

31

**KLINICKÝ DOPORUČENÝ POSTUP
PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU
ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY
A NEUROMYELITIS OPTICA
A ONEMOCNĚNÍ JEJÍHO ŠIRŠÍHO
SPEKTRA**

ODBORNÁ ČÁST

BŘEZEN 2020

OBSAH

1	Lexikon klinického doporučeného postupu	4
1.1	Metodické pojmy	4
1.2	Odborné pojmy	5
2	Základní informace o klinickém doporučeném postupu	7
2.1	Zařazení klinického doporučeného postupu	7
2.2	Zdůvodnění vývoje klinického standardu	7
2.3	Způsob vývoje klinického doporučeného postupu	8
3	Vymezení klinického doporučeného postupu	10
3.1	Vymezení klinického stavu	10
3.2	Vymezení procesu péče	12
3.3	Blokové schéma procesu péče	13
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	19
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	21
6.4	Následná péče	22
6.5	Výstup procesu péče	23
7	Výsledky	30
7.1	Doporučení pro sběr dat za účelem vyhodnocování struktury, procesu a výsledků péče	30
8	Statistické informace	31
8.1	Epidemiologické informace a ekonomické aspekty klinického doporučeného postupu	31
9	Využitelnost klinického doporučeného postupu pro koncentraci péče	33
10	Odkazy na literaturu	34
10.1	Platné legislativní normy České republiky	34
10.2	Odborné literární odkazy	34
11	Přílohy	41

Vývojové týmy

Klinický doporučený postup (KDP) byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP s použitím literárních pramenů a zahraničních guidelines.

Autorský tým		
Hlavní autor	Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	SKNIL ČNS ČLS JEP
Spoluautor	MUDr. Jiří Piňha	NMS ČNS ČLS JEP, SKNIL ČLS JEP
Garant	Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	SKNIL ČNS ČLS JEP
Konzultanti	As. MUDr. Petra Nytrková, Ph.D.	Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
	As. MUDr. Zuzana Libá, Ph.D.	Klinika dětské neurologie, FNM Praha
Oponent 1	MUDr. Olga Zapletalová	SKNIL ČNS ČLS JEP
Oponent 2	prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.	SKNIL ČNS ČLS JEP
Interní garant	Ing., Bc. Martina Pátá	Externí konzultant

Vydání dokumentů klinického doporučeného postupu

KDP je vydáván ve dvou verzích a to širší verzi odborné určené pro publikaci na webu ČNS a užší verzi zaměřené především na klinické aspekty a určené pro publikaci v odborném časopisu (Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie).

Prohlášení o účelu, autorských právech a podmínkách klinického doporučeného postupu

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 doporučený postup 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 je oprávněna vydat pouze Česká neurologická společnost ČLS JEP.

Tento KDP byl vyvíjen jako aktualizace průvodního Klinického standardu z března 2012, který byl vytvořen původně v rámci projektu Národního referenčního centra a s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650–3).

1 LEXIKON KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

1.1 METODICKÉ POJMY

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	Autor KDP (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Zajišťuje zpracování podstatné části dokumentu KDP, spolupracuje při tom s autorským týmem a garantem KDP.
	Autorský tým (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Autorský tým je reprezentován všemi odborníky, kteří se podílejí na vývoji KDP, a to bez rozdílu, zda jsou v roli hlavního autora, dalších autorů, oponentů, či konzultantů. Jedinou podmínkou je to, aby tito odborníci byli formálně nominováni do daných rolí odbornými společnostmi. Toto nepredikuje autorství jakýchkoliv publikací odvozených od KDP (např. odbornými společnostmi).
	Autorský obor (viz kap. 2.1 ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Udává odbornost hlavního autora dle číselníku autorských odborností Seznamu výkonů.
	Doplňující chorobné stavy (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Představují další chorobné stavy, které mohou souviset s klinickým stavem, který je součástí KDP a jsou zmiňovány v dokumentu KDP, například jako komplikace nebo časté a významné komorbidit. Jsou popsány kódem a názvem diagnózy dle MKN-10.
	Garant KDP (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Garantuje aktuálnost obsahu KDP (po celou dobu až do doby plánované aktualizace). Je součástí autorského týmu.
	Incidence a incidence na 100 tis. obyvatel (viz kap. 8.1 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.
KDP	Klinický doporučený postup	Klinické doporučené postupy jsou systematicky vytvářena stanoviska, pomáhající lékařům a pacientům ve specifických klinických situacích rozhodovat o přiměřené zdravotní péči.
	Konzultant KDP (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Zastupuje obor s menším podílem na vývoji KDP, poskytuje autorovi informace pro zpracování specifických částí dokumentu.
	Obory, kterých se klinický standard týká (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Obory, kterých se týká především hlavní proces dokumentu, dle číselníku autorských oborů Seznamu výkonů.
	Oponent KDP (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Provádí odbornou oponenturu KDP, zastupuje pokud možno jiné obory, kterých se KDP také týká.
	Ostatní výkony (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	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 KDP. 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.

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	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.
	Spolupracující obory (viz kap. 2.1 ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Udávají odbornosti ostatních členů autorského týmu a oponentního týmu, dle číselníku autorských odborností Seznamu výkonů.
	Určující výkony (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	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. 2.3.1 VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	V rámci dokumentu KDP 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 KDP. Navrhované řešení – v případě, že se autorský tým domnívá, že vědecké dokazování vydaných doporučení u KDP 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. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Představují chorobné stavy, které přímo vymezují klinický stav, který je předmětem KDP. Jsou popsány kódem a názvem diagnózy dle MKN – 10.
	Základní výkony (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	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 KDP. 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

Zkratka	Název	Výklad pojmu
CVSP	Centrum vysoce specializované péče	
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	Mozkomíšni 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
n. ú.	Nežádoucí účinky	Vedlejší, nechtěné účinky používaných léků
NMOSD	Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra	Onemocnění projevující se zánětem očních nervů a míchy, někdy spojené s jiným autoimunitním onemocněním
OCB	Oligoklonální pruhy	Protilátky vytvářené několika klony plazmatických buněk
OCT	Optická koherentní tomografie	Neinvazivní zobrazovací metoda sítnice
RS	Roztroušená skleróza	Chronické zánětlivé neurodegenerativní a demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému
SKNIL	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 DOPORUČENÉM POSTUPU

2.1 ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

Kód a název KDP	KKNEU0030 – Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica
Autorský obor	209 – Neurologie, 210 - Dětská neurologie
Spolupracující autorské obory	Žádné další obory se vývoje nezúčastnily

2.2 ZDŮVODNĚNÍ VÝVOJE KLINICKÉHO STANDARDU

Aktualizace KDP je vypracována za účelem sjednocení diagnostických a terapeutických postupů v jednotlivých stádiích onemocnění, k odstranění odchylek od postupů dle EBM a harmonizaci s Evropskými doporučenými postupy [27, 28, 98], aby tak zdravotní pojišťovny mohly všem pacientům zajistit moderní a účinnou léčbu.

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, teriflunomid, dimethyl fumarát) co nejdříve po stanovení diagnózy, v případě nedostatečného efektu v časně eskalaci léčby (natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, kladribin, alemtuzumab, mitoxantron, event. cyklofosfamid). 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 stádia invalidity (EDSS 7,5–9,5) jsou zatížena až trojnásobnými náklady pro společnost.

Neuromyelitis optica a onemocnění z jejího širšího spektra (NMOSD) je demyelinizační onemocnění CNS, dříve často zaměňované za RS, které se však liší imunopatologickými pochody týkajícími se aquaporinových kanálů a klinickým průběhem. Zánětlivé jsou především postiženy zrakové nervy a mícha. Ataky NMOSD jsou převážně klinicky závažné, ohrožující pacienta reziduální invaliditou až smrtí. V akutním stavu se léčebně zasahuje kortikosteroidy, eventuálně výměnnou plazmaferézou, dlouhodobě se používá imunosuprese azathioprinem, protilátkou proti CD20 (např. rituximab), cyklofosfamidem, mitoxantronem, mykofenolát mofetilem, intravenózními imunoglobuliny, methotrexátem, často v kombinaci s orálními steroidy. Dalšími možnostmi jsou tocilizumab, satralizumab, inebilizumab, ekulizumab. 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 NMOSD 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.

Včasná diagnostika a včasné zahajování léčby u všech pacientů s RS a NMOSD 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 efektivitu a nežádoucích účinků moderních léčiv,
- stanovením pravidel ke sledování efektivitu péče,
- zajištěním účelného vynaložení prostředků na diagnostický a léčebný proces ke zlepšení úrovně poskytované péče.

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

Způsob ověřování KDP: Zatím není v běžné praxi prováděno žádné praktické ověřování. Autoři navrhuji ověřování pomocí celostátního registru pacientů s RS a NMOSD a vyhodnocováním dat o diagnostice a léčbě a její efektivitě pomocí pravidelného zpracovávání dat tohoto registru.

2.3 ZPŮSOB VÝVOJE KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

KDP byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP jako aktualizace předchozího dokumentu z roku 2012.

Doporučená doba účinnosti KDP

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

2.3.1 VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

Stávající stav

Autorský tým provedl výběr ze zahraničních KDP tam, kde jsou k jednotlivým oddílům KDP vypracovány, a využil je jako základ pro adaptaci na české podmínky. Literární vědecké důkazy, které jsou základem zahraničních „major recommendations“, a také vlastní práce tuzemských autorů považuje autorský tým za dostatečné.

Navrhované řešení

Vědecké dokazování vydaných doporučení u tohoto KDP 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 [28] 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 reprezentativním 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 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

3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

3.1 VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU

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

209 – Neurologie

001 – Všeobecný praktický lékař, 210 – Dětská neurologie, 301 – Pediatrie, 705 – Oftalmologie

Oblasti péče, kterých se klinický 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 dospělých i dětských pacientů s podezřením či onemocněním roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra.

Vymezující klinické klasifikace

Diagnózy

Kód MKN-10	Název MKN-10
G35	Roztroušená skleróza – sclerosis multiplex
G36	Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

Ostatní klinické klasifikace

Výkony

Kód Seznamu výkonů	Název ze Seznamu výkonů	Poznámka, upřesnění pro účely KDP
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	

Kód Seznamu výkonů	Název ze Seznamu výkonů	Poznámka, upřesnění pro účely KDP
87449	Screeningové odečítání cytologických nálezů (za 1 preparát)	
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), eventuálně dalších potřebných autoprotilátek
–	Optická koherentní tomografie	-

Materiál

Kód ATC skupiny	Název
H02AB04	Methylprednisolon
L03AB07	Interferon beta-1a
L03AB08	Interferon beta-1b
L04AA23	Natalizumab
L04AA31	Teriflunomid
L04AX07	Dimethyl fumarát
L04AA40	Kladribin
L04AA34	Alemtuzumab
L04AA36	Ocrelizumab
L04AA42	Siponimod
L03AX13	Glatiramer-acetát
L04AA27	Fingolimod
L04AX01	Azathioprin
L04AA06	Mykofenolová kyselina
L01XC02	Rituximab
J06BA02	Intravenózní lidský imunoglobulin
L01AA01	Cyklofosfamid
L04AC07	Tocilizumab
-	Satralizumab
-	Inebilizumab
L04AA25	Eculizumab

Negativní klinické vymezení

KDP nepostihuje podrobná doporučení pro paliativní péči v závěrečných fázích života.

Jiné používané klasifikace

EDSS (Expanded Disability Status Scale) – viz [PŘÍLOHA Č. 8 ŠKÁLA DISABILITY EDSS \(EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE\)](#)

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

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

3.2 VYMEZENÍ PROCESU PÉČE

Hlavní proces péče je ta část procesu, kterou KDP 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 vysoce specializovanou péči pro RS a NMOSD (dále Centrech) ve spolupráci s dalšími odborníky, odbornými neurologickými pracovišti a praktickými lékaři.

Kritéria vymezující zahájení hlavního procesu

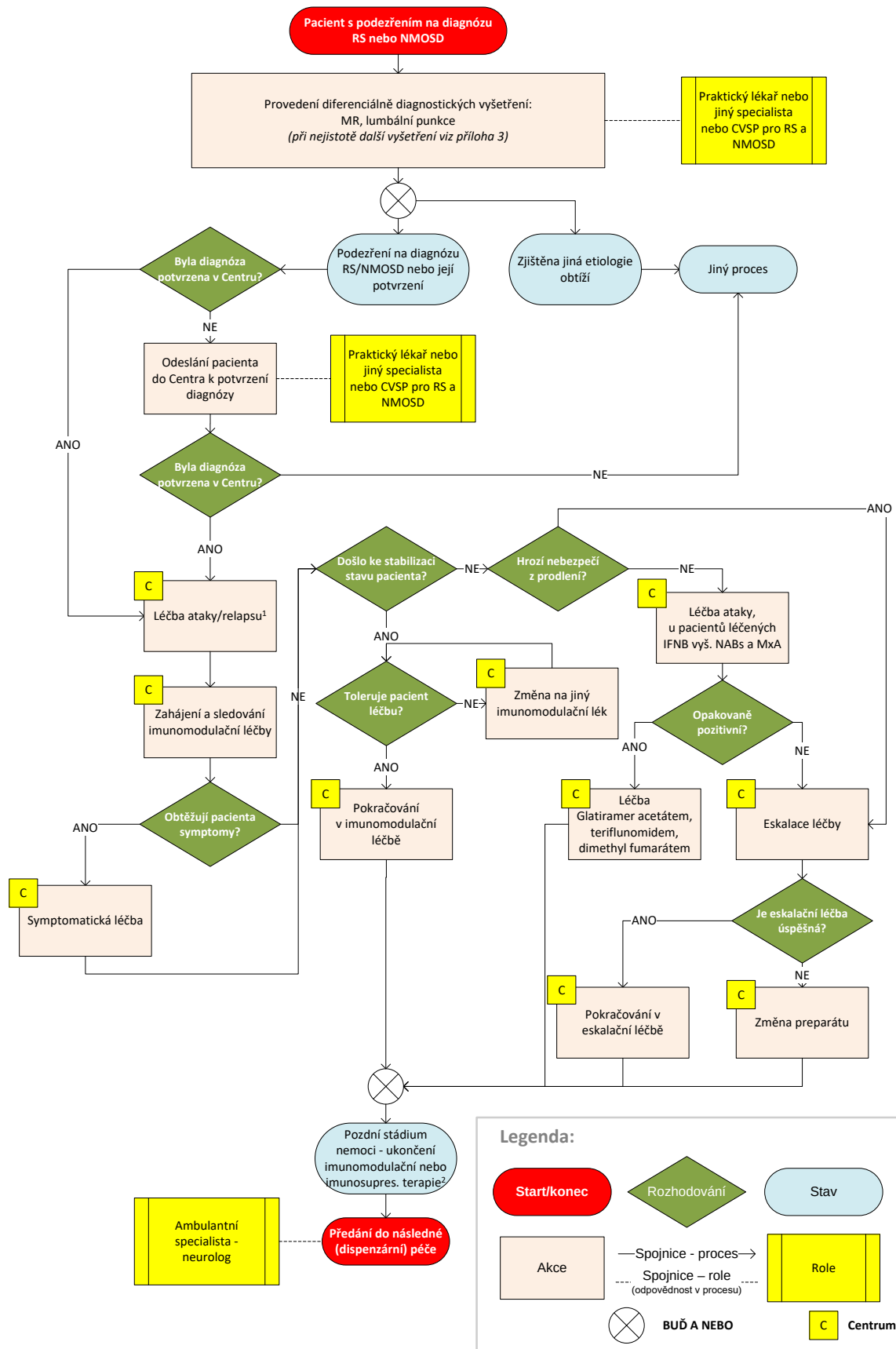
Pořadí	Popis kritéria
1.	Vznik prvních příznaků zánětlivého demyelinizačního onemocnění svědčících (diferenciálně diagnosticky) pro možnou diagnózu RS či NMO.

Kritéria vymezující ukončení hlavního procesu

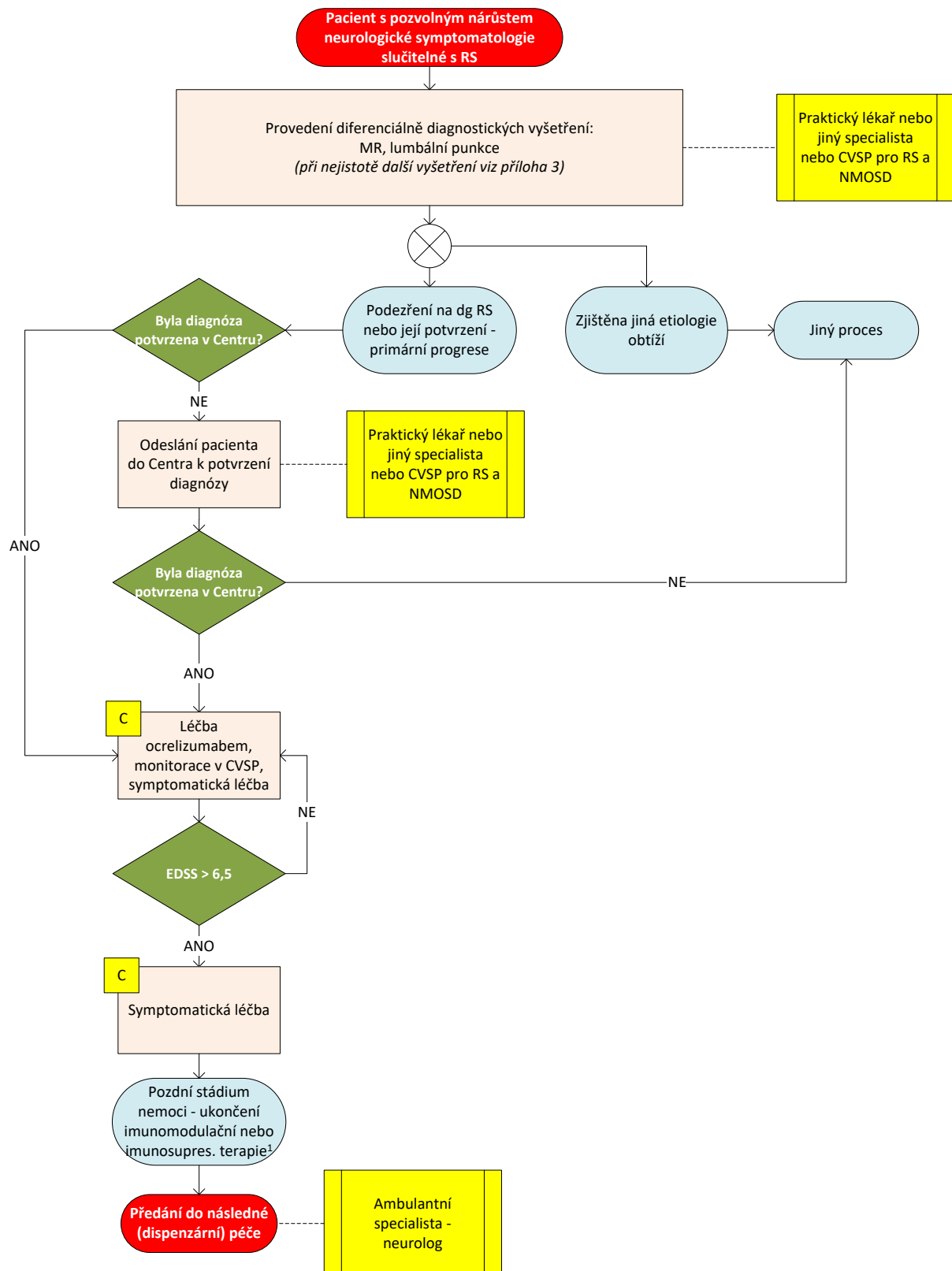
Pořadí	Popis kritéria
1.	Nemoc v pozdním stádiu, kdy pacient již není léčen imunomodulační nebo imunosupresivní terapií a je předán do péče ambulantního specialisty – neurologa.

3.3 BLOKOVÉ SCHÉMA PROCESU PÉČE

Pacient s podezřením na diagnózu RS nebo NMOSD

¹ Léčba může proběhnout i mimo Centrum² Při ztrátě schopnosti chůze

Pacient s pozvolným nárůstem neurologické symptomatologie

¹ Při ztrátě schopnosti chůze

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, nejčastěji na neurologických odděleních a to v Centrech vysoce specializované péče pro RS a NMOSD, CVSP pro RS a NMOSD (viz [PŘÍLOHA Č. 9 PODMÍNKY VZNIKU CVSP PRO RS A NMOSD](#)). 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 lůžko 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, ev. dalších autoprotilátek).

Technické a personální kvalifikační požadavky pro diagnostiku a léčbu pacientů s RS/NMOSD v Centrech pro demyelinizační onemocnění jsou podrobněji uvedeny v [PŘÍLOZE Č. 9 PODMÍNKY VZNIKU CVSP PRO RS A NMOSD](#).

4.2.1 PŘEDNEMOCNÍČNÍ PÉČE

Přednemocniční péče znamená především selekci nemocných, záchyt pacientů suspektních z RS a NMOSD. 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 CVSP pro RS a NMOSD. Technické a personální zabezpečení jsou uvedeny v [PŘÍLOZE Č. 9 PODMÍNKY VZNIKU CVSP PRO RS A NMOSD](#).

4.2.2 NEMOCNÍČNÍ 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 NMOSD 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 residuu po atace i ergoterapeut.

4.2.3 NÁSLEDNÁ PÉČE

Následná péče je prováděná v CVSP pro RS a NMOSD. Technické zabezpečení viz [PŘÍLOHA Č. 9 PODMÍNKY VZNIKU CVSP PRO RS A NMOSD](#).

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 PŘEDNEMOCNÍČNÍ PÉČE

Základní ambulantní péči poskytuje lékař se specializovanou způsobilostí v oboru neurologie (dále neurolog) s erudiicí v problematice demyelinizačních onemocnění, který je součástí týmu CVSP pro RS a NMOSD.

Vedoucím Centra je neurolog, v širším týmu je dále radiolog, imunolog, likvorolog, oftalmolog, psycholog, urolog, dětský neurolog, fyzioterapeut, gynekolog (viz [PŘÍLOHA Č. 9 PODMÍNKY VZNIKU CVSP PRO RS A NMOSD](#)).

4.3.2 NEMOCNÍČNÍ 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.	Definitivní stanovení diagnózy CIS (klinicky izolovaný syndrom, clinically isolated syndrome, s vysokým rizikem vývoje v RS), RS a NMOSD a dlouhodobá léčba DMD se realizuje v Centrech pro demyelinizační onemocnění, kde se provádí i monitorace léčby.	IV/D	-
2.	Základní diagnostiku RS a NMOSD u dospělých, léčbu akutní ataky RS a NMOSD a léčbu RS a NMOSD v pozdních stádiích nemoci, kdy již není indikována léčba DMD, může provádět i praktický neurolog nebo lůžkové neurologické oddělení s možností kdykoli konzultovat Centrum.	IV/D	-
3.	U pacientů pod 18 let věku se diagnostika realizuje na lůžkových odděleních dětské neurologie, pacient je předán do Centra až s definitivní diagnózou. Léčba první ataky (klinicky izolovaného syndromu) se děje většinou za hospitalizace, může však proběhnout i ambulantně.	IV/D	-

5 POPIS NEMOCI A JEJÍ ZAČÁTEK

5.1 DEFINICE NEMOCI

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

RS je nejčastější příčinou netraumatické invalidity mladých dospělých.

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 zpočátku formou atak a remisí (s různou mírou úpravy neurologického nálezu – k pozvolné progresi dané úbytkem nervových vláken dochází již v časných fázích nemoci) a přechází pak ve stadium sekundární 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 progresí mezi atakami a časnou invalidizací. Nová klasifikace [66] dělí onemocnění na klinicky izolovaný syndrom či remitentní RS (s aktivitou nebo bez) a progresivní RS (s progresí a aktivitou, s progresí bez aktivity, bez progresse s aktivitou, bez progresse a bez aktivity).

Ataka RS je definovaná jako manifestace nových nebo rekurentních symptomů trvajících déle než 24 hodin (včetně paroxysmálních symptomů) v nepřítomnosti horečky nebo infekčního onemocnění. Ataka může být lehká, střední nebo těžká. Lehká ataka je definována vzestupem EDSS o 0,5 stupně nebo zvýšením o 1 bod v 1 až 3 FS (kromě sfinkterů a mentálních funkcí). Střední ataka – vzestup celkového EDSS o 1 až 2 body nebo zvýšení o 2 stupně v 1 nebo 2 funkčních systémech (FS) nebo vzestup o 1 stupeň ve 4 a více FS. Těžká ataka – překročení kritérií středně těžkého relapsu, tedy vzestup EDSS o 2,5 bodu a více, nebo zvýšení o 2 stupně ve 3 a více FS, či 3 stupně v 1 FS. Těžká ataka může být definována i nutností hospitalizace, pokud tato hospitalizace není vysvětlena jiným komplikujícím onemocněním nebo jiným důvodem než tíží ataky.

Onemocnění se vyskytuje dvakrát až třikrát častěji u žen než u mužů. [41] Prevalence choroby se v ČR odhaduje na více než 170/100000 obyvatel, incidence na 7-10 případů na 100 000 obyvatel za rok. [104]

Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (NMO spectrum disorders, NMOSD) je zánětlivé onemocnění CNS dříve často zaměňované za RS, které se však liší imunopatologickými procesy týkajícími se akvaporinových kanálů a klinickým průběhem. Zánětlivě jsou především postiženy zrakové nervy a mícha. Ataky NMOSD 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. Vzhledem k tomu, že řada pacientů vyvinula ataky zánětu zrakového nervu a míchy v různém odstupu a naplnila revidovaná diagnostická kritéria pro NMOSD z r. 2006 s výrazným prodloužením, byl implementován termín „neuromyelitis optica spectrum disorders“ – NMOSD. Zahrnuje především tzv. limitované formy jako izolované i rekurentní formy optických neuritid nebo myelitid s pozitivitou AQP4-IgG, popř. i kmenové syndromy jako je area postrema sy s pozitivitou těchto protilátek. U části pacientů však tyto protilátky v séru nenacházíme a pro stanovení této diagnózy je potřeba specifických požadavků stran klinických příznaků a nálezů na magnetické rezonanci – viz [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD](#). Léčba je v obou případech shodná a je potřeba ji zahájit již po první atace nemoci.

Detailní epidemiologické a statistické údaje naleznete z důvodu jejich provázanosti v kapitole [8 STATISTICKÉ INFORMACE, STR. 31](#).

5.2 RIZIKA, PŘÍČINY A PREVENCE ONEMOCNĚNÍ

5.2.1 RIZIKA A PŘÍČINY ONEMOCNĚNÍ

Komplexní imunopatogeneze onemocnění je dosud nejasná. V lézích CNS jsou popsány zánětlivé a degenerativní pochody. V imunitních procesech se uplatňují vlivy genetické, hormonální a environmentální (jako rizikové faktory jsou známy vlivy kouření, prodělané virové infekce jako infekční mononukleóza, nedostatek vitamínu D, nadbytek soli v potravě, obezita). [63, 114]

Nejčastější příčinou manifestace nebo zhoršení RS či NMOSD jsou stavy oslabení organismu jako respirační či jiné infekce, stres, operační zátěž v souvislosti s celkovou anestézií, očkování. U žen mají velký dopad hormonální vlivy – 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, který je definován jako přítomnost relapsu, progresse disability nebo aktivita na MR. Dalšími mechanismy jsou péče o fyzickou a psychickou kondici pacienta, časná léčba a dostatečné doléčování interkurentních infekcí, nekouření, management stresu, normalizace váhy, eliminace nadměrné zátěže a úprava pracovních podmínek.

