

31

**KLINICKÝ STANDARD
PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU
ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY
A NEUROMYELITIS OPTICA**

ODBORNÁ ČÁST

BŘEZEN 2012

OBSAH

1	Lexikon klinického standardu.....	4
1.1	Metodické pojmy.....	4
1.2	Odborné pojmy.....	6
2	Základní informace o klinickém standardu	8
2.1	Zařazení klinického standardu	8
2.2	Zdůvodnění vývoje klinického standardu	8
2.3	Způsob vývoje klinického standardu.....	9
3	Vymezení klinického standardu.....	11
3.1	Vymezení klinického stavu	11
3.2	Vymezení procesu péče	13
3.3	Blokové schéma procesu péče.....	14
4	Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele	15
4.1	Kvalifikace instituce poskytovatele a jejích oddělení.....	15
4.2	Technické požadavky	15
4.3	Personální kvalifikační požadavky	16
5	Popis nemoci a její začátek	18
5.1	Definice nemoci	18
5.2	Rizika, příčiny a prevence onemocnění	18
5.3	Další používané klasifikace onemocnění	19
6	Proces péče	20
6.1	Anamnéza a klinický obraz při vzniku onemocnění.....	20
6.2	Diagnostika a diferenciální diagnostika	20
6.3	Základní léčba.....	20
6.4	Následná péče	21
6.5	Výstup procesu péče	22
7	Výsledky.....	25
7.1	Doporučení pro sběr dat za účelem vyhodnocování struktury, procesu a výsledků péče....	25
8	Statistické informace	26
8.1	Epidemiologické informace a ekonomické aspekty klinického standardu	26
9	Využitelnost klinického standardu pro koncentraci péče	27
10	Odkazy na literaturu	28
10.1	Platné legislativní normy České republiky	28
10.2	Odborné literární odkazy.....	28
11	Přílohy	32

Vývojové týmy

Klinický standard (KS) byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP a dalšími odborníky, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno, s použitím literárních pramenů a zahraničních guidelines.

Autorský tým		
Hlavní autor	Prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.	SNIL ČNS ČLS JEP
Spoluautor	MUDr. Jiří Piřha	NMS ČNS ČLS JEP, SNIL ČLS JEP
Garant	Prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.	SNIL ČNS ČLS JEP
Konzultanti	-	-
Oponent 1	MUDr. Olga Zapletalová	SNIL ČNS ČLS JEP
Oponent 2	doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.	SNIL ČNS ČLS JEP
Interní garant	Bc. et Bc. Martina Pátá	Národní referenční centrum

Vydání dokumentů klinického standardu

KS je vydáván ve čtyřech částech a to části odborné, technické, určené pro pacienty a přehled doporučení. Všechny doposud vydané části naleznete na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

Prohlášení o účelu, autorských právech a podmínkách distribuce klinického standardu

Dokument byl vytvářen a formulován jako soubor doporučení vycházejících z nejnovějších vědeckých poznatků a s cílem podpořit zvyšování kvality péče. V důsledku toho není vhodné jej používat jako právně závazný dokument, protože se zabývá problematikou přirozeně variabilní s výskytem četných výjimek.

Klinický standard je předmětem autorských práv dle Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění. Souhlas s používáním a šířením souvisejících dokumentů o klinickém standardu je upraven dohodou mezi autorským týmem a Národním referenčním centrem.

Klinický standard byl vytvořen s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650–3).

1 LEXIKON KLINICKÉHO STANDARDU

1.1 METODICKÉ POJMY

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	Autor klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Zajišťuje zpracování podstatné části dokumentu KS, spolupracuje při tom s interním garantem a operátorem KS.
	Autorský tým (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Autorský tým je reprezentován všemi odborníky, kteří se podílejí na vývoji klinického standardu, a to bez rozdílu, zda jsou v roli hlavního autora, dalších autorů, oponentů, konzultantů, event. interního garanta NRC. Jedinou podmínkou je to, aby tyto odborníci byli formálně nominováni do daných rolí odbornými společnostmi. Toto nepředikuje autorství jakýchkoliv publikací odvozených od klinického standardu (např. odbornými společnostmi); pouze NRC, pokud bude samo uveřejňovat daný KS, uvede všechny členy Autorského týmu jako AUTORY.
	Autorský obor (viz kap. 2.1 ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Udává odbornost hlavního autora dle číselníku autorských odborností Seznamu výkonů.
	Doplňující chorobné stavy (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují další chorobné stavy, které mohou souviset s klinickým stavem, který je součástí klinického standardu a jsou zmiňovány v dokumentu klinického standardu, například jako komplikace nebo časté a významné komorbidity. Jsou popsány kódem a názvem diagnózy dle MKN–10.
	Garant klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Garantuje aktuálnost obsahu KS (po celou dobu až do doby plánované aktualizace).
	Incidence a incidence na 100 tis. obyvatel (viz kap. EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO STANDARDU)	Incidence – počet nově vzniklých případů dané nemoci ve vybrané populaci za určité časové období. Incidence je obvykle dávana do poměru k velikosti exponované populace ve studovaném období, např. jako roční incidence nově hlášených zhoubných nádorů na 100 000 obyvatel ČR.
IG	Interní garant klinického standardu	Lékař, případně jiný odborný zdravotnický pracovník, školený v problematice vývoje KS, zajišťuje primární kontakt s navrhovatelem a autory, plánuje a koordinuje proces vývoje individuálního KS, iniciuje změny plánu v případě jeho neplnění, koordinuje proces vývoje individuálního KS, zajišťuje některé rešerše a části dokumentu, konkrétně části týkající se ukazatelů kvality a ekonomických aspektů. Spolupracuje s autory, oponenty a konzultanty na odborné úrovni.
KS	Klinický standard ^{NRC}	Klinický doporučený postup doplněný dle metodiky NRC o měřitelná kritéria a ukazatele kvality a efektivity péče, ekonomické aspekty a stať určenou pro pacienty. Výraz je používán výhradně v rámci metodik NRC.
	Konzultant klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Zastupuje obor s menším podílem na vývoji KS, poskytuje autorovi informace pro zpracování specifických částí dokumentu.
	Navrhovatel klinického standardu (viz kap. ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Navrhuje téma KS, poskytuje základní strukturované informace o svém návrhu prostřednictvím Registru Národní sady standardů zdravotních služeb.
	Obory, kterých se klinický standard týká (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Obory, kterých se týká především hlavní proces dokumentu, dle číselníku autorských oborů Seznamu výkonů.

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	Operátor klinického standardu (viz kap. ZÁKLADNÍ INFORMACE KLINICKÉHO STANDARDU)	Odborník školený v procesu a metodice vývoje NRC, koordinuje proces vývoje především v rámci sběru základních informací o klinickém standardu s využitím Registru Národní sady standardů zdravotních služeb a zpracovává některé části dokumentu, konkrétně vývojový diagram hlavního procesu KS.
	Oponent klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Provádí odbornou oponenturu KS, zastupuje pokud možno jiné obory, kterých se KS také týká.
	Ostatní výkony (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují jiné výkony, které mívají také vztah k chorobnému stavu, někdy se používají, ale méně často než základní výkony, nebo jsou z klinického hlediska méně významné. Tyto výkony MUSÍ být zmíněny v textu dokumentu klinického standardu. Výkony jsou vymezeny kódem a názvem dle Seznamu výkonů.
	Prevence primární (viz kap. PRIMÁRNÍ PREVENCE)	Souhrn činností, které mají za cíl zabránit vzniku onemocnění. Princip spočívá v ovlivňování rizikových faktorů vedoucích ke změně incidence onemocnění.
	Prevence sekundární (viz kap. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE)	Souhrn činností, které vedou k včasnému rozpoznání (příp. i vyhledání) onemocnění, které již vzniklo a jeho léčba. Cílem je detekce presymptomatických stádií onemocnění, neboť léčba zahájená v časnějším stádiu nemoci je účinnější a vede k lepší prognóze.
	Prevence terciární (viz kap. PREVENCE RECIDIVY STAVU)	Souhrn činností zaměřený proti vzniku komplikací již diagnostikovaného a léčeného onemocnění, s cílem zabránit jeho opakování a progresi.
Registr NSSZS	Registr Národní sady standardů zdravotních služeb (viz kap. ZÁKLADNÍ INFORMACE O KLINICKÉM STANDARDU)	Webová aplikace na http://kvalita.nrc.cz/standardy/ , sloužící k záznamu administrativních dat KS: registraci návrhu KS, registraci spolupracujících osob, evidenci všech stavů KS (převzetí návrhu KS od navrhovatele, rozpracované návrhy KS, schválené návrhy KS, definitivně ukončené KS).
	Spolupracující obory (viz kap. ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Udávají odbornosti ostatních členů autorského týmu a oponentního týmu, dle číselníku autorských odborností Seznamu výkonů.
	Technologický klinický standard ^{NRC} (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU)	Popisuje pouze dílčí problém chorobného stavu, jeho diagnostiky nebo léčby.
	Určující výkony (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují výkony, které přímo vymezují daný klinický stav (platí především u klinických standardů typu „technologický standard“ – TS). Výkony jsou vymezeny kódem a názvem dle Seznamu výkonů.
	Vědecké ověření standardu (viz kap. VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	V rámci dokumentu klinického standardu se jedná o určení, které uvádí: Stávající stav – jaké metody vědeckého ověřování autorský tým používal, zda přebíral vědecké důkazy z jiných klinických doporučených postupů, z literatury, nebo sám realizoval vědecké práce za tímto účelem; zda existuje vazba na vědeckou průkaznost z prací prováděných za účelem zhodnocení klinického standardu. Navrhované řešení – v případě, že se autorský tým domnívá, že vědecké dokazování vydaných doporučení u klinického standardu může být do budoucna vylepšeno, uvede zde navrhovaný způsob (např. doporučení k doplnění vědecké průkaznosti konkrétními studiemi v budoucnu, návrh grantu atd.).
	Základní určující chorobné stavy (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují chorobné stavy, které přímo vymezují klinický stav, který je předmětem klinického standardu. Jsou popsány kódem a názvem diagnózy dle MKN – 10.

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	Základní výkony (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují významné výkony nebo skupiny výkonů, které se v rámci daného klinického stavu často provádějí, ale přímo jej neurčují (nepoužívají se vždy nebo se používají i u jiných klinických stavů). Tyto výkony MUSÍ být zmíněny v textu dokumentu klinického standardu. Jsou vymezeny kódem a názvem dle Seznamu výkonů.

1.2 ODBORNÉ POJMY

Zkratka	Název	Výklad pojmu
Anti-AQP4 Ab	Protilátky proti aquaporinu 4	Protilátky proti vodnímu kanálu, charakteristické pro onemocnění neuromyelitis optica
ADEM	Akutní diseminovaná encefalomyelitida	-
ARO	Anesteziologicko-resuscitační oddělení, klinika	-
CNS	Centrální nervový systém	Mozek a mícha
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně	-
ČNS ČLS JEP	Česká neurologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně	Organizační složka ČLS JEP
DMD	Léky modifikující onemocnění	Disease modifying drugs
EDSS	Škála invalidity	Expanded Disability Status Scale hodnotí v nižších stupních neurologický nález, od stupně 4 je postavena především na hodnocení dosahu chůze. Využívá se jak pro hodnocení efektu léčby, tak pro posudkové účely.
GA	Glatiramer acetát	Kopolymer složený z glutamátu, alaninu, tyrozinu a lysinu v náhodném pořadí
IFNB	Interferon beta	Tělu vlastní imunomodulační látka vyráběná rekombinantně za účelem léčby roztroušené sklerózy
IgG	Imunoglobulin G	Základní typ paměťové protilátky
IgM	Imunoglobulin M	Protilátka akutní obrany proti infekci
IS	Imunosuprese, imunosupresiva	Léčba, která potlačuje imunopatologické pochody, léčiva, která potlačují imunitu
JIP	Jednotka intenzivní péče	-
MMM	Mozkomíšní mok	Tekutina obklopující mozek a míchu a vyplňující mozkové komory
MR	Magnetická rezonance	Zobrazovací vyšetřovací metoda – postihuje strukturální, zánětlivé změny CNS, aktivitu procesu
NAbs	Neutralizační protilátky	Protilátky eliminující léčivý efekt IFN-beta
n. ú.	Nežádoucí účinky	Vedlejší, nechťené účinky používaných léků
NMO	Neuromyelitis optica	Onemocnění projevující se zánětem očních nervů a míchy
OCB	Oligoklonální pruhy	Protilátky vytvářené několika klony plazmatických buněk
OCT	Optická koherentní tomografie	Neinvasivní zobrazovací metoda sítnice
RS	Roztroušená skleróza	Chronické zánětlivé neurodegenerativní a demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému

Zkratka	Název	Výklad pojmu
SNIL	Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie	Organizační složka ČNS ČLS JEP
VEP	Vizuální evokované potenciály	Elektrofyzilogická metoda testující integritu zrakové dráhy

2 ZÁKLADNÍ INFORMACE O KLINICKÉM STANDARDU

2.1 ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU

Kód a název klinického standardu	KKNEU0030 – Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica
Typ klinického standardu	Komplexní klinický standard
Autorský obor	209 – Neurologie
Spolupracující autorské obory	Žádné další obory se vývoje nezúčastnily

2.2 ZDŮVODNĚNÍ VÝVOJE KLINICKÉHO STANDARDU

KS je vypracován ke sjednocení diagnostických a terapeutických postupů v jednotlivých stádiích onemocnění a k odstranění odchylek od postupů dle EBM.

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s autoimunitními rysy v patogenezi. V důsledku zánětlivých dějů dochází jednak k demyelinizaci, jednak k zániku nervových vláken a neuronů CNS. Klinicky se RS projevuje poruchami zraku, hybnosti (centrální parézy), citlivosti, rovnováhy koordinace, sfinkterů, v pozdějších stádiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy.

Onemocnění má prevalenci v ČR dle recentních údajů 170/100 000 obyvatel, s rostoucí incidencí (nyní 11,7/100 000 obyvatel). První příznaky se objevují nejčastěji mezi 20. – 40. rokem věku, ale mohou se vyskytnout v dětství, adolescenci a také u starších jedinců. U 85 % pacientů s RS probíhá onemocnění prvních 10 let formou atak a remisí (s různou mírou úpravy neurologického nálezu) a přechází pak ve stadium chronické progresse s trvalým nárůstem invalidity. U 10–15 % pacientů narůstá invalidita od počátku nemoci, jde o formu primárně progresivní. U 3 % pacientů probíhá RS maligně s časnou invalidizací i mezi atakami.

Léčebná intervence spočívá jednak v podání kortikosteroidů v akutní atace, jednak v zavedení imunomodulační léčby (IFNB, GA) co nejdříve po stanovení diagnózy, v případě nedostatečného efektu v časně eskalaci léčby (natalizumab, fingolimod¹, mitoxantron, event. cyklofosamid). Symptomatická léčba je podávána v kterémkoli stadiu nemoci.

Jen včasné zahájení imunomodulační léčby může vést k oddálení invalidizace pacienta, zlepšení kvality jeho života a také k farmakoekonomické efektivitě podávané léčby, neboť pozdní stadia invalidity (EDSS 7,5–9,5) jsou zatížena až trojnásobnými náklady pro společnost.

Neuromyelitis optica (NMO) je demyelinizační onemocnění CNS, dříve často zaměňované za RS, které se však liší imunopatologickými pochody týkajícími se aquaporinových kanálů a klinickým průběhem. Zánětlivě jsou především postiženy zrakové nervy a mícha. Ataky NMO jsou převážně klinicky závažné, ohrožující pacienta reziduální invaliditou až smrtí. V akutním stavu se léčebně zasahuje kortikosteroidy, eventuálně výměnnou plazmaferézou, dlouhodobě se používá imunosuprese azathioprinem¹, mykofenolát mofetilem¹, cyklofosamidem¹ nebo protilátkami proti CD20 (např. rituximab). Jde o vzácné, ale velmi závažné onemocnění s prognózou těžké invalidity, mnoho pacientů je léta vedeno pod diagnózou roztroušené sklerózy a účinné léky jsou podány pozdě.

Péče o pacienty s RS a NMO může být zlepšena časnou diagnostikou a časným zahájením imunomodulační léčby. Její efektivita i vedlejší účinky musí být sledovány a léčba v případě nedostatečného účinku včas eskalována. Léčba o tyto pacienty vyžaduje multidisciplinární tým a je proto soustředěna do specializovaných center.

¹ Viz poznámka na str. 12 - Materiál

Včasná diagnostika a včasné zahajování léčby u všech pacientů s RS a NMO představuje nejvyšší stupeň kvality zdravotní péče a zároveň nejvyšší farmakoekonomickou efektivitu léčby. V pokročilých stádiích je zásadním přínosem symptomatická léčba, kterou je nutno nastavit tak, aby byla co nejdéle zachována únosná kvalita života pacienta.

K dosažení cíle přispěje klinický standard:

- jednotným používáním diagnostických kritérií jak pro RS, tak pro NMO,
- sjednocením postupů léčby u těchto onemocnění,
- sledováním efektivity a nežádoucích účinků moderních léčiv,
- stanovením pravidel ke sledování efektivity péče,
- zajištěním účelného vynaložení prostředků na diagnostický a léčebný proces ke zlepšení úrovně poskytované péče.

KS formuluje doporučení, která využívají nejmodernějších vědeckých poznatků ověřených vlastními zkušenostmi autorů s cílem eliminovat neověřené a zastaralé postupy.

Způsob ověřování KS: Zatím není v běžné praxi prováděno žádné praktické ověřování. Autoři navrhuje ověřování formou vzniku celostátního registru pacientů s RS a NMO a vyhodnocováním dat o diagnostice a léčbě a její efektivitě pomocí pravidelného zpracovávání dat tohoto registru.

2.3 ZPŮSOB VÝVOJE KLINICKÉHO STANDARDU

Standard byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP a dalšími odborníky, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity a s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650-3).

Doporučená doba účinnosti klinického standardu

2 roky. Odborným garantem klinického standardu je prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc., která bude dohlížet po dobu jeho účinnosti na jeho aktuálnost.

2.3.1 VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÉHO STANDARDU

Stávající stav

Autorský tým provedl výběr ze zahraničních klinických doporučených postupů tam, kde jsou k jednotlivým oddílům KS vypracovány, a využil je jako základ pro adaptaci na české podmínky. Literární vědecké důkazy, které jsou základem zahraničních „major recommendations“, a také vlastní práce členů autorského týmu považuje za dostatečné.

Navrhované řešení

Vědecké dokazování vydaných doporučení u tohoto klinického standardu bude i v budoucnu založeno na závěrech mezinárodních multicentrických studií, jejich metaanalýz a následném zhodnocení expertní skupinou. Jejich závěry musí být konfrontovány s vlastními zkušenostmi a ověřovány v praxi.

2.3.2 KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force [12] s modifikací dle SIGN.

Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	<p>Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativním vzorku populace nebo systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.</p> <p>Požadavky vyžadované u provedených studií: (a) skrytá randomizace (b) jasná definice primárního cíle (outcome) (c) jasná definice vylučujících a vstupních kritérií (d) přihlídnutí ke ztrátám (dropouts) a výměnám mezi skupinami (crossovers) včetně nízkého počtu takto postižených případů, který by snížil potenciál pro zkreslení (bias) (e) základní charakteristiky porovnaných souborů jsou uvedeny, přibližně ekvivalentní nebo jsou případně rozdíly adekvátně statisticky korigovány</p>
Třída II	<p>Prospektivní kohortová párovaná studie v reprezentativní populaci se skrytým hodnocením cílového parametru, které splňují požadavky a–e nebo randomizované, kontrolované studie v reprezentativní populaci, které nesplňují kritéria a–e.</p>
Třída III	<p>Všechny další kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrol přirozeného průběhu či pacientů sloužících jako vlastní kontroly) v reprezentativní populaci, kde hodnocení cílového parametru je nezávislé na léčbě pacienta</p>
Třída IV	<p>Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů</p>

Klasifikace doporučení (síla doporučení)

Úroveň A	<p>(zhodnocené jako efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy I nebo dvě konzistentní a přesvědčivé studie třídy II</p>
Úroveň B	<p>(pravděpodobně efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy II nebo naprostý průkaz třídy III</p>
Úroveň C	<p>(možná efektivní, neefektivní nebo škodlivý postup) vyžaduje nejméně dvě přesvědčivé studie třídy III</p>
Úroveň D*	<p>úroveň správné klinické praxe „Good practice point“: průkaz třídy IV</p>

*modifikováno dle SIGN, 2002

3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU

3.1 VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU

Obory, kterých se standard týká (dle číselníku oborů Seznamu výkonů):

209 – Neurologie

001 – Všeobecný praktický lékař, 705 – Oftalmologie

Oblasti péče (segment péče), kterých se standard týká: Léčba akutních stavů ambulantní, lůžková standardní, intenzivní. Léčba chronických stavů ambulantní, v Centrech.

Skupina pacientů, kterých se standard týká:

Jedná se o skupinu pacientů s podezřením či onemocněním roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica.

