádění do klinické praxe, zaujímají některá již dříve používaná léčiva v terapii relabující-remitující RS (RR-RS) stále velmi pevnou pozici v rámci dostupného léčebného portfolia. Jedním z důležitých a osvědčených léků,

proLékaře.cz | 8.8.2025

který obstál v rostoucí konkurenci, je natalizumab. V léčbě RR-RS představoval revoluci. Jedná se o první eskalační lék, jelikož se začal používat v době, kdy byly k dispozici pouze prvoliniové interferony beta a glatiramer acetát. Natalizumab přinesl do terapie RR-RS poprvé koncept dlouhodobé remise (no evidence of disease activity; NEDA) [3,4] a s jeho příchodem se též začalo hovořit o měřitelném zlepšení klinického stavu a s ním související lepší kvalitě života pacientů [5]. Natalizumab je zároveň první monoklonální protilátkou (monoclonal antibody; MAb) zavedenou do léčby v neurologii.

Éra monoklonálních protilátek – od historie po současnost

Monoklonální protilátky představují homogenní populaci protilátek, které jsou produkovány pouze jedním klonem B-lymfocytů a vykazují tak shodnou antigenní specificitu. K terapeutickým účelům se MAbs využívají od 80. let 20. století a jejich cesta k zavedení do klinické praxe byla lemována čtyřmi Nobelovými cenami. Milníkem byl objev imunologů Milsteina a Köhlera, kteří ve snaze vyhnout se „polyklonálnímu protilátkovému chaosu“ spojili myší lymfocyt produkující danou protilátku s in vitro kultivovanou buňkou myelomu, jež má nekonečný proliferační potenciál. Tato tzv. hybridomová technologie znamenala zásadní převrat, umožňovala vědcům vytvořit velké množství MAbs s přesně definovanými vlastnostmi [6].

Problémem prvních vyrobených MAbs byl ale fakt, že se jednalo o protilátky myšího původu. Jejich opakovaná aplikace byla spojena s četnými a závažnými riziky vyplývajícími z imunogenicity zvířecích antigenů – pro lidský organismus jsou to xenoantigeny a indukují silnou imunitní reakci vedoucí k eliminaci biologického účinku léčiva. Z tohoto důvodu bylo věnováno enormní úsilí vývoji biotechnologických postupů, jež by umožnily syntetizovat MAbs s nižší imunogenicitou. Díky pokrokům v oblasti molekulární biologie pak vznikly pro lidský imunitní systém přijatelnější chimérické, tj. kombinované myší/lidské MAbs (asi se 30% podílem myší bílkoviny), humanizované (pouze s 5–10% podílem cizorodé sekvence) a nakonec i plně humánní MAbs, čímž se otevřela široká paleta možností jejich terapeutického uplatnění [7]. Vědecký pokrok jde kupředu závratným tempem a Food and Drug Administration (FDA) vydala povolení již více než 100 MAbs, přičemž každý rok projde schvalovacím procesem několik nových [8]. Terapeutické indikace se neustále rozšiřují a celosvětové roční náklady na tuto terapii jsou v literatuře odhadovány nejméně na 125 miliard amerických dolarů [9]. I když je hlavní doménou využití MAbs v léčbě hematoonkologie, řada z nich si našla své stálé místo v transplantační medicíně, revmatologii, gastroenterologii, dermatologii, infektologii i neurologii.

Natalizumab v terapii RR-RS

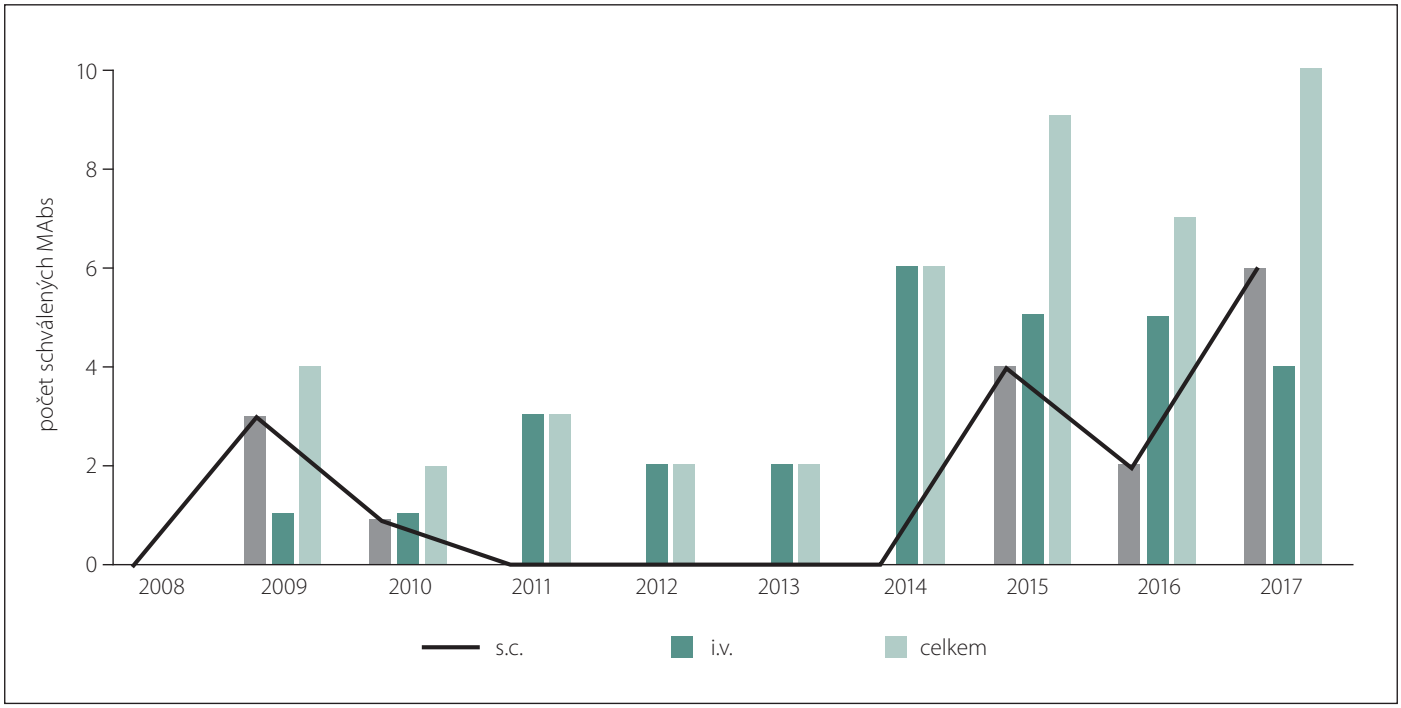
Natalizumab byl k terapii RR-RS schválen FDA v roce 2004. V únoru 2005, jen necelé 4 měsíce po iniciálním uvedení, byl lék dočasně stažen výrobcem kvůli třem potvrzeným případům progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) [10] – vzácné oportunní infekce CNS způsobené John Cunninghamovým virem (JCV), která je nezřídka fatální nebo vede k trvalému neurologickému postižení [11]. Dva případy PML byly zaznamenány v klinické studii SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), která se zabývala srovnáním účinnosti monoterapie intramuskulárním interferonem β-1a vs. kombinované léčby interferonem a natalizumabem [12]. Třetí případ PML byl zaznamenán v klinické studii pacientů s Crohnovou chorobou léčených natalizumabem, přičemž nález byl na základě MR a histologického vyšetření nejprve chybně považován za astrocytom [13]. Po rozsáhlém bezpečnostním šetření s opětovným posouzením poměru přínosů a rizik léčivého přípravku se natalizumab za zpřísněných podmínek minimalizujících riziko PML v červnu 2006 na trh vrátil [10].

