

Nový lék Tysabri (natalizumab)

Od dubna 2007 je v České republice k dispozici nový lék pro pacienty s roztroušenou sklerózou – Tysabri (účinná látka je natalizumab).

Jak působí natalizumab u RS?

U roztroušené sklerózy (RS) rozlišujeme několik stadií choroby. Zpočátku se většinou objevují akutně vzniklé neurologické příznaky (ataky = relapsy), které mají tendenci k úplné nebo částečné úpravě. V této fázi choroby (tzv. relaps-remitentní) hraje hlavní roli imunitní systém pacienta, který chybně namířil svou reakci proti obalu nervů ve vlastním centrálním nervovém systému CNS (mozek a mícha). Jde především o buňky imunitního systému zvané lymfocyty, které pronikají do CNS a vytvářejí zde zánět zodpovědný za neurologické příznaky. Protože imunitní systém bojuje proti vlastní (řecky autos) tkáni, RS patří mezi tzv. autoimunitní onemocnění.

Co se v CNS děje? Autoagresivní lymfocyt proniká do mozku poté, co se přichytí a přilne k buňce cévní stěny na krevně–mozkové bariéře. Toto přilnutí je zajištěno spojením několika molekul – nejpevnější spojení představuje vazba molekuly integrinu na povrchu lymfocytu s odpovídající molekulou (ICAM-1) na povrchu cévní stěny. A natalizumab je protilátka právě proti integrinu. Po podání pacientovi se protilátka naváže na integrin na povrchu lymfocytu. Tím se zablokuje možnost přilnutí lymfocytu k buňce cévní stěny a lymfocyt neproniká do místa zánětu.

Tímto lékem se proto výrazně snižuje množství agresivních lymfocytů v místě zánětu, což je při RS mozek a mícha (na stejném principu snížení průniku agresivních lymfocytů do místa zánětu byl lék s úspěchem podáván také u pacientů s autoimunitním onemocněním střeva – Crohnovou chorobou).

Ve dvouleté studii byl efekt natalizumabu na snížení počtu atak RS **68 %** (tedy zhruba dvojnásobný ve srovnání s interferonem beta či glatiramer acetátem), a lék byl v listopadu 2004 schválený americkým úřadem pro registraci léků a potravin (FDA).

Jaké jsou možné nežádoucí účinky natalizumabu?

Veškeré studie s natalizumabem však byly předčasně přerušeny v dubnu 2005, protože se vyskytly závažné infekční komplikace – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Jde o infekci centrálního nervového systému způsobenou JC virem, který až u 90 % lidí sídlí dlouhodobě v ledvinách, a sice neaktivovaný. Při těžkém oslabení imunity se virus aktivuje a může způsobit onemocnění. Doposud bylo toto onemocnění diagnostikováno především u pacientů s AIDS, u lidí s pokročilým nádorovým onemocněním a po transplantaci.

PML je často smrtící onemocnění, které je typické rychlým rozvojem zrakového a hybného postižení současně s postižením paměti a dalších kognitivních funkcí.

V případě léčby RS natalizumabem se tato komplikace vyskytla u dvou pacientů – v obou případech bylo do imunitního systému zasaženo nadměrně (natalizumab byl kombinován s interferonem beta nebo byl podáván po intenzivní cytostatické léčbě), stejně tak byl natalizumab kombinován s dalšími léky tlumícími imunitní systém u třetího případu PML, který se vyskytl u pacienta s Crohnovou chorobou.

Je proto zřejmé, že **natalizumab nelze podávat v případě již předem výrazně utlumeného imunitního systému**. S tímto vědomím byla zahájena pokračovací studie s natalizumabem, kdy jsou zkoumány různé vlivy této látky na imunitní systém, a při dodržení bezpečnostních opatření (viz níže) zůstává natalizumab zatím nejnadějnějším lékem na atakovitou formu RS.

Z dalších nežádoucích účinků přichází v úvahu alergická reakce při opakovaném podání natalizumabu (od alergické svědivé vyrážky na kůži až po – naštěstí vzácnou, ale život ohrožující – anafylaktickou reakci).

Zhruba 6 % pacientů si může při opakovaném podání natalizumabu, který je imunitním systémem rozpoznáván jako cizí bílkovina, vytvořit proti léku protilátky. Ty se pak na natalizumab naváží a znemožňují mu splnit léčebný úkol. U těchto pacientů natalizumab funguje méně nebo vůbec, a není na místě v jeho podávání pokračovat.

Nejméně problematickým nežádoucím účinkem může být sklon k častějším běžným infekcím. Těm předcházíme a léčíme je stejně jako u všech ostatních pacientů s RS.

Pro koho je natalizumab určen?

Pro pacienty s atakovitou formou RS, u nichž je choroba velmi agresivní a/nebo kteří nedostatečně reagují na léčbu dosavadními léky první volby (interferon beta, glatiramer acetát, intravenózní imunoglobuliny).

U těchto pacientů hrají zánětlivé buňky zásadní roli. RS ve svém průběhu po určité době většinou přechází do fáze progresivní, tedy fáze, kdy se ataky objevují již jen ojediněle nebo vůbec a neurologické zhoršování má plíživý průběh. V této fázi již zánět nemá tak zásadní roli, uplatňuje se poškození nejen obalu nervu ale i vlastních nervových vláken. Zablokování vstupu lymfocytů do CNS už v takovém případě nemá dostatečný vliv na dlouhodobý zánět v mozku, naopak může převážit riziko nežádoucích účinků.

Jak je natalizumab podáván?

Natalizumab se podává v dávce 300 mg nitrožilně 1x měsíčně. Délka podávání je individuální podle aktivity RS, účinek léku hodnotíme po 4–6 měsících podávání.

Jaká jsou bezpečnostní opatření při podávání natalizumabu?

1. Léčbu natalizumabem zahajuje výhradně RS specialista, který je dobře obeznámen s působením i s nežádoucími účinky léku.
2. Léčba natalizumabem je u každého individuálního pacienta velmi pečlivě zvážena vzhledem k formě a aktivitě jeho choroby. V úvahu se bere i jeho dosavadní léčba.
3. V tuto chvíli nejsou k dispozici dostatečné informace o tom, jak dlouho před zahájením léčby natalizumabem by měly být vysazeny léky ovlivňující imunitní systém tak, aby nedošlo k nadměrnému oslabení imunitního systému a zvýšenému riziku PML. Je doporučeno vysadit

imunomodulační léky (interferon beta, glatiramer acetát) zhruba 1 měsíc před zahájením aplikace natalizumabu, a léky potlačující aktivitu imunitního systému ze skupiny imunosupresiv (azathioprin, methotrexat, aj.) vysadit 3 měsíce před zahájením podávání natalizumabu, a léky ze skupiny cytostatik (cyklofosfamid, mitoxantron) vysadit nejlépe 6 měsíců před zahájením léčby natalizumabem. Samozřejmě rozhodnutí o konkrétní délce intervalu mezi vysazením těchto léků a zahájením léčby natalizumabem je individuální, závisí i na délce podávání zmíněných imunomodulačních nebo imunosupresivních léků, nelze také ponechat pacienta s aktivní RS nepřiměřeně dlouho bez účinné léčby.

4. Před prvním podáním natalizumabu je kromě vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) provedeno vyšetření krve a mozkomíšního moku (lumbální punkce), a to ke zjištění stavu imunitního systému a k vyloučení některých bezpříznakových infekcí (např. herpetickými viry). Tato vyšetření včetně lumbální punkce jsou opakována jeden rok po zahájení léčby, resp. podle aktuálního stavu pacienta i v jejím průběhu
5. Před každou infusí je kromě neurologického vyšetření provedeno také základní testování paměti, koncentrace a dalších kognitivních funkcí.
6. Natalizumab může být podán pouze informovanému a plně spolupracujícímu pacientovi.
7. Pacient je povinen hlásit lékaři RS centra výskyt jakékoliv infekce, výsev operu, nové neurologické obtíže i nově vzniklé poruchy paměti či koncentrace.

Při dodržení těchto opatření je riziko závažných nežádoucích účinků léčby natalizumabem sníženo na minimum.

Dosud byl natalizumab podán cca 3000 pacientům na celém světě. Při tomto počtu pacientů je komplikace PML, která se vyskytla u 3 pacientů, naštěstí velmi vzácná (navíc šlo o pacienty léčené kombinací několika léků ovlivňujících imunitní systém, zatímco nyní se natalizumab podává výhradně jako samostatný lék).

Jaká je výše úhrady natalizumabu?

V současné době (květen 2007) schválila pojišťovna úhradu odpovídající 66 % celkové ceny natalizumabu, doplatek na jednu infuzi (tedy na 1 měsíc) proto činí 15 000 – 19 000 Kč. Samozřejmě probíhají další jednání ohledně úhrady tak, aby byl natalizumab k dispozici všem pacientům s RS, u nichž je tato léčba na místě.

MUDr. Eva Krasulová, 1. LF UK, VFN Praha