Vymezující klinické klasifikace

Diagnózy

Kód MKN-10	Název MKN-10
G35	Roztroušená skleróza – sclerosis multiplex
G36	Neuromyelitis optica

Ostatní klinické klasifikace

Výkony

Kód Seznamu výkonů	Název ze Seznamu výkonů	Poznámka, upřesnění pro účely KS
22363	Výměnná plazmaferéza	-
29184	Evokované potenciály zrakové, sluchové nebo kognitivní	Evokované potenciály zrakové, sluchové, somatosensorické, motorické nebo kognitivní
29410	Odběr mozkomíšního moku lumbální nebo subokcipitální punkcí nebo punkcí přes fontanelu	Lumbální punkce
75121	Oftalmoskopie v arteficiální mydriáze nepřímým binokulárním oftalmoskopem (jedno oko)	Vyšetření očního pozadí
75143	Perimetr statický (1 oko)	Vyšetření perimetru
81331	Albumin v mozkomíšním moku	Albumin v mozkomíšním moku a séru
81369	Bílkovina kvantitativně (moč, mozkom. mok, výpotek)	V likvoru
87433	Standardní cytologické barvení, za 1–3 preparáty	
87447	Cytologické preparáty zhotovené cytocentrifugou	
87449	Screeningové odečítání cytologických nálezů (za 1 preparát)	

Kód Seznamu výkonů	Název ze Seznamu výkonů	Poznámka, upřesnění pro účely KS
89713	MR zobrazení hlavy, končetin, kloubu, jednoho úseku páteře (C, Th, nebo L)	MR mozku s gadoliniem
89725	Opakované či doplňující vyšetření MR	MR mozku s gadoliniem
91129	Stanovení IgG	V séru a likvoru
91133	Stanovení IgM	V séru a likvoru
91413	Stanovení oligoklonálního IgG v mozkomíšním moku isoelektrickou fokusací a následným imunoblottingem	Vyšetření nutné v likvoru i v séru
91487	Detekce autoprotilátek metodou nepřímé imunofluorescence	Vyšetření protilátek proti aquaporinu 4 v séru (nepřímá imunofluorescence)
–	Optická koherentní tomografie	-

Materiál

Kód ATC skupiny	Název
H02AB04	Methylprednisolon
L03AB07	Interferon beta-1a
L03AB08	Interferon beta-1b
L04AA23	Natalizumab
L01AA01	Cyklofosfamid ²
L03AX13	Glatiramer-acetát
L04AA27	Fingolimod ³
L04AX01	Azathioprin ²
L04AA06	Mykofenolová kyselina ²
L01XC02	Rituximab
J06BA02	Intravenózní lidský imunoglobulin ²

Negativní klinické vymezení

KS nepostihuje období gravidity a laktace.

Jiné používané klasifikace

EDSS (Expanded Disability Status Scale) – viz [PŘÍLOHA Č. 8](#)

Klíčová slova česká: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, neuromyelitis optica, imunomodulace, imunosuprese, disabilita

Klíčová slova anglická: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, neuromyelitis optica, immunomodulation, immunosuppression, disability

² Jedná se o indikaci, která není v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC) v době vydání tohoto klinického standardu, i když jsou tyto léčebné přípravky součástí mezinárodních doporučených postupů (viz odkazy na literaturu č. 48, 56, 70).

³ V době vydání tohoto klinického standardu není stanovena úhrada od zdravotních pojišťoven.

3.2 VYMEZENÍ PROCESU PÉČE

Hlavní proces péče je ta část procesu, kterou KS popisuje ve všech podrobnostech, ve kterém probíhají klíčové aktivity, které mají vliv na výsledek, ve kterém je spotřebována podstatná část zdrojů, a ke kterému se vztahují významné statistiky a ukazatele.

Hlavním procesem péče je v rámci tohoto standardu myšlena diagnostika, diferenciální diagnostika, určení formy nemoci, zahájení léčby a dle průběhu zajištění další péče, sledování nemocného.

Vedení léčby a management jsou řízeny v Centrech pro demyelinizační onemocnění (dále Centrech) ve spolupráci s dalšími odborníky, odbornými neurologickými pracovišti a praktickými lékaři.

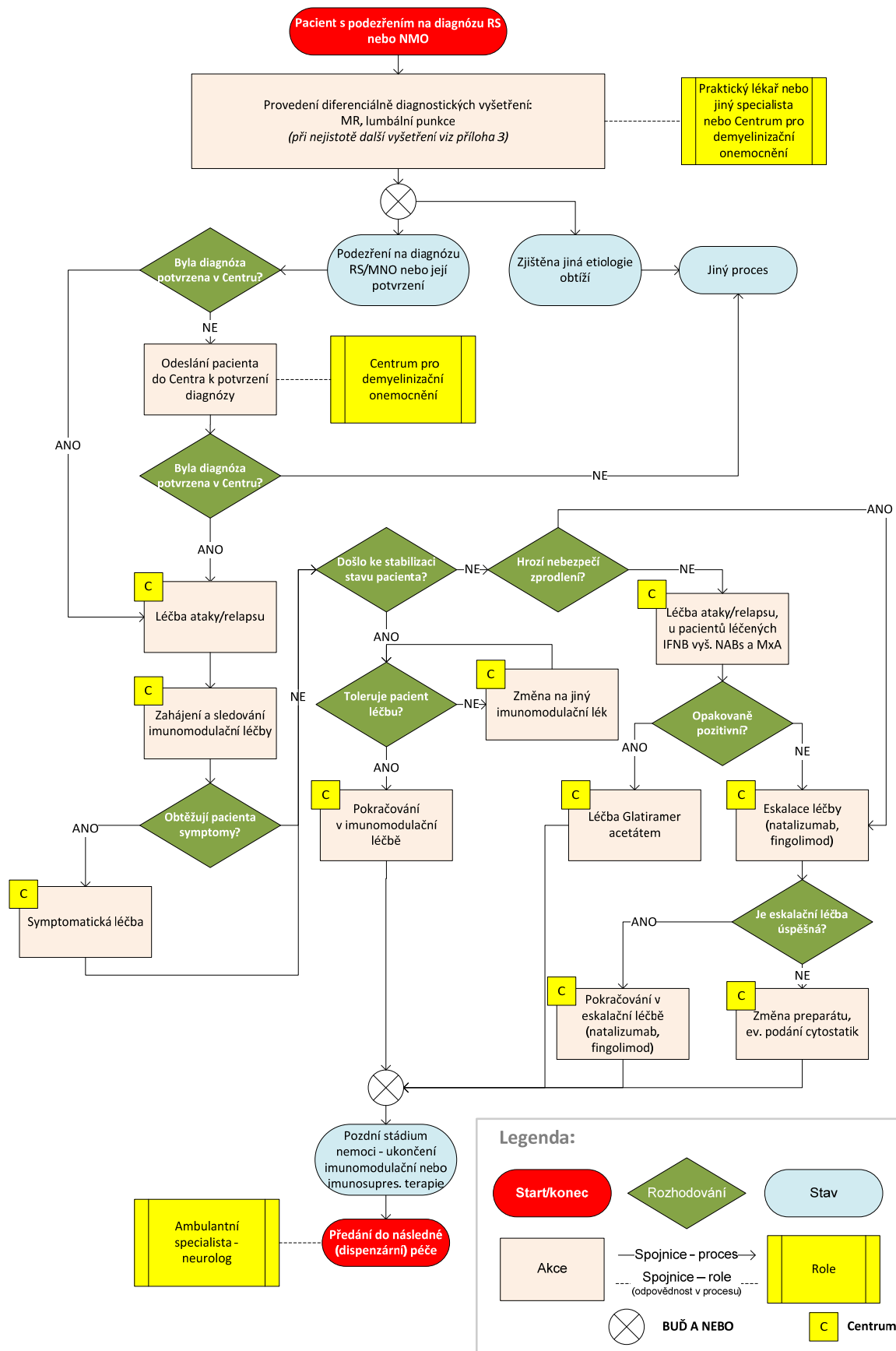
Kritéria vymezující zahájení hlavního procesu

Pořadí	Popis kritéria
1.	Vznik prvních příznaků zánětlivého demyelinizačního onemocnění svědčících (diferenciálně diagnosticky) pro možnou diagnózu RS či NMO.

Kritéria vymezující ukončení hlavního procesu

Pořadí	Popis kritéria
1.	Nemoc v pozdním stádiu, kdy pacient již není léčen imunomodulační nebo imunosupresivní terapií a je předán do péče ambulantního specialisty – neurologa.

3.3 BLOKOVÉ SCHÉMA PROCESU PÉČE



4 KVALIFIKAČNÍ A TECHNICKÉ POŽADAVKY NA POSKYTOVATELE

4.1 KVALIFIKACE INSTITUCE POSKYTOVATELE A JEJÍCH ODDĚLENÍ

Péče o pacienty probíhá na pracovištích splňujících podmínky a požadavky dle platné legislativy, předpisů MZ ČR a ČLK, nejčastěji na neurologických odděleních a v Centrech pro demyelinizační onemocnění (viz [PŘÍLOHA Č. 7 PODMÍNKY VZNIKU CENTER PRO DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ](#)). Centrum je specializované pracoviště v rámci zdravotnického zařízení vyššího typu: fakultní nebo krajská nemocnice po splnění podmínek personálního a technického vybavení. Jde o superkonziliární pracoviště s multidisciplinární péčí s nadregionální působností. Zajišťuje komplexní základní i specializovanou diagnostiku a terapeutickou péči o pacienty s demyelinizačními onemocněními CNS.

4.1.1 PŘEDNEMOCNIČNÍ PÉČE

Diagnostika roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica je často zahájena, díky nespecifickým či diskrétním příznakům na počátku onemocnění, praktickými lékaři, lékaři jiných odborností. Pacienti jsou jimi odesláni k neurologovi.

Je doporučeno, při podezření na tato onemocnění, předat pacienta k další diagnostice do Center pro demyelinizační onemocnění, kde má také v případě potvrzení diagnózy probíhat následná léčba.

4.1.2 NEMOCNIČNÍ PÉČE

Nemocniční péče je nutná v případě těžší akutní ataky (omezení hybnosti, kmenové příznaky, apod.), v případě složitější diferenciální diagnostiky a v případě léčebných postupů, které není možno realizovat ambulantně.

V případě těžké akutní ataky může být nutná i intenzivní péče, především u NMO, na lůžkách ARO, neurologické nebo interní JIP. Péči v tomto případě zabezpečí nejbližší nemocnice zajištěním vitálních funkcí a provedením výměnných plazmaferéz. Po stabilizaci stavu je pacient předán na specializované pracoviště – neurologické pracoviště s vazbou na Centrum. Pacient se známou diagnózou má být přednostně umístěn v tom zařízení, kde má vazbu na Centrum.

4.1.3 NÁSLEDNÁ PÉČE

Následná péče je zajištěna formou ambulantní dispenzární péče (ambulantní kontroly v rozmezí 3–24 měsíců) v Centrech pro demyelinizační onemocnění. U pacientů v pozdních stádiích onemocnění s těžkými hybnými poruchami zajišťuje symptomatickou terapii neurologická ambulance nejbližší bydliště pacienta. V pozdních stádiích onemocnění nemusí být již možná péče o pacienta v domácím prostředí, je nutné umístění pacienta na lůžku následné péče, kde by na symptomatickou léčbu měl dohlížet neurolog v pravidelných intervalech (3–6 měsíců).

4.2 TECHNICKÉ POŽADAVKY

Technické požadavky musí odpovídat možnosti provést následující vyšetření a výkony:

- zobrazovací vyšetření – MR mozku a míchy,
- vyšetření očního pozadí, a perimetru a OCT,
- laboratorní vyšetření,
- výměnná plazmaferéza,
- speciální technika v elektrofyziologické laboratoři (evokované potenciály, další techniky pro diferenciální diagnostiku – EEG, EMG),
- biochemická laboratoř k vyšetření likvoru (kromě standardních vyšetření i oligoklonální pásy včetně lehkých řetězců a zprostředkování vyšetření protilátek proti aquaporinu-4).

Technické a personální kvalifikační požadavky pro diagnostiku a léčbu pacientů s RS/NMO v Centrech pro demyelinizační onemocnění jsou podrobněji uvedeny v [PŘÍLOZE Č. 7 PODMÍNKY VZNIKU CENTER PRO DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ](#).

4.2.1 PŘEDNEMOCNIČNÍ PÉČE

Přednemocniční péče znamená především selekci nemocných, záchyt pacientů suspektních z RS a NMO. Diagnostika je možná s využitím dalších pracovišť vybavených potřebnou technikou. Jde o základní technické vybavení standardní ambulance, dále již speciální technika viz výše. Pokud se nejedná o závažný stav s těžkou poruchou hybnosti nebo ohrožením vitálních funkcí, lze diagnostiku provést ambulantně, a to nejlépe v Centrech pro demyelinizační onemocnění. Technické a personální zabezpečení jsou uvedeny v [PŘÍLOZE Č. 7 PODMÍNKY VZNIKU CENTER PRO DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ](#).

4.2.2 NEMOCNIČNÍ PÉČE

Nemocniční péče je poskytována k diagnostice a léčbě u závažných stavů s nutností zabezpečit prevenci komplikací poruch hybnosti, kmenových poruch, eventuálně zajistit životní funkce. Při ohrožení vitálních funkcí je nemocný hospitalizován na JIP nebo na ARO. Technické vybavení vyplývá z charakteru těchto pracovišť. Při léčbě akutní ataky NMO a při léčbě těžké ataky RS refrakterní na kortikosteroidy se používají výměnné plazmaferézy (centrifugační nebo membránové), k čemuž je potřebný separátor krevních elementů. Při doléčování akutní ataky musí být zajištěna odborná rehabilitace na lůžku, při těžším reziduu po atace i ergoterapeut.

4.2.3 NÁSLEDNÁ PÉČE

Následná péče je prováděná v Centrech pro demyelinizační onemocnění. Technické zabezpečení viz [PŘÍLOHA Č. 7 PODMÍNKY VZNIKU CENTER PRO DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ](#).

V pozdních stádiích choroby, kdy je nevyhnutelný pobyt na lůžkách následné péče nebo je zajištěna komplexní domácí péče, musí být zajištěna kromě symptomatické léčby ordinované neurologem i odborná rehabilitační péče.

4.3 PERSONÁLNÍ KVALIFIKAČNÍ POŽADAVKY

4.3.1 PŘEDNEMOCNIČNÍ PÉČE

Základní ambulantní péči poskytuje lékař se specializovanou způsobilostí v oboru neurologie (dále neurolog) s erudií v problematice demyelinizačních onemocnění, který je součástí týmu Centra pro demyelinizační onemocnění.

Vedoucím Centra je neurolog, v týmu je dále radiolog, imunolog, likvorolog, oftalmolog, psycholog, urolog, dětský neurolog, fyzioterapeut, gynekolog (viz [PŘÍLOHA Č. 7 PODMÍNKY VZNIKU CENTER PRO DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ](#)).

4.3.2 NEMOCNIČNÍ PÉČE

Péče o pacienty s akutním, těžkým průběhem NMO, eventuálně RS, jejichž základní vitální funkce mohou být ohroženy, je poskytována na neurologických klinikách a neurologických odděleních. Může nastat potřeba intenzivní péče s nutností umělé plicní ventilace, která probíhá na neurologických nebo multioborových jednotkách intenzivní péče a na ARO. Je nutná dostupnost výměnné plazmaferézy. Dle stavu je zapotřebí spoluúčast dalších odborností a specialistů v diagnostickém i léčebném programu (oftalmolog, radiolog, urolog, revmatolog apod.).

4.3.3 NÁSLEDNÁ PÉČE

Následná péče musí být pod kontrolou neurologů a dalších specialistů, vždy ve spolupráci s praktickým lékařem, fyzioterapeutem a sociálními pracovníky.

Doporučení pro kapitolu Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
1.	Diagnostiku a léčbu RS a NMO je vhodné konzultovat v Centrech pro demyelinizační onemocnění.	IV/D	-
2.	U pacientů s prvními klinickým příznakem (klinicky izolovaným syndromem) svědčícím pro vážné podezření na možnost rozvoje definitivní RS, s RS v remitentním stadiu a u pacientů s NMO je vedena léčba a dispenzarizace v Centrech pro demyelinizační onemocnění.	IV/D	-

5 POPIS NEMOCI A JEJÍ ZAČÁTEK

5.1 DEFINICE NEMOCI

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s autoimunitními rysy v patogenezi. V důsledku zánětlivých dějů dochází jednak k demyelinizaci, jednak k zániku nervových vláken a neuronů CNS. Klinicky se RS projevuje poruchami zraku, hybnosti (centrální parézy), citlivosti, rovnováhy, koordinace a sfinkterů, v pozdějších stádiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy.

První příznaky se objevují nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku, ale mohou se vyskytnout v dětství, adolescenci a také u starších jedinců. U 85 % pacientů s RS probíhá onemocnění prvních 10 let formou atak a remisí (s různou mírou úpravy neurologického nálezu) a přechází pak ve stadium chronické progresy s trvalým nárůstem invalidity. U 10–15 % pacientů narůstá invalidita od počátku nemoci, jde o formu primárně progresivní. U 3 % pacientů probíhá RS maligně s časnou invalidizací i mezi atakami. Onemocnění se vyskytuje dvakrát častěji u žen než u mužů. [blíže 32, 33]

Neuromyelitis optica (NMO) je demyelinizační onemocnění CNS dříve často zaměňované za RS, které se však liší imunopatologickými pochody týkajícími se aquaporinových kanálů a klinickým průběhem. Zánětlivě jsou především postiženy zrakové nervy a mícha. Ataky NMO jsou převážně klinicky závažné, ohrožující pacienta reziduální invaliditou až smrtí. Onemocnění začíná většinou kolem 30. roku života, postihuje 5–10× častěji ženy. Jeho prevalence se odhaduje na 1,5 % demyelinizačních onemocnění.

Detailní epidemiologické a statistické údaje naleznete z důvodu jejich provázanosti v kapitole [8 STATISTICKÉ INFORMACE, STR. 26](#).

5.2 RIZIKA, PŘÍČINY A PREVENCE ONEMOCNĚNÍ

5.2.1 RIZIKA A PŘÍČINY ONEMOCNĚNÍ

Komplexní imunopatogeneze onemocnění je dosud nejasná. V zánětlivých ložiscích CNS jsou popsány zánětlivé a degenerativní pochody. V imunitních pochodech se uplatňují vlivy genetické, hormonální a environmentální (jako rizikové jsou známy vlivy kouření, prodělané virové infekce jako infekční mononukleóza, nedostatku vitamínu D). [43, 67]

Nejčastější příčinou manifestace nebo zhoršení RS či NMO jsou stavy oslabení organismu jako respirační či jiné infekce, stres, operační zátěž v souvislosti s celkovou anestézií, očkování. U žen mají velký vliv hormonální situace – porod a zejména poporodní období, menstruace, menarche, menopauza.

Interní a autoimunitní komorbidity mohou průběh nemoci a typ léčby komplikovat a prognózu horšit.

5.2.2 PREVENCE VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Primární prevence

Primární prevence, která by předcházela vzniku onemocnění, není známá.

Sekundární prevence

Zabránění zhoršení stavu lze u většiny pacientů docílit pouze včasným zahájením imunomodulační léčby a její včasnou eskalací při nedostatečném efektu. Dalšími mechanismy jsou péče o fyzickou a psychickou kondici pacienta, časná léčba a dostatečné doléčování interkurentních infekcí, management stresu, nepřetěžování včetně úpravy pracovních podmínek.

5.3 DALŠÍ POUŽÍVANÉ KLASIFIKACE ONEMOCNĚNÍ

Dle etiopatogeneze

V časném stadiu je u 85 % pacientů onemocnění klasifikováno jako relabující-remitentní, v dalším průběhu jako sekundárně progresivní, u 10–15 % pacientů s pozvolným nárůstem invalidity jde o primárně progresivní průběh (etiopatogeneticky jde o menší úlohu zánětu a převahu neurodegenerace) a u 3 % pacientů o maligní průběh s relapsy a nárůstem invalidity mezi nimi (progredující-relabující forma). [45]

Dle postižené lokalizace

U RS se již klasifikace dle postiženého systému CNS nepoužívá, u NMO jde především o postižení optického nervu a míchy.

Dle tíže neurologického nálezu a stadia invalidity

Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale) – viz [PŘÍLOHA Č. 8](#).

6 PROCES PÉČE

6.1 ANAMNÉZA A KLINICKÝ OBRAZ PŘI VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Pacient s roztroušenou sklerózou nebo neuromyelitis optica má být v péči Centra pro demyelinizační onemocnění.

Diagnostický proces začíná podrobnou anamnestickou rozvahou, aby byly odhaleny eventuální předchozí příznaky onemocnění (viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#)) a pozitivní rodinná anamnéza či anamnéza pozitivní pro autoimunitní onemocnění.

Klinicky se RS projevuje poruchami zraku, hybnosti (centrální parézy), citlivosti, rovnováhy, koordinace a sfinkterů, v pozdějších stádiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy.