Jedná se o humanizovanou MAb namířenou proti α4-integrinu, vysoce exprimovanému na povrchu leukocytů s výjimkou neutrofilů. Integrinové podjednotky α4 tvoří s podjednotkami β1 a β7 komplexy, které se kromě leukocytů nacházejí v menší míře i v membránách buněk jiných tkání. Léčivo selektivně inhibuje vazbu těchto komplexů na endoteliální adhezivní molekuly (vascular cell adhesion molecule; VCAM-1), které se za fyziologických podmínek v CNS nenacházejí, a proteiny extracelulární matrix (osteopontin, fibronektin). Výsledkem je narušení molekulárních interakcí, čímž dochází k výraznému omezení migrace aktivovaných lymfocytů a monocytů přes hematoencefalickou bariéru a inhibici již probíhajícího zánětu [14,15]. Předpokladem pro interakci buněk při imunitních reakcích obecně jsou vzájemné mezibuněčné kontakty zprostředkované právě adhezivními molekulami. Je proto logické, že blokáda adheze je jedním z cílů různých imunomodulačních zásahů.

Bezpečnost a vysoká klinická i radiologická účinnost natalizumabu byly prokázány v monoterapii u pacientů s RR-RS v randomizované, dvojitě zaslepené multicentrické studii fáze III AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). V této registrační studii (942 pacientů; 627 léčených natalizumabem a 315 dostávajících placebo) došlo ve skupině nemocných léčených natalizumabem k signifikantnímu snížení ročního výskytu relapsů (annual relapse rate; ARR) o 68 % a také ke snížení rizika trvalé progrese disability o 42 % oproti placebu po dvou letech sledování. Na MR mozku bylo prokázáno snížení počtu nových/zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí o 83 % a gadolinium enhancujících lézí o 92 % ve srovnání s placebem [16]. Dlouhodobá efektivita natalizumabu byla následně potvrzena v postmarketingovém sledování [17,18].

Nejzávažnější potenciální komplikací při terapii natalizumabem zůstává PML. Doposud neexistuje specifická antivirová léčba této závažné infekce. Vyšší riziko vzniku PML mají pacienti s pozitivním výsledkem testu anti-JCV protilátek v séru a zároveň vysokým titrem protilátek (> 1,5), s probíhající léčbou natalizumabem déle než 2 roky a s anamnézou užívání imunosupresiv před zahájením infuzí s natalizumabem. Výše titru, délka terapie a předchozí imunosuprese nám tedy umožňují stratifikovat riziko PML [11,19–21]. Princip stratifikace rizika na základě výše uvedených parametrů je dnes běžnou součástí klinické praxe a vede k zajištění maximální bezpečnosti terapie tímto vysoce efektivním lékem. Poměrně novou alternativou směřující k minimalizaci rizika PML při zachované účinnosti léčiva se zdá být snížení expozice natalizumabu prodloužením dávkovacího intervalu. Natalizumab byl od svého uvedení na trh standardně aplikován formou 60min intravenózní (i.v.) infuze v dávce 300 mg pravidelně jednou za 4 týdny. Zavedení nového léčebného schématu se opírá o výsledky farmakokinetických a farmakodynamických studií. Ukázalo se, že saturace receptorů pro natalizumab je i po 6 týdnech dostatečně vysoká, navíc nižší úroveň saturace, tj. umožnění vstupu určitého množství imunokompetentních lymfocytů do CNS, pravděpodobně zajistí imunologickou

proLékaře.cz | 8.8.2025



Obr. 1. Vývoj aplikačních forem monoklonálních protilátek v letech 2008–2017 (podle data schválení FDA). Upraveno podle [33].
FDA – americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv; i.v. – intravenózní; MAbs – monoklonální protilátky; s.c. – subkutánní