5.3 DALŠÍ POUŽÍVANÉ KLASIFIKACE ONEMOCNĚNÍ

Dle etiopatogeneze

V časném stadiu je u 85 % pacientů onemocnění klasifikováno jako relabující-remitující, v dalším průběhu jako sekundárně progresivní, u 10–15 % pacientů s pozvolným nárůstem invalidity jde o primárně progredující průběh a u 3 % pacientů o maligní průběh s relapsy a nárůstem invalidity mezi nimi (relabující progredující forma). [67] Novější klasifikace dělí RS na klinicky izolovaný syndrom či relabující-remitující RS (s aktivitou nebo bez) a progresivní RS (s aktivitou a progresí, s aktivitou bez progresse, bez aktivity a s progresí, bez aktivity a bez progresse). [66]

Dle postižené lokalizace

U RS se již klasifikace dle postiženého systému CNS nepoužívá, u NMOSD 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 ŠKÁLA DISABILITY EDSS \(EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE\)](#).

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, mozečkovým třesem, v pozdějších stádiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese a kognitivní poruchy.

Mezi základní projevy NMOSD 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 diencefalické poruchy nebo cerebrální syndromy.

6.2 DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnóza RS a NMOSD je založena na výskytu klinických příznaků typických pro RS či NMOSD, pozitivním nález na MR zobrazení a vyloučení ostatních příčin klinických projevů. Diagnózu RS podporuje nález 2 a více než 2 OCB v mozkomíšním moku, které nemají korelát v séru, nebo průkaz lehkých řetězců kappa nebo lambda v mozkomíšním moku. Nepřítomnost OCB diagnózu RS nevylučuje, je však třeba většího diferenciálně diagnostického úsilí (viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS A NMOSD U DĚTÍ](#)). Diagnózu NMOSD podporuje nález protilátek proti akvaporinu 4 nebo proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu v séru. Diagnostická kritéria pro RS jsou založena na průkazu demyelinizačních příhod v čase a prostoru, přičemž přítomnost OCB v likvoru může nahradit průkaz diseminace v čase. Tam, kde nelze zatím prokázat diseminaci v čase, hovoříme o klinicky izolovaném syndromu.

6.2.1 PŘEDNEMOCNÍČNÍ PÉČE

Diagnostiku a diferenciální diagnostiku provádí ambulantní neurolog nebo probíhá v Centru pro demyelinizační onemocnění (CVSP – centrum vysoce specializované péče; viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD](#), [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS A NMOSD U DĚTÍ](#)).

V rámci diagnostiky je nutné provést:

- neurologické vyšetření,
- MR mozku, C míchy, event. Th a L míchy,
- laboratorní vyšetření k vyloučení jiných příčin demyelinizační příhody (biochemické, likvorologické, revmatologické, imunologické včetně vyloučení vaskulitid, event. genetické – vyloučení trombofilních stavů, heredodegenerativních a jiných onemocnění, jako např. spinocerebellárních ataxií apod.),
- při nejasných nálezech zrakové evokované potenciály, OCT.

Ke zhodnocení klinických, zobrazovacích, laboratorních a elektrofyziologických nálezů je nutno řídit se doporučenými diagnostickými kritérii (viz [PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD](#), [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS](#), [PŘÍLOHA Č. 4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS A NMOSD U DĚTÍ](#)).

6.2.2 NEMOCNÍČNÍ 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 v Centrech vysoce specializované péče pro RS a NMO. 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/imunosupresivní a symptomatickou.

Imunomodulační/imunosupresivní 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 stádiu nemoci. Symptomatickou léčbu doplňují podpůrná a režimová opatření (prevence a včasná léčba infekcí, vitamin D, prevence a léčba osteoporózy či dalších komorbidit).

Léčba akutní ataky RS i NMOSD obsahuje pulsní intravenózní nebo orální terapii kortikosteroidy s prevencí vedlejších účinků jejich podání. [28]

U pacientů s NMOSD je potřeba po ukončení pulzní terapie pokračovat s podáváním perorálních kortikoidů s postupnou detrakcí. Rychlé vysazení této léčby může vést k další atace nemoci. Při nedostatečném efektu (především u NMOSD) se v další linii použije série výměnných plazmaferéz nebo imunoabsorpce. [65, 91] Léčbu akutní ataky provádí i ambulantní neurolog nebo kterýkoli neurologické oddělení nemocnice.

6.3.1 ZAHÁJENÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY

Zlepšující se možnosti léčby umožňují individualizovat terapii, přičemž pacienti i poskytovatelé péče musí v procesu sdílených rozhodnutí společně zvažovat účinnost, nežádoucí účinky i potenciální poškození jak léčbou, tak chorobným procesem samotným.

Přestože existují již některé prognostické ukazatele nemoci, neexistuje dosud žádná všeobecně akceptovaná definice umožňující lékařům klasifikovat pacienty jako vysoce rizikové či nízké rizikové za účelem výběru léčebné strategie. Pro horší prognózu svědčí polysymptomatický začátek nemoci, cerebellární a míšní příznaky na začátku, nedostatečná úprava po první atace, velký počet či objem T2 lézí na MR, známky atrofie na MR, přítomnost enhancementu gadolinia, krátký odstup mezi prvními atakami, ale také vyšší věk vzniku příznaků či mužské pohlaví. Zatím neexistují biomarkery podle kterých lze předvídat odpovídavost na konkrétní léčbu.

Oddálení zahájení léčby u klinicky izolovaného syndromu vede k časnějšímu výskytu další aktivity nemoci, což je efekt prokazatelný ještě po 11 letech nemoci. [59] Všechny níže jmenované léky prokázaly signifikantní léčebný efekt v porovnání s placebem.

Imunomodulační terapie u pacientů po klinicky izolovaném syndromu nebo v relabujícím-remitujícím stadiu RS s vysokou aktivitou choroby definovanou jako 2 ataky za 2 roky se zahajuje interferonem beta, glatiramer acetátem, teriflunomidem nebo dimethyl fumarátem. Vzhledem k různé tolerabilitě DMD preparátů (flu-like syndrom, kožní reakce, míra hepatotoxicity, atd.), frekvenci podávání (1x za dva týdny, 1x týdně, 3x týdně, ob den, denně) a aplikační formě (s. c., i. m., p. o.), má každý jednotlivý DMD preparát své specifické indikační postavení, a tudíž z této povahy jednotlivých DMD preparátů jejich vzájemná zastupitelnost není možná. Při vzniku nežádoucích projevů léčby je indikována změna léku ve stejné linii.

V rámci optimalizace terapie (při vzniku nežádoucích projevů léčby, neefektivitě definované jako lehká ataka, vývoji neutralizačních protilátek proti IFNB, apod.) se provádí změna preparátu za dosud nepoužitý preparát, tzv. „laterální switch“.

Při zhoršení neurologického stavu (středně těžká ataka, progrese disability, aktivita či progrese na MR) se eskaluje použitím preparátu účinnějšího – modulátorem S1P receptorů, kladribinem, natalizumabem, protilátkou proti CD-20 nebo alemtuzumabem, popř. při neúčinnosti výše uvedených je možná léčba mitoxantronem nebo cyklofosfamidem, a to při dodržení přísné farmakovigilance. Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku eskalačních léků je při neúčinnosti jednoho z nich indikován přechod na jiný eskalační lék, a to při zvážení bezpečnosti pacienta. Ve zcela vyjimečných případech, při selhání konvenční terapie (vysoce maligní průběh) je indikována imunoablace s podporou autologních krevetvorných kmenových buněk. Přibývá dat, prokazujících, že včasná eskalace vede ke zpomalení progrese nemoci a asi u 20% pacientů ke zlepšení stavu, nelze ji tedy odkládat. [72, 44]

Léčbu velmi aktivní RS definované jako dvě ataky během jednoho roku nemoci je možné zahájit modulátorem sfingosin fosfátových receptorů, natalizumabem nebo alemtuzumabem. Data ze studií s léky pro onemocnění s vyšší aktivitou ukazují vyšší efektivitu u podskupin pacientů, u nichž byla léčba pro aktivnější onemocnění použita jako první volba (oproti pacientům léčeným léky pro méně aktivní onemocnění). [103]

U primárně progresivní RS je indikována léčba protilátkou proti CD-20 (viz. [VÝVOJOVÝ DIAGRAM PACIENT S POZVOLNÝM NÁRŮSTEM NEUROLOGICKÉ SYMPTOMATOLOGIE](#)), nezahajuje se u dlouhodobě stabilizovaných stavů s vysokým stupněm invalidity přesahujícím EDSS 6,0.

U sekundárně progresivní RS s aktivitou je indikována léčba siponimodem.

Klinická, laboratorní a MR monitorace je popsána v přílohách u jednotlivých léčebných postupů ([PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD](#), [PŘÍLOHA Č. 6 SYMPTOMATICKÁ TERAPIE RS](#), [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#)).

Léčba první linie k prevenci další ataky NMOSD sestává z podání azathioprinu a prednisonu (ten navazuje na intravenózní podání methylprednisolonu a postupně jej v týdnech snižujeme a při několikaměsíční stabilizaci vysadíme zcela), nebo rituximabu (v úvodu opět s taperem kortikosteroidů), ten preferujeme u AQP4-IgG pozitivních pacientů s reziduální symptomatikou po první atace. Rituximab může být i v druhé linii, v případě, že selže terapie azathioprinem. V druhé linii lze také použít tocilizumab, mykofenolát mofetil, methotrexát, mitoxantron a IVIG. V třetí linii je jen u pacientů s pozitivitou AQP4-IgG ke zvážení eculizumab, který má již schválení FDA a EMA pro terapii NMO. (Ve schvalovacím procesu jsou dále satralizumab a inebilizumab.) V případě selhání výše uvedené léčby mohou přijít v úvahu výměnné plazmaferézy nebo imunoabsorpce v chronickém režimu při zajištění cévního přístupu.

Symptomatická léčba zahrnuje ovlivnění poruch chůze, spasticity, deprese, sfinkterových a sexuálních poruch, bolesti, únavy, třesu, hybných a kognitivních funkcí, a to nezávisle na stádiu choroby. [46]

6.3.2 UKONČENÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY

Imunomodulační léčbu lze ukončit teprve tehdy, pokud progrese 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 CVSP pro RS a NMO. Dispenzarizace s pravidelnými kontrolami je nutná ke sledování efektu imunomodulační léčby, jejím změnám, úpravě dávek symptomatických léčiv a k monitoraci nežádoucích 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 podle potřeby.

6.4.1 NÁSLEDNÁ ÚSTAVNÍ A REHABILITAČNÍ PÉČE

Udržování přiměřené kondice pacientů s RS a NMOSD 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 a symptomatická léčba včetně psychoterapie.

6.4.2 NÁSLEDNÁ AMBULANTNÍ PÉČE

Prevence recidivy stavu

Základní prevencí recidivy u RS a NMOSD je zavedená imunomodulační terapie. Doplňkovou prevencí je přiměřená životospráva s dodržováním zásad zdravotní hygieny (vyloučení kouření, dostatek odpočinku, spánku, pohybové aktivity, vyvážené stravy s vitaminy včetně suplementace vitaminu D při kontrolách hladin, udržování přiměřené váhy) a spolupráce pacienta s lékařem. [33]

Vzhledem k autoimunitním rysům etiopatogeneze 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 – prokazatelně zhoršuje průběh choroby i nález na MR. [26] 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 PROGNOZA

RS i NMOSD řadíme mezi autoimunitní, chronická a progresivní onemocnění. Díky pokrokům v poznatcích 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. Díky zavedení některých léků lze definovat dosažení dlouhodobé remise či dokonce zlepšení klinického stavu. Stav dlouhodobé remise (koncept „no evidence of disease activity“, NEDA) je v současnosti akceptovaným cílem farmakoterapie. Koncept NEDA-3 sestává z nepřítomnosti relapsů, nepřítomnosti progresu neurologického nálezu a nepřítomnosti nových či zvětšujících se lézí na MR a nepřítomnosti gadolinium vychytávajících lézí na MR [42]. Koncept NEDA-4 přidává k předchozím požadavkům ještě vývoj atrofie mozku srovnatelný se zdravými věkem odpovídajícími jedinci, tedy nepřesahující 0,4 % ročně. Je prokázána korelace mezi vývojem atrofie CNS a vývojem invalidity [79, 92].

Nesplnění konceptu NEDA predikuje budoucí zhoršování stavu pacienta. [86] Nejvyšší prediktivní hodnotu má kombinace klinických a MR kritérií. V hodnocení MR má větší prediktivní hodnotu nová nebo zvětšující se T2 léze oproti lézi gadolinium enhancující. [84] Provést MR je doporučeno před zahájením léčby, za 6 a 12 měsíců a dále po 12 měsících léčby, nevyžaduje-li aktivita nemoci nebo bezpečnostní důvody jiné schéma. [108] Použití gadolinia při monitoraci nemoci je vhodné omezit na minimum, jeho zásadní význam zůstává při diagnostice a diferenciálně diagnostických pochybnostech.

Fakt, že pacient nesplňuje koncept NEDA, musí vést ke změně stávající terapie [117], která by omezila poškození CNS lépe než léčba předchozí. Sledování složek konceptu NEDA je podstatou monitorování pacienta v klinické praxi Center pro demyelinizační onemocnění. O změně léčby a výběru vhodné další léčby rozhoduje ošetřující neurolog po dohodě s pacientem s ohledem na jeho komorbiditu, poměr benefitu a rizika navrhované léčby, životní styl a předpokládanou adherenci k léčbě. Zhodnocení, zda méně účinný preparát funguje, se většinou provádí až po 6-9 měsících, aby byla dána šance mechanismu účinku léku (neplatí, pokud se v tomto období vyskytnou ohrožující invalidizující relapsy, kde je pravděpodobné, že méně účinný preparát by stabilizaci nemoci nezajistil).

Prognóza pacienta závisí do značné míry na včasnosti zavedení imunomodulační léčby, rozpoznání, že nemá dostatečný efekt, a včasné eskalaci na účinnější léky [15, 44, 50, 55, 56].

U NMOSD je invalidita následkem atak onemocnění a základním cílem chronické imunomodulační léčby je jejich potlačení, popř. snížení tíže relapsu. Léčba atak kortikoidy musí být zahájena bezprostředně a v případě velmi rychlého rozvoje příznaků je nutno neotálet se zahájením terapie plazmaferézami. Sekundární progresi se prakticky u tohoto onemocnění nevyskytuje.

6.5.2 POSUDKOVÁ HLEDISKA

Pacient s akutní atakou RS či NMOSD 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, okohybnými poruchami, přítomností vertiga, sfinkterových poruch, kognitivních poruch, deprese a únavy. Pacient s dlouhodobě nedostatečně stabilizovanou nemocí a s přítomností četných atak nebo rychlé progresi nemoci není schopen výkonu soustavného zaměstnání. I při lehkém motorickém postižení může pacienta invalidizovat rozvoj kognitivního deficitu. 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) i terapie komorbidit a přijatelná kvalita života. 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			
4.	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	
5.	V případě podezření na RS je potřeba provést co nejdříve diagnostiku, aby mohla být zahájena léčba modifikující přirozený průběh onemocnění.	III/C	

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
6.	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 a likvoru. (viz PŘÍLOHA Č. 1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA RS).	IV/D	[98]
7.	Pokud dominuje těžká či oboustranná optická neuritida a/nebo transverzální myelitida, je nutné vyšetření protilátek proti akvaporinu a protilátek proti MOG v séru a MR míchy k průkazu onemocnění ze širšího spektra NMOSD poruch. (viz PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD)	I/A	[114]
8.	V rámci diferenciální diagnostiky musí být vyloučeny jiné nosologické jednotky vysvětlující pacientův klinický nález. (viz PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA a PŘÍLOHA Č. 4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS A NMOSD U DĚTÍ)	IV/D	
Léčba			
9.	Akutní ataka RS a NMOSD, definovaná jako nové nebo rekurentní symptomy trvající déle než 24 hodin (včetně paroxysmálních symptomů) v nepřítomnosti horečky nebo infekčního onemocnění, je léčena intravenózním methylprednisolonem v dávce 3–5 g (ekvivalentem 1 g intravenózního methylprednisolonu je 1 g perorálního methylprednisolonu). Při nedostatečném efektu je nutno použít výměnnou plazmaferézu nebo imunoabsorpci. Akutní ataka v těhotenství je léčena kortikosteroidy podle pokročilosti těhotenství a tíže příznaků. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)	I/A	[28, 64]
10.	Léčba RS léky modifikujícími onemocnění (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát) má být zahájena co nejdříve, a to jak u klinicky izolovaného syndromu (prvních příznaků suspektních z RS, zde se léčba zahajuje injekčními léky), tak u relabujícího remitujícího průběhu choroby. Při intoleranci léčby je možné přejít na jiný lék této skupiny. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)	I/A	[27]
11.	Cílem léčby je dosažení konceptu dlouhodobé stabilizace (no evidence of disease activity, NEDA). Efekt léčby je monitorován v pravidelných intervalech, zpočátku 3 měsíce, při stabilizaci choroby 6 měsíců event. dle specifických požadavků. Nedostatečný efekt léků modifikujících onemocnění je charakterizován trvající aktivitou choroby (neklesající počet relapsů, progresse invalidity, progresse počtu a objemu lézí na MR). U interferonu beta může být efekt léčby modifikován tvorbou neutralizačních protilátek. Při opakovaně vysokém titru protilátek nebo nízké hodnotě MxA vyšetřených v akreditované laboratoři je doporučena změna léčby.	II/B	[27, 35]
12.	Provést MR je doporučeno před zahájením léčby, za 6 a 12 měsíců a dále vždy po 12 měsících léčby, nevyžaduje-li aktivita nemoci nebo bezpečnostní důvody jiné schéma. Aby mohlo být MR správně hodnoceno, skeny musí být standardizované, musí mít vysokou kvalitu a jejich hodnocení provádí radiolog se zkušeností v RS.	II/B	[108]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
13.	Při trvající aktivitě choroby je třeba léčbu eskalovat. Při lehkých atakách lze léčbu změnit na preparát s jiným mechanismem účinku v rámci základní léčby, při středně těžké atace je třeba změnit preparát na účinnější: a) Lékem volby je modulátor S1P receptorů, kladribin, natalizumab, protilátka proti CD20 nebo alemtuzumab. b) Při jejich selhání definovaném jako pokračující aktivita choroby dokumentovaná neklesajícím počtem relapsů, progresí invalidity či aktivitou na MR lze změnit léčbu na jiný preparát této skupiny, při vyčerpání výše jmenovaných možností lze použít pulsní podání mitoxantronu ev. cyklofosfamidů či zvážit imunoablacii s podporou autologních krvinek kmenových buněk. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD) Při rozhodnutí o změně léčby musí ošetřující lékař vždy brát v úvahu charakteristiky pacienta a komorbiditu, bezpečnostní profil léku a aktivitu a tíži nemoci.	II/B	[27]
14.	Je-li nutno léčbu vysoce efektivními léky ukončit, ať již pro nedostatečný efekt nebo bezpečnostní rizika, je nutno zvážit pokračování jiným vysoce efektivním lékem, přičemž je nutno vzít v úvahu: 1) aktivitu choroby (hodnocenou klinicky i na MR), protože čím vyšší je aktivita nemoci, tím rychleji musí být nová léčba zahájena, 2) poločas a biologickou aktivitu předchozího léku, 3) potenciál pro obnovení aktivity nemoci eventuálně rebound fenomén.	III/C	[27]
15.	U dětí je léčba léky modifikujícími onemocnění zahájena v Centru dětským neurologem za stejných pravidel a dodržení farmakovigilance. Monitorování efektu a nežádoucích účinků léčby probíhá za stejných podmínek jako u dospělých.	IV/D	-
16.	V sekundární progresi je indikováno podávání siponimodu. Tam, kde došlo ke ztrátě schopnosti chůze a nejsou přítomny ataky (tedy známky zánětu), lze léky modifikující přirozený průběh choroby vysadit. Krátkodobě lze zkusit imunosupresivní režimy, a to po diskuzi s pacientem o bezpečnostním profilu těchto léků. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)	II/B	[27, 58]
17.	Primárně progresivní RS se léčí protilátkou proti CD20 vyjma dlouhodobě stabilizovaných stavů s vysokým stupněm invalidity přesahujícím EDSS 6,0 (přednostně tedy u pacientů s trvajícími známkami zánětu).	II/B	[43, 71]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
18.	Těhotenství se u RS doporučuje plánovat. Pacientky mohou otěhotnět při léčbě glatiramer acetátem, při léčbě interferonem také nehrozí nebezpečí matce ani plodu, a to u obou preparátů ani po celou dobu těhotenství i při kojení, vyžaduje-li stav matky nepřerušit léčbu. Při léčbě teriflunomidem je nutno před otěhotněním (nejpozději však při zjištění těhotenství) provést vymývací kůru. U ostatních léčebných přípravků je nutno léky vysadit před plánovaným otěhotněním, což zvyšuje možnost reaktivace nemoci, až rebound fenoménu popsaného u fingolimodu a natalizumabu. Pokud dojde při léčbě natalizumabem k těhotenství, je doporučeno u velmi aktivní RS léčbu nepřerušovat, ale prodloužit intervaly podávání na 6 týdnů a není doporučeno kojení, aby bylo možné v léčbě nadále pokračovat. U vysoce aktivní nemoci se při plánování těhotenství doporučuje léčba alemtuzumabem (s možností otěhotnět 4 měsíce po posledním podání) nebo kladribinem (lze otěhotnět za 6 měsíců po poslední podané dávce). Těhotenství u pacientek s NMOSD lze plánovat v okamžiku, kdy je pacientka bez relapsu onemocnění (minimálně 1 rok) a je na terapii, kterou je možné ponechat také během gravidity.	II/B	[13, 17, 27]
19.	Kojení se při klinické i MR stabilizaci doporučuje 2-6 měsíců (s preferencí plného kojení první 3-4 měsíce, u aktivní RS je doporučen co nejrychlejší návrat k původní léčbě. Možnost kojení u pacientek s NMOSD je nutno zvážit individuálně vzhledem k vyššímu riziku atak po porodu a nutnosti podávání chronické léčby (např. další pulz rituximabu a azathioprin).	IV/D	
20.	Sledování aktivity choroby v těhotenství: V době těhotenství se aktivita RS sleduje klinicky, po porodu je za 1-2 měsíce (eventuálně i v delším časovém intervalu) nutno zhodnotit aktivitu nemoci i na MR, což slouží k dalšímu rozhodnutí o nutnosti návratu k léčbě neumožňující pokračování kojení, eventuálně k eskalaci léčby. Kojení bez terapie by nemělo přesáhnout 6 měsíců. Vzhledem k vyššímu výskytu atak u NMOSD v 1. a 3. trimestru gravidity a po porodu je vhodné ponechat imunosupresivní léčbu i během těhotenství. U monoterapie azathioprinem redukuje dávku na 1 mg/kg/den. V případě terapie rituximabem se snažíme upomínací dávku načasovat do období po porodu (vhodné je sledování populace CD19 pozitivních lymfocytů během gravidity). Za bezpečnou se také považuje monoterapie prednisonem v dávce do 10 mg/den, IVIG. Vždy pečlivě zvažujeme riziko versus benefit u jednotlivé pacientky. Terapie methotrexátem, mykofenolát mofetilem a mitoxantronem jsou během gravidity striktně kontraindikovány pro riziko teratogenicity a abortů.	IV/D	[13, 31]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
21.	Léčba první linie k prevenci další ataky NMOSD sestává z podání azathioprinu nebo protilátky proti CD20 (v úvodu v kombinaci s prednisonem, který se postupně během týdnů snižuje a při stabilizaci onemocnění vysazuje). V případě ataky na azathioprinu se použije protilátka proti CD20. Protilátka proti CD20 je upřednostněna před azathioprinem v případě iniciální těžké ataky s reziduem u AQP4-IgGpoz NMOSD. V druhé linii se používá tocilizumab, methotrexát, mitoxantron, mykofenolát mofetil nebo IVIG. Další eskalační léčba u AQP4-IgGpoz NMOSD zahrnuje eculizumab. Může se také zvážit intermitentní režim výměnné plazmaferézy/imunoadsorpcie. Efektivní v redukci relapsů byl ve studiích také satralizumab a inebilizumab. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)	IV/D	[24, 75, 83, 88, 115]
22.	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 RS)	III/C	[46]
23.	Doporučená režimová opatření zahrnují prevenci infekcí, suplementaci vitamínu D, zákaz kouření, normalizaci tělesné váhy, a péči o fyzickou a psychickou kondici.	IV/D	[33]
24.	Cílem komplexní terapie je oddálení invalidity, co nejdelší udržení práceschopnosti a soběstačnosti. Cílem farmakoterapie je dosažení dlouhodobé remise (NEDA, no evidence of disease activity, tedy pacient bez relapsů, bez progresu invalidity a bez nové aktivity na MR). K dosažení NEDA slouží monitorace choroby s možností eskalovat léčbu podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře s přihlédnutím k dosavadnímu průběhu nemoci, komorbiditám, osobnosti pacienta, jeho adherenci k léčbě a míře akceptace rizika (individualizace léčby).	IV/D	[27, 35]
25.	Cílem komplexní léčby u dětí je docílit dlouhodobé remise a umožnit normální vývoj CNS. Součástí komplexní léčby je i rodinné poradenství. Včasná a efektivní léčba má za cíl ochránit i kognitivní funkce a zabránit atrofizaci CNS.	IV/D	

6.5.4 GRAVIDITA A LAKTACE

U klinicky a MR stabilizované RS je možné, aby pacientka plánovaně otěhotněla. RS neovlivňuje fertilitu. RS nemá vliv na vývoj plodu. Porod je možné vést přirozeným způsobem, pokud nejsou porodnická omezení. Není námitek proti epidurální anestezii. Není námitek proti hormonální antikoncepci jako prostředku plánování gravidity, pokud nejsou jiné zdravotní kontraindikace.

Před plánováním gravidity je třeba s ošetřujícím neurologem prodiskutovat strategii vysazení léčby podle jejích možných efektů na plod (viz [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#)). U vysoce aktivní nemoci je lépe docílit nejprve její stabilizace. Pokud dojde k neplánovanému otěhotnění u pacientky s vysokou aktivitou nemoci, která je léčena natalizumabem, je vhodné zvážit pokračování v léčbě i během těhotenství. Pokud těhotenství plánuje pacientka s vysokou aktivitou nemoci, je třeba zvolit preparáty, jejichž efekt je i při vysazení léčby dlouhodobý (alemtuzumab, cladribin).

Při **asistované reprodukci** je preferováno podání GnRH antagonistů (antagonisté gonadotropních hormonů). [52]

Po porodu je nutné sledovat nejen klinickou ale i MR aktivitu, u všech pacientek by tedy mělo být v intervalu 1-2 měsíců po porodu provedeno MR vyšetření. Ukončení laktace u pacientky s nízkou aktivitou onemocnění před otěhotněním je doporučeno do 6 měsíců, nově lze znovuzahájit léčbu interferonem beta nebo glatirameracetátem krátce po porodu i při probíhajícím kojení, byla-li léčba IFNB nebo GA vysazena v těhotenství (v případě nutnosti není třeba tuto léčbu v těhotenství přerušovat). U pacientek s vysokou aktivitou choroby před graviditou lze očekávat vysokou aktivitu nemoci i po porodu a délku kojení je proto nutno uzpůsobit stavu, zkrátit na minimum eventuálně kojení nedoporučit, aby se pacientka mohla co nejdříve vrátit k imunomodulační léčbě. MR monitorace zde může napomoci rozhodnutí.