Mezi základní projevy NMO patří těžké ataky myelitidy (s většinou symetrickými poruchami motoriky, sensitivity i sfinkterů) a/nebo uni- či bilaterální těžké optické neuritidy. Mezi další příznaky patří nauzea, těžká škytavka, vertigo a postižení mozkových nervů, méně často encefalopatie, kognitivní poruchy a hypotalamická dysfunkce.

6.2 DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnóza RS a NMO je založena na výskytu klinických příznaků typických pro RS či NMO, pozitivním nálezem na MR zobrazení a vyloučení ostatních příčin klinických příznaků. Diagnózu RS podporuje nález OCB v mozkomíšním moku (viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#)), diagnózu NMO nález protilátek proti aquaporinu 4. Diagnostická kritéria jsou založena na průkazu demyelinizačních příhod v čase a prostoru. Tam, kde nelze zatím prokázat diseminaci v čase, hovoříme o klinicky izolovaném syndromu.

6.2.1 PŘEDNEMOCNIČNÍ PÉČE

Diagnostiku a diferenciální diagnostiku provádí ambulantní neurolog nebo probíhá v Centru pro demyelinizační onemocnění (viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMO](#) a [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA](#)).

V rámci diagnostiky je nutné provést:

- neurologické vyšetření,
- MR mozku, event. míchy,
- laboratorní vyšetření k vyloučení jiných příčin demyelinizační příhody (biochemické, revmatologické, imunologické, mozkomíšního moku, event. genetické – vyloučení spinocerebellárních ataxií apod.),
- při nejasných nálezech zrakové evokované potenciály, OCT.

Ke zhodnocení klinických, zobrazovacích, laboratorních a elektrodiagnostických nálezů je nutno řídit se doporučenými diagnostickými kritérii (viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMO](#) a [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA](#)).

6.2.2 NEMOCNIČNÍ PÉČE

Diagnostika a diferenciální diagnostika je stejná jako v přednemocniční péči, v rámci hospitalizace se provádí u akutních závažných stavů dle stejných kritérií a doporučených postupů diferenciální diagnostiky.

6.3 ZÁKLADNÍ LÉČBA

Léčba je vedena ambulantně ve specializovaných Centrech pro demyelinizační onemocnění. U stavů při akutní atace v případě, že nelze léčbu podávat ambulantně nebo hrozí komplikace podávané léčby, probíhá v rámci hospitalizace. Léčba se člení na imunomodulační a symptomatickou.

Imunomodulační léčba se dělí na léčbu akutní ataky v kterémkoli stadiu choroby a na léčbu dlouhodobou k omezení počtu atak a oddálení progresu choroby.

Symptomatická léčba je používána podle symptomů choroby v kterémkoli stadiu nemoci.

Léčba akutní ataky RS i NMO obsahuje pulsní intravenózní nebo orální terapii kortikosteroidy s prevencí vedlejších účinků jejich podání. Při nedostatečném efektu (především u NMO) se v další linii použije série výměnných plazmaferéz.

6.3.1 ZAHÁJENÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY

Imunomodulační terapie u pacientů po klinicky izolovaném syndromu nebo v remitentním stadiu RS se zahajuje interferonem beta nebo glatiramer acetátem. Vzhledem k různé tolerabilitě DMD preparátů (flu-like syndrom, kožní reakce, míra hepatotoxicity, atd.), frekvenci podávání (1×týdně, 3× týdně, ob den, denně) a aplikační formě (i. m., s. c.), má každý jednotlivý DMD preparát své specifické indikační postavení, a tudíž z této povahy jednotlivých DMD preparátů jejich vzájemná zastupitelnost není možná. V případě neefektivity (včetně vývoje neutralizačních protilátek proti IFNB) se léčba může zaměnit za dosud nepoužitý preparát nebo se při zhoršení neurologického stavu eskaluje použitím preparátu účinnějšího – natalizumabem, fingolimodem⁴, popř. mitoxantronem, cyklofosfamidem, a to při dodržení přísné farmakovigilance.

Imunomodulační terapie u NMO sestává z podání azathioprinu v první linii, při nesnášenlivosti mykofenolát mofetilu⁴ nebo methotrexátu, při nedostatečném efektu pulsního cyklofosfamidu nebo rituximabu.

Symptomatická léčba zahrnuje ovlivnění poruch chůze, spasticity, deprese, sfinkterových a sexuálních poruch, bolesti, únavy, třesu, hybných a kognitivních funkcí, nezávisle na stadiu choroby.

6.3.2 UKONČENÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY

Imunomodulační léčbu lze ukončit teprve tehdy, pokud progresu onemocnění RS hodnocená škálou EDSS přesáhne hodnotu 6.5 a pokud relabující-remitující průběh dosáhne sekundárně progresivního stadia bez relapsů.

6.4 NÁSLEDNÁ PÉČE

Léčba ve stabilizovaném stavu je řízena a sledována ambulantně v Centrech pro demyelinizační onemocnění. Dispenzarizace s pravidelnými kontrolami je nutná ke sledování efektu imunomodulační léčby, jejím změnám, úpravě dávek symptomatických léčiv a k monitoraci vedlejších účinků léčby. V pozdních stádiích nemoci, kdy pacient není již léčen imunomodulační nebo imunosupresivní terapií, může sledování probíhat u ambulantního neurologa, symptomatická léčba může být konzultována se specializovaným Centrem.

6.4.1 NÁSLEDNÁ ÚSTAVNÍ A REHABILITAČNÍ PÉČE

Udržování přiměřené kondice pacientů s RS a NMO je velmi důležité. U nemocných přeléčených pro ataku s hybnými poruchami lze využít časné odborné léčebné ústavní rehabilitace, která by potencovala léčebný efekt a urychlila rekonvalescenci. Stejně tak u chronických motorických postižení je nutno využít ústavní rehabilitace, na kterou musí navazovat dostatečně častá ambulantní rehabilitační péče, zajišťovaná erudovaným rehabilitačním pracovníkem (fyzio- a ergoterapeutem). V pozdních stádiích choroby je často nutná ústavní péče, i tam musí být zajištěna odborná rehabilitace.

⁴ Viz poznámka na str. 12 - Materiál

6.4.2 NÁSLEDNÁ AMBULANTNÍ PÉČE

Prevence recidivy stavu

Základní prevencí recidivy u RS a NMO je zavedená imunomodulační terapie. Doplnkovou prevencí je přiměřená životospráva s dodržováním zásad zdravotní hygieny (dostatek odpočinku, spánku, pohybové aktivity, vyvážené stravy s vitaminy) a spolupráce pacienta s lékařem.

Vzhledem k autoimunitním rysům etiologie onemocnění a nutnosti imunomodulační a imunosupresivní terapie jsou pacienti ohroženi dekompenzací stavu při virových a bakteriálních infekcích, proto prevence těchto nákaz je nutná. Platí všeobecná doporučení jako omezit pobyt v kolektivech nebo hromadných dopravních prostředcích především v době většího výskytu viróz. Kouření je zcela nevhodné. Dekompenzace může být způsobena fyzickým přetížením i psychickými stresy. U pacientů s potřebou operačního nebo stomatologického zákroku je třeba docílit stabilizace nemoci a vyloučení infekcí, eventuálně preventivně podat antibiotika.

V rámci prevence je také vhodné konzultovat s ošetřujícím neurologem nezvyklé potíže, stejně jako vhodnost očkování nebo jiných okolností, které by mohly překvapit negativní reakcí ve vývoji choroby.

6.5 VÝSTUP PROCESU PÉČE

6.5.1 OČEKÁVANÝ VÝSLEDNÝ STAV A PROGNÓZA

RS i NMO řadíme mezi autoimunitní, chronická a progresivní onemocnění. Díky pokrokům v poznacích o imunopatogenezi a zavedení patogeneticky orientované terapie do běžné praxe bylo dosaženo významného zlepšení prognózy nemocných a oddálení invalidity u většiny pacientů, u nichž byla včas imunomodulační léčba zahájena. U některých léků se začíná poprvé hovořit o možnosti dlouhodobé remise či dokonce zlepšení klinického stavu.

6.5.2 POSUDKOVÁ HLEDISKA

Pacient s akutní atakou RS či NMO by podle tíže ataky měl mít klidový režim, je nutné se v prvních dnech vyhnout fyzické zátěži. V průběhu dlouhodobé léčby se zátěž řídí individuálně aktuálním neurologickým stavem a omezeními hybnosti včetně omezení jemné motoriky v důsledku poruch citlivosti, poruchami zraku, oko-hybnými poruchami, přítomností vertiga, sfinkterových poruch, deprese a únavy. Pacient s dlouhodobě nedostatečně stabilizovanou nemocí a s přítomností četných atak nebo rychlé progresi nemoci není schopen výkonu soustavného zaměstnání. Výskyt opakovaných epileptických záchvatů a těžší instability může omezit schopnost práce u strojů, ve výškách a schopnost řízení motorového vozidla.

6.5.3 DOPORUČENÍ DALŠÍ LÉČBY, OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE NEBO SOCIÁLNÍ POMOCI

Následná péče je vyjádřena výše. Je žádoucí, aby pacient, pokud to jeho stav dovoluje, setrval v domácím prostředí s pomocí pečovatelských a sociálních služeb a s vybavením pomůckami usnadňujícími hygienu a sebeobslužné aktivity. Pokud toto není nadále možné zajistit, je nutný pobyt v zařízení dlouhodobé péče s dostupnou neurologickou péčí tak, aby bylo zajištěno racionální vedení symptomatické terapie (ovlivnění poruch chůze, spasticity, bolestí, deprese, sfinkterových obtíží). Důraz se klade na prevenci a léčbu dekubitů a infekcí a na prevenci fraktur z osteoporózy.

Doporučení pro kapitolu Proces péče

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Diagnostika			
3.	Typickými symptomy podezřelými z RS jsou optická neuritida, poruchy čítí, centrální poruchy hybnosti, centrální vestibulární syndrom, mozečkový syndrom, poruchy okulomotoriky, sfinkterové a sexuální poruchy. Mezi nespecifické příznaky patří deprese, únava, bolest centrálního původu a poruchy kognice.	IV/D	[59, 65]
4.	V případě podezření na RS je potřeba provést co nejdříve diagnostiku, aby mohla být zahájena léčba modifikující přirozený průběh onemocnění.	III/C	[54]
5.	Pokud jsou příznaky typické a jsou vyloučeny jejich jiné příčiny, diagnóza RS je potvrzena průkazem diseminace v prostoru a diseminace v čase, především pomocí MR. (viz PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS)	IV/D	[69]
6.	Pokud dominuje těžká či oboustranná optická neuritida a/nebo transverzální myelitida, je nutné vyšetření protilátek proti aquaporinu v séru a MR míchy k průkazu onemocnění ze širšího spektra NMO poruch. (viz PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMO)	I/A	[49]
7.	V rámci diferenciální diagnostiky musí být vyloučeny jiné nosologické jednotky vysvětlující pacientův klinický nález. (viz PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA)	IV/D	[20]
Léčba			
8.	Akutní ataka RS a NMO, definovaná jako nové nebo rekurentní symptomy trvající déle než 24 hodin (včetně paroxysmálních symptomů) v nepřítomnosti horečky nebo infekčního onemocnění, je léčena intravenózním či perorálním methylprednisolonem v dávce 3–5 g. Při nedostatečném efektu lze použít výměnnou plazmaferézu. (viz PŘÍLOHA Č. 4 LÉČEBNÁ SCHÉMATA)	I/A	[10, 11]
9.	Léčba RS léky modifikujícími onemocnění (interferon beta, glatiramer acetát) má být zahájena co nejdříve, a to jak u klinicky izolovaného syndromu (prvních příznaků suspektních z RS), tak u remitentního průběhu choroby. (viz PŘÍLOHA Č. 4 LÉČEBNÁ SCHÉMATA)	I/A	[24, 52]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
10.	Efekt léčby je monitorován v pravidelných intervalech, zpočátku 3 měsíce, při stabilizaci choroby 6 měsíců. Nedostatečný efekt léků modifikujících onemocnění je charakterizován trvající aktivitou choroby (neklesající počet relapsů, progresse invalidity, aktivita na MR). U interferonu beta může být efekt léčby modifikován tvorbou neutralizačních protilátek. Při opakovaně vysokém titru protilátek vyšetřených v akreditované laboratoři je doporučena změna léčby. Při intoleranci interferonu beta či glatiramer acetátu lze užít IVIG ⁵ v souladu s mezinárodními doporučenými postupy léčby.	II/B	[48]
11.	Při trvající aktivitě choroby je třeba léčbu eskalovat. a) Lékem volby je natalizumab nebo fingolimod ⁵ . b) Při jejich selhání definovaném jako pokračující aktivita choroby dokumentovaná neklesajícím počtem relapsů, progresí invalidity či aktivitou na MR lze použít pulsní podání mitoxantronu ev. cyklofosfamidu ⁵ . (viz PŘÍLOHA Č. 5 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ NATALIZUMABEM A IMUNOSUPRESIVY)	III/C	[49]
12.	Dojde-li k přechodu do sekundární progresse a nejsou již přítomny ataky, lze léky modifikující přirozený průběh choroby vysadit. Krátkodobě lze zkusit imunosupresivní režimy nebo IVIG ⁵ , stejný postup lze krátkodobě zkusit i u primární progresse. (viz PŘÍLOHA Č. 4 LÉČEBNÁ SCHÉMATA)	IV/D	[51, 56, 71]
13.	Léčba první linie k prevenci další ataky NMO sestává z podání azathioprinu ⁵ a prednisonu, v druhé linii lze užít rituximab nebo cyklofosfamidu ⁵ , methotrexát, mitoxantron, mykofenolát mofetil ⁵ , jako třetí linii IVIG ⁵ a methotrexát, pro eskalaci intermitentní režim výměnné plazmaferézy. (viz PŘÍLOHA Č. 4 LÉČEBNÁ SCHÉMATA)	IV/D	[34, 49]
14.	V jakémkoli stadiu nemoci je třeba poskytovat symptomatickou terapii (ovlivnění poruch chůze, spasticity, deprese, bolesti, sfinkterových a sexuálních poruch) včetně odborné rehabilitace a psychoterapie. (viz PŘÍLOHA Č. 6 SYMPTOMATICKÁ TERAPIE)	III/C	[33]
15.	Doporučená režimová opatření zahrnují prevenci infekcí, suplementaci vitamínu D a péči o fyzickou a psychickou kondici.	IV/D	[59, 65]
16.	Cílem léčby je oddálení invalidity, co nejdéle udržení práceschopnosti a soběstačnosti.	IV/D	[59]

⁵ Viz poznámka na str. 12 - Materiál

7 VÝSLEDKY

7.1 DOPORUČENÍ PRO SBĚR DAT ZA ÚČELEM VYHODNOCOVÁNÍ STRUKTURY, PROCESU A VÝSLEDKŮ PÉČE

K hodnocení kvality a efektivity péče o pacienty s roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica můžeme použít data zdravotních pojišťoven a data nově sbíraná. Protože data zdravotních pojišťoven jsou klinicky málo specifická, zaměřují se níže uvedená doporučení především na sběr nových údajů, který by měl být efektivní v případě, že péče bude dle doporučení tohoto klinického standardu realizována.

Dosud však neexistuje datové rozhraní, které by fakticky umožňovalo tato data sbírat. Níže uvedené návrhy ukazatelů jsou výchozím zadáním pro vývoj takového nástroje.

Návrh na sběr dat (návrh ukazatelů kvality):

- sledování tíže základní choroby a event. komorbidit při potvrzení diagnózy,
- interval mezi vznikem, trváním příznaků a potvrzením diagnózy,
- sledování anamnestických údajů, které by mohly být rizikovými, související s počátkem příznaků,
- sledování počtu hospitalizací pro diagnózu G35 a G36,
- sledování preskripce biologické léčby v Centrech,
- sledování odezvy pacienta na léčbu,
- počty nově stanovených diagnóz RS a NMO ve vybraných pracovištích,
- počty pacientů s RS a NMO, kteří jsou dispenzarizováni v jednotlivých Centrech,
- při spolupráci jednotlivých Center vytvoření registru pacientů s RS a NMO, který umožní průběžné sledování vývoje choroby, vlivu léčby a rozvoje disability, a stejně tak sociální situace pacientů (práceschopnost a úroveň aktivit denního života).

Doporučení pro kapitolu Výsledky

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
17.	Pro zajištění efektivní léčby je vhodné sledovat doporučené ukazatele kvality a výkonnosti.	I/A	-
18.	Zajištění registru a sběru dat je nezbytné pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a je určeno pro Centra pro demyelinizační onemocnění	IV/D	[35]

8 STATISTICKÉ INFORMACE

8.1 EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO STANDARDU

Údaje z literatury – incidence a náklady na péči

Klinický stav (Dg, výkon)	Incidence na 100 tis. obyv.	Zdroj
G35	Incidence je udávána 11,7 případů na 100 tis. obyvatel za rok	[11]
G35	Prevalence je 170 případů na 100 tis. obyvatel za rok	[11]
G36	Prevalence ani incidence NMO v ČR není známa, v tuto chvíli je známo asi 35 případů NMO v ČR, před testováním anti-AQP4 protilátek se odhadovala prevalence na 1 % demyelinizačních onemocnění	-

V České republice (2007) byly **průměrné celkové roční náklady** na pacienta 12.272 €, z toho činilo 51 % přímé náklady na zdravotní péči, 4 % přímé nemedicínské náklady a 45 % nepřímé náklady. Průměrné roční náklady u pacientů s mírným, středně těžkým a těžkým postižením činily 9.905 €, 14.064 € a 22880 €. Jak je patrné, náklady významně zvyšuje závažnost RS. Celkové náklady na RS v České republice se odhadují na 208,6 milionů € ročně. [11]

Údaje NRC

Z dat, kterými disponuje NRC, lze standardně získat údaje týkající se akutních hospitalizací pro daný klinický stav. V roce 2009 bylo vykázáno celkem 6 615 případů.

Průměrné náklady na případ činily 26 326 Kč, celkové populační náklady (průměrné náklady na případ * počet případů) pak 174 147 879 Kč.

Míra centralizace v Neuromuskulárních centrech v roce 2009 činila 40 %.

Podrobnější statistické informace z dat NRC naleznete v technické části KS.

9 VYUŽITELNOST KLINICKÉHO STANDARDU PRO KONCENTRACI PÉČE

Nezbytnost specializované péče u pacientů s roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica je dána složitostí diagnostiky a léčby u těchto pacientů. Proto je pro RS a NMO nutná koncentrace péče, která je popsána v [KAP. 4 KVALIFIKAČNÍ A TECHNICKÉ POŽADAVKY NA POSKYTOVATELE, STR. 15](#). Prostřednictvím personálních požadavků, definovaného technického vybavení a nezbytné dostupnosti vysoce specializované zdravotní péče, lze zajistit naplnění některých doporučení vydaných v tomto KS, srovnávání výsledků péče Center v ČR i v zahraničí a zapojení pracovišť do velkých tuzemských i mezinárodních komparativních studií.

Doporučení pro kapitolu Využitelnost klinického standardu pro koncentraci péče

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
19.	Koncentrace diagnostiky, léčby a následné péče v Centrech pro demyelinizační onemocnění.	IV/D	-
20.	Doporučuje se komparativní hodnocení výsledků léčby mezi jednotlivými specializovanými pracovišti se srovnáním se zahraničím.	IV/D	-

10 ODKAZY NA LITERATURU

10.1 Platné legislativní normy České republiky

1. ČR. Podmínky zřizování Center pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění a návrh koncepce péče. *In Věstník MZ ČR*. 1998, 6, s. 9-11.
2. Metodické opatření č. 12/98 Věstníku MZ ČR (Koncepce následné lůžkové péče), v platném znění
3. Vyhláška č. 134/98 Sb., Seznam zdravotních výkonů, v platném znění
4. Vyhláška č. 221/2010 Sb., o požadavcích na věcné a technické vybavení zdravotnických zařízení, v platném znění
5. Vyhláška č. 434/92 Sb., o zdravotnické záchranné službě, v platném znění
6. Vyhláška č. 60/97 Sb., dispenzární péče, v platném znění
7. Zákon č. 20/66 Sb., o péči o zdraví lidu, v platném znění
8. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění

10.2 Odborné literární odkazy

9. Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Nov;2(6): 50-61.
10. Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1): S14-25.
11. Blahova-Dusankova J, J, Kalinčík T, Doležal T, Kobelt G, Havrdová E. Cost of multiple sclerosis in Czech Republic: the COMS Study. *Mult Scler* 2011 Sep 30. [Epub ahead of print].
12. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-581.
13. Brenda Banwell, Angelo Ghezzi, Amit Bar-Or, Yann Mikaeloff, Marc Tardieu. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007 Oct;6(10): 887-902.
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg JE, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6): 909-20. Epub 2011 Mar 6.
15. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Lublin FD, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14): 1391-403.
16. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5): 402-15.
17. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001 May 19;357(9268): 1576-82.

18. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISE study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700): 1503-11.
19. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Feb;62(2): 112-8.
20. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* 2005, 12: 939–946
21. Ellis R, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler*. 2009; 15(4): 505–508.
22. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Aug 9. [Epub ahead of print]
23. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* (2007) 254 [Suppl 2]: II/73–II/76
24. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Nov;3(6): 351-67.
25. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Jun;11(3): 328-37.
26. Gürcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR. *Int Immunopharmacol*. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. 2009 Jan;9(1): 10-25
27. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao S; International Pediatric MS Study Group. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2): S13-22.
28. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350): 2018-25.
29. Hartung, HP, Grossman, RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum. *Neurology* 2001; 56: 1257–1260.
30. Havrdová E. Fingolimod. *Remedia* 2011; 21: 297-303.
31. Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Farmakoterapie pro praxi/Sv. 39*, Maxdorf, Praha 2009
32. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Kapitola v knize *Klinická neurologie, část speciální*, ed. J. Bednařík, E. Růžička, Z. Ambler a kol. Triton 2010, str. 507–537.
33. Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Minimonografie. Česk Slov Neurol Neurochir* 2008;71/104(2): 121–132
34. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2): 78-105.
35. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1):S7-13.
36. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13): 898-904.
37. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3): 285-94.

38. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7): 1268-76.
39. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7): 1242-9.
40. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5): 387-401.
41. Kaufman MD, Lee R, Norton HJ. Course of relapsing-remitting multiple sclerosis before, during and after natalizumab. *Mult Scler*. 2011 Apr;17(4): 490-4.
42. Kieseier BC, Jeffery DR. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Sep;3(5): 277-91.
43. Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett*. 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]
44. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, Lozano M, Castellà MD, Calabria J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology*. 2009 Sep 22;73(12): 949-53.
45. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4): 907-11.
46. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9): 1157-74.
47. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, de Stefano N, Thompson A, Yousry T, Rovira A, Miller DH. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5): 427-34.
48. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10): 1449-63.
49. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007 Oct;4(4): 654-60.
50. Phillips JT, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Polman CH, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators. Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9): 1717-8.
51. Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, Heesen C, Späth P, Andresen I. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9): 1107-17.
52. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Killestein J, McFarland HF, Oger J, Pachner AR, Petkau J, Reder AT, Reingold SC, Schellekens H, Sørensen PS. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7): 740-50.
53. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM*, vol. 354, No 9, March 2006, 899-910.
54. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2): 292-302.

55. PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352: 1498–1504.
56. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier RA, Polman CH, Sørensen PS, Hemmer B. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8): 1019-32.
57. Schaaf SM, Pitt D, Racke MK. What happens when natalizumab therapy is stopped? *Expert Rev Neurother*. 2011 Sep;11(9): 1247-50.
58. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 469–475.
59. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler*. 2007 Sep;13(8): 1054-64.
60. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, Kappos L, Kieseier BC, Montalban X, Olsson T. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler*. 2012 Feb;18(2):143-52.
61. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkief KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jul;77(7): 830-3.
62. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkief KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677–686.
63. The IFNB Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7): 1277-85.
64. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13 Pt 2): 1079-83.
65. Vachová M et al. Epidemiologie roztroušené sklerózy.
66. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, Herndon R, Leirich JR, Hauser SL, Turel A, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*. 1993 May;43(5): 910-8.
67. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3): 239-48.
68. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. (1999). A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Neurology* 46: 878–886.
69. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489
70. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2008 Jan;10(1): 55-66.
71. Zéphir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Jun;11(3): 360-3.
72. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci*. 2008 Mar 15;266(1-2): 25-30.

11 PŘÍLOHY

- Příloha č. 1. Diagnostická kritéria RS
- Příloha č. 2. Diagnostická kritéria NMO
- Příloha č. 3. Diferenciální diagnostika
- Příloha č. 4. Léčebná schémata
- Příloha č. 5. Farmakovigilance při léčbě natalizumabem a imunosupresivy
- Příloha č. 6. Symptomatická terapie
- Příloha č. 7. Podmínky vzniku Center pro demyelinizační onemocnění
- Příloha č. 8. Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Příloha 1: Diagnostická kritéria RS

Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria pro RS z r. 2010 [54]

Diagnóza RS vyžaduje vyloučení jiných pravděpodobných diagnóz (viz [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMO](#)) a průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS) a v čase (DIT)⁶.

Definice ataky: Pacientem uváděné symptomy nebo objektivní nález typický pro akutní zánětlivou demyelinizační příhodu v CNS, přítomný nebo proběhlý v minulosti, trvající alespoň 24 hodin, v nepřítomnosti horečky nebo infekce. Ačkoliv by nová ataka měla být objektivizována neurologickým vyšetřením, i anamnestické údaje se symptomy typickými pro RS mohou poskytnout důkaz předchozí demyelinizační příhody. Paroxysmální symptomy (současné nebo minulé) musí trvat nejméně 24 hodin.

Před stanovením jisté diagnózy RS musí být alespoň jedna ataka potvrzena objektivním neurologickým nálezem, zrakovými evokovanými potenciály (VEP) u pacientů uvádějících předchozí postižení zraku nebo MR nálezem konzistentním s demyelinizací v oblasti anamnestických neurologických symptomů.

Tab. 1 Revidovaná diagnostická kritéria pro RS z r. 2010

Klinická kritéria (ataky)	Objektivní klinický průkaz (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné. Klinická symptomatika stačí; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS.
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); NEBO další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS.
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase); NEBO druhá klinická ataka.
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru) NEBO další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS A zároveň DIT (diseminace v čase); NEBO druhá klinická ataka.
0 (progrese od počátku)		Rok progrese nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) A nejméně dvě následující kritéria: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázána pomocí ≥ 1 T2 léze v periventrikulární, juxtakortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázána pomocí na ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní CSF (likvor).

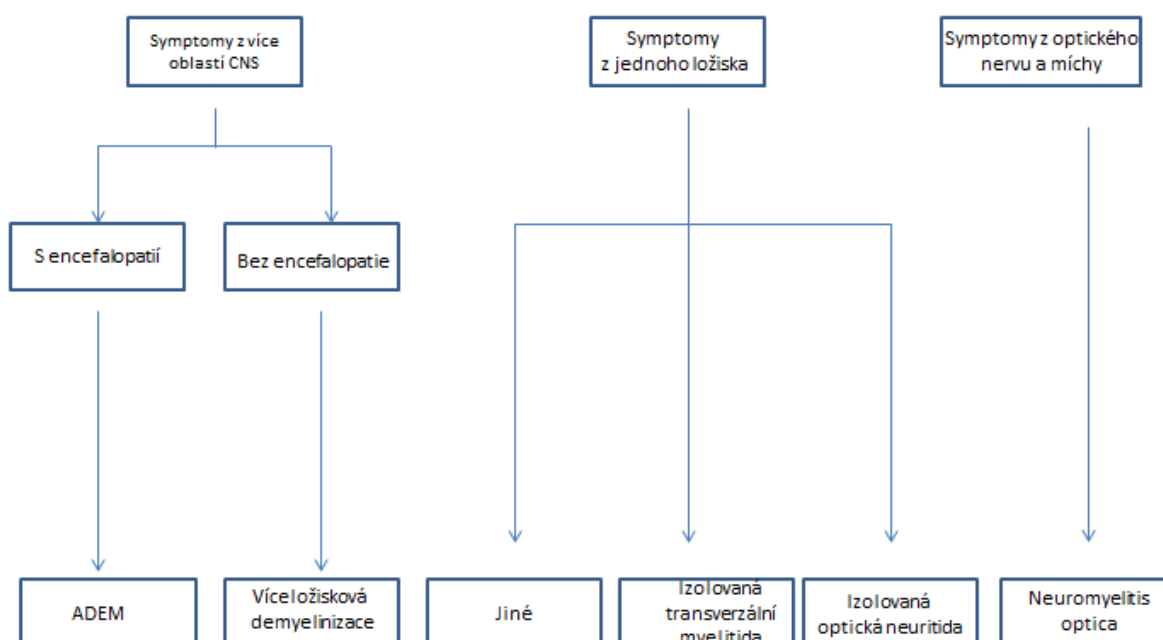
⁶ Viz definice „diseminace v prostoru“ (DIS) a „diseminace v čase“ (DIT)

Tab. 2 Výsledky pomocných vyšetření pro diagnózu RS

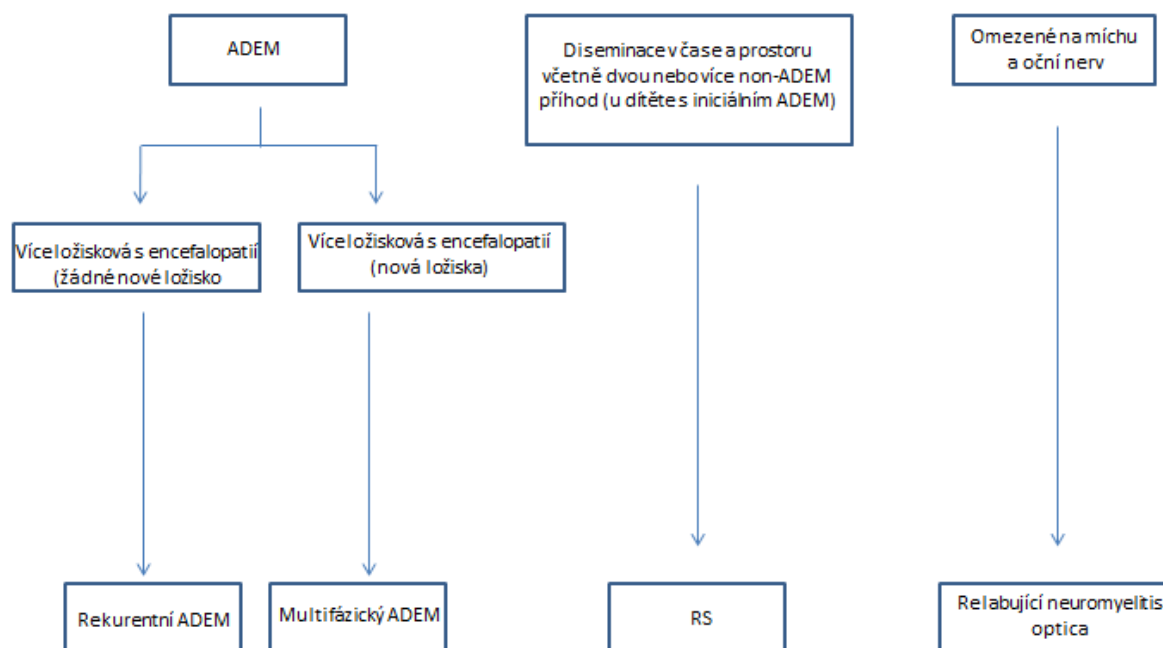
Průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS) [61, 62]	Průkaz diseminace lézí v čase (DIT) [47]
<p>≥ 1 T2 léze nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS: periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální nebo míšní</p> <ul style="list-style-type: none"> Pro demonstraci diseminace v prostoru není nutné, aby některá z lézí vychytávala gadolinium. Jestliže má pacient klinicky kmenový nebo míšní syndrom, symptomatické léze se nepočítají do počtu lézí. 	<ul style="list-style-type: none"> Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR oproti prvnímu MR skenu bez ohledu na načasování prvního skenu. <p>nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> Současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu.
<p><i>Co je pozitivní CSF (mozkomíšni mok)</i> Oligoklonální IgG pruhy v likvoru (které nejsou v séru) nebo zvýšený IgG Index</p>	

RS u dětí

Přes 95 % pediatrických pacientů s RS má remitentní průběh. Primárně progresivní RS je vzácná a je nutná podrobná diferenciální diagnostika [27]. 80 % pediatrických pacientů a téměř všichni adolescenti mají ataky stejné jako dospělí pacienti s klinicky izolovaným syndromem, včetně podobného nálezu na MR. U dětí mladších 11 let jsou léze na MR větší a hůře ohraničené než u starších pacientů.

Diferenciální diagnostika RS, ADEM a NMO u dětí [13]**Obr. 1 První demyelinizační příhoda**

Obr. 2 Další demyelinizační ataky



Příloha 2: Diagnostická kritéria NMO

Revidovaná Wingerchukova kritéria pro neuromyelitis optica z r. 2006 [69]

Pro stanovení diagnózy NMO je nutné naplnění obou hlavních kritérií a minimálně dvou ze tří kritérií vedlejších.

Hlavní kritéria

1. Optická neuritida uni- nebo bilaterální
2. Myelitis

Vedlejší kritéria

1. MR mozku s normálním nálezem nebo s nálezem lézí, které nenaplní Barkhofova kritéria pro RS
2. Na T2W MR míchy nacházíme lézi dosahující nebo přesahující 3 obratlové segmenty, tzv. longitudinálně extenzivní myelitis (LETM)
3. Pozitivita NMO-IgG (též AQP4 protilátek) v séru

NMO a skupina onemocnění ze širšího spektra NMO poruch (NMO SD), kde u všech jednotek je průkaz NMO – IgG/anti-AQP4 Ab v séru.

Neuromyelitis optica

Skupina onemocnění ze širšího spektra NMO poruch (NMO SD)

- Recidivující nebo bilaterální optická neuritida (ON)
- Recidivující nebo izolovaná longitudinálně extenzivní myelitida (LETM)
- ON nebo LETM asociovaná se systémovým autoimunitním onemocněním (typicky SLE nebo SS)
- NMO s endokrinopatií
- Chronická zánětlivá recidivující optická neuropatie (CRION)
- ON nebo LETM asociovaná s lézemi na MR mozku v oblastech typických pro NMO (hypotalamus, corpus calosum, periventrikulární oblast a mozkový kmen)

Příloha č. 3: Diferenciální diagnostika RS

Diagnóza RS vyžaduje, aby byly vyloučeny příčiny lépe vysvětlující klinické a paraklinické nálezy.

Oddíl I: Základní algoritmus

1. Klinické, laboratorní a zobrazovací nálezy jsou pro RS „klasické“ a žádný nález nebudí podezření na alternativní diagnózu. RS je nejpravděpodobnější. Pokud jsou splněna McDonaldova kritéria, další vyšetření nejsou nutná.
2. Nálezy jsou kompatibilní s RS, objevují se však v přítomnosti jiných varovných příznaků či okolností (red flags), které budí podezření na jinou možnou diagnózu. RS může být potvrzena jen po testech vylučujících jiné diagnózy. V téže situaci lze k dosažení definitivní diagnózy také doporučit observaci s opakováním zobrazovacích vyšetření a laboratorních testů.
3. Klinická a paraklinická vyšetření vykazují varovné příznaky (red flags), které ukazují na jinou diagnózu. RS je nepravděpodobná. Je třeba zaměřit úsilí k určení jiné choroby, zvláště pokud se jedná o chorobu léčitelnou.
4. Klinické a/nebo paraklinické nálezy nasvědčují RS zároveň s další současnou chorobou. Měly by být provedeny příslušné zobrazovací a laboratorní testy k potvrzení koexistence obou nemocí.

Tab. 3 Varovné symptomy nebo nálezy (red flags), které by měly vést k pátrání po jiné nosologické jednotce

Symptom nebo nález	Nutno vyloučit
Kostní léze	Histiocytóza
Postižení plic	Sarkoidóza, lymfomatoidní granulomatóza
Mnohočetné neuropatie mozkových nervů nebo polyradikulopatie	Chronická meningitida včetně sarkoidózy a TBC, Lymfská borelióza
Periferní neuropatie	Deficit vitamínu B12, adrenoleukodystrofie, metachromatická leukodystrofie, Lymfská borelióza
Šlachová xantomata	Cerebrotendinózní xantomatóza
Trombóza mozkového splavu	Behcetova choroba, vaskulitidy, chronická meningitida, antifosfolipidový nebo antikardiolipinový syndrom
Kardiální onemocnění	Mnohočetné cerebrální infarkty, mozkové abscesy s endokarditidou, pravolevý srdeční zkrat
Myopatie	Mitochondriální encefalomyopatie (např. MELAS), Sjögrenův syndrom
Postižení ledvin	Vaskulitidy, SLE, Fabryho nemoc
Kortikální infarkty	Embolizace, trombocytopenická purpura, vaskulitida
Hemoragie/mikrohemoragie	Amyloidní angiopatie, MoyaMoya, CADASIL, vaskulitida
Meningeální enhancement na MR	Chronická meningitida, sarkoidóza, lymfomatóza, vaskulitida CNS
Extrapyramidové příznaky	Wilsonova choroba, multisystémová atrofie, Whippleova choroba
Livedo reticularis	Antifosfolipidový syndrom, SLE, Sneddonův syndrom
Retinopatie	Mitochondriální encefalomyopatie, Susacův syndrom a další vaskulitidy (retinální infarkty), neuronální ceroid lipofuscinóza
Kalcifikace na CT	Cysticerkóza, toxoplasmóza, mitochondriální poruchy
Diabetes insipidus	Sarkoidóza, histiocytóza, NMO

Symptom nebo nález	Nutno vyloučit
Zvýšená hladina laktátu v séru	Mitochondriální poruchy
Selektivní postižení předního temporálního a dolního frontálního laloku na MR	CADASIL
Hematologické poruchy	Trombocytopenická purpura, deficit vitamínu B12, Wilsonova choroba (hemolytická anémie), deficit mědi
Lakunární infarkty	Hypertenze, CADASIL, Susacův syndrom
Perzistující enhancement gadolinia a pozvolna se zvětšující léze na MR	Lymfom, gliom, vaskulitida, sarkoidóza
Vředová choroba	Behcetova choroba
Myorytmie	Whippleova choroba
Hypotalamické postižení	NMO, sarkoidóza, histiocytóza
Rekurentní spontánní aborty nebo trombotické příhody	Antifosfolipidový syndrom, trombocytopenická purpura, metastazující karcinom s hyperkoagulačním stavem
Simultánní enhancement všech lézí na MR	Vaskulitida, lymfom, sarkoidóza
Kožní exantém	SLE, T-buněčný lymfom, Lymská borelióza, Fabryho nemoc
Hyperintenzity na T2 v ncl. dentatus	Cerebrotendinózní xantomatóza
Arthritida, polyarthralgie, myalgie	SLE, Lymská borelióza, fibromyalgie
Amyotrofie	ALS, syringomyelie, polyradikulopatie
Bolest hlavy nebo meningismus	Trombóza venózního sinu, chronická meningitida, lymfom nebo gliom, vaskulitida, SLE
Hyperintenzity pulvinaru v T1	Fabryho nemoc, hepatální encefalopatie, otrava manganem
Perzistující monofokální příznaky	Strukturální léze (např. Chiariho malformace), mozkový nádor
Velké a infiltrující kmenové léze	Behcetova choroba, gliom pontu
Predominance lézí v kortikální/subkortikální oblasti	Embolizační infarkty, vaskulitida, PML
Tečkovitý enhancement v parenchymu na MR	Sarkoidóza, vaskulitida
Symetrické léze na MR	Leukodystrofie
Fulminantní průběh	ADEM, lymfom, trombocytopenická purpura
Ztráta sluchu	Susacův syndrom, tumor, vertebrobazilární infarkt
Progresivní ataxie bez jiných příznaků	Multisystémová atrofie, hereditární spinocerebellární ataxie, paraneoplastický cerebellární syndrom
Kompletní prstenčitý enhancement	Absces, gliom, metastázy

Symptom nebo nález	Nutno vyloučit
Hyperintenzity na T2 v bazálních gangliích thalamu a hypothalamu	Behcetova choroba, mitochondriální encefalomyopatie, Susacův syndrom, ADEM
Léze na hranicích šedé a bílé hmoty	Hypoxicko-ischemické léze, vaskulitidy, SLE

Oddíl II: ADEM a NMO

Základní diferenciální diagnózu u RS představuje akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) a neuromyelitis optica (NMO). Diagnostická kritéria pro NMO uvádí [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMO, STR. 32](#).

Diagnostická kritéria pro ADEM jsou uvedena v [TAB. 4 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA ADEM](#). Asi 30 % pacientů dospělého věku, kteří jsou iniciálně diagnostikováni jako ADEM, vyvine později RS. [29] Sensitivita a specifita těchto kritérií nebyla dosud dostatečně validována, protože u dospělých je ADEM poměrně vzácný.

Tab. 4 Diagnostická kritéria ADEM

Subakutní encefalopatie (porucha vědomí, chování, kognice)
Vývoj od jednoho týdne do 3 měsíců; nové fokální /multifokální symptomy (optická neuritida, myelitida) jsou povoleny během prvních 3 měsíců od vzniku prvních příznaků, pokud mezitím nedošlo k období plné remise (v takovém případě jde o RS)
Onemocnění je doprovázeno zlepšením či úzdravou, ačkoli nemusí dojít k plné regresi neurologického nálezu
MR ukazuje především symptomatické léze v bílé hmotě, které: <ul style="list-style-type: none"> • jsou akutní (starší léze doprovázené encefalomalacií vzbuzují pochybnost, jestliže pro ně není žádné lepší vysvětlení než starší demyelinizační onemocnění), • jsou mnohočetné, ale zřídka jedna velká léze, • jsou umístěny supra- nebo infratentoriálně nebo obě, • obecně zahrnují jednu větší lézi (1–2cm), • mají variabilní enhancement gadolinia (není podmínkou)⁷, • mohou být doprovázeny lézí v bazálních gangliích (není podmínkou).