Fig. 1. The evolution of administration routes of monoclonal antibodies in the years 2008–2017 (according to the date of the FDA approval). Modified according to [33].
FDA – U.S. Food and Drug Administration; i.v. – intravenous; MAbs – monoclonal antibodies; s.c. – subcutaneous

surveillance [22–24]. Rozsáhlá analýza dat z bezpečnostního registru TOUCH (TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health) prokázala v jednotlivých podskupinách 88% a 94% redukci rizika rozvoje PML u pacientů na prodlouženém dávkovacím intervalu ve srovnání s pacienty na intervalu standardním [25], podle souhrnu údajů o léčivém přípravku (summary of product characteristics; SPC) stále platném [26]. Klinické studie z posledních let potvrzují, že podávání natalizumabu v intervalu 6–8 týdnů nevede ve srovnání s běžným aplikačním schématem k horším výsledkům ve smyslu ARR, aktivity na MR či nárůstu postižení podle Expanded Disability Status Scale (EDSS) [27–31]. Prospektivní randomizovaná, kontrolovaná klinická hodnocení, která hodnotí účinnost natalizumabu při nižší frekvenci aplikace, nebyla dosud dokončena.

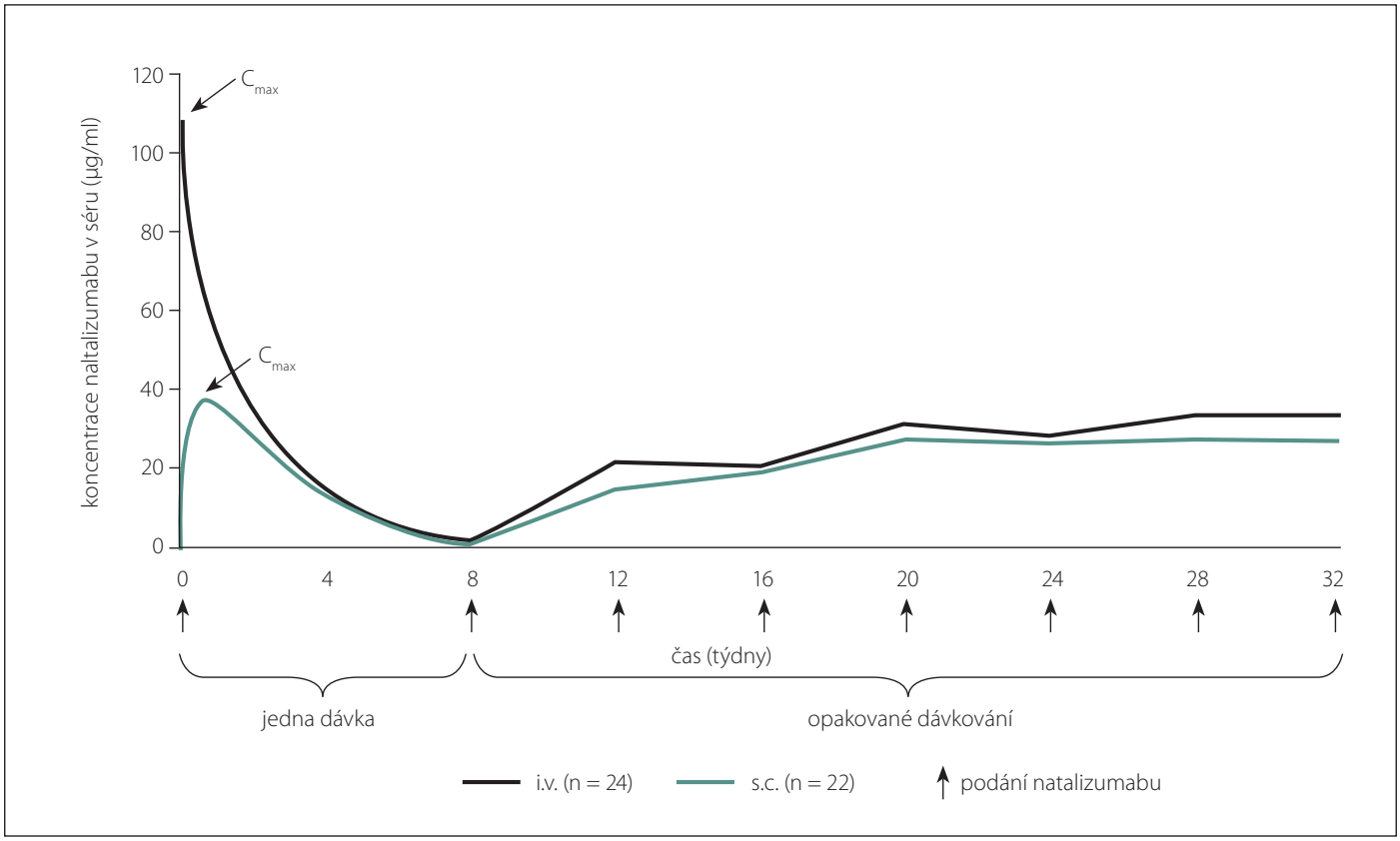
Natalizumab je v současné době indikován v monoterapii v rámci eskalační léčby u dospělých pacientů s vysoce aktivní RR-RS se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě nejméně jedním DMD základní linie ke stabilizaci stavu, tj. poklesu počtu relapsů pod dvě ataky ročně, nebo jako lék první volby u nemocných s rychle progredující závažnou formou RR-RS, definovanou dvěma nebo více relapsy v jednom roce a současně přítomností jedné nebo více gadolinium enhancujících lézí na MR mozku či zvýšením objemu T2 lézí ve srovnání s předchozím MR vyšetřením. Terapie není dále hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu (např. dva těžké relapsy za rok nebo trvalá progrese na škále EDSS) [26].