Ataka v těhotenství se řídí nežádoucími účinky steroidů v jednotlivých trimestrech – v prvním trimestru se dávka maximálně redukuje, v dalších trimestrech stačí rozložení celkové dávky na menší jednotlivé dávky po delší dobu, eventuálně se celková dávka dle stavu též redukuje. V době kojení je po podání 1 g methylprednisolonu jeho hladina v mateřském mléku velmi nízká. Plně kojené dítě pak dostane dávku, která je nižší než jeho denní produkce kortisolu. Pokud chceme úplně limitovat expozici kojence methylprednisolonu, je vhodné odložit další kojení za 2-4 hodiny po infuzi. [11, 14, 23] Při těžké atace se doporučuje kojení ukončit a vrátit se k původní imunomodulační léčbě.

U pacientek s NMOSD, které nebyly léčeny, bylo popsáno větší riziko atak nemoci zejména v období 3. trimestru a po porodu, proto se odborníci přiklání k ponechání terapie i během gravidity. Nicméně je vhodné např. načasování podání rituximabu, který prochází placentou, před plánovanou graviditou a podání dalšího pulzu po porodu. U azathioprinu je doporučována redukce dávky na 1 mg/kg/den. Riziko komplikací pro plod (např. srdeční vady) roste v případě kombinované terapie s kortikosteroidy. Monoterapie prednisonem (do 10 mg/den) je považována za bezpečnou.

Pro porod u pacientek s NMOSD nejsou žádná specifická doporučení.

U pacientek s NMOSD se doporučuje spíše nezahajovat laktaci. Návrat k terapii rituximabem časovat přibližně v období ukončení šestinedělí. U rizikových pacientek je možné toto období pokrýt ještě aplikací IVIG v dávce 20-30 g v jednorázové infuzi. Pokud u pacientky ponecháváme imunosupresivní terapii během gravidity, je potřeba informovat ošetřujícího gynekologa/porodníka a také neonatologa /pediatra, který pokračuje v péči o dítě.

6.5.5 RS A NMOSD V DĚTSKÉ VĚKU

U dětí diagnostikovaných nad 12 let věku se postupuje stejně jako u dospělých. Z dosavadních léků pro tuto populaci jsou u nás registrované interferony a glatiramer acetát, nově také fingolimod. Pouze pro fingolimod existují data z randomizované dvojité zaslepené studie s komparátorem (interferon beta), jinak se vychází z publikovaných zkušeností s léčbou dětské RS. Další klinické studie probíhají, po schválení registrace léků pro indikaci dětské RS bude k dispozici další léčba „on-label“. Nová data ukázala bezpečnost dimethyl fumarátu v léčbě dětské RS. [32, 51]

Prognóza vývoje nemoci i zde závisí na včasné diagnostice a včasné léčbě včetně včasné eskalace, protože proces postihuje CNS v době jeho vývoje. V Centrech je pro tuto léčbu k dispozici dětský neurolog se zkušeností v diagnostice a léčbě RS.

U dětí pod 12 let se RS považuje za vzácné onemocnění, diagnostika je složitější pro častější výskyt dětských neurologických onemocnění genetického a metabolického původu, ale v léčbě se postupuje při jistotě diagnózy stejně jako v pozdějším věku s redukcí dávek léků na odpovídající hmotnost a převážně v off-label režimu.

I NMOSD se vyskytuje již v dětském věku, při léčbě akutní ataky je třeba postupovat stejně jako u dospělých. U dětí bývají častěji využívány vysokodávkované imunoglobuliny (v celkové dávce 2g/kg rozdělené do 2-5 dnů) v rámci terapie relapsu, pokud není dostatečný efekt methylprednisolonu a plazmaferézy, a nebo pokud nelze plazmaferézu provést. Stejně jako u dospělých je potřeba pokračovat s postupnou detrakcí kortikoidů (po dobu 4 týdnů od ukončení pulzů). U dětí se v rámci chronické off-label terapie nejčastěji používá azathioprin, rituximab nebo mykofenolát mofetil, v dávkách upravených dle hmotnosti nebo tělesného povrchu. V případě nedostatečného efektu se doporučuje kombinovaná imunosupresivní terapie nebo zvážení novější biologické léčby, vše v rámci off-label režimu. [91]

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 KDP realizována.

Data jsou ve specializovaných centrech zadávána do celostátního registru ReMuS (www.multiplesclerosis.cz, [49]) po podpisu informovaného souhlasu pacientem alespoň dvakrát ročně.

Sběr dat (ukazatelé kvality):

- počet dispenzárně sledovaných pacientů a procento pacientů léčených přípravky specializované péče;
- počet nově vyšetřených pacientů, z toho počet CIS a klinicky definitivní RS;
- procento pacientů léčených přípravky specializované péče základní linie a eskalační linie dle aktuálních odborných kritérií;
- procento pacientů léčených přípravky specializované péče vyšetřených ročně pomocí magnetické rezonance (MR) a hodnocených pro diagnózu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica;
- procento pacientů, jejichž data jsou zadána do registru ReMuS; požadováno, aby v registru ReMuS bylo zadáno minimálně 90 % pacientů léčených přípravky specializované péče za předchozí rok;
- procento pacientů s invalidním důchodem (ID; dělení ID 1, 2, 3, bez předmětné sociální dávky);
- hodnocení tíže nemoci pomocí EDSS škály hodnocené nejméně 2x ročně;
- akutní ataky a jejich tíže;
- % pacientů bez léčby přípravky specializované péče;
- průměrný počet lehkých, středně, těžkých relapsů na pacienta léčeného přípravky specializované péče za rok;
- počet pacientů s primárně progresivní RS;
- počet pacientů s dg neuromyelitis optica (NMO) nebo neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD);
- komorbidita;
- závažné nežádoucí účinky léčiv.

Doporučení pro kapitolu Výsledky

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
26.	Pro zajištění efektivní léčby je vhodné sledovat doporučené ukazatele kvality a výkonnosti.	I/A	[48]
27.	Sběr dat v celostátním registru ReMuS je nezbytný pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a je určen pro CVSP pro RS a NMO.	IV/D	[49, 102]

8 STATISTICKÉ INFORMACE

8.1 EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

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	[104]
G35	Prevalence je 170 případů na 100 tis. obyvatel za rok	[104]
G36	Prevalence ani incidence NMOSD v ČR není známa, v tuto chvíli je známo asi 55 případů NMOSD v ČR, před testováním AQP4-IgG v séru se odhadovala prevalence na 1 % demyelinizačních onemocnění	-

Náklady na péči jsou popsány v publikaci Havrdova a kol. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic, 2017, Vol. 23 (2S) 41–52.

Průměrné roční náklady na léčbu se liší podle tíže onemocnění a dle studie činily (v roce 2015) 257 tis. Kč u Expanded Disability Status Scale (EDSS) 0–3, 425 tis. Kč, u EDSS 4–6,5 a 489 tis. Kč, u EDSS 7–9. Průměrné náklady na případ relapsu byly odhadovány na 12,600 Kč.

V registru ReMuS bylo k 31. 12. 2018 registrováno 14 908 pacientů, z toho 13 346 mělo v průběhu 2018 alespoň jednu návštěvu. Koncem r. 2018 pak bylo v registru 11067 pacientů, kteří byli léčeni centrovou léčbou (DMD).

Akutní hospitalizace v r. 2018: Počet akutních hospitalizací pro RS v r. 2018 byl 2 495 oproti 3 442 v r. 2010. V r. 2018 bylo hospitalizováno 1 821 pacientů oproti 2 510 pacientům v r. 2010, počet hospitalizačních dnů v r. 2018 byl 13 273 oproti 23 542 v r. 2010.

Náklady vynaložené v r. 2018 na centrovou léčbu činily 3 091 247 000 Kč. Doba dožití pacienta s RS v r. 2018 byla 68 ± 14 let, medián 69 (60; 78). Celkově za ČR ve stejném roce doba dožití činila 76 ± 14 let, medián 78 (68; 86).

Tab. 1 Práceschopnost pacientů s RS v r. 2018 (dle dat registru ReMuS) v závislosti na léčbě

Proměnná		DMD/IVIG pacienti		non-DMD pacienti	
		Počet/průměr	Procento/SD	Počet/průměr	Procento/SD
Pohlaví	Žena	7 920	71,6%	1644	72, 1%
	Muž	3 147	28,4%	635	27,9%
Věk		42,3	10,6	55,0	11,3
Věk	0 - 10	0	0,0%	0	0,0%
	10 - 20	84	0,8%	2	0,1%
	20 - 30	1 339	12,1%	42	1,8%
	30 - 40	3 247	29,3%	174	7,6%
	40 - 50	3 802	34,4%	541	23,7%
	50 - 60	1 902	17,2%	681	29,9%

Proměnná		DMD/IVIG pacienti		non-DMD pacienti	
		Počet/průměr	Procento/SD	Počet/průměr	Procento/SD
	60 - 70	646	5,8%	638	28,0%
	70 - 80	45	0,4 %	195	8,6%
	80 - 90	2	0,0%	6	0,3%
	90 - 100	0	0,0%	0	0,0%
Věk v době začátku onemocnění		31,3	9,7	35,5	11,4
Zaměstnanost do 65 let	CU	1 730	16,0%	177	9,8%
	PU	6 390	58,9%	604	33,5%
	NEP	2 308	21,3%	1014	56,2%
	STUDENT	266	2,5%	8	0,4%
Sociální dávky	ID1	1 565	14,1%	145	6,4 %
	ID2	877	7,9%	162	7,1%
	ID3	1 218	11,0%	896	39,3%
	MD	666	6,0%	28	1,2 %
	NEZAM	37	0,3%	9	0,4 %
	SD	345	3,1%	457	20, 1%
	Nepobírá (X)	6 200	56,0%	580	25,4%
Doba trvání onemocnění		11,1	8,1	19,6	10,8

Legenda

CU Částečný úvazek
 PU Plný úvazek
 NEP Nepracuje
 ID Invalidní důchod
 MD Mateřská dovolená
 NEZAM Nezaměstnaný
 SD Starobní důchod

9 VYUŽITELNOST KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUP 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 NMOSD 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 KDP, 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
28.	Koncentrace diagnostiky, léčby a následné péče v Centrech pro demyelinizační onemocnění.	IV/D	-
29.	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. Stránky MZCR, kde byla 26. 4. 2019 zveřejněna Výzva ke vzniku CVSP pro RS a NMOSD http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/vyzva-ministerstva-zdravotnictvi-k-podani-zadosti-o-udeleni-statutu-centra-vysoc_17150_2422_3.html
2. Seznam CVSP pro RS a NMOSD: http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/cvs-pece-o-pacienty-s-rs-a-nmo_18194_4091_3.html
3. Vyhláška č. 134/98 Sb., Seznam zdravotních výkonů, v platném znění
4. Vyhláška č. 92/2012 Sb., o požadavcích na minimální technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení a kontaktních pracovišť domácí péče
5. Vyhláška č. 374/2011 Sb., o zdravotnické záchranné službě, v platném znění
6. Vyhláška č. 39/2012 Sb., o dispenzární péči, v platném znění
7. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, v platném znění, především § 112
8. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění

10.2 Odborné literární odkazy

9. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, et al. Pediatric transverse myelitis. *Neurology* 2016; 87 (9 Supplement 2) S46-S52.
10. Absoud M, Lim M, Chong W, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler.* 2013 Jan; 19(1): 76–86.
11. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Mult Scler Int.* 2016; 2016:6527458.
12. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology.* 2014 Apr 15;82(15):1302-6.
13. Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J.* 2018 Aug 10;9(3):249-256.
14. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1205-1211.
15. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with conversion to secondary progressive multiple sclerosis among patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):175-187.
16. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
17. Ciplea AI, Stahl A, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Interferon- β /glatiramer acetate treatment during lactation in women with multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library.* Hellwig K. Oct 12, 2018; 228846; P1004.
18. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.

19. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033.
20. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. CARE-MS II investigators Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1829–1839.
21. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jan;11(1):33-41.
22. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020.
23. Cooper SD, Felkins K, Baker TE, Hale TW. Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact.* 2015; 31:237-9.
24. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittcock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.
25. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis an evolving treatment paradigm. *Current Opinion in Neurology* (2019) 32, 3: 365–377
26. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:207-216. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.020
- 27.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. *Mult Scler.* 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049.
28. 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.
29. Foerster M, Graf J, Mares J, Aktas O, Hartung HP, Kremer D. Drug Treatment of Clinically Isolated Syndrome. *CNS Drugs* (2019) 33:659–676.
30. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
31. Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, Brooks JB, Ferreira ML, Oliveira EM et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *J Neurol* 2013; 260(10): 2614–2619.
32. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S97-S102.
33. Giovannoni G et al. Brain health – Time matters in MS, 2015. ISBN 978-1-903539-13-2.
34. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):416-26.

35. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1179-1187.
36. 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.
37. Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 – continuity and change. *Current Opinion in Neurology* (2019) 32, 3: 327–337.
38. Hartung, HP, Grossman, RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum. *Neurology* 2001; 56: 1257–1260.
39. Hauser S. Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. Oral presentation. ECTRIMS 2019.
40. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selma J, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234.
41. Havrdová E a kol. Roztroušená skleróza. Mladá Fronta 2013, ISBN 978-80-204-3154-7.
42. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–260.
43. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460–471.
44. He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405–413.
45. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89:900–908.
46. 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.
47. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology* 2016, 87(9 Suppl 2):S67-73.
48. Hobart J, Bowen A, Pepper G et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Nov 1:1352458518809326. doi: 10.1177/1352458518809326.
49. Horáková D. Registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS – kam jsme se posunuli za pět let existence registru. *Neurol. praxi* 2018; 19(6): 467–472.
50. Chalmer T, Kalincik T, Laursen B, Sorensen PS, Magyari M. Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):306-315.
51. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostásy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gärtner J; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1017-1027.

52. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, Clanet M, Clavelou P, Ouallet JC, Brochet B, Pelletier J, Labauge P, Lebrun C, Lepage E, Le Frere F, Jacq-Foucher M, Barriere P, Wiertlewski S, Laplaud DA; Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug;83(8):796-802.
53. 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, Brownschidle 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.
54. 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.
55. Kalincik T, Brown JWL, Robertson N, et al. Comparison of alemtuzumab with natalizumab, fingolimod, and interferon beta for multiple sclerosis: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2017;16:271-81
56. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, et al. Switch to natalizumab vs fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015;77:425-35
57. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391:1263 – 1273.
58. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23.
59. Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87: 978–987. ^[1] ^[2] ^[3] ^[4] ^[5] ^[6] ^[7] ^[8] ^[9] ^[10] ^[11] ^[12] ^[13] ^[14] ^[15] ^[16] ^[17] ^[18] ^[19] ^[20] ^[21] ^[22] ^[23] ^[24] ^[25] ^[26] ^[27] ^[28] ^[29] ^[30] ^[31] ^[32] ^[33] ^[34] ^[35] ^[36] ^[37] ^[38] ^[39] ^[40] ^[41] ^[42] ^[43] ^[44] ^[45] ^[46] ^[47] ^[48] ^[49] ^[50] ^[51] ^[52] ^[53] ^[54] ^[55] ^[56] ^[57] ^[58] ^[59] ^[60] ^[61] ^[62] ^[63] ^[64] ^[65] ^[66] ^[67] ^[68] ^[69] ^[70] ^[71] ^[72] ^[73] ^[74] ^[75] ^[76] ^[77] ^[78] ^[79] ^[80] ^[81] ^[82] ^[83] ^[84] ^[85] ^[86] ^[87] ^[88] ^[89] ^[90] ^[91] ^[92] ^[93] ^[94] ^[95] ^[96] ^[97] ^[98] ^[99] ^[100] ^[101] ^[102] ^[103] ^[104] ^[105] ^[106] ^[107] ^[108] ^[109] ^[110] ^[111] ^[112] ^[113] ^[114] ^[115] ^[116] ^[117] ^[118] ^[119] ^[120] ^[121] ^[122] ^[123] ^[124] ^[125] ^[126] ^[127] ^[128] ^[129] ^[130] ^[131] ^[132] ^[133] ^[134] ^[135] ^[136] ^[137] ^[138] ^[139] ^[140] ^[141] ^[142] ^[143] ^[144] ^[145] ^[146] ^[147] ^[148] ^[149] ^[150] ^[151] ^[152] ^[153] ^[154] ^[155] ^[156] ^[157] ^[158] ^[159] ^[160] ^[161] ^[162] ^[163] ^[164] ^[165] ^[166] ^[167] ^[168] ^[169] ^[170] ^[171] ^[172] ^[173] ^[174] ^[175] ^[176] ^[177] ^[178] ^[179] ^[180] ^[181] ^[182] ^[183] ^[184] ^[185] ^[186] ^[187] ^[188] ^[189] ^[190] ^[191] ^[192] ^[193] ^[194] ^[195] ^[196] ^[197] ^[198] ^[199] ^[200] ^[201] ^[202] ^[203] ^[204] ^[205] ^[206] ^[207] ^[208] ^[209] ^[210] ^[211] ^[212] ^[213] ^[214] ^[215] ^[216] ^[217] ^[218] ^[219] ^[220] ^[221] ^[222] ^[223] ^[224] ^[225] ^[226] ^[227] ^[228] ^[229] ^[230] ^[231] ^[232] ^[233] ^[234] ^[235] ^[236] ^[237] ^[238] ^[239] ^[240] ^[241] ^[242] ^[243] ^[244] ^[245] ^[246] ^[247] ^[248] ^[249] ^[250] ^[251] ^[252] ^[253] ^[254] ^[255] ^[256] ^[257] ^[258] ^[259] ^[260] ^[261] ^[262] ^[263] ^[264] ^[265] ^[266] ^[267] ^[268] ^[269] ^[270] ^[271] ^[272] ^[273] ^[274] ^[275] ^[276] ^[277] ^[278] ^[279] ^[280] ^[281] ^[282] ^[283] ^[284] ^[285] ^[286] ^[287] ^[288] ^[289] ^[290] ^[291] ^[292] ^[293] ^[294] ^[295] ^[296] ^[297] ^[298] ^[299] ^[300] ^[301] ^[302] ^[303] ^[304] ^[305] ^[306] ^[307] ^[308] ^[309] ^[310] ^[311] ^[312] ^[313] ^[314] ^[315] ^[316] ^[317] ^[318] ^[319] ^[320] ^[321] ^[322] ^[323] ^[324] ^[325] ^[326] ^[327] ^[328] ^[329] ^[330] ^[331] ^[332] ^[333] ^[334] ^[335] ^[336] ^[337] ^[338] ^[339] ^[340] ^[341] ^[342] ^[343] ^[344] ^[345] ^[346] ^[347] ^[348] ^[349] ^[350] ^[351] ^[352] ^[353] ^[354] ^[355] ^[356] ^[357] ^[358] ^[359] ^[360] ^[361] ^[362] ^[363] ^[364] ^[365] ^[366] ^[367] ^[368] ^[369] ^[370] ^[371] ^[372] ^[373] ^[374] ^[375] ^[376] ^[377] ^[378] ^[379] ^[380] ^[381] ^[382] ^[383] ^[384] ^[385] ^[386] ^[387] ^[388] ^[389] ^[390] ^[391] ^[392] ^[393] ^[394] ^[395] ^[396] ^[397] ^[398] ^[399] ^[400] ^[401] ^[402] ^[403] ^[404] ^[405] ^[406] ^[407] ^[408] ^[409] ^[410] ^[411] ^[412] ^[413] ^[414] ^[415] ^[416] ^[417] ^[418] ^[419] ^[420] ^[421] ^[422] ^[423] ^[424] ^[425] ^[426] ^[427] ^[428] ^[429] ^[430] ^[431] ^[432] ^[433] ^[434] ^[435] ^[436] ^[437] ^[438] ^[439] ^[440] ^[441] ^[442] ^[443] ^[444] ^[445] ^[446] ^[447] ^[448] ^[449] ^[450] ^[451] ^[452] ^[453] ^[454] ^[455] ^[456] ^[457] ^[458] ^[459] ^[460] ^[461] ^[462] ^[463] ^[464] ^[465] ^[466] ^[467] ^[468] ^[469] ^[470] ^[471] ^[472] ^[473] ^[474] ^[475] ^[476] ^[477] ^[478] ^[479] ^[480] ^[481] ^[482] ^[483] ^[484] ^[485] ^[486] ^[487] ^[488] ^[489] ^[490] ^[491] ^[492] ^[493] ^[494] ^[495] ^[496] ^[497] ^[498] ^[499] ^[500] ^[501] ^[502] ^[503] ^[504] ^[505] ^[506] ^[507] ^[508] ^[509] ^[510] ^[511] ^[512] ^[513] ^[514] ^[515] ^[516] ^[517] ^[518] ^[519] ^[520] ^[521] ^[522] ^[523] ^[524] ^[525] ^[526] ^[527] ^[528] ^[529] ^[530] ^[531] ^[532] ^[533] ^[534] ^[535] ^[536] ^[537] ^[538] ^[539] ^[540] ^[541] ^[542] ^[543] ^[544] ^[545] ^[546] ^[547] ^[548] ^[549] ^[550] ^[551] ^[552] ^[553] ^[554] ^[555] ^[556] ^[557] ^[558] ^[559] ^[560] ^[561] ^[562] ^[563] ^[564] ^[565] ^[566] ^[567] ^[568] ^[569] ^[570] ^[571] ^[572] ^[573] ^[574] ^[575] ^[576] ^[577] ^[578] ^[579] ^[580] ^[581] ^[582] ^[583] ^[584] ^[585] ^[586] ^[587] ^[588] ^[589] ^[590] ^[591] ^[592] ^[593] ^[594] ^[595] ^[596] ^[597] ^[598] ^[599] ^[600] ^[601] ^[602] ^[603] ^[604] ^[605] ^[606] ^[607] ^[608] ^[609] ^[610] ^[611] ^[612] ^[613] ^[614] ^[615] ^[616] ^[617] ^[618] ^[619] ^[620] ^[621] ^[622] ^[623] ^[624] ^[625] ^[626] ^[627] ^[628] ^[629] ^[630] ^[631] ^[632] ^[633] ^[634] ^[635] ^[636] ^[637] ^[638] ^[639] ^[640] ^[641] ^[642] ^[643] ^[644] ^[645] ^[646] ^[647] ^[648] ^[649] ^[650] ^[651] ^[652] ^[653] ^[654] ^[655] ^[656] ^[657] ^[658] ^[659] ^[660] ^[661] ^[662] ^[663] ^[664] ^[665] ^[666] ^[667] ^[668] ^[669] ^[670] ^[671] ^[672] ^[673] ^[674] ^[675] ^[676] ^[677] ^[678] ^[679] ^[680] ^[681] ^[682] ^[683] ^[684] ^[685] ^[686] ^[687] ^[688] ^[689] ^[690] ^[691] ^[692] ^[693] ^[694] ^[695] ^[696] ^[697] ^[698] ^[699] ^[700] ^[701] ^[702] ^[703] ^[704] ^[705] ^[706] ^[707] ^[708] ^[709] ^[710] ^[711] ^[712] ^[713] ^[714] ^[715] ^[716] ^[717] ^[718] ^[719] ^[720] ^[721] ^[722] ^[723] ^[724] ^[725] ^[726] ^[727] ^[728] ^[729] ^[730] ^[731] ^[732] ^[733] ^[734] ^[735] ^[736] ^[737] ^[738] ^[739] ^[740] ^[741] ^[742] ^[743] ^[744] ^[745] ^[746] ^[747] ^[748] ^[749] ^[750] ^[751] ^[752] ^[753] ^[754] ^[755] ^[756] ^[757] ^[758] ^[759] ^[760] ^[761] ^[762] ^[763] ^[764] ^[765] ^[766] ^[767] ^[768] ^[769] ^[770] ^[771] ^[772] ^[773] ^[774] ^[775] ^[776] ^[777] ^[778] ^[779] ^[780] ^[781] ^[782] ^[783] ^[784] ^[785] ^[786] ^[787] ^[788] ^[789] ^[790] ^[791] ^[792] ^[793] ^[794] ^[795] ^[796] ^[797] ^[798] ^[799] ^[800] ^[801] ^[802] ^[803] ^[804] ^[805] ^[806] ^[807] ^[808] ^[809] ^[810] ^[811] ^[812] ^[813] ^[814] ^[815] ^[816] ^[817] ^[818] ^[819] ^[820] ^[821] ^[822] ^[823] ^[824] ^[825] ^[826] ^[827] ^[828] ^[829] ^[830] ^[831] ^[832] ^[833] ^[834] ^[835] ^[836] ^[837] ^[838] ^[839] ^[840] ^[841] ^[842] ^[843] ^[844] ^[845] ^[846] ^[847] ^[848] ^[849] ^[850] ^[851] ^[852] ^[853] ^[854] ^[855] ^[856] ^[857] ^[858] ^[859] ^[860] ^[861] ^[862] ^[863] ^[864] ^[865] ^[866] ^[867] ^[868] ^[869] ^[870] ^[871] ^[872] ^[873] ^[874] ^[875] ^[876] ^[877] ^[878] ^[879] ^[880] ^[881] ^[882] ^[883] ^[884] ^[885] ^[886] ^[887] ^[888] ^[889] ^[890] ^[891] ^[892] ^[893] ^[894] ^[895] ^[896] ^[897] ^[898] ^[899] ^[900] ^[901] ^[902] ^[903] ^[904] ^[905] ^[906] ^[907] ^[908] ^[909] ^[910] ^[911] ^[912] ^[913] ^[914] ^[915] ^[916] ^[917] ^[918] ^[919] ^[920] ^[921] ^[922] ^[923] ^[924] ^[925] ^[926] ^[927] ^[928] ^[929] ^[930] ^[931] ^[932] ^[933] ^[934] ^[935] ^[936] ^[937] ^[938] ^[939] ^[940] ^[941] ^[942] ^[943] ^[944] ^[945] ^[946] ^[947] ^[948] ^[949] ^[950] ^[951] ^[952] ^[953] ^[954] ^[955] ^[956] ^[957] ^[958] ^[959] ^[960] ^[961] ^[962] ^[963] ^[964] ^[965] ^[966] ^[967] ^[968] ^[969] ^[970] ^[971] ^[972] ^[973] ^[974] ^[975] ^[976] ^[977] ^[978] ^[979] ^[980] ^[981] ^[982] ^[983] ^[984] ^[985] ^[986] ^[987] ^[988] ^[989] ^[990] ^[991] ^[992] ^[993] ^[994] ^[995] ^[996] ^[997] ^[998] ^[999] ^[1000]
60. 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.
61. 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.
62. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016; 79(2): 206-16.
63. Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett*. 2011 Dec 1;585(23):3715-23. doi: 10.1016/j.febslet.2011.08.004.
64. Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Nov 27;12(11):e0188644.
65. Llufriu 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.
66. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278-286

67. 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.
68. Meador W, Salter AR, Rinker JR 2nd. Symptomatic Management of Multiple Sclerosis-Associated Tremor Among Participants in the NARCOMS Registry. *Int J MS Care*. 2016 May-Jun;18(3):147-53.
69. 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.
70. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:209-220
71. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220.
72. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6; 365(14):1293-303.
73. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, Vermersch P, Gold R, Montalban X. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult scler*. 2016 Oct;22(11):1386-1396.
74. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(12):2351-2374.
75. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-625.
76. Pohl D, Alper G, Van Haren K et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016, 87(9 Suppl 2):S38-45.
77. 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, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM*, vol. 354, No 9, March 2006, 899-910.
78. 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, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM*, vol. 354, No 9, March 2006, 899-910.
79. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1082–1091.
80. 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.
81. RA, Polman CH, Sorensen PS, Hemmer B. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica.1. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019-32.
82. Ralf Gold, Ludwig Kappos, Douglas L. Arnold, Amit Bar-Or, Gavin Giovannoni, Krzysztof Selmaj, Carlo Tornatore, Marianne T. Sweetser, Minhua Yang, Sarah I. Sheikh, Katherine T. Dawson, for the DEFINE Study Investigators. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-1107.
83. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, Hellwig K, Ellrichmann G, Stettner M, Chan A, Hartung HP, Kieseier B, Gold R, Aktas O, Kleiter I. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):756-63.