⁷ Současně enhancující léze se mohou vyskytovat, ale nejsou podmínkou; pokud jsou přítomny, MR budí větší podezření na ADEM, ale musí být vyloučeny také jiné diagnózy (lymfom, vaskulitidy)

Oddíl III: Algoritmus postupu u klinicky izolovaného syndromu

Definice prvních příznaků (klinicky izolovaného syndromu podezřelého z vývoje v RS)

První příznaky se rozvíjejí většinou v krátké době a nejčastěji jde o optickou neuritidu, kmenové nebo míšní syndromy. MR nález v době prvních příznaků představuje i prognostický marker vývoje.

Typ 1: klinicky monofokální, nejméně jedna asymptomatická léze na MR

Typ 2: klinicky multifokální, nejméně jedna asymptomatická léze na MR

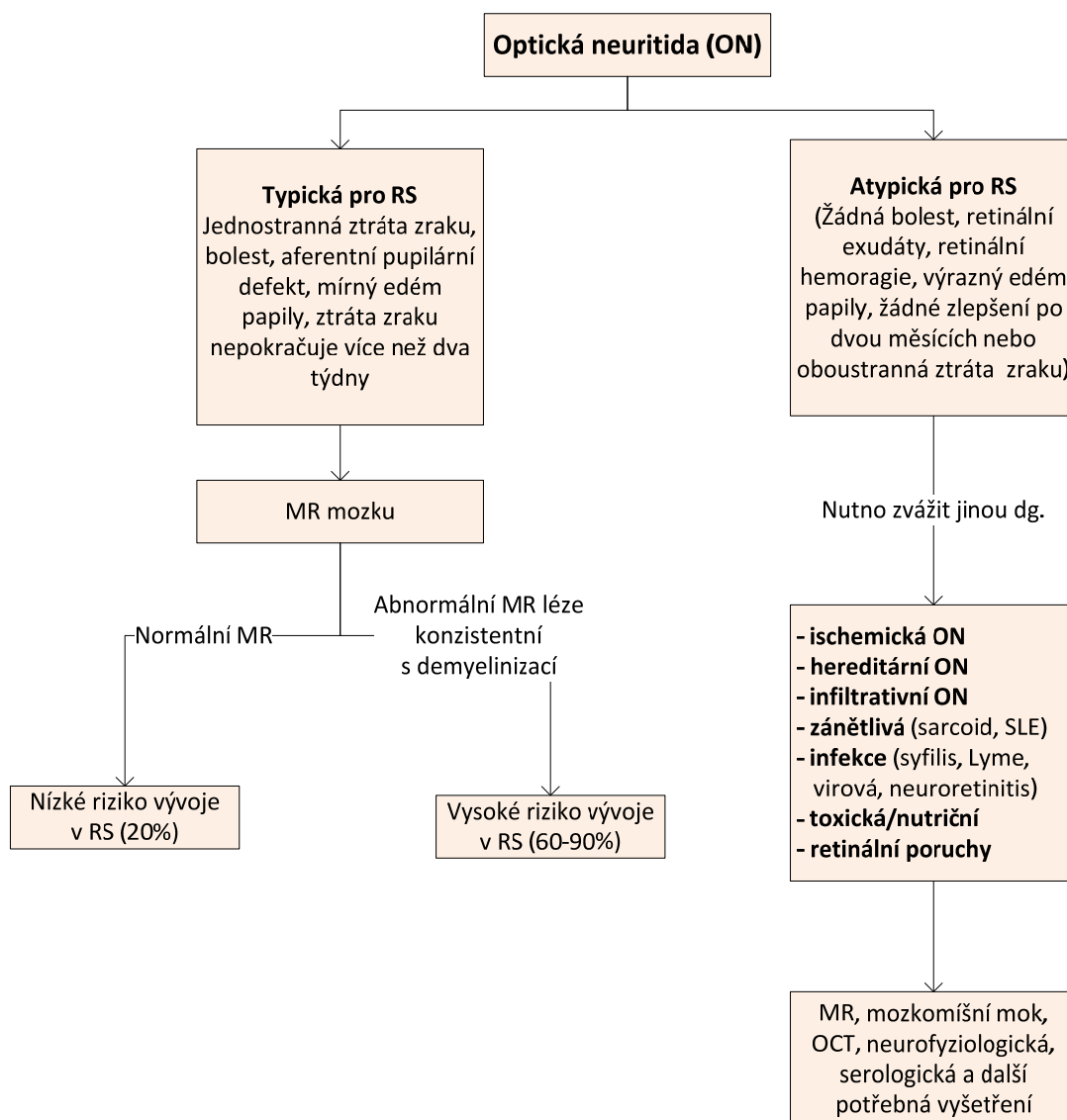
Typ 3: klinicky monofokální, MR normální, žádná asymptomatická léze

Typ 4: klinicky multifokální, MR normální, žádná asymptomatická léze

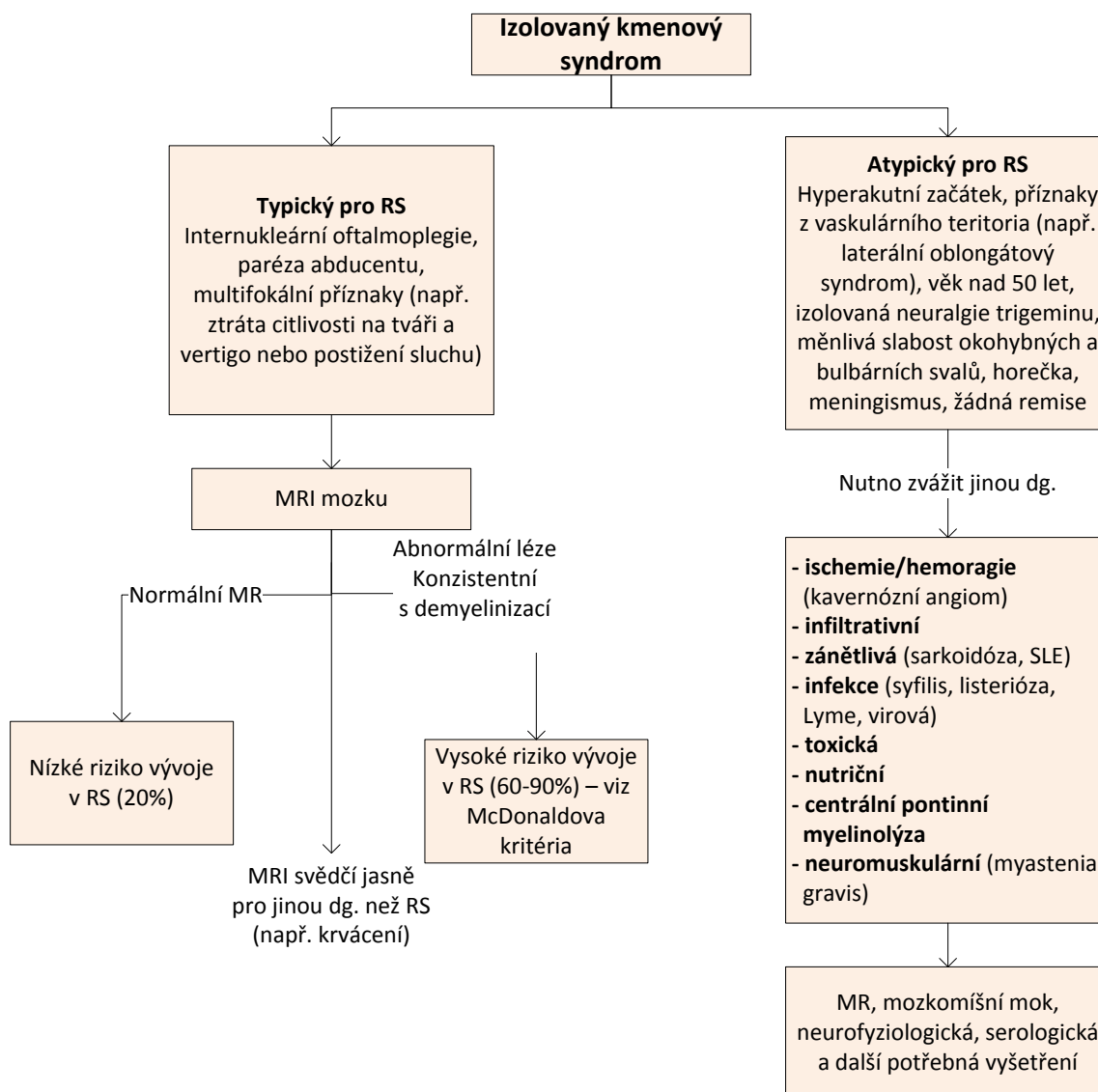
Typ 5: žádné klinické příznaky, MR ale vzbuzuje podezření na RS

Pozn.: Symptomatické léze by měly být typické pro demyelinizaci.

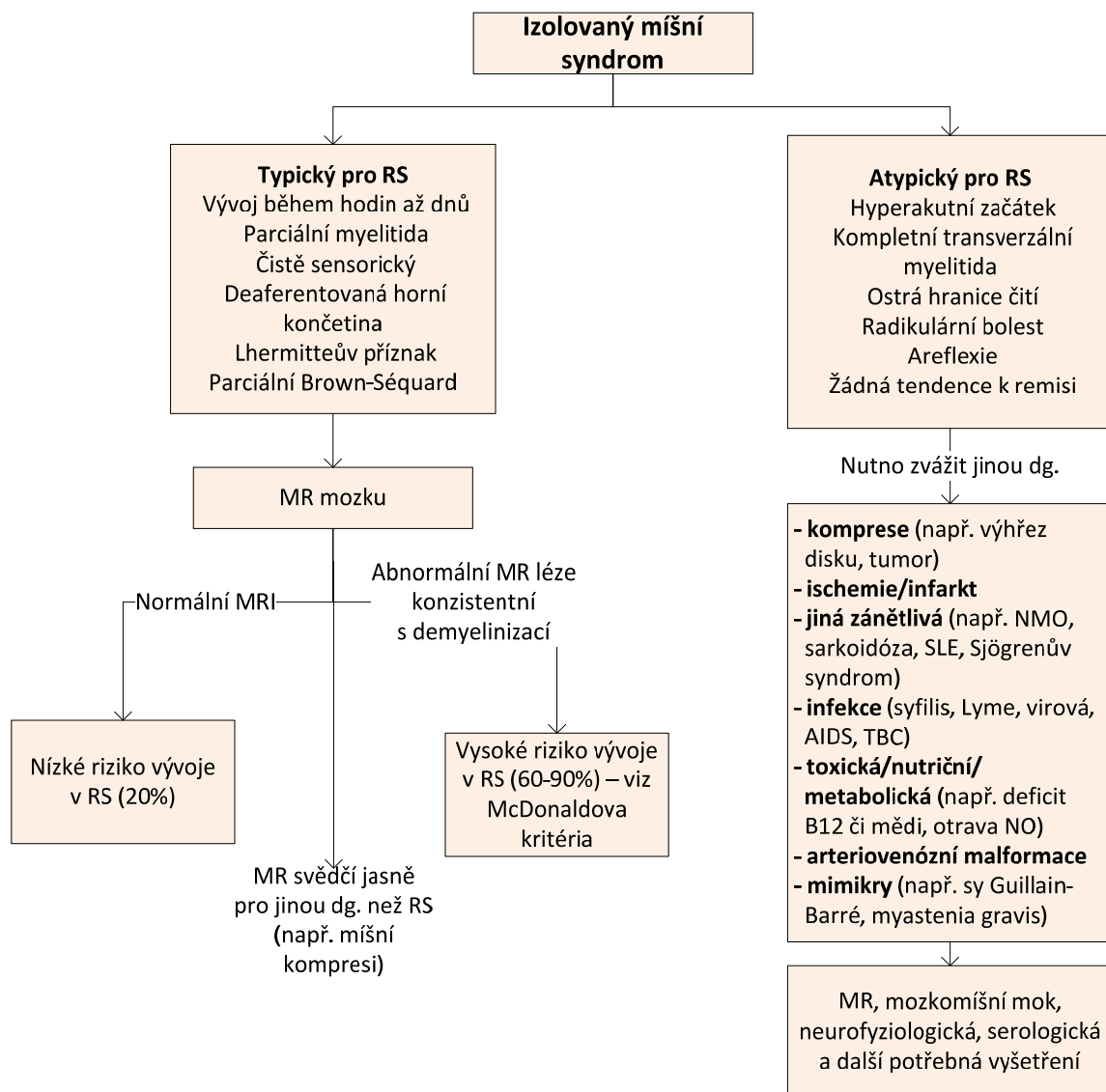
Obr. 3 Diferenciální diagnóza optické neuritidy



Obr. 4 Diferenciální diagnóza kmenového syndromu



Obr. 5 Diferenciální diagnóza míšního syndromu



Příloha č. 4: Léčebná schémata RS a NMO

Akutní ataka RS či NMO

Definice: Objevení se nových nebo zhoršení již existujících neurologických příznaků trvajících alespoň 24 hodin bez přítomnosti infekce či přehřátí, předcházených alespoň 30 dny stabilizace stavu.

Tab. 5 Léčba akutní ataky RS či NMO

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Methylprednisolon 3–5 g během 3–10 dnů i. v. nebo p. o. (při nedostatečném efektu lze po 2 týdnech opakovat nebo přejít na VPF) [20]	<ul style="list-style-type: none"> ochrana zažívacího traktu (blokátory protonové pumpy, antacida), suplementace kalia, sledování glykemie, psychického stavu, arytmií, při častém podávání prevence osteoporosy (D vitamin, Ca, Mg).
Prednison p.o. v sestupných dávkách, především pokud není zavedena dlouhodobá imunomodulační léčba	Dtto
Výměnná plazmaferéza 5–7x v režimu ob den (1–1,5 plazmatického objemu) při nedostatečném efektu kortikosteroidů [43, 56]	Vyšetření hladiny IgA

Klinicky izolovaný syndrom

Definice: První demyelinizační příhoda s vysokým rizikem vývoje v RS (pozitivní nález na MR a v mozkomíšním moku).

Tab. 6 Dlouhodobá léčba první volby u klinicky izolovaného syndromu

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Interferon beta -1a, interferon beta-1b [17, 36, 39]	<ul style="list-style-type: none"> prevence chřipkového syndromu (nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen, paracetamol), management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu, lokálně kortikosteroidy, kontrola injekční techniky), opatrnosti je třeba u pacientů s těžkou depresí a s autoimunitním postižením štítné žlázy, pravidelné sledování jaterních testů a krevního obrazu (à 3 měsíce v prvním roce léčby, dále à 6 měsíců).
Glatiramer acetát [18]	<ul style="list-style-type: none"> management lokálních reakcí (rotace míst vpichu, nechladit – prevence lipoatrofie, kontrola správné injekční techniky a hloubky vpichu, lokálně kortikosteroidy), poučení pacienta o možnosti histaminové reakce.

Remitentní RS s vysokou aktivitou choroby – léky první volby

Definice vysoké aktivity: 1 ataka/rok v posledních dvou letech

Tab. 7 Léčba remitentní RS

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Interferon beta-1a, interferon beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> • prevence chřipkového syndromu (nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen, paracetamol), • management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu, lokálně kortikosteroidy, kontrola injekční techniky), • opatrnosti je třeba u pacientů s těžkou depresí a s autoimunitním postižením štítné žlázy, • pravidelné sledování jaterních testů a krevního obrazu (à 3 měsíce v prvním roce léčby, dále à 6 měsíců).
Glatiramer acetát	<ul style="list-style-type: none"> • management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu, lokálně kortikosteroidy, kontrola injekční techniky), • poučení pacienta o možnosti histaminové reakce.
Natalizumab nebo fingolimod (v případě rychle se vyvíjející relabující-remitující RS definované jako 2 nebo více relapsů v jednom roce a s 1 nebo více gadoliniem vychytávajícími ložisky na MR mozku nebo s výrazným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozí nedávnou MR)	<ul style="list-style-type: none"> • viz farmakovigilance v průběhu léčby natalizumabem (PŘÍLOHA Č. 5 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ NATALIZUMABEM A IMUNOSUPRESIVY, STR. 32).

Hodnocení tolerability léčby se provádí průběžně při klinických kontrolách: neúnosný chřipkový syndrom neovlivnitelný nesteroidními antirevmatiky či neúnosné lokální reakce vedou ke změně léčby.

Hodnocení účinnosti léčby se provádí většinou po 12 měsících, při četných atakách i dříve:

Léčba je hodnocena jako neúčinná, pokud počet atak není za rok léčby alespoň o 30 % nižší než před zahájením léčby.

V případě podávání interferonu-beta je doporučeno vyšetřit neutralizační protilátky v akreditované laboratoři poprvé po 6 měsících léčby, dále každých 6 měsíců. V případě positivity (hodnoty titru NAb nad 20) i v případě vysokých titrů (nad 100) je nutno vyšetření opakovat po 3 měsících, čímž je pozitivita potvrzena. V případě trvalé negativity se testování NAb ukončuje po 24 měsících léčby. Při pozitivitě NAb se léčba interferonem ukončuje v případě, že je navíc provedeno vyšetření MxA a ve dvou náběrech po 3 měsících je přítomna nízká hodnota MxA (pod 150). Léčba interferonem beta se ukončuje i v případě klinické stability choroby. Pacient se převádí na glatiramer acetát.

Pokud jsou neutralizační protilátky negativní, lze v případě neúčinnosti IFNB-1a 30ug i. m. přejít na vyšší dávku 22 nebo 44ug s. c. nebo na glatiramer acetát. Z glatiramer acetátu lze přejít na interferon beta. Při těžkých atakách lze přejít přímo na eskalační léčbu natalizumabem nebo fingolimodem. [22]

Eskalace léčby RS při nedostatečné efektivitě léků první volby – léky druhé volby

Definice selhání efektu léčby léky první volby: navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem nebylo dosaženo odpovědi na léčbu poté, co pacient podstoupil léčebný cyklus trvající obvykle jeden rok.

Tento pacient by měl mít v předchozím roce během léčby nejméně 1 relaps a mělo by být u něj na MR mozku detekováno nejméně 9 T2-hyperintenzních ložisek, nebo alespoň 1 ložisko vychytávající gadolinium. Pacient „bez odpovědi“ může být definován také jako pacient s nezměněným nebo zvýšeným počtem relapsů nebo pokračujícími těžkými relapsy ve srovnání s předchozím rokem.

U natalizumabu a fingolimodu a mitoxantronu jde o typ doporučení A, u cyklofosfamidu o typ doporučení C [16, 19, 28, 40, 53, 66, 72] (pozdějším zhodnocením výskytu nežádoucích účinků mitoxantronu [21] je doporučení A značně oslabeno a od jeho podávání se celosvětově ustupuje).

Tab. 8 Eskalace léčby RS

Lék	Dávkování
Natalizumab	300 mg i. v. a 4 týdny
Fingolimod	0,5 mg p. o. denně
Mitoxantron	12 mg/m ² i. v. jednou za 3 měsíce nebo 12mg/m ² i. v. spolu s 1g methylprednisolonu jednou měsíčně po dobu 6 měsíců nebo 12 mg/m ² i. v. spolu s 1 g methylpredisolonu jednou měsíčně po dobu 3 měsíců a dále jednou za 3 měsíce, maximální kumulativní dávka 140 mg/m ² u všech režimů
Cyklofosfamid	1 g i. v. spolu s 1 g methylpredisolonu jednou měsíčně po dobu 6–12 měsíců, pak lze intervaly prodloužit, při dobrém efektu může být kumulativní dávka 50–85 g

V případě ukončení terapie natalizumabem (např. z důvodu stažení informovaného souhlasu pacienta a to např. z důvodu rizika výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie – PML), je indikována terapie jiným lékem druhé volby (fingolimod). V případě stabilizace stavu lze použít některý z léků první volby, který nebyl dosud hodnocen jako neúčinný, a pečlivě sledovat aktivitu onemocnění.

Farmakovigilance k omezení rizika vedlejších účinků eskalační léčby viz [PŘÍLOHA Č. 5 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ NATALIZUMABEM A IMUNOSUPRESIVY, STR. 32](#).

Léčba Neuromyelitis optica

(EFNS Panel recommendations 2010 [56, 70]; u všech léčebných režimů jde o typ doporučení D)

Lék	Léčebný režim
Léčba 1. volby	
Azathioprin	2,5–3 mg/kg/den p. o.
+	
Prednisolon	1 mg/kg/den p. o., snížit poté, co azathioprin začne mít efekt (po 2–3 měsících)
NEBO	
Rituximab	1. možnost: i. v. 375 mg/m ² týdně po 4 týdny (protokol jako pro lymfom)
	2. možnost: 1000 mg i. v. dvakrát se 2 týdenní přestávkou (protokol jako u revmatoidní artritidy)
	1. i 2. možnost: infuze opakovat každých 6–12 měsíců, optimální trvání doby léčby není známo

Lék	Léčebný režim
Léčba 2. volby	
Cyklofosfamid	7–25 mg/kg i. v. každý měsíc po 6 měsících, zvážit zvláště při asociaci se SLE/SS
NEBO	
Mitoxantron	12 mg/m ² i.v. měsíčně po dobu 6 měsíců, poté jednou za 3 měsíce po dobu 9 měsíců
NEBO	
Mykofenolát mofetil	p. o. 1–2 g denně (zejména u pacientů intolerujících azathioprin)
Ostatní možnosti	
IVIg	
Methotrexát	
Eskalační léčba	
+ intermitentní výměnná plazmaferéza	

U pacientů s relativně mírnějším průběhem je doporučen pro dlouhodobou terapii azathioprin v kombinaci s prednisonem nebo mykofenolát mofetil. Rituximab je určen pro pacienty s výrazně závažnějším průběhem choroby (časté relapsy nebo relaps těžký).