Subkutánní forma natalizumabu

Nakolik jsou MAbs tvořeny makromolekulou bílkoviny, vyžadují výhradně parenterální aplikaci. Zpočátku bylo používáno pouze i.v. podání, ale z praktických důvodů (nevýhoda především časové náročnosti a s tím související vytíženost neurologických stacionářů, do jisté míry také náklady na spotřební materiál) vyvstal požadavek vyvinout formu pro subkutánní (s.c.) aplikaci MAbs, která je dnes preferována a stává se standardem v mnoha oborech vč. neurologie (obr. 1). Za určitou nevýhodu lze pokládat bolestivost a lokální reakce v místě vpichu, výhody s.c. podání ale jasně převažují, nepotvrdily se ani obavy ze zvýšeného rizika imunogenicity při podkožní aplikaci. Tato aplikační forma je jednoduchá, zlepšuje dostupnost terapie i adherenci pacientů [32,33]. Adherence je základní podmínkou úspěšné terapie. Dodržování prakticky celoživotní léčby u chronických nemocí, jejichž průběh může být po většinu času asymptomatický a/nebo léčba nepřináší okamžité výsledky, je velmi obtížné. Proto zůstává podpora adherence i perzistence jedním z klíčových cílů léčby RS [34,35]. Dokonalou adherenci z pohledu lékaře ovšem zaručuje pravidelné podání léků na specializovaném pracovišti – aplikace totiž probíhá za přímé kontroly zdravotníků a existuje tak jistota, že lék byl aplikován.

Vývoj s.c. formy natalizumabu probíhal v několika krocích. Nejprve proběhly populační farmakokinetické a farmakodynamické modelové analýzy využívající data z 11 klinických studií [36]. Na základě výsledků této práce byly navrženy dvě klíčové klinické studie – DELIVER (A Randomized, Open-Label, Dose-Ranging Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Initial Safety of Subcutaneous and Intramuscular Natalizumab in Subjects With Multiple Sclerosis); I. fáze a REFINE (A Randomized, Blinded, Parallel-Group, Phase 2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis); II. fáze [37,38].

proLékaře.cz | 8.8.2025



Obr. 2. Průměrné koncentrace natalizumabu v čase při intravenózní (fialová křivka) a subkutánní aplikaci (zelená křivka). Upraveno podle [37].

C_{max} – maximální plazmatická koncentrace; i.v. – intravenózní; n – počet; s.c. – subkutánní

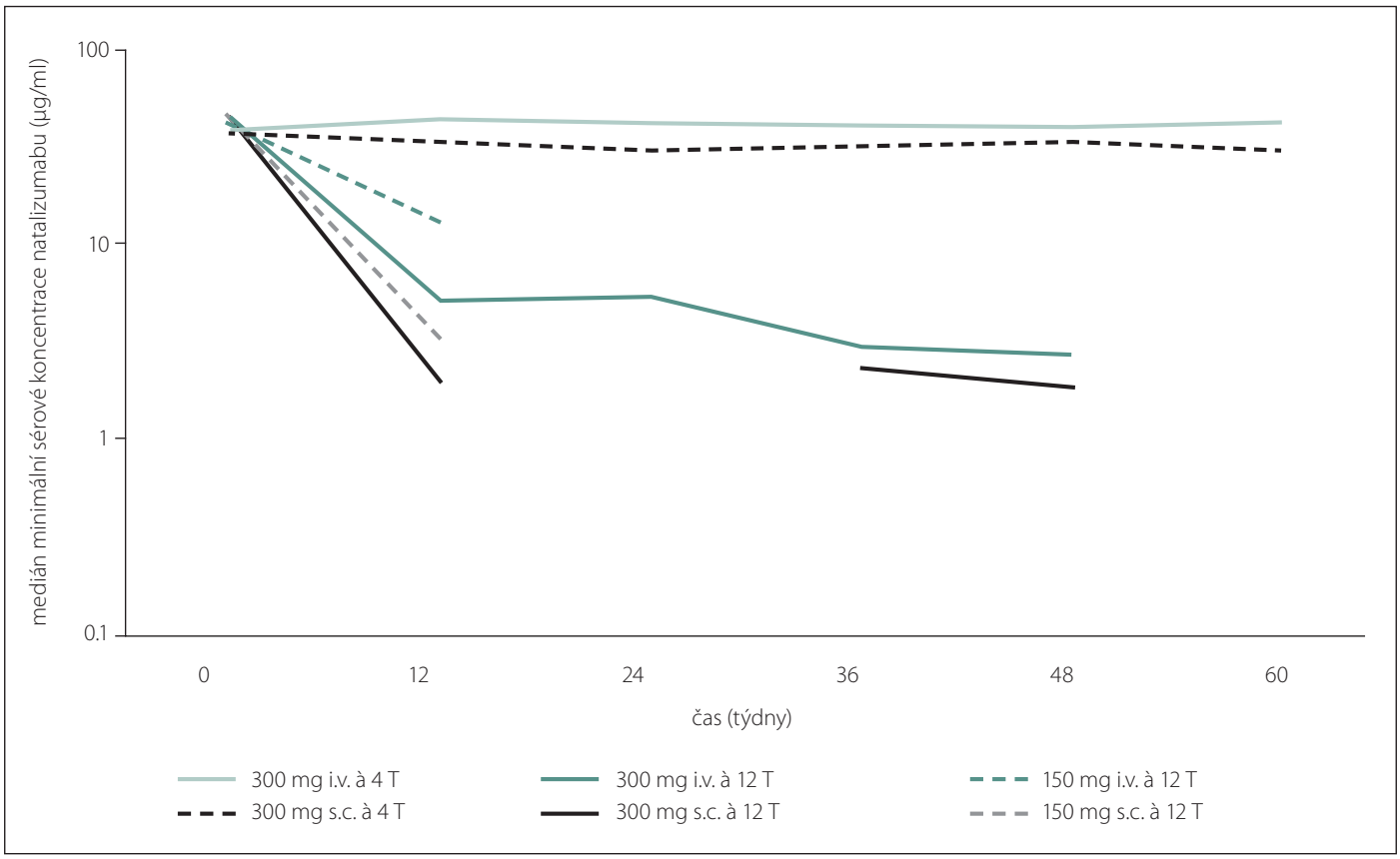
Fig. 2. Mean serum concentrations of natalizumab over time for combined intravenous (purple line) and subcutaneous groups (green line). Modified according to [37].