84. Rio J, Ruiz-Pena JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 361: 158–167.
85. Rostasy K, Bajer-Korkek B, Venkateswaran S, Hemingway C, Tardieu M. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology* 2016; 87 (9 Supplement 2) S28-S37.
86. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152–158.
87. Ruck T, Schulte-Mecklenbeck A, Pfeuffer S, Heming M, Klotz L, Windhagen S, Kleinschnitz C, Gross CC, Wiendl H, Meuth SG. Pretreatment anti-thyroid autoantibodies indicate increased risk for thyroid autoimmunity secondary to alemtuzumab: A prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2019 Aug;46:381-386.
88. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier
89. Schimrigk S, Faiss J, Köhler W, Günther A, Harms L, Kraft A, Ehrlich S, Eberl A, Fassbender C, Klingel R, Galle J, Riedlinger A, Hoffmann F. Escalation Therapy of Steroid Refractory Multiple Sclerosis Relapse with Tryptophan Immunoabsorption - Observational Multicenter Study with 147 Patients. *Eur Neurol*. 2016; 75(5-6): 300-6.
90. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan;11(1):128-38.
91. Silvia Tenembaum, Tanuja Chitnis, Ichiro Nakashima, Nicolas Collongues, Andrew McKeon, Michael Levy, Kevin Rostasy. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* Aug 2016, 87 (9 Supplement 2) S59-S66.
92. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Jan;75(1):43-9. doi: 10.1002/ana.24018.
93. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 373–387.
94. Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, et al. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology* 2016; 87, S8-S11.
95. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016; 87 (9 Supplement 2) S59-S66; DOI:10.1212/WNL.0000000000002824
96. 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.
97. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017, pii: S1474-4422(17)30470-2.
98. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
99. Tobin WO. Management of Multiple Sclerosis Symptoms and Comorbidities. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Jun;25(3):753-772.
100. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Chapter 24 - Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology* Volume 122, 2014, str. 513-562, Elsevier, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6>
101. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5;1(6):e183485.
102. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P, Spelman T, Sormani MP, Butzkueven H. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb;13(2):105-118. doi: 10.1038/nrneurol.2016.188.

103. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019 May;266(5):1182-1193.
104. Vachová M, Epidemie RS ve světě?, *Česk Slov Neur a neuroch*, 2012, 75/108 (6):701-706.
105. Vohl K, Duscha A, Gisevius B, Kaisler J, Gold R, Haghighi A. Predictors for Therapy Response to Intrathecal Corticosteroid Therapy in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019 Feb 22;10:132.
106. Vukusic S., Coyle P.K., Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, Purvis A, Poole EM, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*. 2019 Apr 10:1352458519843055.
107. Waldman A, Ness J, Pohl D, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology* 2016; 87 (9 Supplement 2) S74-S81.
108. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 597–606.
109. 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.
110. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol*. 2009 Mar;65(3): 239-48.
111. 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.
112. Wildner P, Stasiulek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct 15;37:101452.
113. Wingerchuk DM, Banwell B et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.
114. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89.
115. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124.
116. Yeh AE, Graves JS, Benson LA, Wassmer E, Waldman A. Pediatric optic neuritis. *Neurology* 2016; 87 (9 Supplement 2) S53-S58.
117. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Sep;4(5):460-469.
118. 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.).
119. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, Pandey K, Donnelly S, Pawate S, Bompreszi R, Smith D, Kolb C, Qureshi S, Okuda D, Kalina J, Rimler Z, Green R, Monson N, Hoyt T, Bradshaw M, Fallon J, Chamot E, Bucello M, Beh S, Cutter G, Major E, Herbert J, Frohman EM. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):885-9.

11 PŘÍLOHY

- Příloha č. 1. Diagnostická kritéria RS
- Příloha č. 2. Diagnostická kritéria NMOSD
- Příloha č. 3. Diferenciální diagnostika RS
- Příloha č. 4. Diferenciální diagnostika RS a NMOSD u dětí
- Příloha č. 5. Léčebná schémata RS a NMOSD
- Příloha č. 6. Symptomatická terapie RS
- Příloha č. 7. Farmakovigilance při léčbě RS a NMOSD
- Příloha č. 8. Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale)
- Příloha č. 9. Podmínky vzniku CVSP pro RS a NMOSD

Příloha 1: Diagnostická kritéria RS

Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria pro RS z r. 2017 [98]

Diagnóza RS vyžaduje průkaz diseminace lézí v prostoru (dissemination in space, DIS) a v čase (dissemination in time, DIT) a vyloučení jiných pravděpodobnějších diagnóz (viz [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD](#) a [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS](#)).

Terminologie

Definice ataky: Monofázická klinická epizoda s pacientem uváděnými symptomy nebo objektivním nálezem typickým pro RS, odpovídající akutní zánětlivé demyelinizační příhodě v CNS, s akutním nebo subakutním vývojem, přítomná nebo proběhlá 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 demyelinizací příhody. Paroxysmální symptomy (současné nebo minulé) musí trvat nejméně 24 hodin.

Ataka, relaps, exacerbace a klinicky izolovaný syndrom (pokud je první epizodou) jsou synonyma.

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.

Definice progresu: Pozvolna narůstající objektivně dokumentovatelná disabilita nezávislá na relapsech (kolísání stavu, období stability i nasedající relapsy jsou přípustné).

Definice diseminace v prostoru: Diseminace v prostoru může být demonstrována jednou nebo více T2 hyperintenzní lézí charakteristickou pro roztroušenou sklerózu ve dvou nebo více oblastech CNS: periventrikulární, kortikální nebo juxtakortikální, infratentoriální a míšní.

Definice diseminace v čase: Diseminace v čase může být demonstrována současnou přítomností gadolinium vychytávající a gadolinium nevychytávající léze v kteroukoli dobu nebo novou T2 hyperintenzní nebo gadolinium vychytávající lézí na další MR v porovnání s počáteční MR bez ohledu na to, za jak dlouho je další MR provedena.

Jako substituci pro požadavek diseminace v čase je nově možno použít nález oligoklonálních pásů v likvoru (alespoň o dva více než v séru).

Tab. 2 Revidovaná diagnostická kritéria z r. 2017 pro RS s atakou na začátku nemoci

Klinická kritéria (ataky)	Objektivní klinický průkaz (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
≥2	≥ 2	Žádné*
≥2	1 (stejně jako anamnestický důkaz předchozí ataky s lézí v odlišném anatomickém místě)	Žádné*
≥2	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru) s průkazem další ataky lokalizované jinde klinicky nebo MRI
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase) dokumentovaná další atakou nebo MR NEBO nálezem oligoklonálních pásů v likvoru.

Klinická kritéria (ataky)	Objektivní klinický průkaz (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru) dokumentovaná další atakou z jiného místa CNS nebo na MR A DIT (diseminace v čase) dokumentovaná další atakou nebo MR NEBO pozitivním nálezem oligoklonálních pásů v likvoru
0 (progrese od počátku)		Rok progrese nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) PLUS nejméně dvě následující kritéria: - 1 či více T2 hyperintenzních lézí typických pro RS v mozkové oblasti periventrikulární, juxtakortikální/kortikální nebo infratentoriální; - 2 či více T2 hyperintenzních lézí v míše; - přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru.

* Žádné další testy nejsou nutné k průkazu DIS a DIT, ale MR mozku by měla být provedena u všech pacientů, u kterých je diagnóza RS zvažována. MR míchy nebo vyšetření likvoru by mělo být zvaženo vždy, pokud klinické či MR nálezy dostatečně nepodporují diagnózu RS, s příznaky jinými než je typický klinicky izolovaný syndrom nebo pokud mají příznaky atypické rysy. Pokud je zobrazení nebo jiné testy (likvor) negativní, je třeba velké opatrnosti při stanovování diagnózy a musí být vyloučeny alternativní diagnózy.

Klinická diagnóza založená na objektivních klinických nálezech svědčících pro dvě ataky je nejbezpečnější. Anamnestický průkaz jedné předchozí ataky v nepřítomnosti dokumentovatelného klinického nálezu může zahrnovat anamnézu symptomů a vývoje charakteristického pro předchozí zánětlivou demyelinizační ataku. Nejméně jedna ataka však musí být podpořena objektivním nálezem. Bez přítomnosti reziduálního klinického nálezu je třeba zvýšené opatrnosti.

Jestliže jsou McDonaldova kritéria naplněna a pro klinické příznaky není žádné lepší vysvětlení, diagnóza je **roztroušená skleróza**.

Jestliže je podezření na RS při klinicky izolovaném syndromu, ale nejsou naplněna kritéria 2017, diagnóza je **možná roztroušená skleróza**.

Jestliže při vyšetřování jiné možné příčiny vyplyne jiná diagnóza, pak **nejde o roztroušenou sklerózu**.

Kromě toho by měla být zvaženo vyšetření MR nebo CSF u pacientů s nedostatečnými klinickými a MR důkazy podporujícími RS s jiným než typickým CIS nebo s atypickými znaky. Pokud se provádí zobrazování nebo jiné testy (např. CSF) a jsou negativní, je třeba opatrnost při stanovení diagnózy RS a měla by být zvažena alternativní diagnóza.

Jak symptomatické, tak asymptomatické léze na MR mohou být dostatečným důkazem pro určení DIS nebo DIT. Kromě juxtakortikálních lézí je možné k určení DIS použít i léze kortikální. Při stanovení diagnózy primárně progresivní RS lze zahrnout léze symptomatické i asymptomatické a léze juxtakortikální i kortikální.

Tab. 3 Revidovaná diagnostická kritéria z r. 2017 pro RS s progresí od začátku nemoci

Klinický nálezn	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
Rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) nezávisle na klinickém relapsu	PLUS nejméně dvě následující kritéria: • 1 či více T2 hyperintenzních lézí typických pro RS v mozkové oblasti periventrikulární, juxtakortikální/kortikální nebo infratentoriální; • 2 či více T2 hyperintenzních lézí v míše; • přítomnost oligoklonálních páسů v likvoru.

Průkaz diseminace v čase a prostoru znamená jistou diagnózu RS.

Tab. 4 Revidovaná diagnostická kritéria z r. 2017 pro RS s progresí od začátku nemoci

Průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS)	Průkaz diseminace lézí v čase (DIT)
≥ 1 T2 léze nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS: periventrikulární, juxtakortikální/kortikální, infratentoriální nebo míšní • Pro demonstraci diseminace v prostoru není nutné, aby některá z lézí vychytávala gadolinium.	Současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu. NEBO Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR oproti prvnímu MR skenu bez ohledu na načasování prvního skenu.
	≥2 oligoklonální IgG pruhy v likvoru (bez odpovídajícího korelátu v séru) nebo přítomnost volných řetězců kappa nebo lambda v likvoru

Průběh nemoci

V době diagnózy by měl být předběžně stanoven průběh nemoci (relabující remitující, primárně progresivní nebo sekundárně progresivní) a také, zda je průběh nemoci aktivní nebo ne a zda je progresivní podle anamnézy obtíží v posledním roce. Fenotyp by měl být periodicky přehodnocen podle přibývajících informací.

Aplikace McDonaldových kritérií na pacienty s atypickými prezentacemi

Radiologicky izolovaný syndrom

Bez klinické symptomatiky nelze zatím uzavřít jako RS. Asi jedna třetina pacientů vyvine CIS do 5 let od zjištění RIS. Rizikovými faktory jsou: nižší věk, více postižené bílé hmoty mozku, asymptomatické infratentoriální nebo míšní léze, gadolinium vychytávající léze, oligoklonální pásy v likvoru a abnormální zrakové evokované potenciály.

Solitární skleróza

Pacienti se zánětlivou lézí v bílé hmotě mozku, cervikomedulárním spojení nebo míše, kteří mají progresivní disabilitu neodlišitelnou od progresivní formy RS a kteří mohou mít v likvoru oligoklonální pásy, ale nemají klinický ani radiologický průkaz nové léze či nesplňují podmínku diseminace v prostoru.

Další atypické syndromy

Diagnostická kritéria umožňují kategorii "možné RS". Jde o pacienty, kteří jen částečně splňují kritéria pro RS – kromě RIS a solitární sklerózy další atypické prezentace. U těchto pacientů je nutné další sledování.

Ačkoli je diagnóza RS založena čím dál tím více na paraklinických testech, stanovení diagnózy požaduje optimálně posouzení klinikem se zkušeností v oblasti roztroušené sklerózy, za pomoci radiologických a paraklinických vyšetření.

Příloha 2: Diagnostická kritéria NMOSD

Mezinárodní konsenzus pro diagnózu neuromyelitis optica a chorob jejího širšího spektra z r. 2015 (NMOSD) [114]

Termín NMOSD (neuromyelitis optica a chorob jejího širšího spektra) vznikl na základě rozšíření poznatků o tomto onemocnění. U AQP4-IgG pozitivních pacientů se objevily i další klinické obtíže mimo typickou lokalitu optického nervu a míchy. Navíc kritéria pro NMOSD z roku 2006 splňovali pouze pacienti, kteří měli postižení obou těchto lokalit (podmínka diseminace v prostoru). Byla zde i poměrně početná skupina pacientů, kteří trpěli např. jen recidivujícími myelitidami a měli pozitivitu AQP4-IgG a bylo třeba je zařadit. Navíc bylo jasné, že toto onemocnění je třeba pojmenovat a léčit již v okamžiku prvních příznaků, což nová kritéria umožňují.

Rozlišujeme dvě základní situace (viz tabulka č. 1):

1. Pacient má vyjádřenu klinickou symptomatiku dle tzv. jádrových charakteristik a má pozitivní AQP4-IgG v séru. V tomto případě jsou kladeny konkrétní MR požadavky pouze v situaci, kdy se jedná o příznaky charakteru symptomatické narkolepsie, akutních diencefalických syndromů a symptomatické léze mozkových hemisfér. Za předpokladu, že jsme vyloučili jiné alternativní diagnózy, můžeme stanovit diagnózu AQP4-IgG^{poz}NMOSD;
2. u pacienta nenacházíme AQP4-IgG v séru, pak musíme klinicky a pomocí zobrazovacích metod prokázat diseminaci procesu v prostoru: tzn., že ataka/ataky musí být z různých lokalit CNS a minimálně jedna z nich musí být myelitida, optická neuritida nebo syndrom area postrema. Konkrétní MR požadavky jsou pak uvedeny v tabulce (dolní části tabulky č. 1). Diseminace v čase požadována není. Je možné stanovení diagnózy i u monofázicky probíhajícího onemocnění. Za předpokladu, že jsme vyloučili jiné alternativní diagnózy, můžeme stanovit diagnózu AQP4-IgG^{neg}NMOS

Tab. 5 Diagnostická kritéria pro NMOSD dle Wingerchuka 2015 (upraveno dále dle Hartunga HP 2020) [37]

Jádrové klinické charakteristiky	
Akutní myelitida	Akutní kmenový syndrom
Optická neuritida (ON)	Symptomatická narkolepsie a akutní diencefalické syndromy (s NMOSD typickými mozkovými lézemi)
Syndrom area postrema (APS)	† Symptomatický cerebrální syndrom (s NMOSD typickými mozkovými lézemi) ‡
AQP4-IgG ^{poz} NMOSD	AQP4-IgG ^{neg} NMOSD
1. Minimálně jedna jádrová klinická charakteristika * 2. Pozitivní AQP4-IgG v séru (metodou stanovení CBA) 3. Vyloučení jiné alternativní diagnózy	1. Minimálně 2 různé jádrové klinické charakteristiky, z toho alespoň jedna je ON, myelitida nebo APS (podmínka diseminace v prostoru) 2. Splnění požadavků při zobrazení MR pro daný případ ** 3. Negativní test na AQP4-IgG v séru nebo nedostupnost stanovení 4. Vyloučení jiné alternativní diagnózy
<i>Požadavky při zobrazení MR v případě narkolepsie, diencefalického sy† nebo cerebrálního sy ‡</i>	<i>**Požadavky při zobrazení MR u AQP4-IgG^{neg}NMOSD</i>

Jádrové klinické charakteristiky	
† léze postihující hypothalamus, thalamus nebo periependymální oblast III. komory mozkové ‡ rozsáhlé, splyvavé uni- nebo bilaterální léze v bílé hmotě nebo subkortikálně ‡ léze corpus callosum dosahující minimálně 1/2 jeho délky ‡ dlouhá ložiska v kortikospinálních drahách uni- nebo bilaterálně zasahující do capsula interna nebo pedunkulů ‡ rozsáhlé periependymální léze často s enhancementem gadolinia.	1. akutní optická neuritida s nálezem na MR mozku: a) normálním nebo jsou přítomny pouze nespecifické změny bílé hmoty NEBO b) MR n. opticus s hyperintenzitami na T2 vážených obrazech nebo na T1 vážených obrazech s enhancementem optického nervu přesahujícím polovinu jeho délky nebo zasahujícím chiasma opticum 2. akutní myelitida s MR nálezem léze délky $\geq$ než 3 obratlové segmenty (LETM) NEBO kontinuální fokální atrofie míchy $\geq$ než 3 obratlové segmenty u pacienta s anamnézou kompatibilní s myelitidou 3. syndrom area postrema vyžaduje MR nález z oblasti dorzální medulla oblongata 4. akutní kmenový syndrom vyžaduje odpovídající kmenovou lézi na MR mozku s periependymálním uložením

* V případě symptomatického cerebrálního syndromu nebo narkolepsie či diencefalického syndromu je třeba naplnění MR kritérií; CBA – cell-based assay

Příloha č. 3: Diferenciální diagnostika RS

Diagnóza RS vyžaduje, aby byly vyloučeny příčiny lépe vysvětlující klinické a paraklinické nálezy. [69, 112]

Oddíl I: Základní algoritmus

1. Klinické, laboratorní a zobrazovací nálezy jsou pro RS „typické“ 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, Tab. 1), 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. 6 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, lymfomatozní 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 infiltruující 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, vertebrobasilární infarkt
Progresivní ataxie bez jiných příznaků	Multisystémová atrofie, hereditární spinocerebellární ataxie, paraneoplastický cerebellární syndrom
Kompletní prstenčitý enhancement	Absces, gliom, metastázy
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 NMOSD uvádí [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD](#).

Diagnostická kritéria pro ADEM jsou uvedena v [TAB. 7 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA ADEM](#). Asi 30 % pacientů dospělého věku, kteří jsou iniciálně diagnostikováni jako ADEM, vyvine později RS. [38] Sensitivita a specifita těchto kritérií nebyla dosud dostatečně validována, protože u dospělých je ADEM poměrně vzácný.

Tab. 7 Diagnostická kritéria ADEM

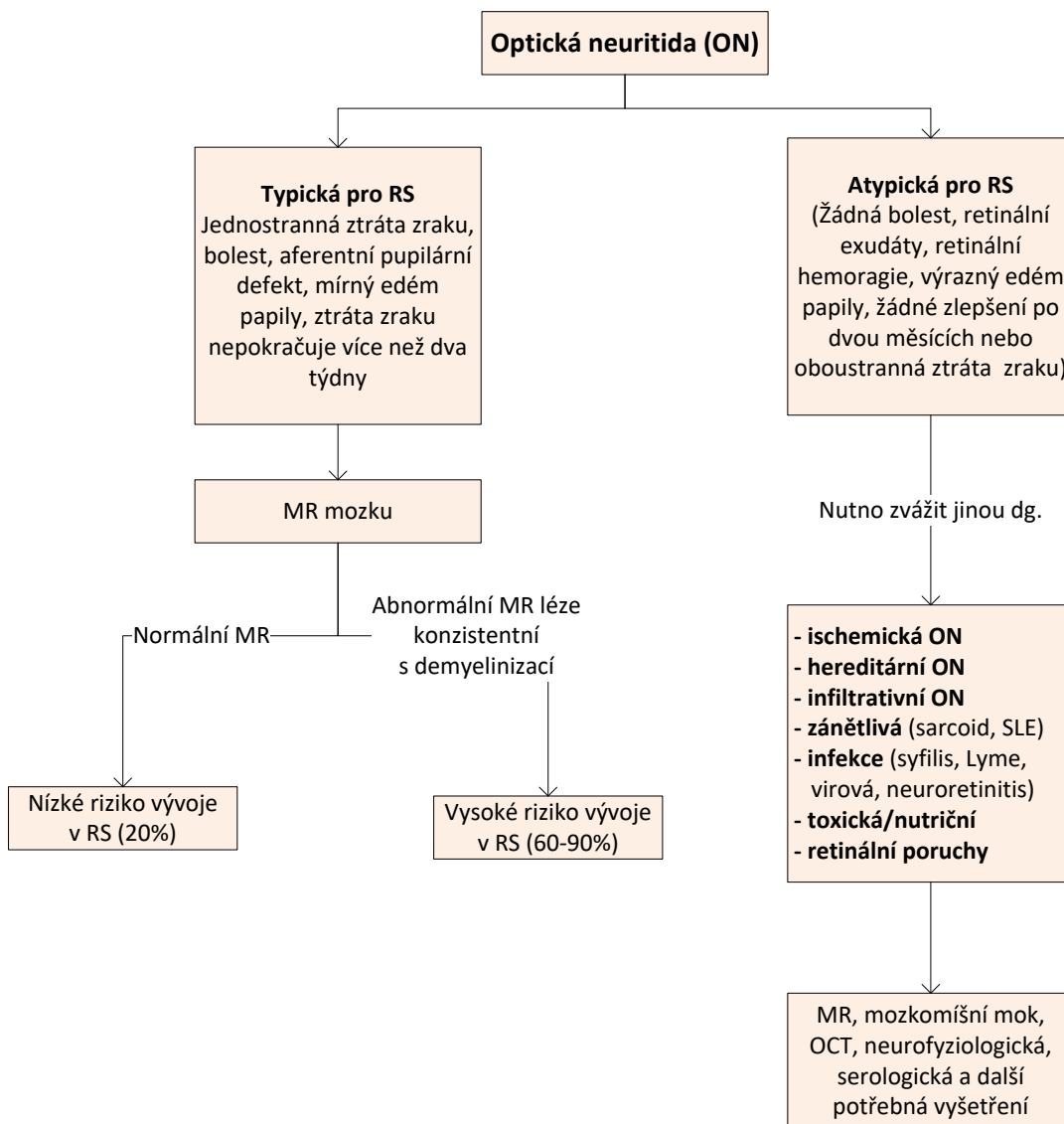
Subakutní encefalopatie (porucha vědomí, chování, kognice)
Vývoj od jednoho týdne do 3 měsíců; nové fokální /multifokální symptomy (optická neuritida, myelitida) jsou povoleny během prvních 3 měsíců od vzniku prvních příznaků, pokud mezitím nedošlo k období plné remise (v takovém případě jde o RS)
Onemocnění je doprovázeno zlepšením či úzdavou, ačkoli nemusí dojít k plné regresí neurologického nálezu
MR ukazuje především symptomatické léze v bílé hmotě, které: • 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 obé, • obecně zahrnují jednu větší lézi (1-2 cm), • mají variabilní enhancement gadolinia (není podmínkou)¹, • mohou být doprovázeny lézí v bazálních gangliích (není podmínkou).

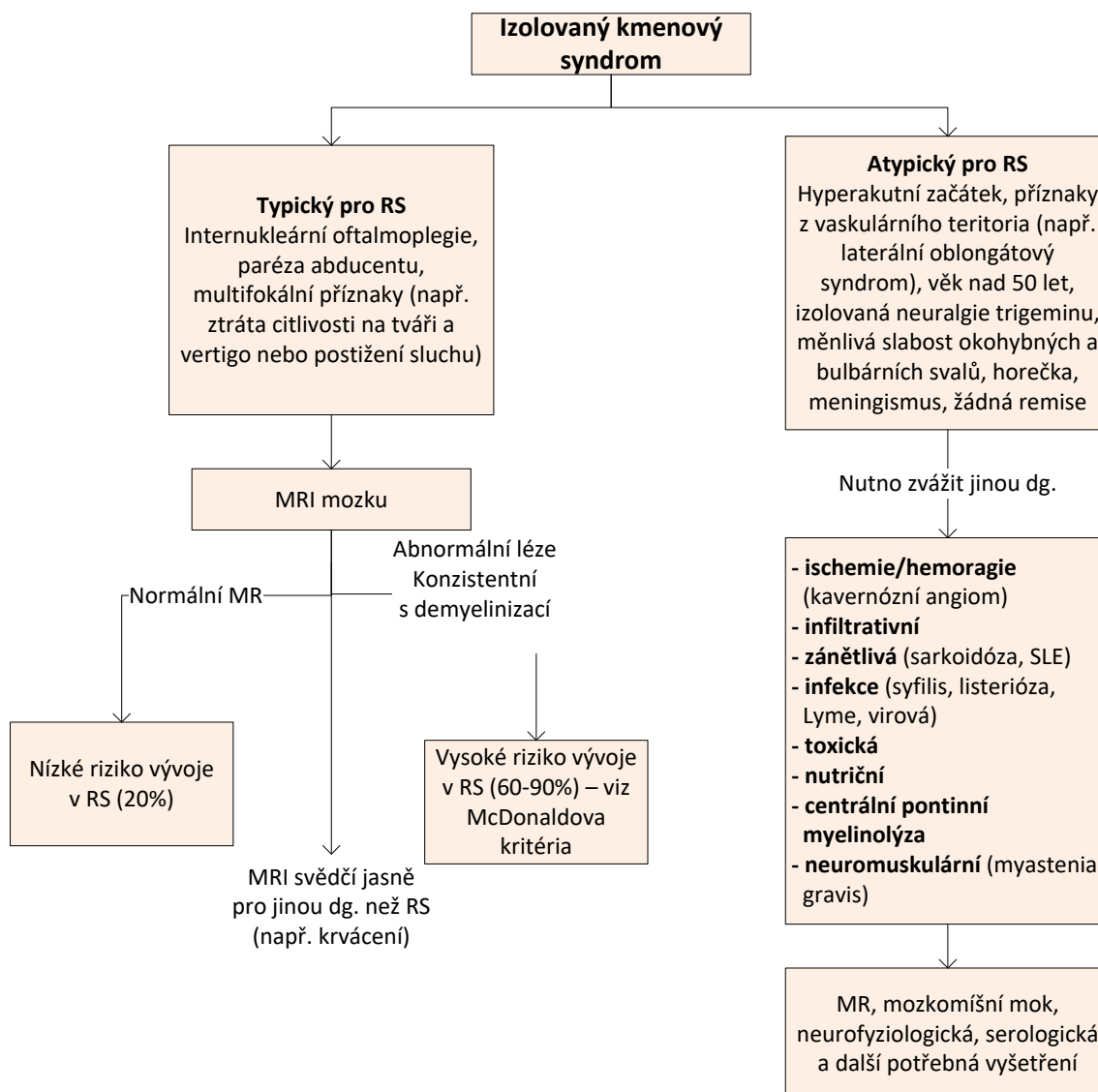
Oddíl III: Algoritmus postupu u klinicky izolovaného syndromu

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

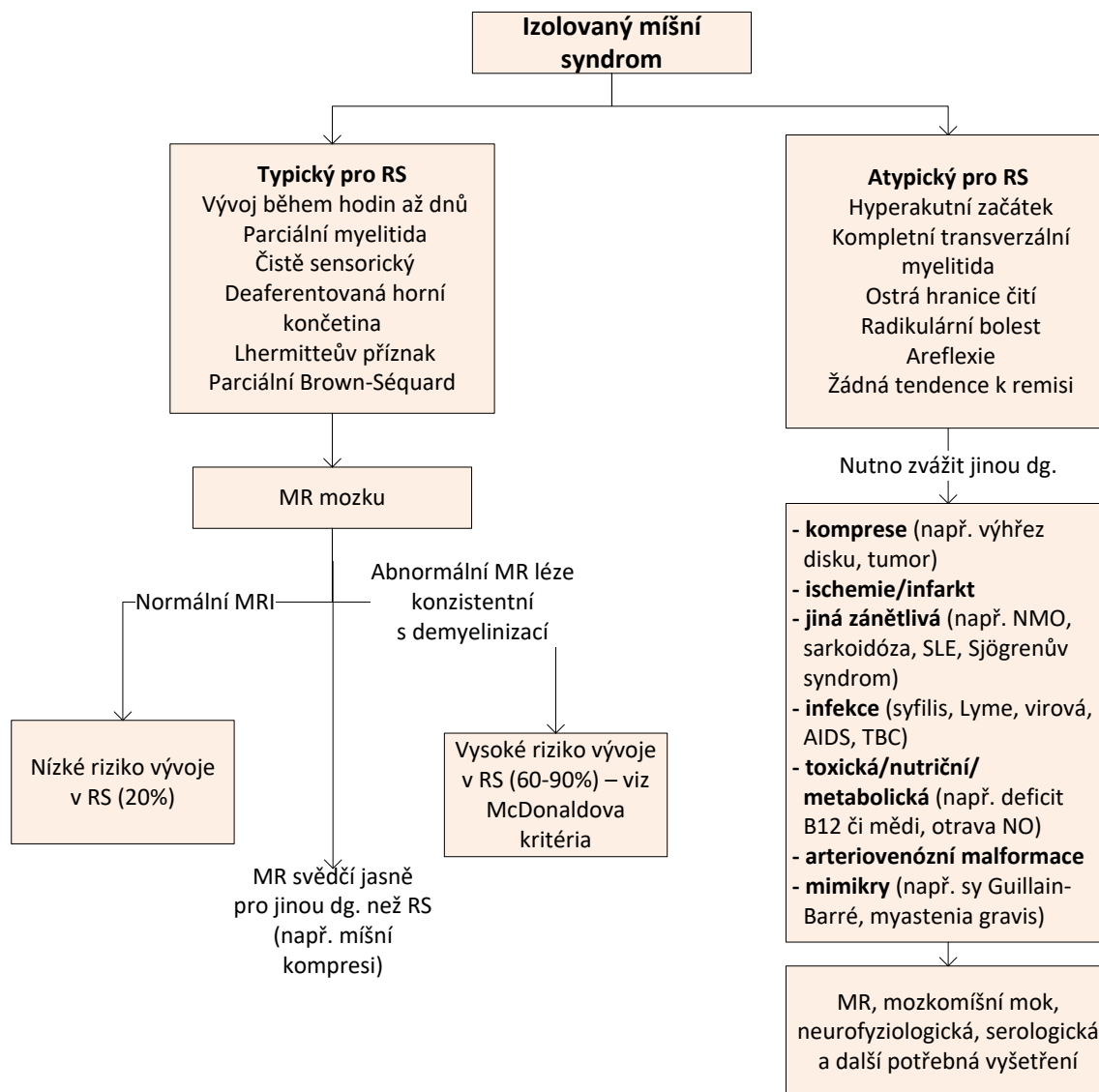
První příznaky se rozvíjejí většinou v krátké době a nejčastěji jde o optickou neuritidu, kmenové nebo míšní syndromy. MR nález v době prvních příznaků představuje i prognostický marker vývoje.