Dále je také vhodné nasazení imunosupresivní léčby u pacientů s izolovanou atakou LETM nebo ON a pozitivitou NMO-IgG/AQP4-IgG. V těchto případech by tato imunosupresivní terapie měla být ponechána minimálně 5 let. [70]

Tab. 9 Přehled imunosupresivních léků a postupů používaných v léčbě RS a NMO

Preparát	Indikace	Výhody	Nežádoucí účinky	Monitorování	Obvyklá dávka pro dospělé	Třída doporučení
Methylprednisonol	Relaps onemocnění,	Snížení pravděpodobnosti residuálního neurologického deficitu	Cushingoidní habitus, hypertenze, diabetes, GIT, myopatie, kloubní nekrózy, osteoporóza, akné, strie, psychózy, glaukom, katarakta, infekce	Před nasazením trombofilní markery Těl. hmotnost (BMI) krevní tlak, elektrolyty, oční vyšetření Preventivní podání H2 blokátorů nebo inhibitorů protonové pumpy, kalcium, vit. D event. bifosfonáty při osteoporóze	3–5 g i.v. nebo p.o. během 3–7 dnů 0,5–1 mg/kg hmotnosti po 3–6 týdnech snižovat na udržovací dávku 5–10 mg denně nebo obden	I IV
Prednison (Medrol)	Taper (pozvolné snižování dávek) po ukončení vysokých dávek. Dlouhodobá IS u NMO					
Aza	DMD 2. volby Dlouhodobá IS. Steroidy šetřící efekt	Relativně bezpečné IS	Dlouhodobý nástup účinku (6–12 měsíců). Pravděpodobné vyšší kancerogenní riziko, redukce RBC, WBC, trombocytů, GI dyskomfort, pankreatitis, jaterní dysfunkce	Před nasazením hladina TPMT, průběžně KO, jaterní testy	Zpočátku 2,5–3 mg/kg denně, udržovací dávka 1,5–2,5 mg/d jednou denně	II

Preparát	Indikace	Výhody	Nežádoucí účinky	Monitorování	Obvyklá dávka pro dospělé	Třída doporučení
MIT	DMD 2. volby u RS při selhání IFN-beta, GA nebo NATA, vysoká aktivita onemocnění, indukční léčba před nasazením DMD 1. volby	Dobrá efektivita dokumentovaná klinickými a MR parametry	Kardiotoxicita, pancytopenie, akutní na léčbu vázaná myeloblastická leukemie (1:300 pacientů)	Pokles ejekční frakce pod 55 % je spojen s rizikem srdečního selhání. Riziko je zvýšeno KD, která je 140 mg/m ² tělesného povrchu. Echokardiografie před každou infuzí a jednou ročně 5 let po skončení léčby. Před zahájením léčby je nutné provést preventivní onkologickou prohlídku stejně tak jako po ukončení terapie. V případě probíhající infekce musí být léčba přerušena vzhledem k riziku septického stavu. KO, renální a jaterní funkce	20 mg v kombinaci s 1 g methylprednisolonu jednou měsíčně či jednou za 3 měsíce, nebo kombinací obou režimů, tedy 2–3 x 20 mg jednou měsíčně a dále 10mg jednou za 3 měsíce do dosažení KD	I
CFA	IS 2. volby u NMO		Nauzea, vomitus, průjem, soor, gingivitida, útlum kostní dřeně, toxicita močového měchýře, sterilita, kardiotoxicita, karcinogenní efekt, interference s jinými léky	KO, moč, renální a jaterní funkce. Před a po ukončení léčby je nutný onkologický screening. Jednou ročně kvalitativní cytologie moči a cystoskopie.	1–5 mg/kg ve dvou denních dávkách 1000mg i. v.: 1. rok po měsíci 2. rok po 5 týdnech 3. rok po 6 týdnech KD = 50–85 g	IV II
CyA	IS 2. Volby u NMO Dlouhodobá IS, pouze když KS a/nebo AZA není tolerován nebo je neefektivní	Krátký nástup účinku (1–3 měsíce)	Nefrotoxicita, hypertenze, vyšší riziko malignit? Lékové interakce, vysoká cena	Renální funkce, krevní tlak Monitorace sérových hladin	Počínající dávka 2,5 mg/kg ve dvou denních dávkách	IV
MM	Dlouhodobá IS u pacientů netolerujících nebo neodpovídajících na azathioprin	Kratší nástup účinku (2 měsíce) Málo n. ú.: Nízké riziko pozdních malignit, malá orgánová toxicita	Infekce, GI dyskomfort, renální dysfunkce, vysoká cena	KO, renální funkce	Obvyklá dávka: 1 g 2x denně	IV
FK506 (tacrolimus)	IS 2 volby u NMO netolerujících či neodpovídajících na KS a jiné IS		Nefrotoxicita, hepatotoxicita	KO, renální a jaterní funkce	2–5 g ve dvou denních dávkách	IV

Preparát	Indikace	Výhody	Nežádoucí účinky	Monitorování	Obvyklá dávka pro dospělé	Třída doporučení
VPF	Léčba 1. volby u relapsu NMO Léčba 2. volby u relapsu RS (neúčinnost KS)	Velmi krátká doba nástupu účinku (3–10 dnů).	Vyžaduje přístrojové vybavení a školený personál Více n. ú. než IVIG Hypovolemie	Vitální funkce během aplikace	3–5 výkonů obden	I I
IVIG	Léčba 1. volby u relapsu NMO Léčba 2. volby u RS při neúčinnosti IFN-beta, GA nebo NATA (dlouhodobá léčba)	Snadné podání, snadno k dispozici Vzácné n. ú.	Vysoká cena. Zvýšení krevní viskozity, vyšší riziko tromboembol. příhod, bolesti hlavy, aseptická meningitida	Vyšetření hladiny IgA před aplikací. Vitální funkce a alergické projevy během aplikace	2 g/kg během 2–5 dnů 0,4g/kg každých 4–6 týdnů u dlouhodobé léčby	III

Legenda

Aza Azathioprin
CFA Cyklofosamid
CyA Cyklosporin A
GIT Gastrointestinální trakt
IS Imunosupresivum
IVIG Intravenózní imunoglobuliny
KD Kumulativní dávka
KO Krevní obraz

MIT Mitoxantron
MM Mykofenolát mofetil
n. ú. Nežádoucí účinky
NMO Neuromyelitis optica
RS Roztroušená skleróza
TPMT Tiopurinmetyltransferáza
VPF Plazmaferéza

Příloha č. 5: Farmakovigilance při léčbě natalizumabem a imunosupresivy

Oddíl A: Léčba natalizumabem

Natalizumab je podáván výhradně v Centrech pro RS zkušeným personálem. K dispozici musí být možnost resuscitace při vzniku alergické reakce.

Před každou infuzí je nutno zhodnotit, zda se nevyskytly nové neurologické příznaky.

Lék je velmi dobře tolerován. Infuze se dobře snáší. Vzácně se mohou vyskytnout **infuzní reakce** (3–5 % pacientů), závažné alergické reakce se vyskytují v 0,8 %. Většina alergických reakcí se vyskytuje po druhé infuzi, ale byly pozorovány i po 3.–13. infuzi. [60] Většina alergických reakcí odezní rychle a bez následků po podání antihistaminik ± kortikosteroidů. U větší části pacientů s alergickými reakcemi byla nalezena **tvorba protilátek proti natalizumabu**. [15] Vzhledem k tomu, že riziko hypersenzitivity je vyšší při obnovení podávání natalizumabu u pacientů po počáteční krátké expozici a dlouhém období bez léčby, přítomnost protilátek by měla být vyšetřena před obnovením podávání. Budou-li i nadále pozitivní v opakovaném testu po 6 týdnech, v léčbě by se nemělo pokračovat. Je vhodné dočasné přerušení podávání natalizumabu vždy pečlivě zvážit.

Závažným vedlejším účinkem může být výskyt vzácné virové infekce – **progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)**. Výskyt je 1 případ na 1000 pacientů léčených Tysabri. Původcem infekce je polyoma JC virus, který se běžně vyskytuje v lidské populaci. Séroprevalence se pohybuje kolem 50–60 %. Primoinfekce většinou nastává v dětství, probíhá asymptomaticky a virus později může persistovat v různé míře v ledvinách, kostní dřeni, lymfatické tkáni a v mozku. Aby mohlo dojít k vývoji PML, virus musí projít mutací a musí nastat podmínky pro jeho průnik do CNS (imunokompromitovaný pacient – při imunosupresi, malignitách, po transplantacích, nemocný s AIDS, léčba blokující průnik imunitních buněk do CNS).

Perzistenci viru v těle lze detekovat testem na přítomnost protilátek proti JC viru. Sérokonverze se předpokládá asi 2 %, proto je nutné tento test u pacientů s negativními protilátkami proti JCV každý rok opakovat.

Pacient je ohrožen až koncem druhého roku podávání natalizumabu.

Klinické příznaky PML

K podezření na PML by měly vždy vést nedávno vzniklé poruchy chování či osobnosti, hemiparéza, poruchy řeči, retrochiasmatické poruchy zorného pole, epileptické záchvaty, které se dosud nevyskytovaly.

Tab. 10 Symptomy PML a jejich frekvence

Symptomy PML	% výskytu u pacientů s PML
Kognitivní/behaviorální příznaky	49
Motorické (např. hemiparéza)	37
Řečové (např. dysarthrie, afázie)	31
Zrakové (např. hemianopsie)	26
Mozečkové (např. ataxie)	17
Záchvaty (např. fokální motorické, generalizované)	17
Senzitivní (např. parestézie)	3

MR

MR musí být provedeno před zahájením léčby natalizumabem, aby bylo možno při podezření na PML nález porovnat, a dále jednou za 12 měsíců. Na MR se v době diagnostiky PML může objevit určitý stupeň zánětu – až u 40 % případů se vyskytuje určitý stupeň enhancementu. Přesto lze rozpoznat určité rozdíly mezi lézí RS a PML.

Tab. 11 MR obraz lézí u RS a PML

Charakteristika	MS léze	PML léze
Lokalizace	Periventrikulární, kolmé na osu komor (Dawsonovy prsty), hluboká bílá hmota, izolovaná U vlákna, mozeček a mícha	Subkortikální bílá hmota parietálního, okcipitálního nebo frontálního laloku; Může zahrnovat precentrální nebo postcentrální gyrus (motorický/senzorický kortex) nebo insulární krajinu; Sleduje dráhy bílé hmoty; Může překročit corpus callosum do kontralaterální hemisféry (motýlovitě) nebo se šířit capsulou internou; Vzácně kmenová nebo mozečková bílá hmota; Žádné postižení míchy
Vzhled	Dobře ohraničené	Infiltrující, špatně ohraničené, splývající léze bílé hmoty, které mohou být multifokální
Mass efekt	Velké léze mohou mít mass efekt	Vzácně i u velkých lézí
FLAIR	Flair = T2	Flair je citlivější v detekci PML lézí subkortikálně
T1W prekontrastně	Izointenzní nebo lehce hypointenzní v porovnání s šedou hmotou	Izointenzní s progresivní hypointenzitou
T1 postkontrastně	Homogenní nebo prstenčítý enhancement mizí během 1–2 měsíců	Skvrnitý, tečkovitý nebo lineární enhancement

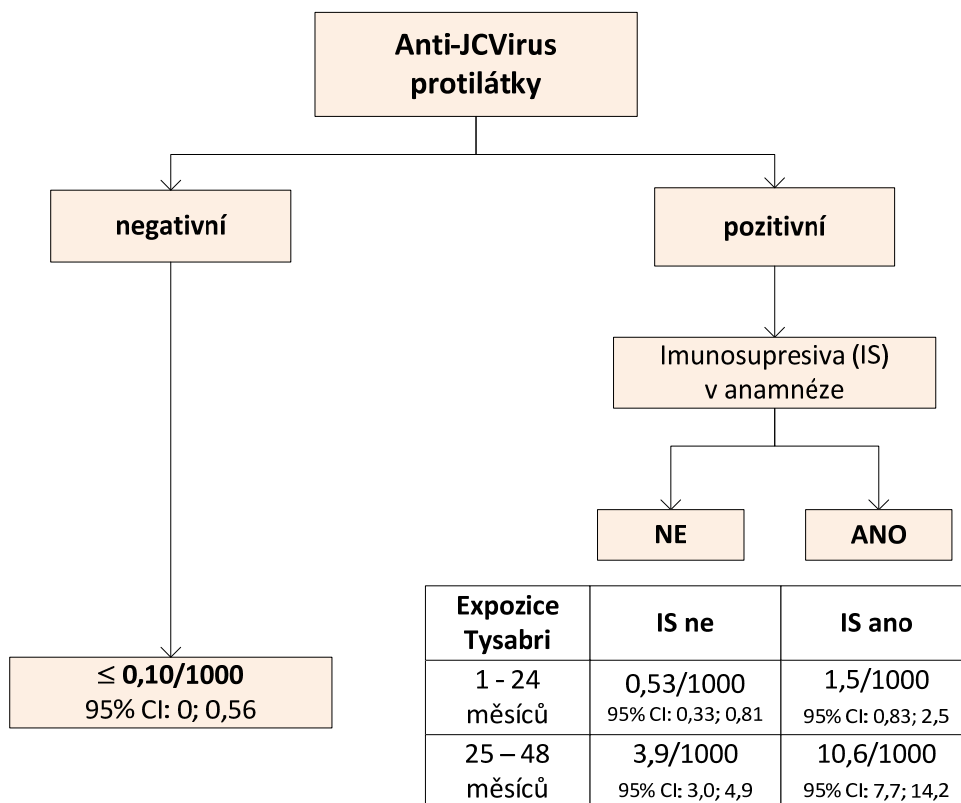
Likvor

Je doporučeno použití vysoce senzitivního eseje pro kvantitativní real-time PCR s prahem detekce 50 kopií/ml, aby bylo možno detekovat JC virus (polovina pacientů má pod 500 kopií/ml). Běžný biochemický nález bývá normální.

Stratifikace rizika

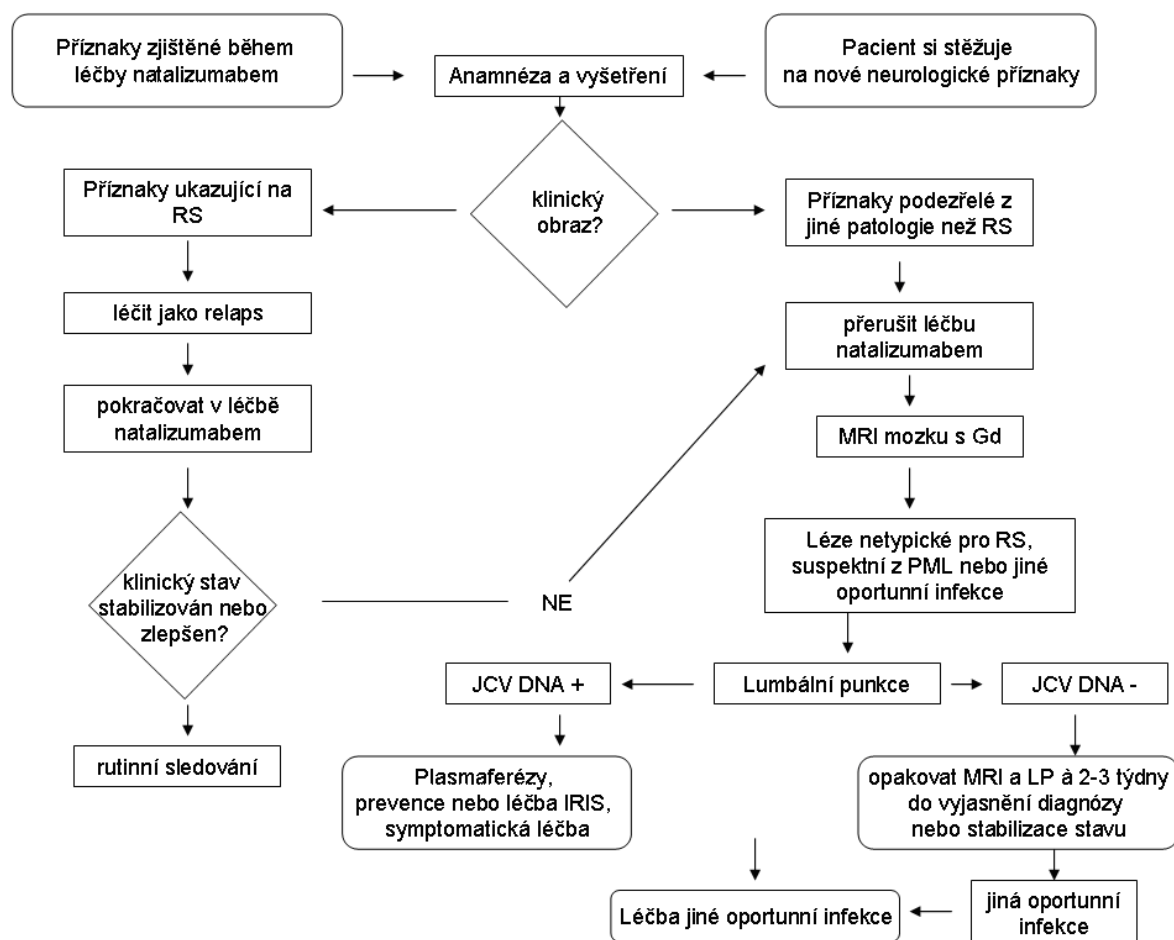
Riziku PML přispívají 3 faktory: délka léčby (většina případů se objevila mezi 24.–48. měsícem léčby, předchází imunosuprese (bez závislosti na typu preparátu, celkové dávce či odstupu od zahájení léčby natalizumabem) a přítomnost JC viru v organizmu (prokazatelná přítomností protilátek proti JC viru dvoustupňovým ELISA testem STRATIFY JCV).

Riziko výskytu PML je tedy dobře odhadnutelné a musí být s pacientem prodiskutováno, před léčbou a po dvou letech léčby získán jeho informovaný souhlas a ošetřující lékař zvažuje poměr prospěchu a rizika pokračující léčby v jejím průběhu.

Obr. 6 Stratifikace rizika PML – předpokládaná incidence PML v závislosti na výskytu rizikových faktorů [60]

Pokud je rozhodnuto pokračovat přes vysoké riziko v léčbě, pak u pacientů se všemi 3 rizikovými faktory je doporučeno provádění MR jednou za 3 měsíce k zachycení preklinické fáze PML (krátký FLAIR protokol).

Protože pacient, který pro vysoké riziko PML ukončí léčbu natalizubem, je ohrožen návratem vysoké aktivity choroby [41, 57], je nutné, aby byl zajištěn léčbou, která má účinnost vyšší, než léčba, která v minulosti nevedla ke stabilizaci choroby (např. fingolimod).

Algoritmus postupu při klinickém podezření na PML [60]**Obr. 7** Klinické hodnocení nových nebo zhoršujících se neurologických příznaků u RS pacientů léčených natalizumabem**Léčba PML**

1. odstranění natalizumabu z organismu (plazmaferéza, imunoabsorbce).
2. včasná léčba imunitního rekonstitučního inflamatorního syndromu (IRIS), který se objevuje za dny až týdny po kroku 1. (v důsledku obnovené imunitní surveillance v CNS) kortikoidy (pulsní kortikoidy následované perorálním podáváním dle stavu, při opětovném zhoršení znovu pulsni podání). Včasné podání kortikoidů má pozitivní vliv na přežití a následnou invaliditu pacienta.

Tab. 12 Příznaky IRIS

Symptomy IRIS	% PML případů, kdy se vyskytly
Motorické (např. hemiparéza)	66
Řečové (např. dysartrie, afázie)	38
Kognitivní/behaviorální	34
Záchvaty	19
Zrakové (např. hemianopsie)	13
Mozečkové (např. ataxie)	13
Horečka	6

Faktory ovlivňující přežití PML

Faktory spojené s nižším přežitím:

- vyšší věk v době diagnózy PML
- vyšší EDSS před vývojem PML
- dlouhá doba od prvních symptomů PML ke stanovení diagnózy
- rozsáhlé léze PML na MR v době diagnózy PML

Faktory nemající vliv na přežití:

- pohlaví
- předchozí imunosupresivní terapie
- délka trvání RS
- délka podávání (expozice) natalizumabu v době diagnostiky PML
- počet kopií DNA JCV v likvoru v době diagnostiky PML
- přítomnost enhancementu gadolinia v době diagnostiky PML

Další rizika při léčbě natalizumabem: lehce zvýšené riziko herpetických infekcí (nezvyšuje se s délkou léčby).