C_{max} – maximum serum concentration; i.v. – intravenous; n – number; s.c. – subcutaneous

Studie DELIVER byla randomizovaná multicentrická otevřená studie v trvání 32 týdnů, která hodnotila účinnost a bezpečnost natalizumabu při s.c. podání u pacientů s RS (n = 76) bez předchozí léčby natalizumabem. Primárním cílem studie bylo farmakokinetické a farmakodynamické srovnání dávky 300 mg natalizumabu po dobu osmi týdnů po jednorázové s.c., intramuskulární či i.v. aplikaci u naivních pacientů s RR-RS a sekundárně-progresivní RS (SP-RS). Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky, účinnosti, bezpečnosti, snášenlivosti a imunogenicity opakovaných s.c. nebo intramuskulárních injekcí po dobu 24 týdnů při pravidelném dávkování každé 4 týdny. Subkutánní natalizumab sice nedosahoval úvodního peaku sérové koncentrace i.v. natalizumabu (66% biologická dostupnost a 40% maximální plazmatická koncentrace po jednorázové s.c. aplikaci), v dalším průběhu při opakovaném podávání však byly křivky plazmatických koncentrací u obou cest podání téměř totožné (obr. 2). Další zkoumané ukazatele jako saturace α4-integrinu, celkový počet lymfocytů a sérové koncentrace VCAM byly u obou aplikačních forem srovnatelné. V komparaci s výchozím stavem nebyly detekovány žádné nové gadolinium enhancující léze u pacientů s RR-RS či SP-RS léčených natalizumabem, a to bez ohledu na způsob podání, a počet nových/zvětšujících se T2-hyperintenzních ložisek byl ve skupině se s.c. aplikací srovnatelný s i.v. natalizumabem [37].

Studie REFINE stanovující rozpětí dávky byla 60týdenní prospektivní randomizovaná a zaslepená studie zkoumající účinnost, bezpečnost a tolerabilitu několika režimů podávání natalizumabu (300 mg i.v. à 4 týdny, 300 mg s.c. à 4 týdny, 300 mg i.v. à 12 týdnů, 300 mg s.c. à 12 týdnů, 150 mg i.v. à 12 týdnů a 150 mg s.c. à 12 týdnů) u předléčených pacientů. Studie zahrnovala 290 stabilních pacientů s RR-RS, jimž bylo před zařazením podáno ≥ 11 dávek i.v. natalizumabu. Studie tedy přinesla také poznatky o terapeutických implikacích přechodu z i.v. na s.c. formu. Primárním cílovým ukazatelem bylo stanovení kumulativního počtu kombinovaných aktivních, nových a zvětšujících se MR lézí v 60. týdnu terapie u jednotlivých skupin. Sekundární cíle se zaměřovaly na farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnost, imunogenicitu a vybrané parametry klinické účinnosti vč. ARR a podílu pacientů, u kterých došlo k relapsu. U pacientů dříve léčených i.v. natalizumabem v dávce 300 mg à 4 týdny, kteří přešli na s.c. podání, byly klinické i MR výsledky srovnatelné s pacienty, kterým byl přípravek nadále podáván i.v. formou – v ramenech se s.c. a i.v. podáním 300 mg natalizumabu v intervalu 1× za 4 týdny byly kumulativní počty MR lézí 0,02 a 0,23, neadjustované hodnoty ARR v 60. týdnu 0,08 a 0,07. Výsledky studie dále prokázaly naprosto srovnatelné průměrné minimální plazmatické koncentrace natalizumabu i průměrné údolní hodnoty saturace a exprese α4-integrinu při s.c. a i.v. podání 300 mg natalizumabu v pravidelném 4týdenním dávkovacím schématu v průběhu celých 60 týdnů sledování

proLékaře.cz | 8.8.2025



Obr. 3. Farmakokinetika – průměrné minimální plazmatické koncentrace natalizumabu. Upraveno podle [38].
i.v. – intravenózní; s.c. – subkutánní; T – týdny

Fig. 3. Pharmacokinetics – mean minimal serum natalizumab concentrations. Modified according to [38].
i.v. – intravenous; s.c. – subcutaneous; T – weeks

(obr. 3, 4). Dvanáctitýdenní interval byl shledán nedostatečným [38].

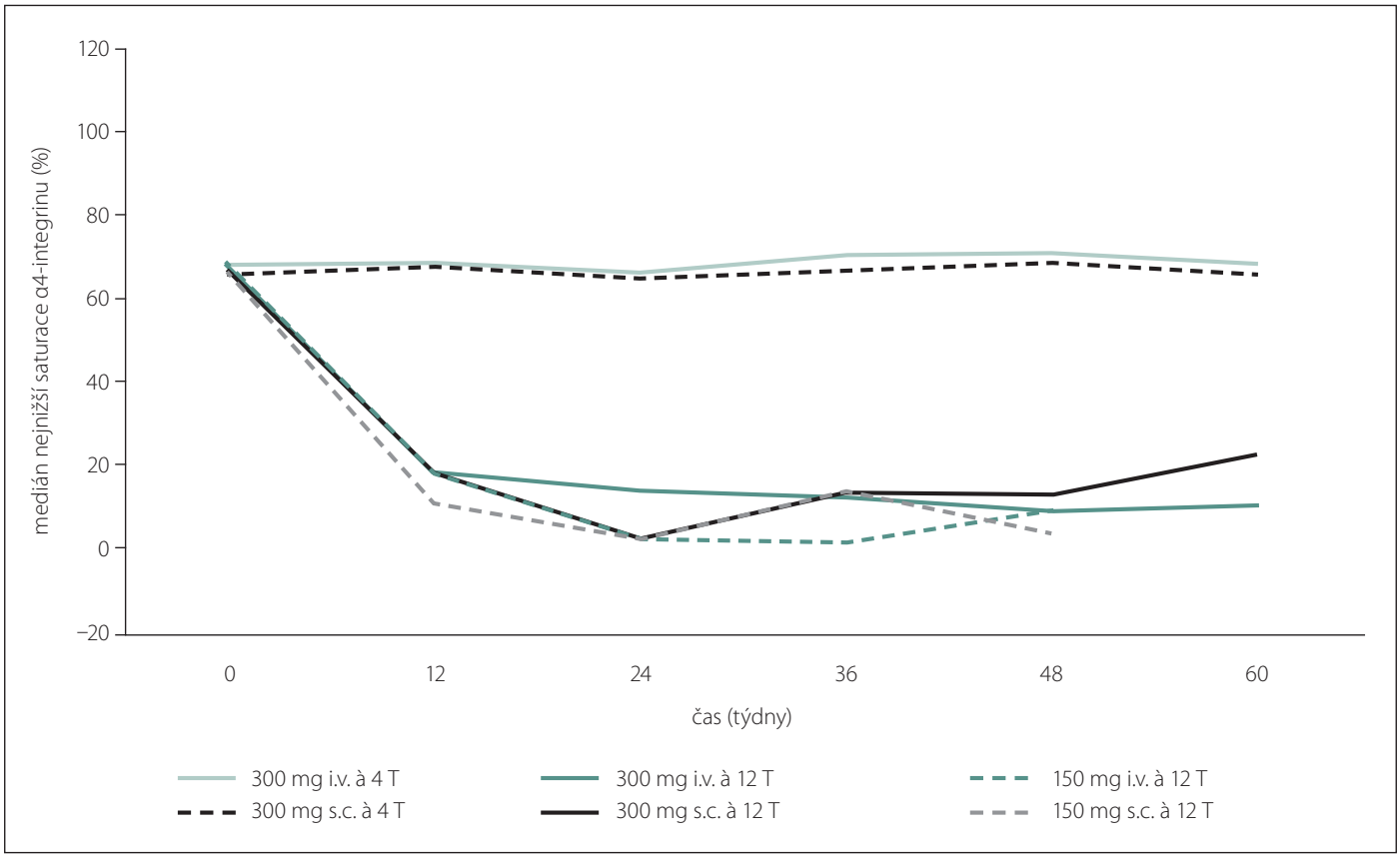
V rámci obou uvedených studií nebyly zjištěny žádné neočekávané nežádoucí reakce a bezpečnost s.c. aplikace natalizumabu byla shodná s bezpečností při i.v. podání. Ve studii DELIVER byly lokální kožní reakce po vpichu mírné s incidencí 25–27 % u i.v. formy a 8–21 % u s.c. formy, ve studii REFINE byla u s.c. formy v dávce 300 mg každé 4 týdny míra udávaných lokálních postinjekčních reakcí vč. bolestivosti místa vpichu velmi nízká, u paralelní podskupiny léčené i.v. formou nebyly zaznamenány žádné obdobné komplikace. Hypersenzitivita byla ve studii DELIVER hlášena u jednoho pacienta s RR-RS léčeného i.v. natalizumabem, ve studii REFINE u jednoho pacienta v rameni se s.c. natalizumabem 300 mg à 4 týdny [37,38].

Léčivý přípravek Tysabri® (Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan, Badhoevedorp, Nizozemí) pro s.c. aplikaci je od 1. 7. 2021 v ČR plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Indikační omezení jsou shodná s i.v. natalizumabem. Subkutánní natalizumab v dávce 300 mg (2× 150 mg v předplněné injekční stříkačce) je na základě zjištění výše diskutovaných klinických hodnocení vhodný jak pro pacienty dříve léčené i.v. formou, tak pro ty, kteří touto látkou doposud léčeni nebyli. Podání je vázáno na specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění.