¹ Současné 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)

Obr. 1 Diferenciální diagnóza optické neuritidy

Obr. 2 Diferenciální diagnóza kmenového syndromu

Obr. 3 Diferenciální diagnóza míšního syndromu



Příloha č. 4: Diferenciální diagnostika RS a NMOSD u dětí

RS i NMOSD patří u dětí mezi vzácná onemocnění, s postižením v řádech jednotlivců/milion dětí/rok. Počet dětí s RS (pedRS) se v České republice aktuálně pohybuje kolem 40 pacientů, počet dětí s NMOSD v České republice není znám. Z mezinárodních studií vyplývá, že dětské pacienti s RS převažují nad dětskými pacienty s NMOSD v podobném poměru jako je tomu u dospělých [10].

PedRS tvoří s RS manifestující se v dospělosti souvislé kontinuum se shodnou patogenezi, klinickými i laboratorními projevy včetně nálezů na MR. U dětí však bývá onemocnění na počátku agresivnější, časté jsou akutní polyfokální příznaky a vyšší počet relapsů. Diagnostická kritéria pro pedRS jsou pravidelně aktualizována mezinárodní pracovní skupinou pro pedRS (International Pediatric MS Study Group, IPMSSG, www.ipmssg.org) a reflektují diagnostická kritéria pro RS, která jsou založena na průkazu demyelinizačních příhod v čase a prostoru. Nicméně k poslední aktualizaci diagnostických kritérií pro pedRS došlo v roce 2012 a tato verze nezohledňuje přítomnost oligoklonálních páسů v likvoru jako projev diseminace onemocnění v čase, jak je tomu u aktuálních diagnostických kritérií pro RS z roku 2017 [94–97]. Diagnostická kritéria pro NMOSD u dětí se shodují s dospělými [95, 113].

Diferenciální diagnostika pedRS (tab. 1) zahrnuje onemocnění s projevy změn v bílé hmotě, jakými jsou [85]:

1. Infekční zánětlivé onemocnění CNS.
2. Jiné neinfekční zánětlivé onemocnění ze skupiny získaných demyelinizačních onemocnění CNS.
3. Jiná systémová (neinfekční) zánětlivé onemocnění s CNS projevy demyelinizace.
4. Primární nebo sekundární vaskulopatie CNS.
5. Metabolická a/nebo genetická onemocnění s postižením bílé hmoty.
6. Onkologické onemocnění s primárními tumory CNS nebo metastázami.
7. Změny v bílé hmotě v souvislosti s perinatálními riziky, v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění, pozánětlivé nebo polékové změny v bílé hmotě.

V rámci diferenciální diagnózy pedRS je třeba zohlednit zejména:

1. Anamnestické údaje
2. Věk a pohlaví dítěte
3. Klinický nález a průběh neurologických obtíží
4. Postižení jiných orgánů a systémové příznaky
5. Nálezy na MR mozku a míchy
6. Likvorové nálezy
7. Ostatní laboratorní nálezy

Pro diagnózu pedRS je nepravděpodobné [85, 107]:

1. Věk < 1 rok, z důvodu vývoje myelinizace. Také výskyt pedRS u dětí <10 let je extrémně vzácný, tyto pacienti tvoří < 1% všech pacientů léčených pro RS.
2. Primárně progresivní průběh onemocnění nebo pozvolný rozvoj neurologických potíží, například pomalá (týdny až měsíce trvající) ztráta zraku nebo porucha hybnosti, významný kognitivní regres.
3. Přítomnost multisystémového postižení a/nebo celková stigmatizace dítěte.
4. Epilepsie.
5. Periferní nebo kraniální neuropatie.
6. Atypický nález na MR mozku, míchy nebo optického nervu, podezřelý jsou zejména solitární léze nebo rozsáhlé symetrické léze v bílé hmotě.
7. Atypický likvorový nález s absencí intrathékální produkce IgG, vysokým laktátem, výraznou pleiocytózou atp.

Problematickou diferenciálně diagnostickou skupinou onemocnění u dětí mohou být získaná zánětlivá (neinfekční) demyelinizační onemocnění, která zahrnují onemocnění s monofázickým, rekurentním nebo chronickým relaps-remitentním průběhem (tab. 2). PedRS zabírá asi třetinu v této skupině onemocnění, zatímco většinu představují akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) a klinicky izolovaný syndrom (CIS) [47].

Diagnóza ADEM je možná v každém věku, ale typická je u dětí mladších 10ti let (medián výskytu je mezi 6. - 8. rokem života). Začátek polyfokálních neurologických obtíží je zpravidla akutní, během několika dní, často v přímé návaznosti na běžný infekční nebo méně často po očkování, přítomna může být horečka a zvracení. Obligatorní podmínkou jsou projevy encefalopatie, mezi které patří kvalitativní nebo kvantitativní porucha vědomí, změny chování a asi u třetiny pacientů se objeví křeče, vzácně status epilepticus. Nález na MRI mozku je dramatický, s rozsáhlým postižením bílé i šedé hmoty, které je stejného stáří a může být postižena i mícha. Oproti tomu likvorový nález může být normální nebo s mírnou pleiocytózou, většinou bez intrathékální syntézy IgG. Pro diagnózu ADEM je podstatné, že na kontrolní MR s odstupem 3 měsíců dojde k podstatné regresi nálezu a neobjeví se žádné nové postižení [76].

Jako CIS je označována první klinická epizoda demyelinizace, bez známek encefalopatie a s nálezem na MR mozku a míchy, který neodpovídá klinicky definitivní RS. Nejčastějším projevem CIS u dětí je optická neuritida a akutní myelitida, kmenové nebo cerebelární syndromy a různé fokální hemisferální syndromy. U dětí pod 10 let je častá bilaterální optická neuritida [116]. Akutní myelitida s radiologickým nálezem longitudinálního extenzivního postižení (LETM) je u dětí na rozdíl od dospělých méně specifickým nálezem podezřelým pro rozvoj NMOSD, může se častěji vyskytnout také v rámci ADEM a RS [9].

Po první demyelinizační epizodě typu ADEM nebo CIS existuje riziko rekurence nebo rozvoje nových neurologických obtíží, které u části pacientů vedou k diagnóze klinicky definitivní RS nebo vzácně NMOSD. Dalšími vzácnými klinickými jednotkami jsou rekurentní optická neuritida, ADEM následovaný optickou neuritidou (ADEM-ON) a multifázický ADEM. Finální diagnóza po první demyelinizační epizodě se odvíjí od dalšího vývoje neurologických obtíží a MR nálezu v čase [9, 47, 76, 116].

Míra rizika rozvoje klinicky definitivní RS po první demyelinizační epizodě není jednoznačná, odvíjí se zejména od iniciálních klinických projevů, věku a pohlaví dítěte, nálezů na MR mozku a míchy v době iniciálních klinických projevů a likvorového nálezu. Nejvíce rizikovou skupinou jsou pacienti starší 10 let, ženského pohlaví, s nálezem na MR mozku, míchy a/nebo s intrathékální syntézou IgG. Možnost vyšetření protilátek proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG) a myelin oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG) může pomoci odlišit jiné demyelinizační onemocnění od RS. Přetrvávající přítomnost MOG-IgG bývá spojena s rekurentním průběhem neurologických potíží odlišných od RS [45].

Diferenciální diagnostika pedRS je v kompetenci dětského neurologa se zkušeností se zánětlivými a demyelinizačními onemocněními CNS, ideálně na klinickém pracovišti s kvalitním laboratorním zázemím a dostupným týmem specialistů zahrnujících dětského radiologa, imunologa, revmatologa, oftalmologa, onkologa a genetika.

Tab. 8 Diferenciální diagnóza pedRS

Diferenciální diagnóza pedRS	
Neuroinfekce	borelie, enteroviry, herpetické viry, viry klíšťové meningoencefalitidy, mykoplasmy, chlamydie a další dle epidemiologické souvislosti, případně oportunní infekce u imunokompromitovaných pacientů
Získaná zánětlivá (neinfekční) demyelinizační onemocnění	podrobněji viz tab. 2
Jiná systémová zánětlivá (neinfekční) onemocnění	systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový syndrom, Sjögrenův syndrom, Susacův syndrom, nespecifické střevní záněty, sarkoidóza, Behçetova choroba, primární imunodeficiency, hemofagocytyjící lymfohistiocytóza
Vaskulopatie	primární nebo sekundární CNS angiitida
Metabolická onemocnění	mitopatie, lysozomální a peroxizomální poruchy, deficiency vitaminů skupiny B, celiakie

Diferenciální diagnóza pedRS	
Degenerativní onemocnění	Alexanderova choroba, syndrom mizející bílé hmoty
Genetické syndromy	Cockaynův syndrom, Acardi-Goutierův syndrom
Onkologické onemocnění	gliom, astrocytom, lymfom, gliomatosa, histiocytóza z Langherhansových buněk
Ostatní	polékové, postradiační změny, PRES (revezibilní leukoencefalopatie v oblasti zadní jámy), stp. kongenitální cytomegalovirové infekci, stp. perinatální asfyxii

Tab. 9 Získaná zánětlivá (neinfekční) demyelinizační onemocnění

Získaná zánětlivá (neinfekční) demyelinizační onemocnění		
monofázické	ADEM	
	CIS	optická neuritida
		akutní myelitida
		kmenový syndrom
		cerebelární syndrom
		cerebrální syndrom
rekurentní /chronické recidivující	RS	
	NMOSD*	
	MDEM/ADEM-ON	
	rekurentní ON	

* NMOSD s pozitivitou AQP4-IgG je primární astrocytopatií se sekundární demyelinizací

Příloha č. 5: Léčebná schémata RS a NMOSD

Akutní ataka RS či NMOSD

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

Tab. 10 Léčba akutní ataky RS či NMOSD

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) [28]	- ochrana zažívacího traktu (blokátory protonové pumpy, antacida), - suplementace kalia, - sledování glykemie, psychického stavu, arytmií, - při častém podávání prevence osteoporózy (D vitamin, Ca, Mg) - prevence hluboké žilní trombózy (hydratace, u rizikových skupin antikoagulace).
Prednison p. o. v sestupných dávkách, především pokud není zavedena dlouhodobá imunomodulační léčba. U pacientů s NMOSD bez nastavené imunosupresivní terapie je doporučena dávka 1 mg/kg/den s opatrným snižováním dávky.	Dtto
Výměnná plazmaferéza 5–7x v režimu ob den (1–1,5 plazmatického objemu) nebo immunoabsorpce při nedostatečném efektu kortikosteroidů u RS. U pacientů s NMOSD a těžkou atakou (především myelitidy) může být VPF nebo immunoabsorpce využita jako metoda první volby. [62, 65, 89, 111]	Zhodnocení koagulačních parametrů zejména ve smyslu rizik krvácení

Klinicky izolovaný syndrom

Definice: První demyelinizační příhoda s vysokým rizikem vývoje v RS (POZOR! pozitivní nález na MR a v mozkomíšním moku již zakládá diagnózu remitentní RS).

Tab. 11 Dlouhodobá léčba první volby u klinicky izolovaného syndromu

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Interferon beta -1a, interferon beta-1b [16, 21, 53, 80, 96]	- prevence chřipkového syndromu (nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen, paracetamol), - management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu při i. m. injekcích, 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)

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Glatiramer acetát [53]	- 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. 12 Léčba remitentní RS

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Interferon beta-1a, interferon beta-1b [16, 21, 53, 80, 96]	- prevence chřipkového syndromu (nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen, paracetamol), - management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu při i. m. injekcích, 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 [53]	- management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu, lokálně kortikosteroidy, kontrola injekční techniky), - poučení pacienta o možnosti histaminové reakce.
Teriflunomid [72]	- častější sledování JT v prvním půlroce léčby, sledování KO - nutná antikoncepce (při plánování těhotenství nutná eliminační kúra kolestyraminem nebo živočišným uhlím s dosažením hodnot léku pod 0,02 mg/l) - podávání methioninu v prvním půlroce léčby k prevenci padání vlasů - viz PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD.
Dimethyl fumarát [30, 82]	- sledování krevního obrazu a jaterních testů a 3 měsíce (pokud dojde k poklesu lymfocytů opakovaně pod 500, nutno lék vysadit a sledovat návrat lymfocytů k normě) - zahajování nižší dávkou ke zlepšení gastrointestinální tolerability - rudnutí po podání dávky lze zkusit ovlivnit kyselinou acetylsalicylovou (100 mg) nebo antihistaminikem - viz PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD.

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Natalizumab, fingolimod, alemtuzumab (v případě rychle se vyvíjející relabující-remitující RS definované jako 2 nebo více relapsů v jednom roce spolu s 1 nebo více gadoliniem vychytávajícími ložisky na MR mozku nebo s výrazným zvýšením počtu T2 ložisek ve srovnání s předchozí nedávnou MR) [60, 77]	viz PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD

Evidence pro léčbu po první klinické atace, kde je již průkaz diseminace v čase a prostoru, existuje také pro teriflunomid a kladribin, pro léčbu samotného CIS však v Evropských doporučeních nejsou. [25, 29]

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 IFNB je doporučeno vyšetřit neutralizační protilátky v akreditované laboratoři poprvé po 12 měsících léčby, dále každých 6 měsíců. V případě positivity (hodnoty titru NABs nad 20) je nutno vyšetření opakovat po 3 měsících, čímž je pozitivita potvrzena. V případě trvalé negativity se testování NABs ukončuje po 24 měsících léčby. Při opakovaně vysokých titrech NABs (nad 100) se léčba IFNB ukončuje. V případě nižších titrů NABs se léčba IFNB ukončuje při současně přítomném opakovaném poklesu MxA (hodnota MxA pod 160 ve dvou náběrech po 3 měsících), ideálně po kontrole nedostatečné odpovídatosti na IFNB v MxA indukčním testu (kontrola MxA po týdenní pauze interferonu-beta bezprostředně před aplikací interferonu-beta a 4 hodiny po ní).

Léčba interferonem-beta se v uvedených případech ukončuje i při stabilizaci choroby. Pacient se převádí na glatiramer acetát (v případě CIS) nebo na glatiramer acetát, teriflunomid nebo dimethyl fumarát (v případě RR RS).

Pokud jsou neutralizační protilátky negativní, lze v případě nedostatečné účinnosti IFNB-1a 30ug i. m. přejít na vyšší dávku 22 nebo 44ug s. c. nebo na glatiramer acetát či teriflunomid nebo dimethyl fumarát.

Z glatiramer acetátu lze přejít na interferon beta, teriflunomid nebo dimethyl fumarát.

Při středně těžké nebo těžké atace lze přejít přímo na eskalační léčbu (viz níže).

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

Definice selhání efektu léčby léky první volby: navzdory léčbě interferonem beta, glatiramer acetátem, teriflunomidem nebo dimethyl fumarátem nebylo dosaženo odpovědi na léčbu poté, co pacient podstoupil léčebný cyklus trvající obvykle jeden rok (nejméně 6-9 měsíců, při těžké atace lze léčbu považovat za neúčinnou již dříve než za 6 měsíců).

Tento pacient by měl mít jistou diagnózu RS a v předchozím roce během léčby nejméně 1 středně těžký nebo těžký relaps. 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, fingolimodu, alemtuzumabu, kladribinu a okrelizumabu (ev. mitoxantronu) jde o typ doporučení A, u cyklofosfamidu o typ doporučení C [18, 20, 34, 36, 40, 61, 78, 109, 118].

Pozdějším zhodnocením výskytu nežádoucích účinků mitoxantronu je doporučení A značně oslabeno a od jeho podávání se celosvětově ustoupilo.

Tab. 13 Eskalace léčby RS

Lék	Dávkování
Natalizumab	300 mg i. v. a 4 týdny (od 2. roku léčby lze prodloužit interval na 5-6 týdnů)
Fingolimod	0,5 mg p. o. denně
Alemtuzumab	5 dnů po sobě 12 mg i. v., za 12 měsíců 3 dny po sobě 12 mg i. v., při aktivitě choroby nejdříve po roce možnost přeléčení vždy 3x 12 mg i. v.
Kladribin	Kumulativní dávka je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let, podávána jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti.
Okrelizumab	600 mg i. v. jednou za 6 měsíců (při prvním podání rozděleno do 2 dávek po 300 mg v intervalu 14 dnů)
Mitoxantron	12 mg/m ² i. v. jednou za 3 měsíce nebo 12 mg/m ² i. v. spolu s 1 g methylprednisolonu jednou měsíčně po dobu 6 měsíců nebo 12 mg/m ² i. v. spolu s 1 g methylprednisolonu 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 methylprednisolonu jednou měsíčně po dobu 6–12 měsíců, pak lze intervaly prodloužit, při dobrém efektu může být kumulativní dávka 50–85 g
Imunoablace s podporou autologních hematopoetických buněk	Léčebný režim vede hematolog podle zvyklostí hematologického pracoviště

Dalším lékem ze skupiny anti-CD20 monoklonálních protilátek prokázal vysokou účinnost **ofatumumab**. [39]

Ze skupiny S1P modulátorů prokázal efekt **ozanimod** (S1P1P5). [19, 22]

V případě ukončení terapie jedním vysoce účinným lékem (např. natalizumabem z důvodu rizika výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie – PML), je indikována terapie jiným vysoce účinným lékem.

Farmakovigilance k omezení rizika vedlejších účinků eskalační léčby viz [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#).

Léčba progresivních fází RS

Léčba primární progresse: **ocrelizumab** v dávkování stejném jako u RR RS. [70] Léčba není indikována při ztrátě schopnosti chůze (EDSS > 6,5).

Léčba sekundární progresse s aktivním onemocněním, prokázaným relapsem nebo zánětlivou aktivitou na MR mozku (tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze): **siponimod** v dávce 2 mg denně p. o. [57] Při klinické aktivitě onemocnění (více jak 1 relaps) je možné přehodnotit průběh nemoci a pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RRRS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není indikována při ztrátě schopnosti chůze (EDSS ≥ 7).

Farmakovigilance k omezení rizika vedlejších účinků této léčby viz [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#).

Léčba Neuromyelitis optica a chorob z jejího širšího spektra

Dle doporučení NEMOS (Neuromyelitis optica Studiengruppe Germany) – ECTRIMS 2018; u všech léčebných režimů kromě eculizumabu jde o typ doporučení D.

Lék	Léčebný režim
Léčba 1. volby	
azathioprin	2,5-3 mg/kg/den p. o.
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 s 2týdenní přestávkou (protokol jako u revmatoidní artritidy)
	1. i 2. možnost: infuze opakovat každých 6–12 měsíců, optimální trvání doby léčby není známo
Léčba 2. volby	
cyklofosamid	750 mg/m ² za měsíc i.v. spolu s 1 g metylprednisolonu i.v., zvážit zvláště při asociaci se SLE/SS
tocilizumab	i. v. forma: 8 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 4 týdny nebo s. c. forma: jednotná dávka 162 mg s aplikací jednou týdně
mykofenolát mofetil	p. o. 1-3 g denně (zejména u pacientů intolerujících azathioprin)
Ostatní možnosti	
IVIG	0,4 g/kg/den á měsíc
Methotrexát	15-25 mg/týdně
Eskalační léčba	
Eculizumab: i. v. podání s indukční fází, kdy se aplikuje 900 mg jednou týdně (+/- 2 dny), 5. aplikace je s dávkou 1200 mg a poté udržovací fáze s dávkou 1200 mg každých 14 dnů (+/- 2 dny) – pouze pro AQP4 IgG pozitivní pacienty)	
intermitentní výměnná plazmaferéza nebo imunoabsorpce	

Pozn.: Výše uvedené léky se často (zejména v úvodu terapie) kombinují s **prednisonem per os** se snahou o jeho úplné vysazení při navození dlouhodobé remise.

U pacientů s relativně dobrou úpravou obtíží po atace je možné zahájení terapie **azathioprinem** v monoterapii popř. v kombinaci s **prednisonem** (dlouhodobě jsou vhodné dávky nižší než 20 mg/den, snahou je prednison během měsíců zcela vysadit). U pacientů, u kterých není možné nasadit azathioprin (dle výsledků TPMT), je možné zahájit léčbu **mykofenolát mofetilem**.

Rituximab je určen pro pacienty se závažnějším průběhem choroby (relaps s výrazným reziduem, časté relapsy, u kterých nebyla doposud použita žádná imunosupresivní léčba nebo tato léčba nevedla k prevenci relapsů).

V případě, že tato léčba selže, je možné zahájení léčby **tocilizumabem**, který blokuje receptor pro interleukin 6 [83, 12], stejně jako satralizumab, který prokázal efektivitu u NMOSD v rámci klinických studií a je v procesu registrace. [115] V procesu schvalování je také inebilizumab, monoklonální protilátka proti molekule CD19. [24]

Eculizumab je nově schválen EMA a FDA pro léčbu pacientů s NMOSD, kteří jsou AQP4-IgG pozitivní. [75] V klinické studii ECU-NMO 301 byla indikační kritéria pro terapii 2 a více relapsů v posledním roce nebo tři a více relapsů v posledních dvou letech. Pacient mohl být ponechán na stabilní dávce některého z povolených léků (např. azathioprin). Nejpozději 14 dnů před zahájením terapie je třeba provést vakcinaci proti *Neisseria meningitidis*, popř. musí být pacient preventivně pokryt antibiotickou terapií po dobu 14 dnů od očkování při zahájení terapie před očkováním.

Příloha č. 6: Symptomatická terapie RS

Tab. 14 Přehled možností symptomatické terapie

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Spasticita	Baclofen [73,100, 99, 105] (začít na dávce 5-10 mg, maximální dávka 100 mg), tizanidin (začít na dávce 2 mg, maximální dávka 36 mg, kontroly JT jednou měsíčně půl roku), lze kombinovat s baclofenem. Kanabinoidy [101] (s vyrovnaným poměrem THC a CBD, titrace dávky první dva týdny). U fokální spasticity, spastické dystonie a spastické kokontrakce lze aplikovat botulotoxin A, v případě těžké spasticity intratekální baklofen na specializovaných pracovištích.	Benzodiazepiny a gabapentin (od 300 mg do max. 3600 mg ve třech denních dávkách) nebo pregabalin v případě neefektivity ostatních orálních léků. Intratekální aplikace kortikosteroidů (např. triamcinolon 40 – 80 mg)	Fyzioterapie • Strečink • Aktivní specifický trénink • Chůzový trénink
Únava	–	Amantadin (únava bez ospalosti – cave NÚ), modafinil (únava s ospalostí), SSRI (sertralin) a SNRI (venlafaxin) - terapeutický pokus 6 týdnů u osoby mimo ataku, 4-aminopyridin nebo jiné blokátory kaliových kanálů	Aerobní cvičení (vytrvalostní chůze, plavání, jízda na kole/rotopedu, Treadmill trénink) Edukace Jóga
Poruchy chůze (EDSS 4–7)	Fampridine	–	Rehabilitační postupy • Aerobně-posilovací trénink • Treadmill trénink (případně se závěsem) • Roboticky asistovaná terapie • Motomed • Virtuální realita • Trénink chůze s druhotným úkolem • Ortézy, FES

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Deprese	SSRI (citalopram 20-60, escitalopram 10-20 mg, fluoxetin 20-40 mg, paroxetin 10-60 mg, sertralin 50-200 mg), vortioxetin 10-20 mg (při sex. poruchách při ostatních SSRI, bez vlivu na sex. funkci a váhu – po dohodě s psychiatrem jako switch po SSRI). SARI (trazodon od 150 mg na úzkost, na depresi 150-300 mg, trazodon může doplnit SSRI např. citalopram 20-40 mg + trazodon 75-150 mg), trazodon může pomoci na některé chronické bolesti zejména hlavy a nezhoršuje erekci, do 75 mg v léčbě insomnie). SNRI (venlafaxin, při únavě, bolesti, sex. dysfunkci ze SSRI). CAVE: pacienti výrazně anxiózní, zejména bez současného podávání BZD může psychicky zhoršit. NaSSA (mirtazapin – 7,5 – 15 mg výborný na spánek, lze s ním posílit antidepresivní účinek SSRI (např. sertralin 100-200 nebo citalopram 20-40 mg + mirtazapin 30–60 mg) při současné insomnii, snížené váze a komorbidní anxietě). Atypické antidepresivum agomelatin (větší efekt na nespavost než na depresi) – při sexuálních dysfunkcích, gastrointestinálních a metabolických NÚ u jiných antidepresiv, nutno však kontrolovat jaterní testy) – po dohodě s psychiatrem.	–	• Kognitivně behaviorální terapie, podpůrná a strukturovaná psychoterapie • Aerobní cvičení • Relaxační techniky • Aktivizační techniky • Jóga, taj-či, čchi-kung • Muzikoterapie, arteterapie, taneční terapie aj.