Oddíl B: Fingolimod [30]

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS.

Před zahájením léčby je nutno vyloučit graviditu, bradyarytmii, poruchy atrioventrikulárního převodu, sick sinus syndrom, akutní infekci, závažné jaterní poškození, imunodeficit, maligní onemocnění.

U pacientů, kteří nemají protilátky proti varicella zoster viru, je doporučeno očkování a odložení zahájení terapie o měsíc.

Je nutné se vyhnout současnému podávání fingolimodu s antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol).

Fingolimod lze použít 2–3 měsíce po ukončení léčby natalizumabem.

Pacienti jsou klinicky sledováni v Centrech pro roztroušenou sklerózu v pravidelných 3měsíčních intervalech s první kontrolou měsíc po zahájení léčby. Pacientky musí být poučeny o účinné antikoncepci v době léčby a 2 měsíce po jejím ukončení.

Tab. 13 Monitorace pacienta léčeného fingolimodem

Druh sledování	Kdy a jak často
Srdeční rytmus, TK, EKG	Monitorace během 6 hodin po první dávce.
Krevní obraz a jaterní testy	Před zahájením léčby, po měsíci a nadále po 3–6 měsících, vždy při závažnější infekci či známkách jaterní dysfunkce.
Sledování infekcí	Při závažnějších infekcích vždy kontrola krevního obrazu a jaterních testů, řádná léčba antibiotiky.
Oftalmologické vyšetření	Vyloučení makulárního edému před zahájením léčby u pacientů s diabetes mellitus a uveitidou v anamnéze a po 3–4 měsících u všech pacientů, dále vždy, když má pacient příznaky zhoršení zraku. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s diabetem a uveitidou v anamnéze.

Oddíl C: Imunosupresiva (azathioprin, cyklofosfamid, mitoxantron, methotrexát, mykofenolát mofetil)

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS ve spolupráci s praktickým lékařem nebo neurologem (monitorace krevního obrazu, jaterních testů, léčba běžných infekcí).

Před zahájením léčby musí být zváženy přínosy a rizika léčby včetně rizikových faktorů (kouření, prodělané nádorové onemocnění, prekanceróza, jiné orgánové onemocnění, výskyt nádorových onemocnění v rodině). Pacientky musí být upozorněny na nutnost kontracepce po dobu léčby a půl roku po jejím skončení. Gravidita není vhodná ani tam, kde je imunosupresivy léčen partner. U mužů se doporučuje zamražení spermatu před léčbou pulsními dávkami cytostatik.

U azathioprinu je doporučeno před zahájením léčby genetické vyšetření enzymu thio-purin-methyl-transferázy k prevenci dřeňového útlumu. Při deficitu tohoto enzymu (1 z 300 osob) je vhodné volit jiné imunosupresivum, protože dochází ke kumulaci thioguaninových nukleotidů v hematopoetické tkáni a k riziku možné fatální myelosuprese. Po 5 letech léčby je nutno zvážit poměr prospěchu a rizik další léčby, u kumulativní dávky nad 600 g se zvyšuje riziko non-Hodgkinského lymfomu a dalších malignit.

U perorálních imunosupresiv je nutno vyšetřit krevní obraz a jaterní testy před léčbou, po měsíci léčby a nadále každé 3 měsíce. Jednou ročně by měla proběhnout preventivní onkologická prohlídka.

U podávání cyklofosfamidu je nutné vyloučení uroinfekce před podáním, v den podávání zvýšený příjem tekutin (3,5 litru), podání mesny k prevenci hemoragické cystitidy. 7–10 dnů po infuzi je nutné provedení krevního obrazu, bez znalosti hodnot krevních elementů nemůže být podána další infuze. Cytologické vyšetření moči a cystoskopie k vyloučení nádoru močového měchýře je nutno provádět jednou ročně.

U mitoxantronu je před zahájením léčby nutno znát ejekční frakci levé komory (echokardiografie, EFLK musí být nad 55 %), která se dále provádí před každou další infuzí (doporučení FDA z roku 2005) a po skončení léčby minimálně po 5 let jednou ročně. Krevní obraz a jaterní testy se provádí 7–10 dnů po infuzi, bez znalosti hodnot krevních elementů nemůže být podána další infuze. Při současné infekci nemůže být podána infuze ani cyklofosfamidu, ani mitoxantronu. U obou těchto léků může dojít ke zvýšenému výskytu infekcí, alopecii, poruchám menstruačního cyklu (amenorea), zvláště u žen nad 40 let. [9, 41]

Efekt podávání cytostatik by měl být hodnocen každých půl roku, aby se předešlo vývoji závažných nežádoucích účinků zvláště u pacientů, kde efekt terapie není dostatečný. [21, 31, 70]

U remitentní formy RS je třeba pečlivě zvážit podání imunosupresiv, protože zvyšují riziko PML při nutnosti podat natalizumab. Měla by být tedy rezervována pro případ neefektivity či intolerance natalizumabu.

Oddíl D: Protilátka proti CD-20 (rituximab) [14, 26, 70]

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS ve spolupráci s praktickým lékařem nebo neurologem (monitorace krevního obrazu, jaterních testů, léčba běžných infekcí).

Před zahájením léčby musí být zváženy přínosy a rizika léčby. Před zahájením je nutné provedení sérologického vyšetření infekčních hepatitid. Terapie rituximabem může vést k reaktivaci hepatitidy typu B. V případě pozitivního screeningu na hepatitidy je nutná konzultace hepatologa k posouzení rizika reaktive infekce. V případě častých infekčních onemocnění v osobní anamnéze pacienta doporučujeme konzultaci s imunologem k vyloučení závažného imunodeficitu.

Absolutní **kontraindikací** je anafylaktická reakce po podání rituximabu nebo jiných chimérických myších proteinů v anamnéze. Standardní schéma aplikace je intravenózní podání 1000 mg 2x v odstupu 14 dní, alternativně 375 mg/m² týdně ve 4 následujících dávkách. V případě aktivního probíhajícího infekčního onemocnění se infuze nepodává. Další podání rituximabu je v odstupu 6 až 9 měsíců, doporučuje se těsně před nebo v okamžiku detekce absolutního počtu CD19 buněk nad 1 %.

Pacienti jsou klinicky sledováni v Centrech pro roztroušenou sklerózu v pravidelných měsíčních intervalech po prvním podání s krevními testy – FACS analýza, detekce CD19 buněk v periferní krvi. V okamžiku detekce CD19 pozitivních lymfocytů (absolutní počet) se doporučuje podání další dávky (retreatment). V období po druhém podání již monitorace CD19 pozitivních lymfocytů není nutná v měsíčních intervalech – k znovuobjevení CD19 lymfocytů v periferní krvi dochází přibližně ve stejném intervalu jako po podání prvním.

Současná terapie dalšími imunosupresivy (např. metotrexátem) není kontraindikována. V případě užití kombinované imunosuprese je nutná zvýšená obezřetnost vzhledem k možnosti rozvoje infekčních komplikací nebo útlumu krvetvorby (vzácné případy hemolytické anémie). U pacientů se systémovým onemocněním pojiva (systémový lupus erythematosus) a u pacientů s hematologickými chorobami byly popsány ojedinělé případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (vždy šlo o předléčení imunosupresivy), proto zvýšená obezřetnost platí i zde.

Tab. 14 Monitorace pacienta léčeného rituximabem

Druh sledování	Kdy a jak často
Krevní obraz, renální funkce a jaterní testy	Před zahájením léčby, po měsíci a nadále po 3–6 měsících, vždy při závažnější infekci či známkách jaterní dysfunkce.
Sledování infekcí	Při závažnějších infekcích vždy kontrola krevního obrazu a jaterních testů, řádná léčba antibiotiky, v případě infekcí dýchacích cest skiagram hrudníku.
Speciální krevní testy	Před zahájením terapie sérologické vyšetření na infekční hepatitidy, po prvním podání FACS analýza s monitorací CD19 pozitivních lymfocytů a měsíc.

Oddíl E: Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS. Před zahájením léčby musí být zváženy přínosy a rizika léčby. Zvýšená obezřetnost při podání IVIG je nutná u pacientů s renální insuficiencí, diabetes mellitus, věkem nad 65 let, sepsí, paraproteinémií a při současném podávání s nefrotoxicými léky. Dále je nutné posouzení rizik hyperkoagulačního stavu a případně preventivní opatření tromboembolické nemoci. Absolutní kontraindikací podání IVIG je alergická reakce na imunoglobuliny, lidský albumin nebo thimerosal, izolovaná IgA imunodeficience s protilátkami proti IgA.

Před prvním podáním IVIG jsou doporučeny krevní testy: krevní obraz, renální funkce, kvantitativní stanovení množství IgA v krvi. U osob vyššího věku celková bílkovina, ELFO bílkovin.

Oddíl F: Plazmaferéza

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS ve spolupráci s nefrologem. Výkony jsou přednostně soustředěny na dialyzační pracoviště se značnými zkušenostmi a pravidelným prováděním těchto výkonů (nejlépe pracoviště s chronickým plazmaferetickým programem).

Kontraindikace užití plazmaferéz: hemodynamická instabilita, recentní infarkt myokardu nebo jiné závažné kardiální onemocnění, trombocytopenie či sepse.

Nejčastější **komplikace** výkonu: hypotenze, parestezie zejména cirkumorálně v důsledku hypokalcémie. Mezi vzácné reakce patří urtika či alergická reakce na některou z náhrad (roztoky, lidský albumin), užitých během výkonu. Anémie, trombocytopenie či leukocytóza se vyskytují zřídka. Ke komplikacím výkonu řadíme i rizika spojené s katetrizací jako je pneumothorax či hemothorax, eventuálně katérové infekční komplikace. Velmi vzácnými komplikacemi PF jsou srdeční arytmie, minerálové dysbalance či koagulopatie.

Před výkonem je nutné provedení základních krevních odběrů, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, iontogram, jaterní testy, renální parametry, glykémie, vyšetření koagulačních parametrů. U pacientů vyššího věku skiagram hrudníku a EKG, eventuálně interní konzilium, zejména u polymorbidních pacientů.

Na konkrétní monitoraci pacienta je nutné se dohodnout s lékařem z daného nefrologického pracoviště. Vzhledem k tomu, že se často může jednat o pacienta v závažném stavu, je mezioborová spolupráce nezbytná.

Příloha č. 6: Symptomatická terapie RS

Tab. 15 Přehled možností symptomatické terapie

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Spasticita	Baklofen, tizanidin, intrathekální baklofen (EDSS >7), tetrahydrocannabinol	Benzodiazepiny, gabapentin, botulotoxin, thiokolchikosid, dantrolen, tolperison	Fyzioterapie (Bobath, Vojta, proprioceptivní neuromuskulární facilitace), chladová terapie, hydroterapie
Únava	–	Amantadin (únava bez ospalosti), modafinil (únava s ospalostí), SSRI, 4-aminopyridin nebo jiné blokátory kaliových kanálů	Chladová terapie, fyzioterapie, jóga, aerobik, léčba prací
Poruchy chůze (EDSS 4–7)	Fampridine	–	Rehabilitace
Deprese	SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin), SARI (trazodon od 150mg, do 75mg insomnie), SNRI (venlafaxin při rezistenci na SSRI, únavě, komorbidita s anxiétou), NaSSA (mirtazapin – insomnie, snížená váha a komorbidní anxieta), aglomelatin (při sexuálních dysfunkcích, gastrointestinálních a metabolických vedlejších účincích u jiných antidepresiv)	–	Kognitivně behaviorální terapie, podpůrná a strukturovaná psychoterapie
Psychosociální problémy	–	Intervenčně dle tíže (viz deprese)	Individuální psychoterapie, rodinná a párová psychoterapie, relaxační techniky
Tremor a ataxie	–	Clonazepam, isoniazid, karbamazepin, topiramát	Rehabilitace, hluboká mozková stimulace
Bolesti	–	Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS	Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Neuralgie trigeminu	Vysoké dávky KS + karbamazepin nebo jiné antikonvulzivní léky	Misoprostol, baklofen, oxcarbazepin, opiáty	Termokoagulace, instilace glycerolu, gama nůž radiochirurgie, neuroablativní procedury, mikrovaskulární dekomprese
Kognitivní deficit	–	L-amfetamin, rivastigmin	Kognitivní trénink, režimová opatření
Okulomotorika	–	Memantin, gabapentin, baclofen, aminopyridine	–
Dysfágie	–	Anticholinergika	Zahušťovadla v tekutinách, diety
Dysartrie	–	–	Logopedická péče
Záchvaty	–	Antiepileptika	–
Vertigo	–	Vestibulární aparát blokuující preparáty	Fyzioterapie, vestibulární rehabilitace, reпозиční manévry
Sexuální dysfunkce	Inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (erektilní dysfunkce), prostaglandin E1 intrakavernózně, topické lubrikanty (sexuální dysfunkce žen), androgeny (hypotestosteronemie)	Yohimbin v monoterapii či směsi	Podtlakový erektor (erektilní dysfunkce) Implantace penilní protézy Psychoterapie
Poruchy spánku	–	SARI (trazodon do 75mg), NaSSA (mirtazapin v nižších dávkách), aglomelatin (při psychiatrické komorbiditě) Dopaminergní agonisté při restless legs syndromu; modafinil pro excesivní denní spavost	Kognitivně behaviorální terapie cílená na spánkovou hygienu, režimová opatření
Močová retence	Alfa-blokátory (u žen léčba off-label)	Myorelaxancia	Intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, epicystostomie, biofeedback – nácvik relaxace pánevního dna

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Močová inkontinence (MI = jen inkontinence, bez jiné dysfunkce)	Antimuskarinika při stresové i urgentní IM	Duloxetin u stresové IM Botulinumtoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem (dosud léčba off-label)	Pomůcky při inkontinenci (vločky, pleny, podložky, urinální kondom, penilní svorka), intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, epicystostomie. RHB pánevního dna. Stimulace sakrálního nervu u urgentní IM. Augmentace močového měchýře u malokapacitního močového měchýře.
Kombinovaná močová dysfunkce = léčba podle typu dysfunkce	Alfa-blokátory (u žen léčba off-label) + antimuskarinika	Myorelaxancia, Botulinumtoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem (dosud léčba off-label)	Pomůcky při inkontinenci, intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, Epicystostomie, biofeedback – nácvik relaxace pánevního dna. Stimulace sakrálního nervu u urgentní IM. Augmentace močového měchýře u malokapacitního močového měchýře.
Obstipace	–	Laxativa, glycerinové čípky,	Dieta bohatá vlákninami

Legenda

MI Močová inkontinence

NaSSA Noradrenergní a specificky serotonergní antidepresiva; častěji duální antidepresiva (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant – NaSSA)

SARI Serotoninoví antagonisté/ inhibitory zpětného vychytávání (reuptake); jinak i antidepresiva se zdvojeným serotoninovým působením

SNRI Inhibitory zpětného vychytávání (reuptake) serotoninu a noradrenalinu

SSRI Inhibitory zpětného vychytávání (reuptake) serotoninu

Vybraná doporučení [34]

1. Spasticita

- Je nutno pátrat po skrytých příčinách, které zhoršují spasticitu (např. močové infekce, bolest, horečka).
- Základem léčby spasticity je pravidelná a intenzivní fyzioterapie.
- Pokud není spasticita dostatečně ovlivněna fyzioterapií, je zahájena léčba baklofenem nebo tizanidinem. Denní dávky je nutno zvyšovat pozvolna a dlouhodobou dávku přizpůsobit individuálně tíži spasticity během dne (A). Gabapentin může být také účinný (A). Perorální antispastika jako benzodiazepiny nebo dantrolen patří do druhé linie pouze pro krátkodobé použití pro své nežádoucí účinky.
- U těžké spasticity adduktorů je vhodná léčba botulotoxinem (A). Baklofenová pumpa je vhodná v případě těžké a jinak nekontrolovatelné spinální spasticity (A).
- Podání kanabinoidů a intrathékálních kortikoidů by mělo být omezeno na Centra s dostatečnou zkušeností.

2. Únava

- Vyloučit léčitelné příčiny únavy jako je deprese, poruchy funkce štítné žlázy, anemie, chronická infekce.
- Chlazení celého těla nebo končetin (A).
- Léky: amantadin (málo vedlejších účinků, A), není-li efekt: 4-aminopyridine (A), L-acetylkarnitine (B), modafinil (U).
- Komplementárně: rehabilitace s nácvikem efektivního využití energie (B).

3. Bolest

- Anamnéza od pacienta a pečovatelů (symptomy nejsou často spontánně reportovány), deník bolesti, diferenciální diagnóza typů bolesti.
- Bolestivé dysestázie a neuropatická bolest: amitriptylin nebo karbamazepin (A), alternativně gabapentin, lamotrigine nebo pregabalin v postupně navyšovaných dávkách (A).
- Arthralgie, cervikobrachiální syndrom: edukace a léčba vadné postury, optimalizace mechanických pomůcek. Individuální fyzioterapie (A). Medikace dle publikovaných guidelines.
- Chřipkový syndrom a svalová bolest při léčbě interferonem beta: paracetamol nebo jiná nesteroidní antirevmatika (B), na lokální bolest lokální chlazení, pro bolest hlavy léčba podle mezinárodních guidelines pro bolesti hlavy.
- Lumbalgie: fyzioterapie (A), medikace dle publikovaných guidelines (B/C).
- Nově vzniklá bolest musí být diagnostikována, a ne automaticky přičtena RS. Ve většině případů vyžaduje bolest dlouhodobou a multidisciplinární péči.

4. Obtíže s močením

- Vyloučení močové infekce, léčba močové infekce antibiotiky.
- Hodnocení močení podle deníku, klinické vyšetření, sonografické měření zbytkového objemu moči, uroflowmetrie v případě obstrukce, kreatinin; clearance kreatininu a sonografie břicha v případě potřeby (B).
- Informování pacienta o vhodném příjmu tekutin, o pomůckách při inkontinenci, acidifikaci moči methioninem nebo brusinkovým extraktem.
- Při nekomplikovaných urgencích, nízké invaliditě a nepřítomnosti urologických komplikací trénink pánevního dna, nácvik pravidelného vyprazdňování u pacientů s alespoň částečně zachovanou kontrolou sfinkterů (B); léky snižující detrusorovou hyperaktivitu: trospium chlorid nebo tolterodin, oxybutinin, propiverin, solifenacin, darifenacin (A), elektrostimulace ve výši kořene S3 (C).
- Při obstrukci s nebo bez urgencí: urodynamika a zahájení léčby v kooperaci s urologem. Ve většině případů: anticholinergika kombinovaná s intermitentní autokatetrizací.
- Při detrusorové hyperreflexii a výrazných nežádoucích účincích perorálních anticholinergik intravezikální instilace anticholinergik nebo injekce botulotoxinu (C).
- Opakované močové infekce: Pátrání po příčinách, methionin, v těžších případech v kombinaci s methenaminem, vyhnout se dlouhodobému podávání antibiotik.
- Časté noční močení: desmopresin 20ug intranazálně (B).
- Dlouhodobá katetrizace a chirurgické výkony jsou doporučeny jen v rezistentních případech pro svou ireverzibilitu, pozdní komplikace a nepředvídatelný průběh nemoci (C).

5. Neurogení dysfunkce střev

- Převažující zácpa:
 - a) Dostatečný příjem tekutin (1,5 – 2 l), strava bohatá vlákninou.
 - b) Fyzioterapie (vertikalizace, Motomed, masáž břišní stěny).
 - c) Trénink pánevního dna k relaxaci sfinkterů, biofeedback.
 - d) Laktulóza (pokud není zároveň přítomna inkontinence stolice).
 - e) Glycerinové čípky nebo klyzma.
 - f) Reflexní vyprazdňování (vyprázdnění střeva zároveň s plným močovým měchýřem), použití análních trigger pointů.
 - g) Vyloučení anticholinergik a antispastik, kdekoli možno.
 - h) V případě bolestivé spasticity sfinkteru nebo paradoxní sfinkterové/puborektální kontrakce injekce nízké dávky botulotoxinu (Dysport 50 – 100 MIU).
- Převažující inkontinence stolice:
 - a) Pravidelní vyprazdňování střeva každý 3. – 4. den.
 - b) Masivní vyprázdnění střeva v případě pseudoprůjmu nebo „overflow“ inkontinence.
 - c) U žen s ochablými pánevními svaly, ale ještě zčásti zachovanou kontrolou sfinkteru trénink pánevního dna, eventuálně v kombinaci s intra-anální elektrostimulací.
 - d) EMG u pacientů s ochablým sfinkterem k vyloučení periferní neurogení léze. Adekvátní pomůcky (intraanální tampony), zvláště u pacientů se zachovanou schopností chůze.
 - e) Zvýšená péče o kůži, prevence dekubitů.