Praktické zkušenosti se subkutánním natalizumabem

Zkušenosti našeho pracoviště se s.c. natalizumabem jsou doposud příznivé a reflektují zjištění z originálních klinických studií. Převádět první pacienty z i.v. na s.c. formu jsme začali hned, jak to bylo možné, tj. v létě 2021, a v průběhu tohoto procesu jsme se setkali se čtyřmi skupinami pacientů. První skupina navrhovanou změnu okamžitě uvítala, jednalo se zejména o mladší pacienty, které přesvědčil časový faktor a možnost opustit zdravotnické zařízení záhy po aplikaci (pracující pacienti, pacientky na mateřské dovolené apod.). Druhá skupina pacientů v úvodu váhala a byla na pochybách, někteří si chtěli ponechat čas na rozmyšlenou a při další kontrole již souhlasili, jiní se v první řadě potřebovali ujistit, zda je možné v případě jakýchkoliv komplikací či zhoršení stavu přejít zpátky na i.v. podání, určitá část vyžadovala hlubší a podrobnější vysvětlení, ale po důkladném obeznámení se s danou problematikou a zodpovězení všech dotazů lékařem s navrhovanou změnou souhlasila. Třetí skupina představuje pacienty, kteří mají největší důvěru v i.v. podání léčiv obecně a jiné aplikační formy považují za nedostatečně efektivní (v rámci RS preference přeléčení ataky i.v. methylprednisolonem, dožadování se analgetické infuzní léčby při vertebrogenních obtížích, ...). Čtvrtá skupina pacientů převod na s.c. aplikaci rázně zamítla. Jedná se hlavně o pacienty léčené i.v. natalizumabem již několik let a je nepochybné, že v tomto případě hrají důležitou roli i psychologické faktory. Odmítavý postoj mají nemocní s vysoce aktivním onemocněním, kteří neodpovídali dobře na léky první linie a právě díky natalizumabu dosáhli dlouhodobé stabilizace nemoci a nezřídka i objektivního zlepšení klinického stavu. Život pacientů s RS ovlivňuje široká škála obtížně kvantifikovatelných symptomů, které ne-

proLékaře.cz | 8.8.2025



Obr. 4. Farmakodynamika – průměrné nejnižší hodnoty saturace α4-integrinu. Upraveno podle [38].
i.v. – intravenózní; s.c. – subkutánní; T – týdny

Fig. 4. Pharmacodynamics – mean minimal values of α4-integrin saturation. Modified according to [38].
i.v. – intravenous; s.c. – subcutaneous; T – weeks

jsou ve škále EDSS zahrnuty (kognitivní a sexuální funkce, psychický stav, únava, bolesti), ale promítají se do každodenního života vč. rodinných, partnerských vztahů a zaměstnání. Je proto vcelku pochopitelné, že pacienti, kteří vnímají pozitivní důsledky zavedené léčby a jednoznačné zlepšení kvality života, mají obavy a strach měnit něco, co tak dobře funguje.

V současné době máme v našem centru na s.c. formě natalizumabu celkem již 70 pacientů. Téměř všichni byli převedeni z i.v. formy, ale recentně jsme s.c. natalizumab nasadili i u několika nových, natalizumab-naivních pacientů. Předpokládáme, že toto číslo se bude dál zvyšovat. Pacienti mají často informace z médií, sdílejí své názory a zkušenosti v prostředí sociálních sítí a pacientských spolků a někteří se během pravidelné kontroly sami iniciativně ptají na možnost s.c. podání. Naprostá většina nemocných je s léčbou spokojená, tento způsob aplikace jim vyhovuje a je výborně tolerován. Pouze v jediném případě došlo k opětovnému převodu na i.v. formu v souladu s přáním pacienta – nejednalo se o relaps, progresi na MR či nežádoucí účinky terapie. Injekce jsou aplikovány v pravidelných intervalech standardně do břicha, zadní strany horní části paže či stehna, přičemž druhá injekce je dle doporučení podána bez významné prodlevy. Místo vpichu druhé injekce je voleno cca 3 cm od místa prvního vpichu. Pacienti převedení na s.c. formu, kterým byl alespoň rok podáván natalizumab i.v., jsou po úvodních šesti aplikacích sledování 30 min pro případný výskyt příznaků reakcí na injekci, vč. hypersenzitivity. Protože se u nás doposud žádný případ alergické reakce nevyskytl a jedná se o pacienty léčené natalizumabem již delší dobu, doporučený interval monitorace jsme zkrátili a pacient odchází po 30 min po přeměření krevního tlaku. Při nekomplikovaném průběhu probíhají další aplikace bez následné monitorace. Noví pacienti s indikovanou léčbou natalizumabem s.c. jsou sledováni 60 min (ev. dle klinického úsudku méně) po prvních šesti aplikacích.

Závěr

V ČR máme aktuálně s natalizumabem více než 15letou zkušenost. Od roku 2004, kdy poprvé vstoupil na trh, prošel natalizumab velkým vývojem a jeho cesta mezi lékovou elitu je spojena s několika zlomovými okamžiky: od iniciálního nadšení odborné veřejnosti, kdy se jako nadějné léčivo se slibnými výsledky dostal k pacientům urychleným schvalovacím procesem, přes nejisté období, kdy byl po dobu 16 měsíců stažen z trhu, velký návrat, ale opatrnost lékařů s jeho indikací kvůli obavám z PML, nový management rizik a prodloužení dávkovacího intervalu až po zavedení s.c. formy v roce 2021. Klinické studie prokázaly, že s.c. aplikace natalizumabu má srovnatelnou farmakokinetiku a farmakodynamiku jako i.v. podání a shodné byly i parametry účinnosti, bezpečnosti, tolerability či imunogenicity. V reálné praxi nám s.c. natalizumab umožňuje větší flexibilitu, usnadňuje a urychluje aplikaci léčiva a přispívá též k lepší adherenci pacientů. Jedním z nejdůležitějších aspektů je zlepšení a efektivnější aplikace léčiva pro velkou skupinu pacientů se stejnými výsledky jako i.v. forma a s tím spojené významné sekundární výhody (zkrácení času aplikace, racionálnější využití pomocného personálu atd.).

proLékaře.cz | 8.8.2025

Grantová podpora

Práce byla částečně podpořena grantem FN HK 00179906 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio, vědní oblast NEUR.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol 2018; 31(6): 752–759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.