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Anxieta	Krátkodobě benzodiazepiny, pak SSRI (především paroxetin a sertralin), ev. trazodon nebo mirtazapin, když SSRI nestačí	-	KBT a podpůrná psychoterapie
Pseudobulbární afekt	dextromethorphan	Tricyklická antidepresiva, SSRI, SNRI	
Psychosociální problémy, iritabilita, poruchy adaptace	–	Intervenčně dle tíže - vyzkoušet antidepresivní medikaci	Individuální psychoterapie, rodinná a párová psychoterapie, relaxační techniky
Tremor (25-58% pacientů) Ataxie – neexistuje efektivní terapie	–	Nejčastěji používané jsou klonazepam a gabapentin. [68] Clonazepam – krátkodobě účinný, jako iniciální terapie, dlouhodobě však často navození tolerance a tachyfylaxe, zhoršení ataxie, posturální instabilita, inkontinence pro myorelaxační účinky, dezorientace. Tremor u RS odpovídá na farmakoterapii minimálně (karbamazepin, propranolol, topiramát, primidon, izoniazid, ondansetron, 4-amidopyridin). [90]	Hluboká mozková stimulace RHB postupy • balanční trénink • senzorický trénink • posilovací trénink • chůzový trénink • nácvik taxie Hole, chodítka, vozíky Ergoterapie Bezbariérové úpravy bydlení

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Bolesti	Neuropatická bolest: gabapentin, pregabalin, karbamazepin, amitriptylin 25-75 mg večer, nebo venlafaxin v kombinaci s antikonvulzivou, pak event. zkusit tramadol 50–150 mg/den. U dystonické bolesti u NMOSD je lékem první volby karbamazepin. Nociceptivní bolest: 1. – paracetamol, metamizol, NSA, 2. tramadol, dihydrocodein event. v kombinaci s paracetamolem (např. tramadol IR 50 mg nebo gtt + paracetamol 500-1000 mg 2–3/d), pokud je přítomen zánět, jsou vhodné kombinace s NSA 3. silné opioidy	Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS, kanabinoidy s vyrovnaným poměrem THC a CBD	Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS. Koncepční přístup: Pokud selhávají analgetika event. koanalgetika, zjistit, která komponenta bolesti je dominantní (somatická, kognitivní, emoční, behaviorální), CAVE funkční bolestivé syndromy! Psychoterapie Volnočasové aktivity Fyzikální terapie (při muskuloskeletální bolesti, TENS při neuropatické bolesti) Relaxační techniky Edukace
Neuralgie trigeminu (u RS je odpověď na farmakoterapii i intervence horší než u esenciální neuralgie trigeminu)	Vysoké dávky kortikosteroidů + karbamazepin 600-1200 mg/d ve dvou denních dávkách (Oxkarbazepin – nemá v ČR indikaci)	Baklofen (i v kombinaci s karbamazepinem), lamotrigine – off label. Druhá volba (omezená evidence): gabapentin 900–2000 mg, pregabalin 300-600 (možno kombinovat s karbamazepinem při jeho částečném účinku, CAVE: únava, ataxie, inkontinence.	Pokud selže karbamazepin a je prokázán neurovaskulární konflikt – mikrovaskulární dekomprese, neuroablativní procedury, gama nůž
Kognitivní deficit	–	–	Kognitivní trénink, režimová opatření Aerobní trénink Relaxační techniky

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Dysfagie	–	Anticholinergika ke snížení produkce slin a jejich zahuštění – scopolamin) Amitriptylin 25-50 mg na noc (NÚ anticholinergní a antihistaminové u starších a více postižených pacientů)	Zahušťovadla Rehabilitace polykacího aktu Modifikovaná dieta Nazogastrická sonda Perkutánní endoskopická gastrostomie
Dysartrie	–	–	Logopedická cvičení Exspirační a inspirační threshold
Epileptické záchvaty	Antiepileptika		Režimová opatření
Vertigo	–	Včasně léčení ataky kortikosteroidy, antivertiginóza např. cinarizin, betahistin až 24 mg 3xdenně	Vestibulární rehabilitace: • trénink stability zraku • habituace včetně optokinetických cvičení • konvenční i přístrojový progresivní balanční a chůzový trénink • trénink senzorické integrace • vytrvalostní chůze nebo aerobní trénink • u BPPV repoziciční manévry

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Sexuální dysfunkce	Sildenafil 100 mg jednorázově, tadalafil 5 mg denně či 20 mg jednorázově, avanafil 100-200 mg jednorázově (inhibitory fosfodiesterázy 5. typu) pro erektilní dysfunkci – mohou prohloubit hypotenzi Intrakavernózní injekce alprostadilu (prostaglandin E1) nebo papaverinu Androgeny při hypotestosteronemii. Vaginální léčba estrogenem – zejména při vulvovaginální atrofii.	Yohimbin v monoterapii či směsi.	Podtlakový erektor (erektilní dysfunkce) Implantace penilní protézy. Psychoterapie U žen lubrikace.
Poruchy spánku	–	SARI (trazodon do 75 mg), NaSSA (mirtazapin v nižších dávkách), aglomelatin (při psychiatrické komorbiditě). Dopaminergní agonisté (např. ropinirol 2-4 mg; event. pregabalin) při restless legs syndromu; modafinil při excesivní denní spavosti.	• Kognitivně behaviorální terapie cílená na spánkovou hygienu • Režimová opatření • Aerobní cvičení • Relaxační techniky • Jóga, taj-či, čchi-kung
Močová retence	Alfa-blokátory (u žen léčba off-label)	Myorelaxancia (omezená evidence) – např. baklofen 10-25 mg až 3xd	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 Oxybutinin až 3x5 mg, trospium až 3x15 mg, ostatní antimuskarinika s předpisem urologa. Mirabegron: selektivní agonista β_3-adrenoreceptorů (standardní 2. linie) Botulotoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem	Duloxetin u stresové IM i u hyperaktivity detruzoru	Pomůcky při inkontinenci (vločky, pleny, podložky, urinální kondom, penilní svorka), intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace. Epicystostomie – obvykle po aplikaci botulotoxinu. 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 Oxybutinin až 3x5 mg, trospium až 3x15 mg, ostatní antimuskarinika s předpisem urologa. Ev. Mirabegron: selektivní agonista β_3--adrenoreceptorů (standardní léčba 2. linie) Botulinumtoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem Lze doplnit o auto/katetrizaci při velkém postmikčním reziduu	Myorelaxancia, např. baklofen 10-25 mg až 3xd. Botulotoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem	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.

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Obstipace	–	Osmotická laxativa – soli hořčiku, laktulóza, glycerol, zvětšují objem vody ve střevech Objemová laxativa – zvětšují objem střevního obsahu a změkčují stolic, působí jako vláknina (psyllium), bez dostatečné hydratace ale zhoršují zácpu Kontaktní laxativa – drážděním střevní sliznice snižují vstřebávání vody do organismu (pikosulfát, bisakodyl, čaj ze senny). Botulotoxin do <i>m. sphincter ani internus</i>	Hydratace, příjem vlákniny > 35 g/d, pohybové aktivity, manuální vybavení stolice. Viscerální rehabilitační techniky.
Specifické symptomy u NMOSD: škytavka	Kortikosteroidy (ataka v rámci sy area postrema) + symptomaticky plegomazin 25 mg (max. denní dávka 1 00 mg)	Při nedostatečném efektu plegomazinu pregabalin, gabapentin	

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

Expirační a inspirační threshold: <https://www.vitalitymedical.com/respironics-threshold-inspiratory-muscle-trainer-imt-hs730-010.html>

FES Funkční elektrická stimulace

TENS Transkutánní elektrická nervová stimulace

Vybraná doporučení**1. Spasticita**

- Je nutno pátrat po skrytých příčinách, které zhoršují spasticitu (např. močové infekce, retence moči – náplň močového měchýře, bolest, horečka, dekubit).
- Jako počáteční ovlivnění spasticity použít strečinkové cvičení (protahování po dobu 30-60s), a to dvakrát denně. Při nedostatečném efektu farmakoterapie.
- Pokud interferuje spasticita s aktivitami denního života, zahajuje se farmakoterapie baklofenem nebo tizanidinem (lze kombinovat). Denní dávky je nutno zvyšovat pozvolna a dlouhodobou dávku přizpůsobit individuálně tíži spasticity během dne. Účinný může být též gabapentin. Kanabinoidy s vyrovnaným poměrem THC a CBD jsou vhodné samostatně nebo jako přídatná léčba. Benzodiazepiny patří do druhé linie (pouze krátkodobé použití pro nežádoucí účinky).

- U fokální spasticity, spastické dystonie a spastických kokontrakcí je vhodné zvážení léčby botulotoxinem ideálně v kombinaci s prolongovaným strečinkem v rámci prevence či terapie vazivových kontraktur spastických svalů. Baklofenová pumpa je vhodná v případě těžké a jinak nekontrolovatelné spinální spasticity.
- Podání kanabinoidů a intratekálních kortikoidů by mělo být omezeno na Centra s dostatečnou zkušeností.

Fyzioterapie se v léčbě spastické parézy **obecně** zaměřuje především na ovlivnění zkrácení a parézy.

- K prevenci časného rozvoje **zkrácení a kontraktur** je zásadní **statický prolongovaný strečink**. Efektivní strečink musí splňovat následující parametry: dostatečná **délka** protažení (10-30 min), postupné **zvyšování rozsahu** pohybu, dlouhodobá **pravidelnost** a **zatížení**. U pacientů hospitalizovaných po delší dobu lze rovněž využít statické polohovatelné ortézy. Jakmile je to možné, instruujeme pacienty o samostatném provádění strečinku, který musí dlouhodobě denně provádět doma s pravidelnými kontrolami fyzioterapeuta.
- Efekt na **parézu** mají postupy, které splňují následující podmínky: **vysoká intenzita** (té lze dosáhnout buď navýšením počtu opakování, a tedy délky terapie, nebo obtížnosti prováděného úkolu, např. zvýšením rychlosti a amplitudy pohybu nebo kladením odporu), **specifita** (zlepší se pouze to, co trénujeme) a dlouhodobá **pravidelnost cvičení** (v řádu let). U pacientů s RS je ale třeba současně dbát na **bezpečnost** intervence. Prokazatelně bezpečná je střední intenzita aerobně-posilovacího tréninku. Intenzitu dále zvyšujeme individuálně dle tolerance, ideálně s monitorací tepové frekvence. Z fyzioterapeutických technik má podle evidence efekt na spastickou parézu trénink orientovaný na konkrétní úkol, Constraint-Induced terapie, Treadmill trénink, roboticky asistovaná terapie, virtuální realita, cvičení v představě, aerobně-posilovací trénink (optimálně formou kruhového tréninku) aj. Posilovací trénink nezhoršuje spasticitu.
- Jako kompenzaci za nedostatečnou dorzální flexi v hleznu lze použít dynamické externí nebo statické interní hlezenní ortézy, případně **funkční elektrickou stimulaci** m. tibialis anterior.
- Z fyzikální terapie lze dále indikovat elektrostimulaci paretických svalů, kryoterapii na krátkodobé ovlivnění svalového tonu a vibrace pro prevenci kontraktur.

Z hlediska vývoje onemocnění:

- v časně fázi se soustředíme na monitoraci rozvoje zkrácení a svalové hyperaktivity. V případě fokální spasticity **intervenujeme bez odkladu** lokální chemodenervací (botulotoxin). Mezi nejčastěji referované problémy při chůzi patří v této fázi **zakopávání** o špičku, případně klonus při námaze. V takovém případě aplikujeme botulotoxin do m. triceps surae (ideálně m. soleus, v případě současné inverze většinou též m. tibialis posterior) a indikujeme statický prolongovaný strečink m. triceps surae se zatížením v délce alespoň 10 min. Současně je nutný trénink aktivní dorzální flexe. Vzhledem k tomu, že hyperaktivita m. soleus může způsobovat **hyperextenzi kolene** ve stojné fázi, může jeho časná aplikace také napomoci ochraně kolenního kloubu.
- s progresí spastické parézy u pacientů s **paraparézou** se zahajuje farmakoterapie (viz [TAB. 14, STR. 61](#)). Pokud je dominantně omezena flexe v kyčli s následným zkrácením kroku a extenze v kyčli v pozdní stojné fázi je relativně zachovaná, pak je dominantní hyperaktivita **m. gluteus maximus** a/nebo **hamstringů**, které lze také indikovat k aplikaci botulotoxinu. V případě jejich zkrácení přidáváme také strečink a vždy indikujeme trénink flexe v kyčli. Pokud je naopak dominantně omezena extenze v kyčli v pozdní stojné fázi a spolu s tím snížená flexe v kolenní ve švihové fázi, což mimo jiné vede ke snížení rychlosti chůze, je klíčovým hyperaktivním svaem **m. rectus femoris**, který lze chemodenervovat v kombinaci se strečinkem a tréninkem flexe v kolenní a extenze v kyčli. Vždy je však nutné individuální vyšetření svalové síly a spasticity jednotlivých svalů, protože hamstringy bývají po dorzálních flexorech hlezna jedněmi z prvních oslabených svalů, tak aby jejich chemodenervací nedošlo ke zhoršení stereotypu chůze.
- U pacientů s **nůžkovitou chůzí** se zaměřujeme na chemodenervaci m. adductor longus, brevis nebo pectineus, a tyto svaly protahujeme. U pacientů, kteří **kříží dolní končetiny** až na konci švihu, jsou kandidátními svaly pro léčbu botulotoxinem a strečink m. adductor magnus a gracilis. V obou případech postižení adduktorů trénujeme aktivní abdukci v kyčli.
- Při **generalizaci spastické parézy** se využívají perorálně nebo intratekálně podávaná farmaka a botulotoxinem lze ovlivnit zbývající fokální obtíže.

- Spastická paréza může vést také k dysbalanci svalů trupu a asymetrickému přetěžování. Pozornost proto věnujeme též respirační fyzioterapii, především posilování nádechových a/nebo výdechových svalů.
- U pacientů, kteří jsou odkázáni na **invalidní vozík**, je nutný správný výběr vozíku nejen s ohledem na komfort a prevenci dekubitů, ale ideálně i na správnou pozici aker dolních končetin na určitou část dne ve smyslu prevence kontraktur (možnost fixace v dorzální flexi jako strečink m. triceps surae). K protažení m. triceps surae a některých dalších svalů lze využít také stavěcí stojany.
- Při těžších motorických poruchách, kdy je nutné používat podpůrné pomůcky – peroneální pásky, hole, chodítka až invalidní vozík, je vhodná spolupráce s ergoterapeutem, který pomůže i při úpravě domácího nebo pracovního prostředí.
- Pro řešení sekundárních vertebrogenních obtíží využíváme analytické a neurofyzilogické techniky.

2. Únava

- Vyloučit léčitelné příčiny únavy jako je deprese, poruchy funkce štítné žlázy, anemie, chronická infekce, poruchy spánku, nežádoucí účinky léků.
- Chlazení celého těla nebo končetin.
- Léky: amantadin (málo vedlejších účinků, minimální efekt, A), 4-aminopyridin (A), L-acetylkarnitine (B), modafinil (U).
- Komplementárně: rehabilitace s nácvikem efektivního využití energie (B).
- Aerobní cvičení: nejprve krátké lekce o nízké intenzitě a frekvenci cvičení s pomalou progresí délky, frekvence i intenzity (vytrvalostní chůze, plavání, jízda na kole/rotopedu, případně Treadmill trénink) s ohledem na stanovený plán, nikoli na aktuální únavu, ideálně v kombinaci s KBT.
- Jóga.

3. Bolest

- Anamnéza od pacienta a pečovatelů (symptomy nejsou často spontánně reportovány), deník bolesti, diferenciální diagnostika typů bolesti.
- Bolestivé dysestázie a neuropatická bolest: viz tabulka.
- Artralgie, cervikobrachální syndrom: edukace a léčba vadné postury, optimalizace mechanických pomůcek. Individuální fyzioterapie. Medikace dle publikovaných doporučení.
- Chřipkový syndrom a svalová bolest při léčbě interferonem beta: paracetamol nebo jiná nesteroidní antirevmatika, na lokální bolest lokální chlazení, pro bolest hlavy léčba podle mezinárodních doporučení pro bolesti hlavy.
- Lumbalgie: fyzioterapie (A), medikace dle publikovaných doporučení (B/C).
- Nově vzniklá bolest musí být diagnostikována, a ne automaticky přičtena RS. Ve většině případů vyžaduje bolest dlouhodobou a multidisciplinární péči.
- Edukace a KBT (koncept „Explain pain“)
- Fyzikální terapie (elektroterapie, termoterapie, kryoterapie aj.)
- Relaxační techniky (Schultzův autogenní trénink, Jacobsonova progresivní svalová relaxace, řízená imaginace)

4. Obtíže s močením (nutno řešit v kooperaci s urologem)

- Vyloučení močové infekce, léčba močové infekce antibiotiky v případě symptomatické uroinfekce.
- Hodnocení močení podle deníku (pitná a mikční karta), klinické vyšetření, sonografické měření zbytkového objemu moči, uroflowmetrie ev. komplexní urodynamické vyšetření dekompenzace nálezu na močových cestách, kreatinin; clearance kreatininu a sonografie břicha v případě potřeby (B).
- Informování pacienta o vhodném příjmu tekutin, o pomůckách při inkontinenci, doplňcích stravy snižující frekvenci uroinfekcí (brusinky).
- 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 detruzorovou hyperaktivitu: trospium chlorid nebo tolterodin, oxybutinin, propiverin, solifenacin, darifenacin (A), mirabegron, elektrostimulace ve výši kořene S3 (C).
- Při obstrukci s nebo bez urgencí: urodynamika a zahájení léčby v kooperaci s urologem.
- Ve většině případů: anticholinergika či mirabegron (beta3 mimetikum) 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, dlouhodobé podávání vakcíny (auto/vakcíny) proti specifickému mikrobiálnímu osídlení, vyhnout se dlouhodobému podávání antibiotik.
- Časté noční močení: vyloučení noční polyurie z jiných příčin a poté desmopresin 60 = 240 µg sublinguálně (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, viscerální techniky).
 - c) Trénink pánevního dna k relaxaci sfinkterů, biofeedback.
 - d) Laktulóza (pokud není zároveň přítomna inkontinence stolice či laktázová intolerance).
 - e) Glycerinové čípky nebo klysmata.
 - 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 (abobotulinum toxin A - Dysport 50–100 MIU).
- Převažující inkontinence stolice:
 - a) Pravidelné vyprazdňování střeva každý 3. – 4. den.
 - b) Masivní vyprázdnění střeva v případě pseudoprůjmu nebo „overflow“ inkontinence.
 - c) U pacientů s ochablými pánevními svaly ale ještě zčásti zachovanou kontrolou sfinkterů 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 sublinguální apomorfin (B); intrakavernózní prostaglandin E1 (B).
- Hormonální léčba u žen se ztrátou libida nebo dyspareunií (tibolon; B).

7. Ataxie a tremor

- Pravidelná fyzioterapie a ergoterapie; chlazení.
- V případě sensorické ataxie: posilování a sensorický trénink, v případě selhání pak využít vizuální a vestibulární kompenzace.
- U cerebelární ataxie: balanční trénink a nácvik taxy, kompenzačně pak využití proprioceptivní informace (pozor na poruchy motorického učení – nutný delší čas terapie).
- Farmakoterapie tremoru u RS je převážně neúčinná, lze zkusit: beta blokátory (účinek lze rychle posoudit), karbamazepin, primidon, izoniazid nebo klonazepam (U). Efekt léčby je často limitován výraznými nežádoucími účinky.
- U těžkých případů farmakorezistentního tremoru nebo u závažných nežádoucích účinků farmakoterapie zvážit elektrostimulaci talamu (C).

8. Kognitivní dysfunkce

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

9. Deprese

- Poradenství jako profylaxe (B).
- Farmakoterapie antidepresiv – viz [TAB. 14, STR. 61](#) (A).
- Strukturovaná psychoterapie, např. kognitivně behaviorální terapie (A).
- Fyzioterapie: aerobní cvičení, relaxační a aktivizační techniky, jóga, taj-či, čchi-kung.
- Muzikoterapie, arteterapie, taneční terapie aj.

10. Paroxysmální symptomy (viz [TAB. 15, STR. 72](#))

- 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.
- Tonické spasmy (především u NMO): lékem první volby je karbamazepin.

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 ©.
- Pro pacienty, kteří potřebují výživu sondou, je toto přijatelné do 6 týdnů při použití moderních polyuretanových sond, 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. Kortikosteroidy při prvním záchvatu s odpovídající lézí.
- Pokud se týče výběru antiepileptika, platí existující doporučení pro léčbu epilepsie.

14. Poruchy chůze

- Léčba fampridinem je možná u všech typů RS s EDSS 4-7, a to i u NMOSD.
- Hodnocení účinnosti léčby se provádí po prvních 2 týdnech užívání přípravku.
- Hodnotí se rychlost chůze na čas (T25FW) a pacientovo vnímání účinku léčby.
- Fyzioterapie: aerobně-posilovací trénink (kruhovou formou) zaměřený na svaly dolních končetin, Treadmill trénink (případně se závěsem), Motomed, roboticky asistovaná terapie, virtuální realita, trénink chůze s druhotným úkolem, ortézy, funkční elektrická stimulace (viz spastická paréza).

Tab. 15 Přehled paroxysmálních symptomů

Paroxysmální symptomy
Trigeminální, glosfaryngeální a jiné neuralgie (včetně pseudoradikulární bolesti způsobené RS)
Tonické spasmy (nezaměňovat se spasticitou, vždy vyloučit NMO)
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: Farmakovigilance při léčbě RS a NMOSD

A. Monoklonální protilátky

1. Natalizumab

Natalizumab je podáván výhradně v Centrech pro demyelinizační onemocnění 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. 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**. 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.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Závažným nežádoucím účinkem může být výskyt vzácné virové infekce – **progresivní multifokální leukoencefalopatie** (PML). Riziko vzniku PML se pohybuje od 0,1 do 10 na 1 000 pacientů léčených natalizumabem v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů. 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. 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 až 10 % ročně, proto je nutné tento test u pacientů s negativními protilátkami proti JCV nebo při jejich pozitivitě u pacientů s nízkým indexem protilátek každých 3-6 měsíců opakovat. U pacientů s pozitivními protilátkami proti JCV roste riziko vzniku PML po 18 měsících podávání natalizumabu. Diagnóza PML se stanovuje na základě vyhodnocení klinického stavu, nálezů na MR a prokázání přítomnosti DNA JCV v likvoru.

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. Vzhledem k tomu, že ataky RS jsou při léčbě natalizumabem velmi vzácné, je nutno při nových neurologických příznacích vždy pomýšlet na PML a vyloučit ji.

Tab. 16 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 provedena před zahájením léčby natalizumabem, aby bylo možno při podezření na PML nález porovnat, a dále jednou za 12 měsíců. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější vyšetření MR každé 3-6 měsíců za použití zkráceného protokolu. 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. 17 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 prstenčitý 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 nejméně 10 kopií/ml, jelikož PML byla potvrzena i u pacientů s nízkým počtem kopií v mozkomíšním moku. Běžný biochemický nález bývá normální.

Stratifikace rizika

Riziko vzniku PML je dáno 3 faktory:

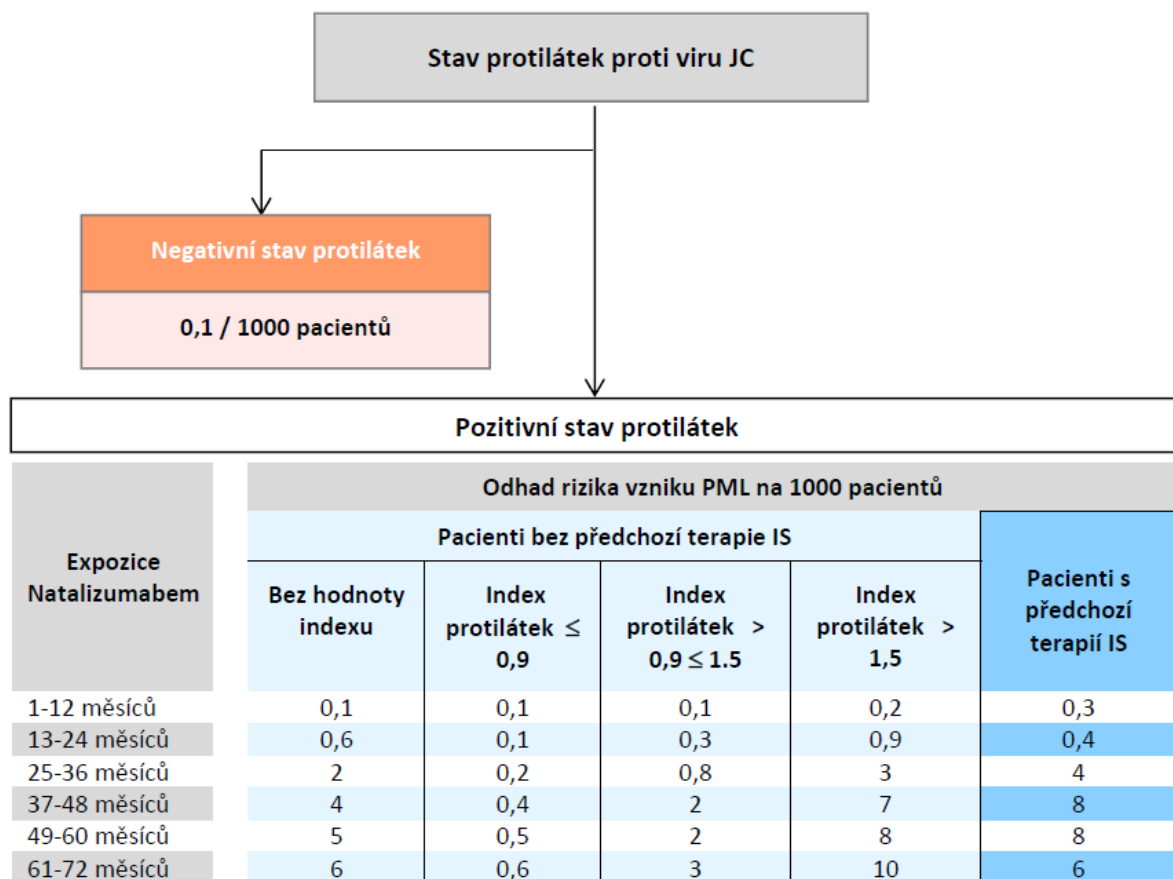
- trvání léčby: riziko PML se zvyšuje s délkou léčby natalizumabem, zvláště trvá-li déle než 2 roky,
- předchozí imunosuprese (bez závislosti na typu preparátu, celkové dávce či odstupu od zahájení léčby natalizumabem),
- přítomnost protilátek proti JCV v séru a při jejich pozitivitě **stanovení indexu protilátek** (vyšetření dvoustupňovým ELISA testem STRATIFY JCV).

Ze současných dostupných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů s **pozitivními protilátkami proti JCV** léčených natalizumabem po dobu delší než 2 roky:

- bez předchozí imunosuprese je při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 nízké a zvyšuje se při hodnotách indexu vyšších než 1,5,
- s předchozí imunosupresí je zvýšené.