6. Sexuální dysfunkce

- Vysazení léků, které mohou zhoršit erektilní dysfunkci; léčba močových infekcí a lokální spasticity.
- Diagnostika a léčba existujících partnerských konfliktů.
- U erektilní dysfunkce: inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (A), v případě intolerance či nedostatečného efektu sublingvální apomorfín (B); intrakavernózní prostaglandín E1 (B).
- Hormonální léčba u žen se ztrátou libida nebo dyspareunií (tibolon; B).

7. Ataxie a tremor

- Pravidelná fyzioterapie a ergoterapie; chlazení.
- U pacientů s dominantním tremorem: beta blokátory (účinek lze rychle posoudit), v případě neúčinnosti monoterapie karbamazepinem, primidonem nebo klonazepamem. Pokud je nutná eskalace, přidat beta blokátor nebo antiepileptikum (U). Efekt léčby je často limitován výraznými nežádoucími účinky.
- Při neúspěchu kombinované terapie oxitriptan (U).
- U těžkých případů farmakorezistentního tremoru nebo u závažných nežádoucích účinků farmakoterapie zvážit elektrostimulaci thalamu (C).

8. Kognitivní dysfunkce

- Trénink (s častými sezeními) zaměřený specificky na postižené kognitivní funkce.
- Komplexní neuropsychologická péče je zásadní – léčba současné deprese, relaxační techniky, poradenství s multimodální rehabilitací (B).
- S včasnou imunomodulační terapií by se měl oddálit pokles kognitivních funkcí.

9. Deprese

- Poradenství jako profylaxe a komplementární léčba (B).
- Farmakoterapie antidepresivy (A). [25, 57]
- Strukturovaná psychoterapie, např. kognitivně behaviorální terapie (A).

10. Paroxysmální symptomy (viz [TAB. 16, STR. 61](#))

- Antiepileptika. Gabapentin nebo memantin u pendulárního nystagmu (B).
- Pro vertikální nystagmus oběma směry je lékem volby baklofen (A), pro vertikální nystagmus s určující složkou pohybu dolů je možno zkusit 4-aminopyridin (B).
- U internukleární oftalmoplegie není většinou léčba nutná.

11. Dysarthrie a dysfonie

- Logopedická terapie u pacientů s relevantní dysarthrií.
- Léčba doprovodných symptomů (únava, spasticita, tremor).
- Komunikační pomůcky u těžce postižených pacientů, u nichž nebyla úspěšná logopedická terapie.

12. Dysfagie

- Funkční terapie polykání u pacientů s relevantní dysfagií (C).
- Pro pacienty, kteří potřebují výživu sondou, je toto přijatelné po 3–4 týdny, pro delší dobu je třeba zavést perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG)(B).

13. Epileptické záchvaty

- Zahájení léčby antiepileptiky po prvním záchvatu spojeném s nálezem léze v odpovídající oblasti, pokud záchvat nebyl součástí akutní ataky.
- Pokud se týče výběru antiepileptika, platí existující guidelines pro léčbu epilepsie.

14. Poruchy chůze

- Léčba fampridinem je možná u všech typů RS s EDSS 4-7 (A)
- Hodnocení účinnosti léčby se provádí po prvních 2 týdnech užívání přípravku
- Hodnotí se rychlost chůze na čas (T25FW) a pacientovo vnímání účinku léčby

Tab. 16 Přehled paroxysmálních symptomů

Paroxysmální symptomy
Trigeminální, glosfaryngeální a jiné neuralgie (včetně pseudoradikulární bolesti způsobené RS)
Senzorické symptomy: parestesie, dysestesie, pruritus, Lhermitteův příznak
Paroxysmální ataxie a dysarthrie
Dyskineze: paroxysmální dystonie, hemispasmus facialis, tremor, akineze (ztráta svalového tonu), kineziogenní choreoatetóza
Faciální myokimie
Myoklonus (např. palatomyoklonus, škytavka)
Vertigo, nauzea/zvracení, kašel
Zamlžené vidění, oscilopsie, konvergenční spasmus, spasmus m. rectus superior/levator palpebrae, okulární flutter, okulární tilt
Uhthoffův fenomén

Příloha č. 7: Podmínky vzniku Center pro demyelinizační onemocnění [1]

Ministerstvo zdravotnictví České republiky doporučuje postupovat podle tohoto metodického návodu, jehož cílem je přispět k účelnému a racionálnímu využití vysoce specializovaných diagnostických a léčebných postupů zdravotní péče o pacienty s demyelinizačními onemocněními.

Demyelinizační onemocnění, z nichž největší část tvoří roztroušená skleróza mozkomíšní, představují jednu ze zdravotně a sociálně-ekonomicky nejzávažnějších skupin neurologických onemocnění. Patří sem kromě roztroušené sklerózy polyradikuloneuritis akutní i chronická demyelinizující, postižení myelinu při některých nádorových onemocněních atd., většina těchto onemocnění je autoimunní povahy. Roztroušená skleróza (dále jen "RS") má v naší republice vysokou incidenci 70–200/100 000 obyvatel a postihuje převážně mladé lidi. Prognóza demyelinizujících autoimunních chorob se zásadně změnila v posledních letech, kdy byla rozpoznána jejich povaha a moderní farmakoterapie umožnila u řady pacientů jejich pozitivní ovlivnění, ať už zpomalení či zastavení progresivního procesu a omezení následků akutních vzplanutí těchto nemocí.

Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění (dále jen "centrum"). Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění se zřizuje jako specializované pracoviště v rámci zdravotnického zařízení – nejlépe při nemocnici fakultního typu. Jedná se o superkonziliární a multidisciplinární pracoviště s nadregionální působností. Centrum zajišťuje základní i specializovanou diagnostiko-terapeutickou péči o nemocné s demyelinizačním onemocněním, a to převážně ambulantní formou, některá pracoviště se podílejí na školící a vědecko-výzkumné činnosti.

Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění tak umožňují účelné soustředění prostředků ke klinické a výzkumné činnosti. Práce těchto center je multidisciplinární, zahrnuje jak klinické obory (neurologie, psychiatrie, urologie, rehabilitace), tak pomocné metody morfologické a funkční diagnostiky.

Rozsah činnosti

1. Základní péče (ambulantní péče na úrovni zdravotních sektorů)

- záchyt poruch, základní diagnostika včetně pomocných vyšetření, standardní farmakoterapie,
- konzultace a sdílení nemocných se specializovaným centrem, léčba dle doporučení centra, organizace sociálních služeb ve spolupráci s praktickým lékařem.

2. Ambulantní a hospitalizační péče na regionální úrovni

- základní ambulantní péče (viz bod 1),
- dle potřeby hospitalizace nemocných z diagnostických důvodů (vyšetření mozkomíšního moku, diferenciální diagnostika – kontrastní vyšetření páteřního kanálu atd.⁸), léčebné hospitalizace při těžších hybných postiženích a při náročnějších farmakoterapeutických postupech (zavedení agresivní imunosuprese⁹), intenzivní léčebná rehabilitace.

3. Centrum pro demyelinizační onemocnění

- základní ambulantní péče (viz bod 1),
- specializované diagnostické ambulantní a hospitalizační postupy u rychle progredujících a komplikovaných stavů, diagnostika atypických demyelinizací,
- specializované léčebné ambulantní a hospitalizační postupy u rychle progredujících a komplikovaných stavů, diagnostika atypických demyelinizací,
- specializované léčebné ambulantní a hospitalizační postupy u rychle progredujících a komplikovaných stavů včetně řešení vedlejších účinků nesprávně vedené kortikoterapie a imunosuprese,
- indikace a provádění speciálních zobrazovacích (MR mozku i míchy, včetně použití gadolinia a speciálních sekvencí), elektrofyziologických (evokované potenciály všech modalit), neuropsychologických, biochemických, imunologických, metabolických a genetických vyšetření,

⁸ Kontrastní vyšetření páteřního kanálu se dnes neprovádí.

⁹ Dále výměnná plazmaferéza

- specializované léčebné postupy – speciální farmakoterapie (pulsní imunosuprese, imunomodulace beta-interferonem, indikace transplantací kostní dřeně, indikace lokální aplikace botulotoxinu – ve spolupráci s centry pro extrapyramidová onemocnění, specializovaná neurorehabilitace, stereotaktická neurochirurgie k ovlivnění farmakologicky nevladatelného třesu), aj. nově vyvíjené a postupně ověřované postupy,
- pre- a postgraduální školení v oboru demyelinizačních onemocnění, včetně vedení programů kontinuálního vzdělávání,
- klinický výzkum, podpora zájmových sdružení pacientů a sociálních služeb.

Personální předpoklady

1. Základní péče

- ambulantní neurolog se specializací nejvyššího stupně, povinná účast na programech kontinuálního vzdělávání v oboru neurologie.

2. Ambulantní a hospitalizační péče na regionální úrovni

- neurolog se specializací nejvyššího stupně, povinná účast na kurzech diagnostiky a léčby demyelinizačních onemocnění v rámci programů kontinuálního vzdělávání v oboru neurologie,
- vyškolený rehabilitační a sociální pracovník.

3. Centrum pro demyelinizační onemocnění

- neurolog se specializací nejvyššího stupně, výcvikem a nejméně jednoroční zkušeností ze samostatné práce v centru pro demyelinizační onemocnění (v ČR nebo v zahraničí),
- neurolog s funkční odborností v klinické neurofyzilogii (evokované potenciály, EMG), neuroradiolog, klinický neuropsycholog, psychiatr, urolog, likvorolog, imunolog, dětský neurolog, genetik, všichni se zkušeností v diagnostice a léčbě demyelinizačních onemocnění,
- neurochirurg s výcvikem ve funkční neurochirurgii,
- specializovaný střední zdravotnický personál, vyškolený rehabilitační a sociální pracovník.

Technické předpoklady

1. Základní péče

- obecná neurologická ambulance bez nároku na zvláštní přístrojové vybavení,
- dostupnost základních vyšetřovacích metod biochemických, hematologických a zobrazovacích.

2. Ambulantní a hospitalizační péče na regionální úrovni

- standardní lůžkové neurologické oddělení s ambulantní částí,
- základní laboratoře (viz bod 1) v rámci zdravotnického zařízení.

3. Centrum pro demyelinizační onemocnění

- specializovaná ambulance včetně laminárního boxu II. třídy pro přípravu cytostatik,
- standardní lůžkové neurologické oddělení, neuroradiologické provozy (CT, MR), laboratoře klinické neurofyzilogie (evokované potenciály, EMG) v rámci neurologického oddělení nebo v bezprostřední dostupnosti,
- kompletní laboratorní zázemí včetně likvorologické a imunologické laboratoře, genetická laboratoř,
- dostupnost pracoviště funkční neurochirurgie.

RS centrum ustavuje Ministerstvo zdravotnictví České republiky na doporučení výboru Neurologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Vědecké rady České lékařské komory. O ustavení RS centra žádá statutární zástupce zdravotnického zařízení. Žádost je třeba dokumentovat podle výše uvedených kritérií a doložit vyjádřením výboru výše uvedené odborné společnosti ČLS JEP.

Příloha č. 8: Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Rozšířená stupnice míry postižení (EDSS)

- 0 Normální neurologické funkce (u všech FS stupeň 0, u cerebrálního systému akceptovatelný stupeň 1).
- 1,0 Žádné postižení, minimální příznaky u jednoho FS (tzn. stupeň 1, bez ohledu na stupeň 1 u cerebrálního systému).
- 1,5 Žádné postižení, minimální příznaky u více než jednoho FS (tzn. stupeň 1 u více než jednoho FS, bez ohledu na stupeň 1 u cerebrálního systému).
- 2,0 Minimální postižení u jednoho FS (tzn. u jednoho FS stupeň 2, u ostatních stupně 0 nebo 1).
- 2,5 Minimální postižení u dvou FS (tzn. u dvou FS stupeň 2, u ostatních stupně 0 nebo 1).
- 3,0 Střední postižení u jednoho FS (tzn. u jednoho FS stupeň 3, u ostatních stupně 0 nebo 1), nebo mírné postižení u tří nebo čtyř FS (tzn. u tří nebo čtyř FS stupeň 2, u ostatních stupně 0 nebo 1), avšak jenom chodící pacienti.
- 3,5 Plně chodící pacient se středním postižením u jednoho FS (tzn. u jednoho FS stupeň 3) a jedním nebo dvěma FS stupně 2; nebo dvěma FS stupně 3; nebo pěti FS stupně 2 (u ostatních FS stupně 0 nebo 1).
- 4,0 Plně chodící pacient, samostatný, aktivní alespoň 12 hodin denně i přes relativně těžké postižení jednoho FS (stupeň 4, ostatní FS stupeň 0 nebo 1), nebo kombinace nižších stupňů, převyšující limit předchozího bodového hodnocení. Schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 500 metrů.
- 4,5 Plně chodící pacient, samostatný, aktivní po většinu dne; charakterizován relativně vážným postižením jednoho FS (stupeň 4, ostatní FS stupeň 0 nebo 1) nebo kombinací nižších stupňů, převyšující limit předchozího bodového hodnocení. Schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 300 metrů.
- 5,0 Chodící pacient, schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 200 metrů; (obvyklým ekvivalentem je stupeň 5 u jednoho FS, zatímco ostatní FS jsou stupně 0 nebo 1, nebo kombinace nižších stupňů, obvykle převyšující specifikaci pro hodnotu EDSS 4,0.)
- 5,5 Chodící pacient, schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 100 metrů; postižení dosti těžké na to, aby zamezilo běžným každodenním činnostem. (Obvyklým ekvivalentem je stupeň 5 u jednoho FS, zatímco ostatní FS jsou stupně 0 nebo 1, nebo kombinace nižších stupňů, obvykle převyšující specifikaci pro hodnotu EDSS 4,0.)
- 6,0 Jednostranná pomůcka (hůl nebo berle) potřebná k překonání vzdálenosti asi 100 metrů s odpočinkem nebo bez. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než dvěma FS stupně 3+.)
- 6,5 Trvalá oboustranná pomůcka (hole nebo berle) potřebná k překonání vzdálenosti asi 20 metrů bez odpočinku. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než dvěma FS stupně 3+.)
- 7,0 Neschopen ujít více než 5 metrů i s pomůckami, v zásadě upoután na vozík; ve standardním vozíku se pohybuje sám a je schopen se z vozíku přemístit. Činný 12 hodin denně na vozíku. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než jedním FS stupně 4+; velice zřídka jenom pyramidové funkce ohodnocené stupněm 5.)
- 7,5 Neschopen ujít více než několik kroků, upoután na vozík; při přemísťování z vozíku a při pohybu na něm může vyžadovat pomoc. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než jedním FS stupně 4+.)
- 8,0 V zásadě upoután na lůžko nebo vozík, nebo částečně pohyblivý na vozíku, většinu dne může strávit mimo lůžko; zachovává si mnohé funkce potřebné pro péči o sebe; částečně může používat ruce. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace, obecně stupeň 4+ u několika FS.)

- 8,5 V zásadě upoután na lůžko po většinu dne; částečně může používat ruce (ruku); zachovává si některé funkce potřebné pro péči o sebe. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace, obecně stupeň 4+ u několika FS.)
- 9,0 Bezmocný pacient upoutaný na lůžko; může jíst a komunikovat. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace, většinou stupňů 4+.)
- 9,5 Úplně bezmocný pacient upoutaný na lůžko; není schopen efektivně komunikovat nebo jíst/polykat. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s téměř všemi hodnotami 4+.)
- 10 Smrt následkem roztroušené sklerózy.

Funkční systémy (FS) stupnice EDSS

Pyramidová funkce

0. normální stav
1. abnormální příznaky bez postižení funkce
2. minimální postižení
3. mírná nebo střední paraparéza nebo hemiparéza, těžká monoparéza
4. výrazná paraparéza nebo hemiparéza; střední kvadruparéza; nebo monoplegie
5. paraplegie, hemiplegie, nebo výrazná kvadruparéza
6. kvadruplegie
- V. neznámý stav

Mozečkové funkce

0. normální stav
1. abnormální příznaky bez postižení funkce
2. mírná ataxie
3. střední ataxie trupu nebo končetin
4. těžká ataxie všech končetin
5. neschopnost koordinovaných pohybů z důvodu ataxie
- V. neznámý stav
- X. používá se po každém čísle, když se během testování objeví slabost (stupeň 3 a více u pyramidového FS)

Funkce mozkového kmene

0. normální stav
1. jenom příznaky (reflexologické)
2. nystagmus 1. stupně při horizontálním či vertikálním pohledu (pacient si může i nemusí být poruchy vědom), jiné minimální obtíže
3. těžký nystagmus, parézy okoohybných nervů, nebo střední postižení jiných mozkových nervů
4. výrazná dysartrie (porucha artikulace) nebo jiné výrazné postižení
5. neschopnost polykat nebo mluvit
- V. neznámý stav

Senzitivní funkce

0. normální stav
1. pouze snížení vibračního cití a grafestézie
2. mírné snížení dotykového, bolestivého cití a polohocitu a/nebo středně těžké postižení vibračního cití na jedné nebo dvou končetinách; nebo vibrace a grafestézie postiženy na třech nebo všech končetinách
3. středně významné snížení dotykového, bolestivého cití a polohocitu a/nebo výrazná ztráta vibračního cití na jedné nebo dvou končetinách; nebo mírné snížení dotykového nebo bolestivého cití a/nebo středně významné snížení proprioceptivního cití ve třech nebo čtyřech končetinách
4. významné snížení cití dotykového nebo bolestivého nebo ztráta propriocepce samotná nebo kombinovaná v jedné nebo dvou končetinách; nebo středně výrazné snížení dotyku nebo bolesti anebo velmi těžké snížení propriocepce ve více než dvou končetinách
5. ztráta citlivosti v jedné nebo dvou končetinách; nebo středně významný pokles dotyku a bolesti a/nebo ztráta propriocepce pro většinu těla od hlavy níže

- 6. ztráta citlivosti od hlavy níže
- V. neznámý stav

Vegetativní nervový systém (funkce střev a močového měchýře)

- 0. normální stav
- 1. mírné problémy s močením, obtížný počátek mikce, nutkání nebo retence
- 2. středně obtížný začátek mikce, nutkání k močení nebo retence obsahu střev nebo měchýře; nebo málo častá močová inkontinence
- 3. častá močová inkontinence
- 4. nutnost téměř neustálého cévkování
- 5. ztráta funkcí močového měchýře, trvalý katétr
- 6. ztráta funkcí střev a močového měchýře
- V. stav neznámý

Funkce zrakové

- 0. normální stav
- 1. nablednutí papily a/nebo malý skotom (výpadek zorného pole) a/nebo zhoršení zrakové ostrosti s horším okem méně než 20/20, ale více než 20/30
- 2. horší oko s velkým skotomem a/nebo maximální zraková ostrost (korigovaná) v rozsahu 20/30 až 20/59
- 3. horší oko s velkým skotomem, nebo střední zmenšení rozsahu zorných polí a/nebo maximální zraková ostrost (korigovaná) v rozsahu 20/60 až 20/99
- 4. horší oko s výrazným omezením zorného pole a/nebo maximální zraková ostrost (korigovaná) v rozsahu 20/100 až 20/200; stupeň 3 a maximální zraková ostrost lepšího oka 20/60 a méně
- 5. horší oko s maximální zrakovou ostrostí (korigovanou) menší než 20/200; stupeň 4 a maximální zraková ostrost lepšího oka 20/60 a méně
- 6. stupeň 5 a maximální zraková ostrost lepšího oka 20/60 a méně
- V. stav neznámý
- X. přidává se ke stupňům 0 až 6, jestliže je zaznamenána přítomnost temporálního nablednutí papily

Funkce cerebrální (mentální)

- 0. normální stav
- 1a. jenom změny nálad (deprese a/nebo euforie), (neovlivňuje to bodování v rámci stupnice DSS)
- 1b. mírná únava, lehké známky poklesu duševní činnosti
- 2. lehký pokles duševní činnosti; střední nebo těžká únava
- 3. střední pokles duševní činnosti
- 4. výrazný pokles duševní činnosti
- V. stav neznámý

Jiné funkce

- 1. žádné
- 2. jakékoliv další neurologické nálezy připisované roztroušené skleróze (specifikovat)
 - a. stav neznámý

Poznámky

EDSS stupně nižší než 4,0 popisují pacienty s plnou schopností chůze (schopné ujít více než 500 m). Přesný stupeň je definován funkčními systémy.

EDSS stupeň 4–5 je definován jak funkčními systémy, tak dosahem chůze. EDSS odpovídá těžšímu stupni.

EDSS stupně 5,5–8 jsou definovány výhradně schopností chůze a typem potřebné pomůcky nebo schopností užívat vozík.

Cerebrální FS 1a způsobený samotnou depresí nebo euforií neovlivňuje celkové EDSS. Oproti tomu skóre 1b dané mírnou únavou a/nebo lehkými známkami poklesu duševní činnosti přispívá k definici stupně EDSS.

Při výpočtu EDSS stupně jsou skóre funkčních systémů zrakového a vegetativního konvertována na nižší stupeň následovně:

Skóre zrakového FS	6	5	4	3	2	1
Konvertované skóre	4	3	3	2	2	1

Skóre vegetativního systému	6	5	4	3	2	1
Konvertované skóre	5	4	3	3	2	1