

31

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

PŘEHLED DOPORUČENÍ

BŘEZEN 2012

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).

ÚVOD

Tento dokument vznikl pro možnost snadného a přehledného přístupu ke klíčovým doporučením dokumentu KKNEU0030 Klinický standard pro diagnostiku a léčbu myasthenia gravis, který je v plné odborné verzi dostupný na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

Dokument je určen lékařům níže uvedených oborů, dále pracovníkům zdravotních pojišťoven, studentům zdravotnických oborů.

Obory, kterých se KS týká: 209 – Neurologie, 001 – Všeobecný praktický lékař, 705 – Oftalmologie

Doporučená doba účinnosti dokumentu je dva roky od data vydání, kterým je u tohoto dokumentu leden 2012. V případě potřeby může být dokument aktualizován dříve. Za sledování aktuálnosti KS je po dobu této účinnosti odpovědná jeho garantka prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc. (eva.havrdova@gmail.com).

KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force [3] s modifikací dle SIGN.

Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativní vzorku populace nebo systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.
	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 případné rozdíly adekvátně statisticky korigovány
Třída II	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.
Třída III	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
Třída IV	Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů

Klasifikace doporučení (síla doporučení)

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

*modifikováno dle SIGN, 2002

PŘEHLED DOPORUČENÍ

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Kvalifikační a technické požadavky			
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	-
Proces péče			
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	[16, 17]
4.	V případě podezření na RS je potřeba provést co nejdříve diagnostiku, aby mohla být zahájena léčba modifikující přirozený průběh onemocnění.	III/C	[14]
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 ¹)	IV/D	[18]
6.	Pokud dominuje těžká či oboustranná optická neuritida a/nebo transversální 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 ¹)	I/A	[11]
7.	V rámci diferenciální diagnostiky musí být vyloučeny jiné nosologické jednotky vysvětlující pacientův klinický nález. (viz příloha č. 3 Diferenciální diagnostika ¹)	IV/D	[5]
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 ¹)	I/A	[1, 2]

¹ Viz odborná část KS na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
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 ¹)	I/A	[6, 13]
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 ³ v souladu s mezinárodními doporučenými postupy léčby.	II/B	[10]
11.	Při trvající aktivitě choroby je třeba léčbu eskalovat. a) Lékem volby je natalizumab nebo fingolimod ² . 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 ³ . (viz příloha č. 5 Farmakovigilance při léčbě natalizumabem a imunosupresiv ¹)	III/C	[11]
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 ³ , stejný postup lze krátkodobě zkusit i u primární progresse. (viz příloha č. 4 Léčebná schémata ¹)	IV/D	[12, 15, 20]
13.	Léčba první linie k prevenci další ataky NMO sestává z podání azathioprinu ³ a prednisonu, v druhé linii lze užít rituximab nebo cyklofosamid ³ , methotrexát, mitoxantron, mykofenolát mofetil ³ , jako třetí linii IVIG ³ a methotrexát, pro eskalaci intermitentní režim výměnné plazmaferézy. (viz příloha č. 4 Léčebná schémata ¹)	IV/D	[8, 11]
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 ¹)	III/C	[7]
15.	Doporučená režimová opatření zahrnují prevenci infekcí, suplementaci vitamínu D a péči o fyzickou a psychickou kondici.	IV/D	[16, 17]
16.	Cílem léčby je oddálení invalidity, co nejdelší udržení práceschopnosti a soběstačnosti.	IV/D	[16]
Výsledky			
17.	Pro zajištění efektivní léčby je vhodné sledovat doporučené ukazatele kvality a výkonnosti.	I/A	-

² V době vydání tohoto klinického standardu není stanovena úhrada od zdravotních pojišťoven.

³ 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. 10, 15, 19).

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
18.	Zajištění registru a sběru dat je nezbytné pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a je určeno pro Centra pro demyelinizační onemocnění	IV/D	[9]
Koncentrace péče			
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	-

ODKAZY NA LITERATURU

Odkazy obsahují pouze literaturu přímo uvedenou u klíčových doporučení, kompletní seznam je uveden v odborné části KS.

1. 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.
2. 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].
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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.
7. Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Minimonografie. Česk Slov Neurol Neurochir* 2008;71/104(2): 121–132
8. 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.
9. Hurtwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1 Suppl 1):S7-13.
10. 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.
11. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007 Oct;4(4): 654-60.
12. 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.
13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Vachová M et al. Epidemiologie roztroušené sklerózy.

18. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489
19. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol.* 2008 Jan;10(1): 55-66.
20. Zéphir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S, Feriby 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.