2. Atlas of MS 3rd edition. 2020. Available from URL: https://www.msif.org/wpcontent/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf.

3. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009; 8(3): 254–260. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3.

4. Lu G, Beadnall HN, Barton J et al. The evolution of „No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018; 20: 231–238. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.016.

5. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2011; 17(8): 970 –979. doi: 10.1177/1352458511399611.

6. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256(5517): 495–497. doi: 10.1038/256495a0.

7. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. Circulation 2013; 127(22): 2222–2230. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033.

8. Mullard A. FDA approves 100th monoclonal antibody product. Nat Rev Drug Discov 2021; 20(7): 491–495. doi: 10.1038/d41573-021-00079-7.

9. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. MAbs 2015; 7(1): 9–14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.

10. Huggett B. How Tysabri survived. Nat Biotechnol 2009; 27(11): 986. doi: 10.1038/nbt1109-986.

11. Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. Neurotherapeutics 2017; 14(4): 961–973. doi: 10.1007/s13311-017-0570-7.

12. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354(9): 911–923. doi: 10.1056/NEJMoa044396.

13. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 353(4): 362–368. doi: 10.1056/NEJMoa051586.

14. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD et al. Natalizumab in multiple sclerosis: long-term management. Int J Mol Sci 2017; 18(5): 940. doi: 10.3390/ijms18050940.

15. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. Neurology 2005; 64(8): 1336–1342. doi: 10.1212/01.WNL.0000158329.30470.D0.

16. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354(9): 899–910. doi: 10.1056/NEJMoa044397.

17. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91(6): 660–668. doi: 10.1136/jnnp-2019-322326.

18. Horakova D, Uher T, Krasensky J et al. Long-term effectiveness of natalizumab on MRI outcomes and no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated in a Czech Republic real-world setting: a longitudinal, retrospective study. Mult Scler Relat Disord 2020; 46: 102543. doi: 10.1016/j.msard.2020.102543.

19. Klotz L, Havla J, Schwab N et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12: 1756286419836571. doi: 10.1177/1756286419836571.

20. Singer BA. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. Ther Adv Neurol Disord 2017; 10(9): 327–336. doi: 10.1177/1756285617716002.

21. Štourač P, Bednářová J, Pavelek Z. Etiopatogeneze a diagnostika progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů léčených natalizumabem. Cesk Slov Neurol N 2021; 84/117(2): 135–138. doi: 10.48095/cccsnn2021135.

22. Foley JF, Goelz S, Hoyt T et al. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. Mult Scler Relat Disord 2019; 31: 65–71. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.017.

23. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. Neurology 2017; 89(15): 1584–1593. doi: 10.1212/WNL.0000000000004485.

24. Puñet-Ortiz J, Hervás-García JV, Teniente-Serra A et al. Monitoring CD49d receptor occupancy: a method to optimize and personalize natalizumab therapy in multiple sclerosis patients. Cytometry B Clin Cytom 2018; 94(2): 327–333. doi: 10.1002/cyto.b.21527.

25. Zhovtis Ryerson L, Foley J, Chang I et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. Neurology 2019; 93(15): e1452–e1462. doi: 10.1212/WNL.0000000000008243.

26. Souhrn údajů o přípravku Tysabri. [online]. Dostupné z URL: https://www.biogen.com.cz/content/dam/corporate/cs_CZ/pdfs/Products/September2021/VPOIS-Tysabri-300-mg-inf-cnc-sol-SPC-08-2021.pdf.

27. Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. Ther Adv Neurol Disord 2014; 7(5): 227–231. doi: 10.1177/1756285614540224.

28. Chang I, Muralidharan KK, Campbell N et al. Modeling the efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients who switch from every-4-week dosing to extended-interval dosing. J Clin Pharmacol 2021; 61(3): 339–348. doi: 10.1002/jcph.1737.

29. Petržalka M, Meluzínová E, Mojžíšová H et al. Efektivita prodlouženého dávkovacího intervalu natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(1): 79–83. doi: 10.14735/amcsnn202079.

30. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. Mult Scler Relat Disord 2018; 24: 113–116. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.015.

31. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(8): 885–889. doi: 10.1136/jnnp-2015-312940.

32. Hamuro L, Kijanka G, Kinderman F et al. Perspectives on subcutaneous route of administration as an immunogenicity risk factor for therapeutic proteins. J Pharm Sci 2017; 106(10): 2946–2954. doi: 10.1016/j.xphs.2017.05.030.

33. Viola M, Sequeira J, Seiça R et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: how do we get there? J Control Release 2018; 286: 301–314. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.08.001.

34. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. Front Pharmacol 2013; 4: 91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091.

35. Lizán L, Comellas M, Paz S et al. Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature. Patient Prefer Adherence 2014; 8: 1653–1664. doi: 10.2147/PPA.S67253.

36. Muralidharan KK, Kuesters G, Plavina T et al. Population pharmacokinetics and target engagement of natalizumab in patients with multiple sclerosis. J Clin Pharmacol 2017; 57(8): 1017–1030. doi: 10.1002/jcph.894.

37. Plavina T, Fox EJ, Lucas N et al. A randomized trial evaluating various administration routes of natalizumab in multiple sclerosis. J Clin Pharmacol 2016; 56(10): 1254–1262. doi: 10.1002/jcph.707.

38. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2021; 27(14): 2240–2253. doi: 10.1177/13524585211003020.