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 natalizumabem pro pacienta v jejím průběhu.

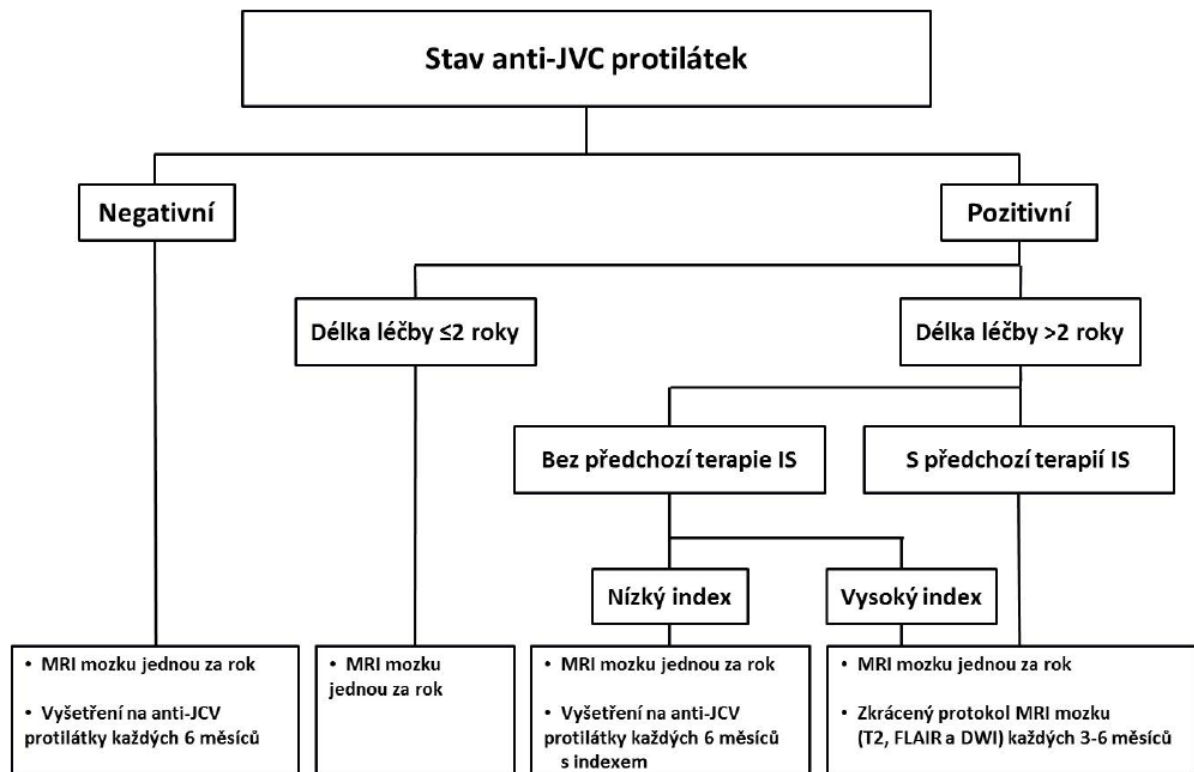
Obr. 4 Stratifikace rizika PML – předpokládaná incidence PML v závislosti na výskytu rizikových faktorů

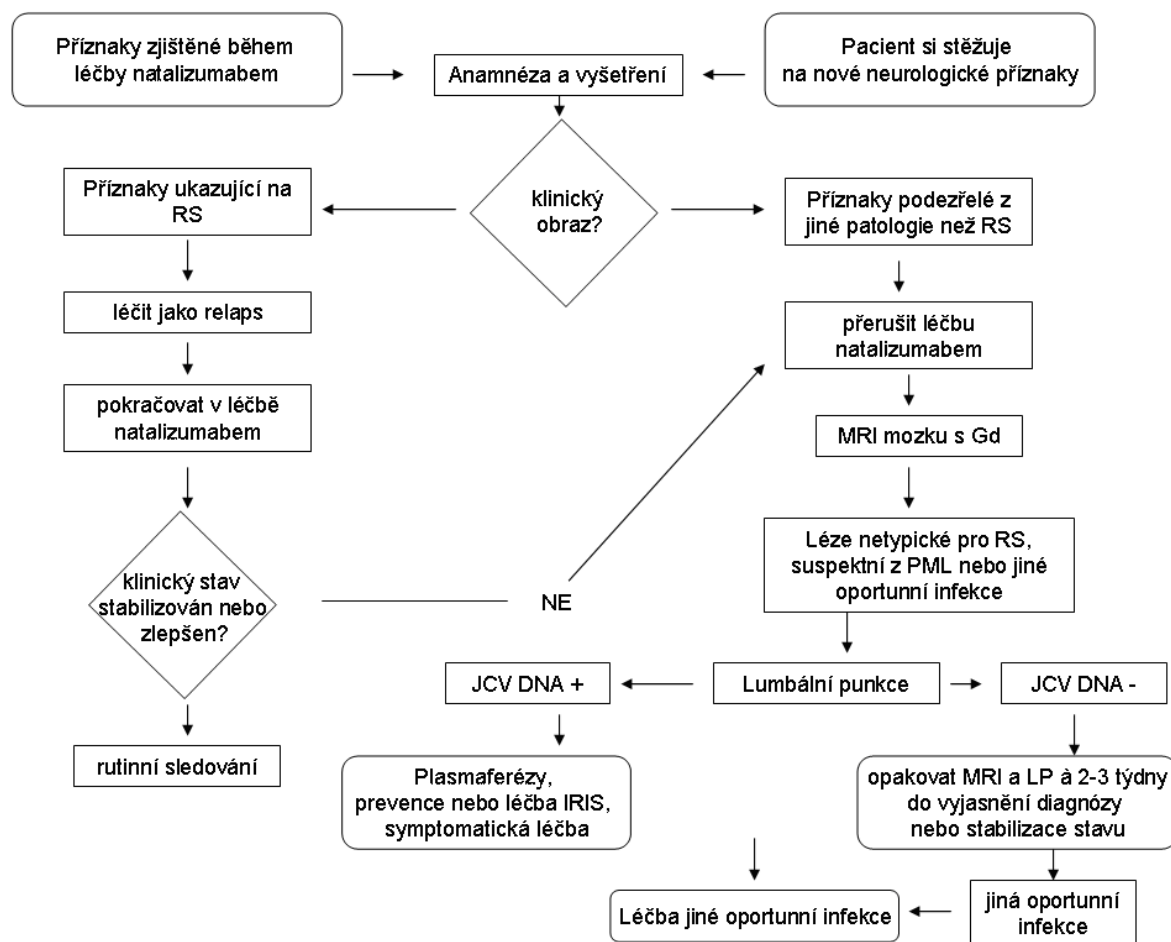


Pokud je rozhodnuto pokračovat přes vysoké riziko v léčbě, pak u pacientů se všemi 3 rizikovými faktory je doporučeno provádění MR jednou za 3-6 měsíců k zachycení asymptomatické fáze PML (krátký FLAIR, T2WI a DWI protokol).

Jelikož byl výskyt PML hlášen též po ukončení léčby natalizumabem u pacientů, u nichž nebyly v době ukončení léčby zjištěny nálezy naznačující PML, pacienti a lékař musí nadále pozorně sledovat jakékoliv nové projevy a příznaky, které mohou naznačovat PML, a pacienty je třeba nadále monitorovat podle stejného MR protokolu, spojeného s jejich úrovní rizika vzniku PML, přibližně dalších 6 měsíců po ukončení léčby.

Souhrn doporučeného monitorování pacientů je uveden na obrázku 2 a algoritmus postupu při klinickém podezření na PML na obr. 6.

Obr. 5 Doporučené monitorování pacientů

Obr. 6 Klinické hodnocení nových nebo zhoršujících se neurologických příznaků u RS pacientů léčených natalizumabem**Léčba PML**

Některé práce doporučují urychlit odstranění natalizumabu z organismu pomocí plasmaferézy nebo imunoabsorbce.

Včasná léčba imunorestitučního zánětlivého syndromu (IRIS), který se objevuje za dny až týdny po odstranění natalizumabu v důsledku obnovené imunitní surveillanc v CNS, kortikosteroidy (pulsní podání následované perorálním podáváním dle stavu a při opětovném zhoršení znovu léčba vyššími dávkami). Včasné podání kortikosteroidů má pozitivní vliv na přežití a následnou invaliditu pacienta, avšak profylaktická léčba kortikosteroidy se v současné době nedoporučuje.

Dále byly publikovány práce naznačující příznivý efekt podávání maravirocu, mefloquinu a mirtazapinu.

Tab. 18 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.

Byly hlášeny případy **asymptomatické PML**, přičemž prvotní podezření vzniklo na základě MR nálezů, a později byla PML potvrzena pozitivním výsledkem testu na přítomnost DNA JCV v mozkomíšním moku. V porovnání se symptomatickými pacienty je u asymptomatických pacientů nárůst postižení po stanovení diagnózy PML v průběhu času menší, jak naznačuje skóre EDSS a vyšší Karnofského skóre (symptomatictí pacienti však měli mírně vyšší stupeň postižení před PML v porovnání s asymptomatickými pacienty). Asymptomatictí pacienti s PML měli také vyšší míru přežití ve srovnání se symptomatickými pacienty (95 % oproti 74 %).

Snížení rizika PML

1. Rozdělení pacientů před zahájením léčby na **nízkorizikové** (JCV negativní a JCV pozitivní s indexem $\leq 0,9$ bez předchozího použití IS) a **vysokorizikové**, tj. JCV pozitivní s předchozím použitím IS a/nebo JCV pozitivní s indexem $> 1,5$. Proto je doporučeno podávání natalizumabu pouze pacientům s AI nižším než 0,9. Při AI rovném nebo vyšším než 1,5 by léčba měla být změněna.
2. **Prodloužení intervalu podávání infuzí** (extended interval dosing, EID) na 5-7 týdnů od druhého roku podávání. Ukazuje se, že podávání každé 4 týdny může vest po delší době k nadměrné saturaci adhezivních molekul a že lze při nesnížené efektu omezit riziko PML podáváním infuzí v delším intervalu [119] (jde zatím o předběžnou informaci, klinické studie jsou ve fázi dokončování).

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

Přechod na jinou léčbu

Natalizumab má rychle reverzibilní mechanismus účinku. Hladiny periferních imunitních buněk se vracejí k hodnotám pozorovaným u pacientů bez natalizumabu do 12-16 týdnů po přerušení léčby. Predisponuje pacienty k rychlému návratu původní nebo zvýšené (rebound) aktivity choroby 3-6 měsíců po přerušení léčby. Proto je nutné, aby byli co nejrychleji zajištěni léčbou, která má účinnost vyšší než léčba, která v minulosti nevedla ke stabilizaci choroby, a to za dodržení nutnosti vyloučit carry over PML. [74]

2. Alemtuzumab

Léčba alemtuzumabem má být zahájena a sledována neurologem se zkušenostmi v léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Musí být k dispozici odborníci a vybavení potřebné k rychlé diagnóze a zvládnutí nejčastějších nežádoucích účinků, především autoimunitně podmíněných stavů a infekcí.

Je třeba mít k dispozici prostředky na zvládnutí **hypersenzitivity a/nebo anafylaktických reakcí**.

Je zapotřebí zvýšená opatrnost u pacientů s hypertenzí a kardiovaskulárním rizikem.

Léčba se doporučuje jako úvodní léčba ve 2 základních léčebných cyklech (viz dávkování) a v případě potřeby až ve 2 dalších léčebných cyklech s následným bezpečnostním sledováním pacientů od zahájení prvního léčebného cyklu až do uplynutí 48 měsíců po poslední infuzi. Je-li tedy podáván třetí nebo čtvrtý léčebný cyklus, pokračuje následné sledování až do uplynutí 48 měsíců po poslední infuzi.

Profylaxe infuzních reakcí

Pacientům má být po dobu prvních 3 dnů každého léčebného cyklu bezprostředně před podáním alemtuzumabu podána premedikace kortikosteroidy. V klinických studiích byli pacienti po dobu prvních 3 dnů každého léčebného cyklu premedikováni 1000 mg methylprednisolonu (v klinické praxi se však osvědčilo podávání kortikosteroidů před **každou** infuzí alemtuzumabu, dostatečná je dávka **500 mg**). Před podáním alemtuzumabu je vhodná premedikace antihistaminiky a/nebo antipyretiky. Všem pacientům má být podávána perorální profylaxe herpetické infekce zahájená první den každého léčebného cyklu a trvající do uplynutí nejméně 1 měsíce od ukončení léčebného cyklu alemtuzumabu (400 mg acikloviru denně).

Sekundární autoimunita

Léčba může vést k vytvoření autoprotilátek a zvýšení rizika autoimunitně podmíněných stavů, včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP), poruch štítné žlázy nebo ojediněle nefropatií (např. onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů) a autoimunitní hepatitidy (AIH). U pacientů s jiným předchozím autoimunitním onemocněním, než je RS, je třeba dbát opatrnosti, ačkoliv dostupná data naznačují, že po léčbě alemtuzumabem nedochází ke zhoršení tohoto již dříve přítomného autoimunitního onemocnění. U pacientů s preexistujícími protilátkami proti thyreoglobulinu a proti thyreoperoxidáze (antiTPO) je však výskyt autoimunit štítné žlázy častější.

Infekce

Před zahájením léčby má být u pacientů s negativními protilátkami zvážena vakcinace proti VZV. Aby byl dosažen plný účinek vakcinace proti VZV, je zapotřebí odložit léčbu alemtuzumabem 6 týdnů po vakcinaci.

Pro snížení rizika infekce listeriózy se pacienti, kterým byla podána infuze alemtuzumabu, mají vyvarovat dva týdny před podáním, během podání a po dobu alespoň jednoho měsíce po podání infuze konzumaci syrového nebo nedostatečně tepelně upraveného masa, měkkých sýrů a nepasterizovaných mléčných výrobků.

Monitorace

Doporučuje se monitorace krevního tlaku během podávání infuze

Tab. 19 Monitorace pacienta léčeného alemtuzumabem

Stav	Vyšetření	Načasování	Frekvence
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)	Kompletní krevní obraz a diferenciál	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM	Sérový kreatinin	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM	Analýza a mikroskopické vyšetření moči	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Onemocnění štítné žlázy	Funkční testy štítné žlázy (např. TSH) Protilátky proti thyreoperoxidáze [87]	Před zahájením léčby Před zahájením léčby a při výskytu autoimunity	1× 3 měsíce, až do 48 měsíců od poslední infuze

Stav	Vyšetření	Načasování	Frekvence
U pacientek lidský papilomavirus (HPV)	Screeningové vyšetření HPV	Před zahájením léčby	1× ročně

3. Ocrelizumab

Ocrelizumab musí být podáván výhradně ve specializovaných Centrech pro demyelinizační onemocnění s patřičným zdravotnickým zázemím pro zvládání závažných reakcí včetně reakcí souvisejících s infuzí (IRR) a se zkušeným personálem.

Bezpečnost pacienta

Infuzní reakce

Lék ocrelizumab je dobře tolerován, je-li dodržen patřičný aplikační postup. Pacienta je před každým podáním nutno premedikovat:

- 100 mg metylprednisolonu (30 minut před infuzí)
- Antihistaminikem (30-60 minut před infuzí)
- Doporučuje se rovněž podat antipyretikum (např. paracetamol v dávce 0,5-1 g 30-60 minut před infuzí).

Infuzní reakce jsou nejčastějším nežádoucím účinkem léčby ocrelizumabem a vyskytují se přibližně v 30-40 % případů s tím, že nejčastěji při první infuzi a s každou další infuzí jejich výskyt klesá. Jejich závažnost je obvykle mírná, až středně těžká a jsou dobře zvládnutelné premedikací (viz výše), případnou symptomatickou léčbou a úpravou rychlosti infuze:

- **Mírné a středně těžké** (např. bolest hlavy): snížit rychlost infuze na polovinu na přibližně 30 minut, a pokud bude dobře snášena, lze opět začít zvyšovat její rychlost.
- **Závažné** (např. dyspnoe, nebo soubor příznaků jako zarudnutí, horečka a bolest v krku): infuze musí být přerušena a pacient musí dostat symptomatickou léčbu. Infuzi lze poté obnovit při poloviční rychlosti až po vymizení příznaků.
- **Život ohrožující** (např. akutní hypersenzitivita, nebo syndrom akutní dechové tísně): infuze musí být okamžitě přerušena, pacient zaléčen a nelze již dále v aplikaci ocrelizumabu pokračovat.

Jiné

Ocrelizumabem nesmí být léčen pacient s jakoukoli aktivní infekcí, pacienti v imunokompromitovaném stavu a pacienti se známým aktivním maligním onemocněním.

- **Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)**: nebyla doposud nikdy hlášena v přímé souvislosti s léčbou ocrelizumabem. Vyskytly se nicméně případy (do května 2019 celkem 7) tzv. přenesené (carry-over) PML z předchozích léků jako je natalizumab a fingolimod. Z tohoto důvodu se doporučuje vyloučit při změně léčby ze zmíněných přípravků na ocrelizumab u pacienta možnost rozvíjející se PML na předchozím přípravku.
- **Hepatitida typu B**: ocrelizumab může významně zvýšit riziko reaktivace HBV. Před zahájením léčby je proto nutné provést screening na HBV podle místní praxe. V případě aktivní HB je léčba kontraindikována a v případě pozitivní sérologie (bez aktivní HB) je nutno léčbu zvážit po konzultaci s hepatologem.
- **Snížené hladiny imunoglobulinů**: u pacientů léčených ocrelizumabem může dojít ke snížení hladin celkových imunoglobulinů a to zejména IgM, méně pak IgG a IgA. V případě významného snížení se zvyšuje riziko infekčních komplikací.
- **Herpetické infekce**: v klíčových klinických studiích ocrelizumabu bylo hlášeno mírně zvýšené riziko reaktivace herpetických infekcí (rozdíl jednotek procent a celkově incidence rovněž v nízkých jednotkách procent), zejména herpes zoster, herpes simplex, orální herpes, genitální herpes a další infekce herpetickými viry. Infekce byly převážně mírné až středně závažné a pacienti se uzdravili při standardním způsobu léčby.

- **Očkování:** živé vakcíny jsou během léčby ocrelizumabem kontraindikovány, ostatní typy vakcín (tetanový toxoid, polysacharidové vakcíny, vakcína proti chřipce, aj.) mohou být podány. Odpověď na očkování je obecně u pacientů na imunosupresivní terapii snižena, a doporučuje se proto zkontrolovat hladiny protektivních protilátek po přeočkování pacienta. Pokud je to možné, doporučuje se podat veškerá nezbytná očkování alespoň 6 týdnů před započatím léčby ocrelizumabem.
- **Těhotenství:** ženy ve fertilním věku by měly pobírat účinnou antikoncepci a neměly by otěhotnět dříve než 12 měsíců od poslední dávky ocrelizumabu. Nebyla prokázána fetotoxicita, nebo teratogenita ocrelizumabu.

Monitoring pacienta před a během léčby

Ocrelizumabem nesmí být léčen pacient s jakoukoli aktivní infekcí, pacienti v imunokompromitovaném stavu a pacienti se známým aktivním maligním onemocněním. Ocrelizumab nesmí být podáván současně s jinou imunosupresivní léčbou.

Před prvním podáním ocrelizumabu se doporučuje provést následující vyšetření (zejm. pro vyloučení aktivní infekce, malignity a/nebo zjištění imunitní nedostatečnosti):

- Krevní obraz a diferenciál.
- Rozbor moči (chemický, sediment a podle výsledků popř. bakteriologický).
- Biochemické vyšetření (Na⁺, K⁺, Cl⁻, urea, kreatinin, celkový bilirubin, ALT, AST, GGT, CRP, glukóza).
- Hladiny imunoglobulinů (viz výše).
- Sérologie (HBV a herpetické viry).
- Rentgen srdce a plic (pro vyloučení aktivní malignity či aktivní tuberkulózy).

Před každým dalším podáním ocrelizumabu (30-14 dní před plánovaným podáním) se doporučuje zopakovat krevní obraz a diferenciál, rozbor moči, biochemické vyšetření a hladiny imunoglobulinů.

Není potřeba provádět screening na latentní TBC, protože reaktivace latentní TBC nebyla doposud nikdy hlášena na ocrelizumabu nebo jiné anti-CD20 léčbě v monoterapii.

Není potřeba monitorovat hladiny CD19+ B lymfocytů.

Změna léčby

V současnosti neexistují žádná doporučení ohledně změny léčby na ocrelizumab či z ocrelizumabu na jiný přípravek. Doporučuje se proto vzít v potaz farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti předchozích přípravků a zejména v případě pacientů převáděných z natalizumabu a fingolimodu vyloučit riziko počínající PML (viz výše). Medián doby obnovy hladin B lymfocytů na spodní hranici normy (DLN) či původní hladiny u pacientů byl ve studiích 72 týdnů (rozmezí 27-175 týdnů). U 90 % všech pacientů došlo k doplnění B lymfocytů k DLN nebo výchozí hodnotě za přibližně dva a půl roku po poslední infuzi.

B. Perorální léčebné přípravky

1. Teriflunomid

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS.

Nežádoucí účinky

Léčba je všeobecně dobře tolerována. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, průjem, zvýšená hladina ALT, nauzea a alopecie. Bolest hlavy, průjem, nauzea a alopecie měly obecně mírnou až střední závažnost, přechodný charakter a pouze zřídka vedly k přerušení léčby.

V případě zvýšených jaterních enzymů je možné použít hepatoprotektiva, např. Essentiale Forte, Flavobion, ostropestřec mariánský apod.

Pro zmírnění telogenního efluvia je doporučováno použít komplexní celkovou vitamínovou a podpůrnou léčbu, obsahující vitamíny A, C, B, E, biotin, minerály Zn, Se, Cu, Fe, aminokyseliny obsahující síru – methionin, cystein, taurin (BIOSIL PLUS, DONNA HAIR FORTE, FOLIVITAL PRO, FORCAPIL, apod.). Vhodné je použít i lokální tonika s minoxidilem (např. NEOCAPIL) a šampóny s kofeinem (např. ALPECIN).

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C).
- Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci.
- Kojící ženy
- Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, např. syndromem získané imunodeficiency (AIDS).
- Pacienti s významně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anemií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.
- Pacienti se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení tohoto stavu.
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu.
- Pacienti se závažnou hypoproteinémií, např. s nefrotickým syndromem

Před zahájením léčby

Je zapotřebí vyloučit u žen graviditu, vyšetřit krevní tlak, alaninaminotransferázu (ALT) a úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů. U žen v reprodukčním věku je nutnost zdůraznit užívání antikoncepce.

Monitorace v průběhu léčby

Je zapotřebí monitorovat krevní tlak (kontrolovat pravidelně), alaninaminotransferázu (ALT), úplný krevní obraz dle klinických známek a příznaků (např. infekcí), které se vyskytly v průběhu léčby.

Tab. 20 Monitorace pacienta léčeného teriflunomidem

Druh sledování	Kdy a jak často
Krevní tlak	Před zahájením léčby a pak kontrolovat pravidelně
ALT	Před zahájením léčby a pak každé dva týdny v prvních 6 měsících léčby a následně pak každých 8 týdnů. Při 2 až 3násobném zvýšení ALT nad horní hranici normy musí být hladina monitorována každý týden.
Krevní obraz	Před zahájením léčby a dále pak dle klinických známek a příznaků (např. infekcí), které se vyskytly v průběhu léčby.

Plánování gravidity:

Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci, aby se rychleji dosáhlo koncentrace nižší než 0,02 mg/l.

Pacientky je nutné upozornit, že pokud dojde k opožděnému nástupu menstruace, nebo budou-li mít jakýkoli jiný důvod domnívat se, že jsou těhotné, musí ihned uvědomit lékaře, který provede těhotenský test. V případě pozitivního výsledku musí lékař s pacientkou probrat rizika spojená s těhotenstvím. Je možné, že rychlé snížení hladiny teriflunomidu v krvi zrychlenou eliminací při první opožděné menstruaci sníží riziko pro plod.

Výsledky neplánovaných těhotenství během klinických studií a z post-marketingových studií nevykazují teratogenní signály u těhotných vystavených léčbě teriflunomidem. [106]

Zrychlená eliminace

Po ukončení léčby teriflunomidem:

- po dobu 11 dnů se podává kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně; pokud pacientka dávku 8 g třikrát denně špatně toleruje, lze použít dávkování 4 g třikrát denně;
- také lze podávat každých 12 hodin 50 g aktivního uhlí ve formě prášku po dobu 11 dnů.

Po dokončení jednoho z postupů zrychlené eliminace je třeba provést kontrolu 2 samostatnými testy v intervalu alespoň 14 dnů a po prvním dosažení plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l je nutné počkat jeden a půl měsíce. Až poté se lze pokoušet o otěhotnění.

Není vyžadováno žádné čekací období při zahájení léčby teriflunomidem po přechodu z interferonu beta nebo glatiramer acetátu, ani při zahájení léčby interferonem beta či glatiramer acetátem po přechodu z teriflunomidu.

Teriflunomid lze použít 2-3 měsíce po ukončení léčby natalizumabem a 6 týdnů po ukončení léčby fingolimodem.

2. Dimethyl-fumarát

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příhody (tzn. průjem, nauzea, bolest břicha, bolest v horní části břicha). Objevují se většinou na počátku léčby (především během prvního měsíce).

Další nežádoucí účinky mohou být:

- zvýšení hladin jaterních enzymů (≥ 3 násobek horní hranice normálních hodnot (Upper Limit of Normal, ULN)) a zvýšení hladin celkového bilirubinu (≥ 2 násobek ULN),
- závažné dlouhotrvající lymfopenie,
- anafylaxe/anafylaktoidní reakce, které mohou zahrnovat dyspnoe, hypoxii, hypotenzi, angioedém, vyrážku nebo kopřivku. Reakce se zpravidla objevují po první dávce.

Zhodnocení před zahájením léčby dimethyl-fumarátem

Před zahájením léčby je nutno:

- provést aktuální celkový krevní obraz včetně lymfocytů,
- mít k dispozici výchozí, referenční MRI (obvykle ne starší než 3 měsíce).

Dále se před zahájením léčby doporučuje:

- provést kontrolu funkce ledvin (např. kreatinin, močovinový dusík v krvi a vyšetření moči),
- stanovit sérové hladiny aminotransferáz (např. alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST]) a celkového bilirubinu.

Tab. 21 Monitorace pacienta léčeného dimethyl-fumarátem

Druh sledování	Kdy a jak často
Celkový krevní obraz včetně lymfocytů	Před zahájením léčby a dále každé 3 měsíce
Funkce ledvin (např. kreatinin, močovinový dusík v krvi a vyšetření moči)	Před zahájením léčby, po 3 a 6 měsících léčby, poté každých 6-12 měsíců a dle klinické indikace
Jaterní testy	Před zahájením léčby, v průběhu léčby a dle klinické indikace

Přechod na jinou léčbu

Limitujícím faktorem může být lymfopenie. U pacientů bez těžké lymfopenie dochází k obnovení počtu lymfocytů za více než 4 týdny po přerušení léčby, u pacientů s těžkou lymfopenií trvá zotavení déle.

3. Fingolimod

Léčbu by měl zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě roztroušené sklerózy.

Před zahájením léčby

Je třeba posoudit kardiovaskulární riziko a vyloučit kontraindikace:

- Infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda/transitorní ischemická ataka (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA) během předchozích 6 měsíců.
- Závažná srdeční arytmie vyžadující léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo III.
- Atrioventrikulární (AV) blok druhého stupně typu Mobitz II nebo AV blok třetího stupně, sick-sinus syndrom, pokud nemají zavedený kardiostimulátor.
- Výchozí hodnota QTc intervalu ≥ 500 ms.

U rizikových pacientů pak konzultovat s kardiologem nejvhodnější způsob sledování pacienta při zahájení léčby.

Dále je nutno vyloučit:

- graviditu
- syndrom imunodeficiency
- sníženou imunitu (v důsledku imunosupresivní léčby nebo oslabenou předchozími terapiemi)
- závažnou aktivní infekci
- aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza)
- aktivní maligní onemocnění
- těžkou poruchu funkce jater (Child-Pugh třída C).

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

Léčbu lze většinou zahájit bezprostředně po vysazení interferonu nebo glatiramer acetátu. U dimethylfumarátu je před zahájením léčby fingolimodem nutná dostatečně dlouhá washout perioda k normalizaci krevního obrazu. Po léčbě teriflunomidem se doporučuje zrychlená eliminační procedura nebo by případná washout perioda neměla být kratší než 3,5 měsíce. Fingolimod lze použít optimálně za 4–6 týdnů po ukončení léčby natalizumabem, při prodloužení tohoto intervalu se zvyšuje riziko rebound fenoménu po ukončení terapie natalizumabem. Zahájení léčby fingolimodem po převedení z alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud prospěch z této léčby jasně nevyváží riziko pro konkrétního pacienta.

Pacientky musí být poučeny o účinné **antikoncepci** v době léčby a 2 měsíce po jejím ukončení.

Opatrnosti je též zapotřebí při ukončení léčby fingolimodem kvůli riziku **rebound fenoménu** (návrat aktivity onemocnění a její zvýšení). Pokud je přerušování léčby považováno za nezbytné, je nutné pacienty během této doby sledovat kvůli odpovídajícím příznakům možného výskytu rebound fenoménu.

Tab. 22 Monitorace pacienta léčeného fingolimodem

Druh sledování	Kdy a jak často
Srdeční rytmus, TK (krevní tlak), EKG	Monitorace během 6 hodin po první dávce. Krevní tlak pak pravidelně během léčby.
Krevní obraz a jaterní testy	Před zahájením léčby, po měsíci a nadále po 3 měsících, vždy při známkách jaterní dysfunkce.
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.

Druh sledování	Kdy a jak často
Dermatologické vyšetření	Při zahájení léčby a poté každých 6 až 12 měsíců se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícím lékařem s ohledem na klinický stav. Pacient by měl být referován k dermatologovi v případě nálezů ložiska, které je suspektní pro basocelulární karcinom nebo jiné kožní neoplazie (zahrnující maligní melanom, skvamózní buněčný karcinom nebo karcinom z Merkelových buněk).
Sledování známek infekce	Je třeba sledovat známky a příznaky infekce. V indikovaných případech by měla být zahájena neodkladná antimikrobiální léčba. U pacientů se známkami a příznaky shodnými s kryptokokovou meningitidou okamžitě provést diagnostické vyšetření a zahájit vhodnou léčbu. Při podezření na PML musí být léčba přerušena, dokud nebude PML vyloučena. Během závažných infekcí je nutno léčbu přerušit. Doporučuje se pravidelné vyšetření na onemocnění související s HPV infekcí (včetně PAP testu). Před zahájením léčby fingolimodem je vhodné zvážit vakcinaci proti HPV.

4. Kladribin

Očekávané NÚ:

- velmi časté: Lymfopenie
- časté: Labiální herpes a dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie, snížení počtu neutrofilů

Kontraindikace podávání v 1. a 2. roce:

- hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku (např. hydroxypropylbetadex, sorbitol, magnesium-stearát)
- infekce virem lidské imunodeficiency (HIV)
- aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida)
- zahájení léčby kladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu
- aktivní malignita
- středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
- těhotenství a kojení

Vzhledem k chybějícím údajům není doporučeno podávání pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre nad 6).

Vyšetření a bezpečnostní opatření před začátkem léčby:

- vstupní MR (do 3 měsíců před zahájením terapie kladribinem)
- počet lymfocytů před zahájením v prvním roce musí být normální (nad 1000 buněk/mm³)
- před zahájením léčby kladribinem se doporučuje očkování pacientů s negativitou protilátek proti varicella zoster viru. Zahájení léčby přípravkem MAVENCLAD musí být odloženo o 4 až 6 týdnů, aby byl umožněn plný účinek očkování.
- léčba přípravkem MAVENCLAD se nemá zahajovat během 4 až 6 týdnů po vakcinaci živými vakcínami nebo živými atenuovanými vakcínami. Očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se nemá provádět během léčby kladribinem a po léčbě kladribinem, dokud není počet bílých krvinek u pacienta v normálním rozmezí.
- screeningová vyšetření na latentní infekce, zvláště na tuberkulózu a hepatitidu B a C.

Vyšetření před podáním kladribinu ve 2. roce:

- počet lymfocytů před podáním ve druhém roce musí být normální nebo lymfopenie 1. stupně (nad 800 buněk/mm³). Je-li to nutné, může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců, než se hladina lymfocytů upraví. Jestliže je čas nutný k úpravě delší než 6 měsíců, nemá se léčba kladribinem u pacienta už více opakovat.
- screeningová vyšetření na latentní infekce, zvláště na tuberkulózu (Quantiferon) a panel hepatitid.

Monitorace v prvním a druhém roce léčby:

- sledování počtu lymfocytů před zahájením a po 2 a 6 měsících od zahájení léčby v každém léčebném roce,
- při poklesu lymfocytů pod 500 buněk/mm³ je doporučeno sledovat klinické známky výskytu infekcí – zvláště herpes zoster a oportunních infekcí,
- při poklesu lymfocytů pod 200 buněk/mm³ má být zváženo preventivní podávání antivirotik (zvýšené riziko výskytu herpetické infekce).

Infekce

Musí se provádět screeningová vyšetření na latentní infekce, zvláště na tuberkulózu a hepatitidu B a C, před zahájením léčby v roce 1 a roce 2. Zahájení léčby kladribinem musí být odloženo, dokud není infekce odpovídajícím způsobem léčena.

Odložení zahájení léčby kladribinem je třeba také zvážit u pacientů s akutní infekcí do doby, než je infekce plně pod kontrolou.

Doporučené* „wash out“ období při přechodu **na kladribin** z jiného DMD:

- **Glatiramer acetát a IFNβ:** žádné, nutno zohlednit případné nežádoucí účinky dosavadní léčby (krevní obraz, jaterní a renální testy)
- **Dimethyl fumarát:** žádné, nutno zohlednit případné nežádoucí účinky dosavadní léčby (krevní obraz, jaterní a renální testy)
- **Teriflunomid:** ≥ 4 týdny, nutno zdokumentovat eliminaci teriflunomidu a jeho „nulovou“ sérovou hladinu a zohlednit případné nežádoucí účinky dosavadní léčby (krevní obraz, jaterní testy)
- **Fingolimod:** ≥ 4 týdny, nutno zohlednit případné nežádoucí účinky dosavadní léčby (krevní obraz, jaterní a renální testy, krevní tlak, srdeční frekvence, EKG)
- **Natalizumab:** ≥ 6-8 týdnů, nutno zohlednit případné ovlivnění imunitního systému (krevní obraz) a vyloučit PML (MR vyšetření vč. FLAIR, JCV PCR z likvoru u pacientů s pozitivním titrem protilátek proti JCV a léčbou natalizumabem delší než 20 měsíců)
- **Alemtuzumab:** ≥ 6-12 měsíců, nutno zohlednit případné ovlivnění imunitního systému (krevní obraz včetně typizace lymfocytů) a provádět klinické a laboratorní sledování alespoň 4 roky po podání poslední infuze alemtuzumabu (krevní obraz vč. trombocytů, kreatinin, moč + sediment)
- **Ocrelizumab:** ≥ 6-12 měsíců, nutno zohlednit případné ovlivnění imunitního systému (krevní obraz, zvážit typizaci lymfocytů)

Při přechodu z kladribinu na jinou léčbu je potřeba brát v úvahu možnost aditivního působení na imunitní systém. Doporučené „wash out“ období při přechodu z kladribinu na jiné DMD:

- **Glatiramer acetát, IFNβ, Dimethyl fumarát:** žádné,
- **Teriflunomid, Fingolimod:** ≥ 4 týdny,
- **Natalizumab:** ≥ 6-8 týdnů,
- **Alemtuzumab, Ocrelizumab:** ≥ 6-12 měsíců.

5. Siponimod

Léčbu siponimodem má zahájit a dozorovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě roztroušené sklerózy. Přípravek Mayzent se užívá jednou denně. Potahované tablety je nutno polykat celé a zapít vodou. Před zahájením léčby musí být u pacienta zjištěn genotyp CYP2C9 kvůli zjištění typu metabolizéra CYP2C9. Pacienti s genotypem CYP2C9 *3*3 nesmí siponimod užívat. U pacientů s genotypem CYP2C9 *2*3 nebo *1*3 je doporučená udržovací dávka 1 mg denně (čtyři tablety 0,25 mg). Doporučená udržovací dávka siponimodu u pacientů s ostatními genotypy CYP2C9 je 2 mg (1 tableta).

Procentuální zastoupení v populaci:

- CYP2C9 *1*1 a *1*2 (silní metabolizéři), *2*2 (středně silní metabolizéři) – cca 83-91 % osob – dávka 2 mg
- CYP2C9 *1*3 (středně silní metabolizéři) a subjekty s *2*3 (slabí metabolizéři) – cca 10-14 % – dávka 1 mg
- CYP2C9 *3*3 (slabí metabolizéři) – cca 0,3-0,4 % – nesmí užívat siponimod

Plán k omezení rizik léčby (RMP): V současné době jsou na SÚKL ke schválení RMP materiály k Mayzentu jak pro lékaře, tak i pro pacienty.

V rámci RMP bude kladen důraz na:

- genotypizaci pacientů z důvodu určení dávky
- případná kardiální rizika u některých pacientů
- rizika infekce (VZV, PML, kryptokoková meningitida aj.)
- riziko makulární edému
- reprodukční toxicitu
- jaterní funkce

Léčbu je nutné zahájit titračním balením, iniciace trvá 5 dní. Léčba začíná dávkou 0,25 mg jednou denně ve dnech 1 a 2, následovaná dávkou 0,5 mg v den 3, 0,75 mg v den 4, a 1,25 mg v den 5, aby bylo u pacienta dosaženo předepsané udržovací dávky siponimodu počínaje dnem 6.

Kontraindikace:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku v tabletě.
- Syndrom imunodeficiency.
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo kryptokoková meningitida v anamnéze.
- Aktivní maligní onemocnění.
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C).
- Pacienti, kteří prodělali během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, iktus/transitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti s atrioventrikulárním (AV) bloádou druhého stupně Mobitz II, AV bloádou třetího stupně, sino-atriální srdeční bloádou nebo sick-sinus syndromem v anamnéze, pokud nemají kardiostimulátor.
- Pacienti homozygotní pro genotyp CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3; slabí metabolizéři).
- Podávání během těhotenství nebo u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci.

Zvláštní pozornost je nutno věnovat zvýšenému riziku infekcí.

U pacientů bez protilátek je doporučena před zahájením léčby siponimodem úplná vakcinace varicellovou vakcínou, přičemž zahájení léčby má být odloženo o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace.

C. Imunosupresiva (užívaná především v léčbě NMOSD) a další léčebné postupy (plasmaferéza, leukaferéza)

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 imunosupresivou 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. Toto riziko je také velmi vysoké v případě lékové interakce s alopurinolem. 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. Toto riziko se také zvyšuje u pacientů, kteří podstoupili již léčbu alkylačními látkami (např. cyklofosfamidem).

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 cystoskopii 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.

Effekt podávání cytostatik by měl být hodnocen každých půl roku, aby se předešlo vývoji závažných nežádoucích účinků zvláště u pacientů, kde efekt terapie není dostatečný.

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.

Protilátka proti CD-20 (rituximab a biosimilars)

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 %, zejména pro vyšší riziko relapsu u NMO/NMOSD pacientů. Samo podání rituximabu u NMO/NMOSD může být spojeno s rizikem ataky, která se dává do souvislosti s cytokinovou bouří (zejména při prvním podání), proto je vhodné pokrytí perorálními kortikosteroidy ve 14 dnech po infuzích s postupným snižováním dávky.

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. Toto nemusí platit v případě změny preparátu (biosimilars).

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 erythematoses) a u pacientů s hematonekologickými chorobami byly popsány ojedinělé případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (vždy šlo o předlčení imunosupresivy), proto zvýšená obezřetnost platí i zde.

Tab. 23 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, vyloučení TBC (Quantiferon), po prvním podání FACS analýza s monitorací CD19 pozitivních lymfocytů a měsíc.

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 nefrotoxickými 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 imunodeficeience 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.

Plazmaferéza a imunoabsorpce

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS ve spolupráci s nefrologem či hemaologem. Výkony jsou přednostně soustředěny na dialyzační pracoviště či speciální hematologická centra v případě imunoabsorpce. Provádění těchto výkonů je potřeba směřovat na pracoviště se značnými zkušenostmi danými také počtem prováděných výkonů (nejlépe pracoviště s chronickým plazmaferetickým programem).

Kontraindikace užití plazmaferéz: hemodynamická instabilita, krvácivé stavy (vrozné nebo lékově indukované), recentní infarkt myokardu nebo cévní příhoda mozková nebo jiné závažné kardiální onemocnění, recentní operační výkon, trombocytopenie či sepse a další.

Imunoabsorpci preferujeme u pacientů s anamnézou alergických reakcí na roztoky používané u plazmaferéz.

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 spojená s katetrizací jako je pneumotorax či hemotorax, 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. U pacientů na antikoagulační léčbě je potřeba přejít na terapii nízkomolekulárním heparinem a tuto aplikaci přizpůsobit následným výkonům.

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.

Pokud je pacient zařazen do chronického plazmaferetického programu, je třeba zajistit našití cévního přístupu. Prodlení mezi chirurgickým výkonem a zahájením této terapie je několik týdnů. Nejčastější komplikací je pak uzavírání tohoto cévního přístupu (i přes antitrombotickou terapii), což se řeší individuálně. Dále dochází k velmi výraznému poklesu koncentrací imunoglobulinů, to může být spojeno s výskytem častých infekcí.

Tocilizumab (humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6)

Léčbu vede lékař zkušený v terapii NMOSD. Před zahájením léčby musí být zváženy přínosy a rizika léčby. Zvýšená obezřetnost při podání tocilizumanu je nutná zejména u pacientů s jaterním onemocněním, divertikulitidou, diabetem, intersticiálním plicním onemocněním a nízkým absolutním počtem neutrofilů ($0,5-1 \times 10^9/l$), popř. trombocytopenií. Kontraindikací podání tocilizumabu je závažná akutní infekce a hypersenzitivita na jakoukoliv součást léčivého přípravku.

Před zahájením léčby je doporučeno také vyloučení latentní tuberkulózní infekce, popř. jiné infekce, které se imunosupresivní/imunomodulační léčbou mohou reaktivovat (typicky hepatitida B). Terapie by se neměla zahájit u hodnot neutrofilů $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a trombocytů $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Při terapii touto látkou je potřeba mít na mysli, že IL6 výrazně ovlivňuje zánětlivou reakci včetně tvorby proteinů akutní fáze (např. CRP). Fyziologická reakce na infekci může být výrazně ovlivněna včetně laboratorních parametrů. Spektrum závažných infekčních onemocnění je poměrně široké a zahrnuje kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy a infekci pneumocystis jirovecii, pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly zaznamenány i případy oportunních infekcí.

Jaterní enzymy, ALT a AST se monitorují jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Při jejich elevaci na 3-5násobek horní hranice normy potvrzené opakovanými testy má být terapie tocilizumabem přerušena.

Živé nebo atenuované vakcíny nesmí být během terapie tocilizumabem aplikovány.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Eculizumab (monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu)

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě NMOSD. Před zahájením léčby musí být zváženy přínosy a rizika léčby.

Kontraindikací podání eculizumabu je hypersenzitivita na tuto látku nebo jakoukoliv látku, která je součástí léčebného přípravku. Tato látka se nesmí podat pacientům s nevyлечenou infekcí *Neisseria meningitidis*, popř. jinou závažnou infekci. Také se nesmí podat pacientům, kteří nepodstoupili očkování proti *Neisseria meningitidis* před zahájením terapie eculizumabem nebo těm, kteří nemají vhodnou profylaktickou léčbu antibiotiky po dobu 14 dnů od vakcinace, která musí být provedena nejpozději při zahájení terapie. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W 135 a B, jsou-li k dispozici. Je vhodné sledovat situaci výskytu jednotlivých sérotypů v dané lokalitě. Pacienty je třeba očkovat nebo revakcinovat dle aktuálních národních pokynů pro očkování. Pacienti, kteří jsou mladší 18 let, musí být očkováni proti bakterii *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím, přičemž je nutné dodržovat národní očkovací doporučení pro každou věkovou skupinu.

Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U neočkovaných pacientů léčených eculizumabem byly hlášeny případy závažných a fatálních meningokokových infekcí, nejčastěji sepse. Pacienti musí být informováni jak o příznacích, tak i o nutných krocích vedoucích k neodkladnému vyhledání lékařské pomoci. Pacient je také vybaven informační kartičkou.

Pacienti mohou být náchylní i k dalším infekcím zejména opouzdřenými bakteriemi (např. generalizované gonokokové infekce). Mezi možné komplikace patří také infekce dýchacích cest, pneumonie a další.

Vzhledem k infuznímu podání se můžeme setkat s reakcemi na aplikovanou látku různého stupně.

U eculizumabu jsou limitované údaje o expozici touto látkou v graviditě. Nicméně získaná data nenaznačují zvýšené riziko malformací plodu nebo fetální/neonatální toxicity. Je známo, že lidský IgG přestupuje přes lidskou placentární bariéru, a tudíž eculizumab může ve fetálním oběhu potenciálně ovlivnit funkci komplementového systému. Proto má být přípravek podáván těhotným ženám pouze v případech, kdy je to nezbytné.

Pozn.: Farmakovigilanční pokyny zpracovány na základě SPC přípravků.

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 kvadraparéza; nebo monoplegie
5. paraplegie, hemiplegie, nebo výrazná kvadraparéza
6. kvadraplegie
- 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 okohybných 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

Příloha č. 9: Podmínky vzniku CVSP pro RS a NMOSD

1. Obecné požadavky

Poskytovatel zdravotních služeb, kterému byl udělen statut CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica, musí splňovat podmínky jdoucí nad rámec požadavků na personální zabezpečení podle vyhlášky č. 99/2012 Sb., o požadavcích na minimální personální zabezpečení zdravotních služeb, a požadavků na technické a věcné vybavení podle vyhlášky č. 92/2012 Sb., o požadavcích na minimální technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení a kontaktních pracovišť domácí péče.

Statut CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica je udělen poskytovateli zdravotních služeb, který zajistí poskytování vysoce specializované péče pro pacienty s roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica a splňuje požadavky na personální zabezpečení, technické a věcné vybavení, minimální počet pacientů a provedených zdravotnických výkonů a ostatní kritéria podle této výzvy.

V rámci poskytovatele zdravotních služeb musí být zajištěna od pondělí do pátku v rámci běžné pracovní doby:

- ambulantní péče v oboru neurologie vyhrazená pro pacienty s roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica

Dále musí být v rámci jednoho poskytovatele zdravotních služeb se statutem CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica zajištěna mezioborová spolupráce a dostupnost:

a) nepřetržitá dostupnost (24/7):

- akutní lůžkové péče standardní v oboru neurologie, přičemž pro potřeby CVSP jsou vyčleněna minimálně 2 lůžka
- akutní lůžkové péče standardní v oboru dětská neurologie nebo pediatrie (v případě centra pro dospělé a děti),

b) dostupnost v rámci běžné pracovní doby:

- oddělení radiologie a zobrazovacích metod – pracoviště magnetické rezonance pro zajištění opakovaného vyšetření jednoho pacienta na téže přístroji (v rozsahu nejméně 2 termíny na den na každých 500 dispenzarizovaných pacientů centra),
- oftalmologického oddělení pro zajištění vyšetření metodou optické koherentní tomografie,
- neurologického oddělení pro zajištění elektrofyziologických vyšetření,
- anesteziologicko-resuscitačního oddělení,
- laboratoří klinické biochemie, lékařské mikrobiologie a alergologie a klinické imunologie
- konziliárních služeb v oborech psychiatrie, alergologie a klinická imunologie, urologie, endokrinologie a diabetologie, hematologie a transfúzní lékařství, nefrologie, gynekologie a porodnictví, dermatovenerologie a kardiologie,

c) dostupnost (je přípustné i smluvní zajištění s jiným poskytovatelem zdravotních služeb, než je poskytovatel žádající o statut centra):

- lékaře se specializovanou způsobilostí v oboru dětská neurologie (v případě centra pro dospělé a děti)
- zdravotně-sociálního nebo sociálního pracovníka
- laboratoř alergologie a klinické imunologie pro zajištění vyšetření mozkomíšního moku.

2. Požadavky na personální zabezpečení

Požadované personální zabezpečení je vyčleněno pouze pro potřeby CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica

- a) vedoucím pracovníkem CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica je lékař se specializovanou způsobilostí v oboru neurologie, dále s výcvikem a minimálně 5-ti letou praxí v problematice roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica, doloženou certifikátem neuroimunologické sekce ČNS ČLS JEP – pracovní úvazek minimálně 0,8 (v případě poskytovatele zdravotních služeb charakteru fakultní nemocnice se počítá sloučený úvazek nemocnice v rámci neurologického oddělení a příslušné lékařské fakulty),
- b) personální zajištění ambulantní péče v oboru neurologie, včetně péče stacionární
 - (1) další lékaři centra se specializovanou způsobilostí v oboru neurologie – pracovní úvazek 0,2 na 100 pacientů centra, z toho 1 lékař s výcvikem a minimálně 2-letou praxí v problematice roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica, doloženou certifikátem neuroimunologické sekce ČNS ČLS JEP. Minimální celkový počet lékařů centra včetně vedoucího centra je 2.
 - (2) všeobecná sestra – pracovní úvazek 0,2 na 100 pacientů centra, minimální počet úvazků sester je 1,0; polovina všeobecných sester získala zvláštní odbornou způsobilost v Certifikovaném kurzu podle zákona č. 96/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o nelékařských zdravotnických povoláních) „Specifická péče o pacienta s roztroušenou sklerózou“.
- c) další personální zabezpečení v rámci běžné pracovní doby (požadovaná zkušenost práce s pacienty s roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica minimálně 2 roky)
 - (1) fyzioterapeut – pracovní úvazek 0,1 na 100 pacientů centra; minimální úvazek je 0,5,
 - (2) klinický psycholog – pracovní úvazek 0,05 na 100 pacientů centra; minimální úvazek je 0,25.
- d) administrativní pracovník pro zadávání dat do registru ReMuS a koordinaci činnosti centra – pracovní úvazek 0,1 na 100 pacientů centra.

3. Požadavky na technické a věcné vybavení

Technické a věcné vybavení zdravotnického zařízení ambulantní péče v oboru neurologie musí splňovat kritéria stanovená vyhláškou č. 92/2012 Sb., o požadavcích na minimální technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení a kontaktních pracovišť domácí péče, a dále musí být ve zdravotnickém zařízení s CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica zajištěna:

- a) místnost pro aplikaci infuzní terapie:
 - 2x infuzní křeslo nebo lůžko na 500 pacientů léčených přípravky specializované péče podle § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. (dále „přípravky specializované péče“),
 - 2x infuzní pumpa na 500 pacientů léčených přípravky specializované péče,
 - 1x EKG přístroj,
- b) místnost pro provádění ambulantních lumbálních punkcí (dle vyhlášky č. 92/2012 Sb.),
- c) místnost pro edukaci pacientů,
- d) prostor pro standardizované vyšetřování chůze o délce nejméně 9 m,
- e) pracoviště fyzioterapeuta a pracoviště klinického psychologa (vybavené dle vyhlášky č. 92/2012 Sb.),
- f) místnost pro odpočinek zaměstnanců.

4. Požadavky na minimální počet pacientů a provedených zdravotních výkonů

CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica dispensárně sleduje minimálně 400 pacientů s roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica, z toho minimálně 50% pacientů užívá přípravky specializované péče.

5. Ostatní požadavky

- a) CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica zajišťuje pacientovi centra minimálně jeden kontakt na psychoterapeutickou péči prováděnou v centru nebo mimo centrum psychoterapeutickým pracovníkem s psychoterapeutickým výcvikem, resp. vzděláním, doloženým certifikátem, resp. osvědčením o ukončení úplného uceleného akreditovaného psychoterapeutického výcviku, přičemž se jedná o výcvik resp. vzdělání, k němuž akreditaci uděluje Česká psychoterapeutická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČPS ČLS JEP) nebo Česká asociace pro psychoterapii (ČAP). U pracovníka je dále požadováno absolvování kurzu „Roztroušená skleróza pro psychoterapeuty“ doložené certifikátem, který vydává 1. LF UK Praha jakožto organizátor kurzu. Při nedokončeném výcviku je nutno doložit jméno supervizora.
- b) CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica se podílí na specializačním vzdělávání lékařů, tzn. poskytovatel žádající o statut CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica má akreditaci MZ pro specializační vzdělávání pro obor neurologie
- c) zadávání dat nejméně 90% pacientů do celostátního registru pacientů ReMuS, který je vedený nadačním fondem Impuls za odborné garance Sekce pro neuroimunologii a likvorologii České neurologické společnosti ČLS JEP.

6. Indikátory kvality poskytované zdravotní péče

Poskytovatel zdravotních služeb, který má statut CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica, pravidelně sleduje k 31. 12. daného roku níže uvedené indikátory kvality poskytované zdravotní péče a výkonnosti centra.

Indikátory kvality a výkonnosti centra:

- a) počet dispenzárně sledovaných pacientů a procento pacientů léčených přípravky specializované péče; minimum je 400 dispenzárně sledovaných pacientů a z toho minimálně 200 pacientů léčených přípravky specializované péče,
- b) počet nově vyšetřených pacientů z toho počet CIS a klinicky definitivní RS; minimum je 10 nově vyšetřených pacientů na 500 dispenzarizovaných pacientů centra ročně,
- c) procento pacientů s atakovitou formou RS léčených přípravky specializované péče základní linie a eskalační linie dle aktuálních odborných kritérií,
- d) procento pacientů léčených přípravky specializované péče vyšetřených ročně pomocí MR a hodnocených pro diagnózu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica; požadováno minimálně 90% takto vyšetřených pacientů,
- e) procento pacientů, jejichž data jsou zadána do registru ReMuS; požadováno, aby v registru ReMuS bylo zadáno minimálně 90% pacientů léčených přípravky specializované péče za předchozí rok,
- f) procento pacientů s invalidním důchodem (dělení ID 1, 2, 3, bez předmětné sociální dávky),
- g) procento pacientů s EDSS do 3,5, s EDSS od 4,0 do 6,5, s EDSS 7,0 a více.
- h) procento pacientů s atakou RS (z celkového počtu dispenzarizovaných pacientů centra), rozdělení dle tíže ataky, procento pacientů s více než 1 atakou za rok (z celkového počtu dispenzarizovaných pacientů centra),
- i) procento pacientů bez léčby přípravky specializované péče,
- j) průměrný počet lehkých, středních, těžkých atak na pacienta léčeného přípravky specializované péče za rok,
- k) počet pacientů s primárně progresivní RS,
- l) počet pacientů s NMO (neuromyelitis optica) a s NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorders).