

31

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

ODBORNÁ ČÁST

PROSINEC 2023

VERZE 3.1

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	18
5.3	Další používané klasifikace onemocnění	19
6	Proces péče	20
6.1	Anamnéza a klinický obraz při vzniku onemocnění.....	20
6.2	Diagnostika a diferenciální diagnostika.....	20
6.3	Základní léčba.....	21
6.4	Následná péče	22
6.5	Výstup procesu péče	23
7	Výsledky.....	31
7.1	Doporučení pro sběr dat za účelem vyhodnocování struktury, procesu a výsledků péče	31
8	Statistické informace	32
8.1	Epidemiologické informace a ekonomické aspekty klinického doporučeného postupu	32
9	Využitelnost klinického doporučeného postupu pro koncentraci péče	34
10	Přílohy.....	35
11	Odkazy na literaturu	103
11.1	Platné legislativní normy České republiky.....	103
11.2	Odborné literární odkazy.....	103

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, Dr.Sc.	SKNIL ČNS ČLS JEP
Spoluautor	As. MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.	SKNIL ČNS ČLS JEP
Garant	Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, Dr.Sc.	SKNIL ČNS ČLS JEP
Konzultanti	Prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.	Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
	As. MUDr. Zuzana Libá, Ph.D.	Klinika dětské neurologie, FNM Praha
	Ing. Jiří Drahota	Registr ReMuS
Oponent 1	Prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA	SKNIL ČNS ČLS JEP
Oponent 2	MUDr. Olga Zapletalová	SKNIL ČNS ČLS JEP

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 2020.

1 LEXIKON KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU

1.1 METODICKÉ POJMY

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 tyto odborníci byli formálně nominováni do daných rolí odbornými společnostmi. Toto nepředikuje 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 komorbidity. 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.
Klinický doporučený postup (KDP)	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.
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.

Název	Výklad pojmu
Určující výkon (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Představují výkon, 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 studii 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 výkon (viz kap. 3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU)	Představují významné výkon 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 výkon 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
CVSP	Centrum vysoce specializované péče	
DMD	Léky modifikující onemocnění	Disease modifying drugs
HET	High efficacy therapy	Vysoce účinná léčba, dříve léčba „druhé linie“
EDSS	Expanded Disability Status Scale	Škála invalidity hodnotí v nižších stupních neurologický nálezn, 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, lysinu, alaninu a tyrozinu 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

Zkratka	Název	Výklad pojmu
IS	Imunosuprese, imunosupresiva	Léčba, která potlačuje imunopatologické pochody, léčiva, která potlačují imunitu
JIP	Jednotka intenzivní péče	-
MMM	Mozkomíšní mok	Tekutina obklopující mozek a míchu a vyplňující mozkové komory
MR	Magnetická rezonance	Zobrazovací vyšetřovací metoda – postihuje strukturální, zánětlivé změny CNS, aktivitu procesu
NAbs	Neutralizační protilátky	Protilátky eliminující léčivý efekt
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
sNFL, cNFL	Sérová nebo likvorová koncentrace lehkých řetězců neurofilament	Rozpadové produkty axonů, svědčící o zánětu i neurodegeneraci
OCT	Optická koherentní tomografie	Neinvazivní zobrazovací metoda sítnice
RS	Roztroušená skleróza	Chronické zánětlivé demyelinizační a neurodegenerativní 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	KKNEU0031 – 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 [1-3], 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 přes 200/100 000 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.

V akutní atace spočívá léčebná intervence v podání kortikosteroidů. Dlouhodobě se co nejdříve po stanovení diagnózy RS, příp. ve stádiu CIS (klinicky izolovaného syndromu), zavádí imunomodulační léčba (výběr závisí na zvážení prognostických faktorů, komorbidit, a dalších individuálních charakteristik pacienta), v případě intolerance nebo nedostatečného efektu je třeba léčbu co nejdříve změnit. Symptomatická léčba je podávána v kterémkoli stadiu nemoci.

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

Neuromyelitis optica 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. Zánětlivě 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 u pacientů s přítomností protilátek proti akvaporinu 4 satralizumab, inebilizumab, eculizumab, popř. ravulizumab, u pacientů s nepřítomností protilátek proti akvaporinu 4 imunoprese azathioprinem, protilátkou proti CD20 (např. rituximab), cyklofosamidem, mitoxantronem, mykofenolát mofetilem, intravenózními imunoglobuliny, methotrexátem, často v kombinaci s orálními steroidy. 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 změněna. 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 farmakoeconomickou 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 NMOSD,
- sjednocením postupů léčby u těchto onemocnění,
- sledováním efektivity a nežádoucích účinků moderních léčiv,
- stanovením pravidel ke sledování efektivity péče,
- zajištěním účelného vynaložení prostředků na diagnostický a léčebný proces ke zlepšení úrovně poskytované péče.

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

Způsob ověřování KDP: V běžné praxi lze ověřování realizovat 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 a 2020.

Doporučená doba účinnosti KDP

2 roky. Odborným garantem KDP standardu je prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, Dr.Sc., 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 [2] s modifikací dle SIGN.

Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	<p>Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativním vzorku populace</p> <p>nebo</p> <p>systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.</p> <p>Požadavky vyžadované u provedených studií:</p> <ol style="list-style-type: none"> skrytá randomizace jasná definice primárního cíle (outcome) jasná definice vylučujících a vstupních kritérií přihlédnutí ke ztrátám (dropouts) a výměnám mezi skupinami (crossovers) včetně nízkého počtu takto postižených případů, který by snížil potenciál pro zkreslení (bias) základní charakteristiky porovnaných souborů jsou uvedeny, přibližně ekvivalentní nebo jsou případné rozdíly adekvátně statisticky korigovány
Třída II	<p>Prospektivní kohortová párovaná studie v reprezentativní populaci se skrytým hodnocením cílového parametru, které splňují požadavky a–e</p> <p>nebo</p> <p>randomizované, kontrolované studie v reprezentativní populaci, které nesplňují kritéria a-e.</p>
Třída III	<p>Všechny další kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrol přirozeného průběhu či pacientů sloužících jako vlastní kontroly) v reprezentativní populaci, kde hodnocení cílového parametru je nezávislé na léčbě pacienta</p>
Třída IV	<p>Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů</p>

Klasifikace doporučení (síla doporučení)

Úroveň A	(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
G36.0	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	
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

Kód Seznamu výkonů	Název ze Seznamu výkonů	Poznámka, upřesnění pro účely KDP
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
81760	Stanovení NfLv séru	Sledování efektivity léčby a prognózy
81759	Stanovení NfL v likvoru	Možnost stanovit prognózu ev. sledovat efekt léčby
–	Optická koherentní tomografie	-

Materiál

Kód ATC skupiny	Název
H02AB04	Methylprednisolon
J06BA02	Intravenózní lidský imunoglobulin
L01AA01	Cyklofosamid
L01XC02	Rituximab
L03AB07	Interferon beta-1a
L03AB08	Interferon beta-1b
L03AX13	Glatiramer-acetát
L04AA06	Mykofenolová kyselina
L04AA23	Natalizumab
L04AA25	Eculizumab
L04AA27	Fingolimod
L04AA31	Teriflunomid
L04AA34	Alemtuzumab
L04AA36	Okrelizumab
L04AA38	Ozanimod
L04AA40	Kladribin
L04AA42	Siponimod
L04AA47	Inebilizumab
L04AA50	Ponesimod
L04AA52	Ofatumumab
L04AC07	Tocilizumab
L04AC19	Satralizumab
L04AX01	Azathioprin
L04AX07	Dimethyl fumarát

Negativní klinické vymezení

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

Jiné používané klasifikace

EDSS (Expanded Disability Status Scale) – viz [9 ŠKÁLA DISABILITY EDSS \(EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE\)](#)

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

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

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 vymežující zahájení hlavního procesu

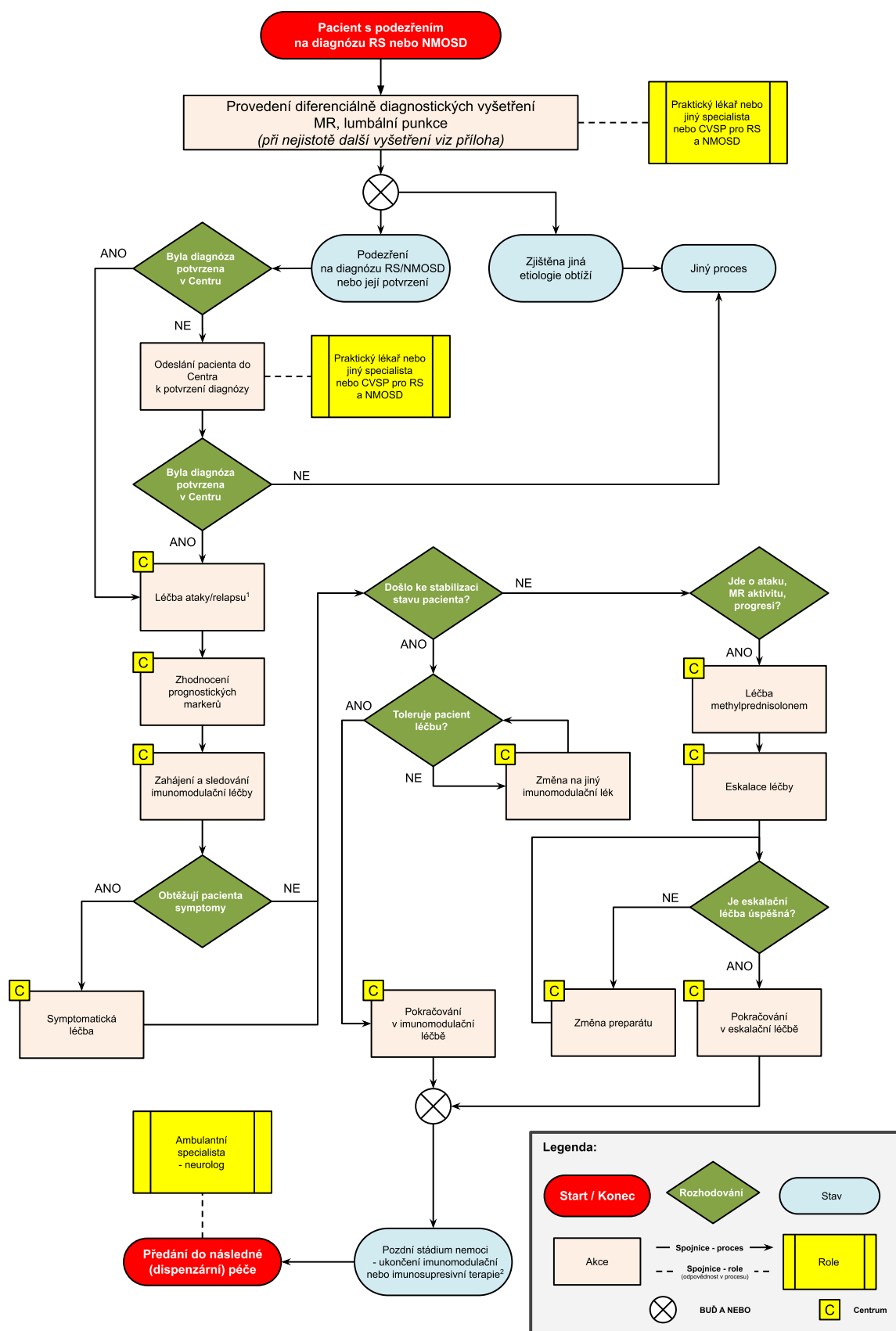
Pořadí	Popis kritéria
1.	Vznik prvních příznaků zánětlivého demyelinizačního onemocnění svědčících (diferenciálně diagnosticky) pro možnou diagnózu RS či NMO.

Kritéria vymežující 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.

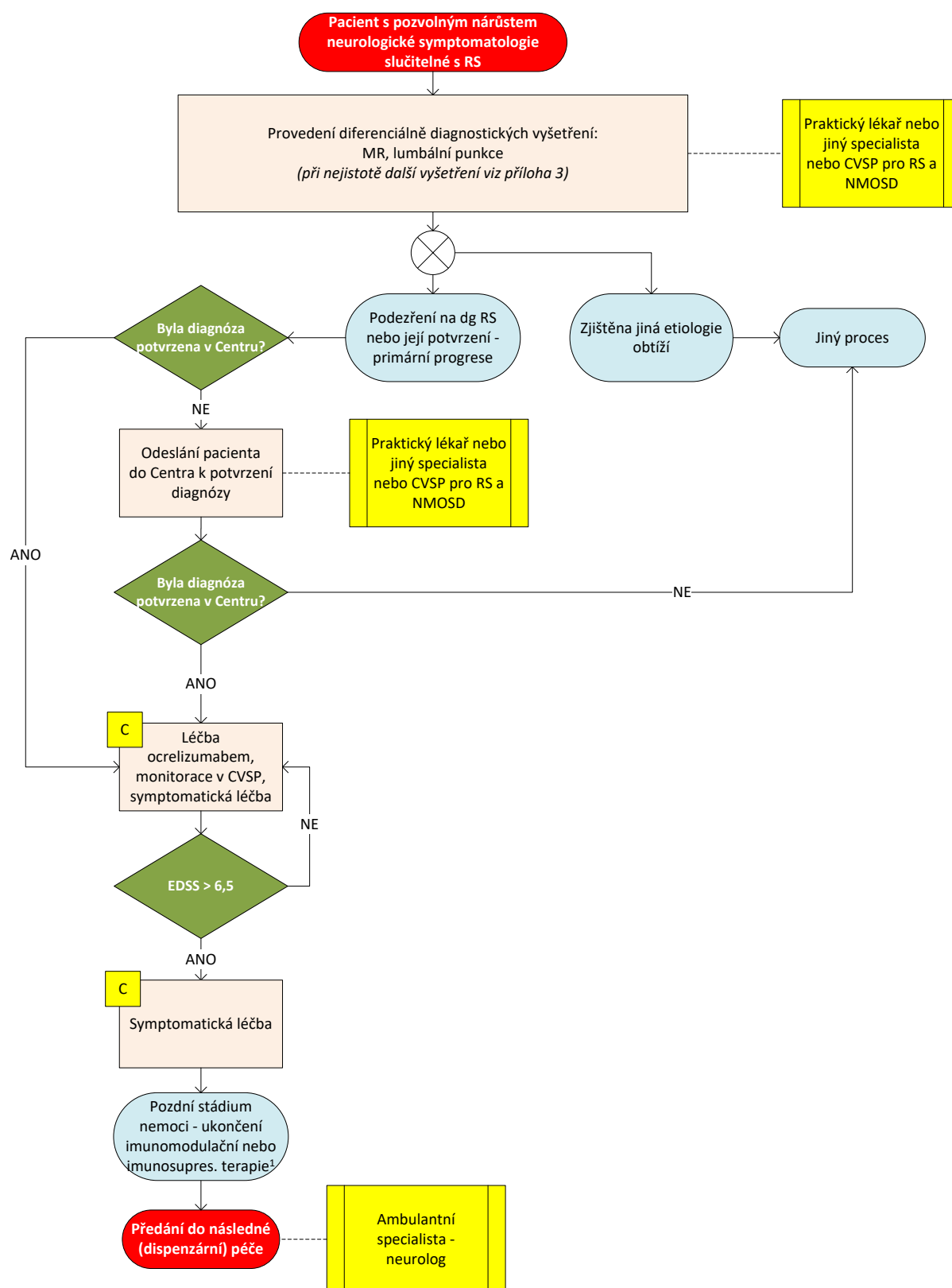
3.3 BLOKOVÉ SCHÉMA PROCESU PÉČE

Pacient s podezřením na diagnózu RS nebo NMOSD



¹ Léčba může proběhnout i mimo Centrum ² 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. 10 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 NMOSD, na lůžkách ARO, neurologické nebo interní JIP. Péči v tomto případě zabezpečí nejbližší nemocnice zajištěním vitálních funkcí a provedením výměnných plazmaferéz. Po stabilizaci stavu je pacient předán na specializované pracoviště – neurologické pracoviště s vazbou na Centrum. Pacient se známou diagnózou má být přednostně umístěn v tom zařízení, kde má vazbu na Centrum.

4.1.3 NÁSLEDNÁ PÉČE

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

4.2 TECHNICKÉ POŽADAVKY

Technické požadavky musí odpovídat možnosti provést následující vyšetření a výkony:

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

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 PŘEDNEMOCNIČNÍ 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 NEMOCNIČNÍ PÉČE

Nemocniční péče je poskytována k diagnostice a léčbě u závažných stavů s nutností zabezpečit prevenci komplikací poruch hybnosti, kmenových poruch, eventuálně zajistit životní funkce. Při ohrožení vitálních funkcí je nemocný hospitalizován na JIP nebo na ARO. Technické vybavení vyplývá z charakteru těchto pracovišť. Při léčbě akutní ataky 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 prováděna v CVSP pro RS a NMOSD. Technické zabezpečení viz [PŘÍLOHA Č. 10 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 PŘEDNEMOCNIČNÍ 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. 10 PODMÍNKY VZNIKU CVSP PRO RS A NMOSD](#)).

4.3.2 NEMOCNIČNÍ PÉČE

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

4.3.3 NÁSLEDNÁ PÉČE

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

Doporučení pro kapitolu Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
1.	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 klinicky 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 progresy s trvalým nárůstem invalidity (v důsledku vyčerpání rezerv CNS). U 10–15 % pacientů narůstá invalidita od počátku nemoci, klinicky jde o formu primárně progresivní. U 3 % pacientů probíhá RS maligně s progresí mezi atakami a časnou invalidizací. Poslední klasifikace [4] 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 progresy s aktivitou, bez progresy a bez aktivity). Neuropatologicky jde však o kontinuum zánětlivých a degenerativních procesů. [5]

Onemocnění se vyskytuje dvakrát až třikrát častěji u žen než u mužů. [6] Prevalence choroby se v ČR odhaduje na více než 200/100 000 obyvatel, incidence na 7-10 případů na 100 000 obyvatel za rok. [7]

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 40. roku života, postihuje 5–10× častěji ženy. Jeho prevalence se v ČR odhaduje na 1:100000 obyvatel. Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů vyvinulo ataky zánětu zrakového nervu a míchy v různém odstupu nebo mělo projevy onemocnění i mimo optikospinální lokalizaci (mozkový kmen, diencefalon a další), byl implementován termín „neuromyelitis optica spectrum disorders“ – NMOSD. Zahrnuje především tzv. časté klíčové klinické příznaky (optická neuritida, myelitida, syndrom area postrema) a tzv. méně časté klinické příznaky (různé kmenové příznaky, projevy postižení diencefalon a další).

U části pacientů protilátky proti akvaporinu 4 v séru nenacházíme a pro stanovení diagnózy NMOSD je potřeba specifických požadavků stran klinických příznaků (roztroušenost v prostoru) a nálezů na magnetické rezonanci – viz [PŘÍLOHA Č. 2 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NMOSD](#). Léčba se v obou případech liší od léčby RS a je potřeba ji zahájit již po první atace nemoci.

Zároveň je indikováno stanovení protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu proteinu (MOG), které vymezují onemocnění asociované s protilátkami proti MOG (MOGAD – myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease).

Detailní epidemiologické a statistické údaje naleznete z důvodu jejich provázanosti v kapitole [8 STATISTICKÉ INFORMACE, STR. 32](#).

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, virové infekce, především EBV (infekční mononukleóza), nedostatek vitamínu D, nadbytek soli v potravě, obezita). [8, 9]

Nejčastější příčinou manifestace nebo zhoršení RS či NMOSD jsou stavy oslabení organismu jako respirační či jiné infekce, stres, 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 efektivní imunomodulační léčby a její včasnou změnou při nedostatečném efektu, který je definován jako přítomnost relapsu, progresse disability, aktivity na MR či vysoké hodnoty lehkých řetězců neurofilament v séru. Dalšími mechanismy jsou péče o fyzickou a psychickou kondici pacienta, časná léčba a dostatečné doléčování interkurentních infekcí, nekouření, suplementace vitamínu D, 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). [10] 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). [4] Etiopatogeneticky jde však o kontinuum procesů, které jsou zpočátku více vyjádřeny jako aktivace periferního imunitního systému a vznik ložiskového poškození ve vlnách přestupu imunitních buněk do CNS, v pozdějších stadiích jako kompartmentalizace zánětu za hematoencefalickou bariérou se vznikem chronických expandujících lézí. K poškození myelinu a axonů však dochází v obou stadiích. Disability je důsledkem jednak akutního poškození CNS novými lézemi (relapse associated worsening, RAW), jednak vyčerpáním rezerv CNS (doutnající RS) a procesy nezávislými na vzniku atak (progression independent of relapse activity, PIRA). [11]

Dle postižené lokalizace

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

Dle tíže neurologického nálezu a stadia invalidity

Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale) – viz [PŘÍLOHA Č. 9 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 nálezu na MR zobrazení a vyloučení ostatních příčin klinických projevů.

Diagnóza RS je založena na průkazu diseminace procesu v čase a prostoru, což může být doloženo pomocnými vyšetřovacími metodami jako je MR a vyšetření mozkomíšního moku (nález 2 a více OCB v mozkomíšním moku, které nemají korelát v séru, nebo průkaz lehkých řetězců kappa nebo lambda v mozkomíšním moku či vyšší IgG index 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](#)). Tam, kde nelze zatím prokázat diseminaci v čase a/nebo prostoru, hovoříme o klinicky izolovaném syndromu (CIS). Tam, kde chybí klinická symptomatologie, ale je nález na MR slučitelný s RS, hovoříme o radiologicky izolovaném syndromu (RIS).

Diagnózu NMOSD podporuje nález protilátek proti akvaporinu 4 v séru.

Pozitivita autoprotilátek proti MOG určuje diagnózu MOGAD.

6.2.1 PŘEDNEMOCNIČNÍ 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](#), [PŘÍLOHA Č. 8: DIAGNOSTICKÝ A MONITORAČNÍ MR PROTOKOL PRO RS](#)).

V rámci diagnostiky je nutné provést:

- neurologické vyšetření,
- MR mozku s použitím gadolinia, 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 NEMOCNIČNÍ PÉČE

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

6.3 ZÁKLADNÍ LÉČBA

Léčba je vedena ambulantně v Centrech vysoce specializované péče pro RS a NMOSD. 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 stadiu nemoci. Symptomatickou léčbu doplňují podpůrná a režimová opatření (prevence a včasná léčba infekcí, péče o fyzickou a psychickou kondici, vitamin D, prevence a léčba osteoporózy či dalších komorbidit).

Léčba akutní ataky RS i NMOSD spočívá v pulsní intravenózní nebo orální terapii kortikosteroidy s prevencí nežádoucích účinků jejich podání. [2]

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. [12, 13] Terapie plazmaferézami nebo imunoabsorpčí musí být u AQP4-IgGpoz NMOSD zahájena bezodkladně zejména u středně těžkých a těžkých relapsů. 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.

Existují prognostické ukazatele nemoci. Pro horší prognózu svědčí polysymptomatický začátek nemoci, míšní a kmenové léze na MR, 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, vyšší hodnoty lehkých řetězců neurofilament (sNfL) v séru nebo likvoru (cNfL), ale také vyšší věk vzniku příznaků či mužské pohlaví.

Zatím neexistují biomarkery, podle kterých lze předvídat odpovědávost na konkrétní léčbu.

Oddálení zahájení léčby i u klinicky izolovaného syndromu vede k časnějšímu výskytu další aktivity nemoci, což je efekt prokazatelný ještě po 11 letech nemoci. [14] Všechny níže jmenované léky prokázaly signifikantní léčebný efekt v porovnání s placebem.

Imunomodulační terapie u pacientů po klinicky izolovaném syndromu (není prokázána diseminace procesu v čase a/nebo prostoru) se zahajuje interferonem beta, glatiramer acetátem nebo teriflunomidem. 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.

U relabujících RS (jsou splněna diagnostická kritéria) se léčba zahajuje na základě přítomnosti prognostických faktorů a bere se v úvahu konkrétní situace pacienta. Zde je třeba s pacientem prodiskutovat mechanismus účinku léku, efekt a nežádoucí účinky léku, aplikační formu léku, lékové interakce, schopnost spolupráce při bezpečnostních opatřeních, komorbidit a životní styl a plány týkající se těhotenství.

Lze použít modulátory S1P receptorů, dimethyl fumarát, eventuálně teriflunomid, interferon beta či glatiramer acetát. Při přítomnosti negativních prognostických markerů antiCD20 terapií nebo kladribin. [15, 16] Pokud není léčba dobře tolerována nebo se vyskytuje aktivita nemoci, lze preparát změnit za preparát s jiným mechanismem účinku (kromě výše jmenovaných alemtuzumab, natalizumab, fingolimod).

V rámci optimalizace terapie (při vzniku nežádoucích projevů léčby, nedostatečné efektivitě léčby) se provádí změna preparátu za dosud nepoužitý preparát, tzv. „laterální switch“.

Pacient je během léčby monitorován v Centru vysoce specializované péče pro RS a NMOSD. Při aktivitě choroby (ataka, progresu disability, aktivita či progresu na MR, vysoká hodnota neurofilament v séru nebo likvoru) je třeba

léčbu změnit (preparát s jiným mechanismem účinku nebo lék pro RS s vyšší aktivitou, a to při zvážení bezpečnosti pacienta).

Při neúčinnosti výše uvedených postupů je možná léčba mitoxantronem nebo cyklofosfamidem, a to při dodržení přísné farmakovigilance. Při selhání konvenční terapie nebo nepříznivé prognóze (vysoce maligní průběh, negativní prognostické markery, rodinná anamnéza RS) je možná imunoablace s podporou autologních krevetvorných kmenových buněk (AHSCT). Data z reálné klinické praxe prokazují, že včasná vysoce efektivní terapie (HET, high efficacy therapy) vede ke zpomalení progresu nemoci a asi u 20 % pacientů ke zlepšení stavu, nelze ji tedy odkládat, a to včetně AHSCT. [17-19]

Léčbu velmi aktivní RS definované jako dvě ataky během jednoho roku nemoci s MR aktivitou lze vést modulátorem sfingosin fosfátových receptorů (fingolimod), natalizumabem nebo alemtuzumabem. I tyto léky by však bylo vhodné použít u pacientů s negativními prognostickými markery hned od počátku nemoci. [20]

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](#)).

U NMOSD byly do roku 2019 používány pouze off-label léčivé přípravky, které zahrnují zejména rituximab, azathioprin, perorální kortikosteroidy, methotrexát, mykofenolát mofetil, intravenózní imunoglobuliny. Od roku 2019 jsou dostupné pro AQP4-IgGpozNMOSD pacienty on-label satralizumab, inebilizumab, eculizumab, popř. ravulizumab. Na základě konsenzu odborníků z roku 2023 [21] se terapie u AQP4-IgGpozNMOSD pacientů, kteří jsou léčeni off-label preparáty a jsou stabilní, může ponechat stávající léčba. Pro nově diagnostikované pacienty této skupiny je doporučeno zahájení některých z on-label přípravků s ohledem na bezpečnost pro daného pacienta, věk, plánování gravidity, komorbiditu, spolupráci a rozhodnutí pacienta. Léčba je indikována po první atace onemocnění, popř. při relapsu na stávající medikaci. Switch mezi jednotlivými preparáty je na základě těžkého relapsu, závažných nežádoucích účinků či intolerance. Jediný satralizumab má indikaci v léčbě u dětí starších 12 let. Léčba je převážně v monoterapii, v případě ekulizumabu a satralizumabu je možné využít kombinovanou terapii např. s perorálními kortikosteroidy nebo azathioprinem. Na první linii k prevenci další ataky NMOSD přecházíme vždy za postupného snižování perorálních kortikosteroidů následujících po pulzech Solu-Medrolu. Rituximab nebo azathioprin jsou stále léky první volby u AQP4-IgGnegNMOSD. Terapie intravenózními imunoglobuliny je indikována u NMOSD pacientů v případě závažných infekčních komplikací biologické léčby, kdy další podání by pacienta ohrožovalo na životě.

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. [22]

6.3.2 UKONČENÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY

Imunomodulační léčbu lze ukončit teprve tehdy, pokud progresu onemocnění RS hodnocená škálou EDSS přesáhne hodnotu 7,0, nelze prokázat benefit léčby a pacient s ukončením léčby souhlasí. Ukončení léčby i ve vyšších stádiích EDSS může vést k rychlejší progresi onemocnění. U AQP4-IgGpozNMOSD pacientů je riziko relapsů bez léčby velmi vysoké a vysazení léčby je možné pouze v případě, že dochází k závažným komplikacím souvisejícím s léčivým přípravkem.

6.4 NÁSLEDNÁ PÉČE

Léčba ve stabilizovaném stavu je řízena a sledována ambulantně v CVSP pro RS a NMOSD. 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 vitamínu D při kontrolách hladin, udržování přiměřené váhy) a spolupráce pacienta s lékařem. [23]

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, nošení roušek a pravidelné mytí rukou. **Kouření je zcela nevhodné** – prokazatelně zhoršuje průběh choroby i nález na MR. [24] Dekompensace může být způsobena fyzickým přetížením i psychickými stresy. U pacientů s potřebou operačního nebo stomatologického zákroku je třeba docílit stabilizace nemoci a vyloučení infekcí, eventuálně preventivně podat antibiotika.

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

6.5 VÝSTUP PROCESU PÉČE

6.5.1 OČEKÁVANÝ VÝSLEDNÝ STAV A PROGNÓZA

RS i NMOSD řadíme mezi autoimunitní, chronická a progresivní onemocnění. Díky pokrokům v poznacích o imunopatogenezi a zavedení patogeneticky orientované terapie do běžné praxe bylo dosaženo významného zlepšení prognózy nemocných a oddálení invalidity u většiny pacientů, u nichž byla včas imunomodulační léčba zahájena. 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. [25] 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. [26, 27]

Nesplnění konceptu NEDA predikuje budoucí zhoršování stavu pacienta. [28] Nejvyšší prediktivní hodnotu má kombinace klinických a MR kritérií. Progresi je nutno hodnotit nejen hrubou EDSS škálou, ale též pomocí dalších markerů jako je vyšetření kognice (pomocí SDMT, symbol digit modality test), podrobné hodnocení chůze (25FWT, rychlost chůze na 25 stop), hodnocení jemné motoriky horních končetin pomocí 9HPT (test devíti jamek), a to pro význam PIRA (progression independent of relapse activity), kdy i u použití vysoce efektivní terapie (HET) může docházet i v časných stádiích nemoci k progresi klinického stavu (na MR tomu odpovídají slowly expanding lesions, SEL). V hodnocení MR má větší prediktivní hodnotu nová nebo zvětšující se T2 léze oproti lézi gadolinium enhancující. [29] 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. [30] Použití gadolinia při monitoraci nemoci je vhodné omezit na minimum, jeho zásadní význam zůstává při diagnostice a diferenciálně diagnostických pochybnostech (Příloha č. 8: Diagnostický a monitorační MR protokol pro RS).

Fakt, že pacient nesplňuje koncept NEDA, musí vést ke změně stávající terapie [31], 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 adhezenci k léčbě. Zhodnocení, zda 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 původní preparát by stabilizaci nemoci nezajistil).

Prognóza pacienta závisí do značné míry na včasnosti zavedení imunomodulační léčby, rozpoznání, že nemá dostatečný efekt, a včasné změně léčby. [18, 32-35] V současnosti převládá doporučení zahájit léčbu HET, a to i u pacientů, kteří nemají při diagnostice negativní prognostické markery. [36]

Pomoc v prognostifikaci i vedení terapie poskytují hodnoty lehkých řetězců neurofilament, které odrážejí zánětlivou aktivitu i progresivní neurodegenerativní mechanismy nemoci. [37, 38]

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. Zabránit dalším atakám lze pouze včasné zavedenou dlouhodobou imunosupresivní léčbou.

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, pro jejíž měření lze použít např. EQ-5D nebo MSQoL-54 [39, 40]. Důraz se klade na prevenci a léčbu dekubitů a infekcí a na prevenci fraktur z osteoporózy.

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 (nejlépe již na začátku léčby) je třeba s pacientem prodiskutovat strategii léčby podle jejích možných efektů na plod (viz [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#)). U 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 pokračovat v léčbě i během těhotenství do 34. týdne s prodlouženými intervaly podávání. Pokud těhotenství plánuje pacientka s vysokou aktivitou nemoci, je třeba zvolit preparáty, jejichž efekt je i při vysazení léčby dlouhodobý (alemtuzumab, cladribin). U pacientek léčených interferonem beta nebo glatiramer acetátem je léčbu vhodné podávat po celou dobu těhotenství i kojení.

Při **asistované reprodukci** je preferováno podání GnRH antagonistů (antagonisté gonadotropních hormonů). [41]

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. U pacientek s vysokou aktivitou choroby před graviditou lze očekávat vysokou aktivitu nemoci i po porodu. Důležitý je proto časný návrat k léčbě.

Léčba ataky 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 eliminovat expozici kojence methylprednisolonu, je vhodné odložit další kojení za 2-4 hodiny po infuzi. [42-44] Při těžké atace se doporučuje kojení ukončit a preferenčně léčit základní onemocnění.

K možnosti kojení při léčbě monoklonálními protilátkami viz [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#).

U pacientek s NMOSD, které nebyly léčeny, bylo popsáno větší riziko atak nemoci zejména v období 3. trimestru a po porodu, proto se odborníci přiklánějí 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 – nejdůležitější je návrat na chronickou léčbu s ohledem na daný preparát a kontraindikace případného kojení.

U rizikových pacientek, kde není možný návrat na původní léčbu, je možné toto období pokrýt ještě aplikací IVIG v dávce 20-30 g v jednorázové infuzi á 4 týdny. 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 DĚTSKÉM VĚKU

U dětí diagnostikovaných nad 12 let věku se postupuje stejně jako u dospělých. K původně registrovaným interferonům a glatiramer acetátu se přidal nejdříve fingolimod, poté teriflunomid a nově dimethyl-fumarát. Pro fingolimod existují data z randomizované dvojité zaslepené studie PARADIGMS s komparátorem (interferon beta), fingolimod lze podat dětem od 10 let věku. Bezpečnost a účinnost teriflunomidu a dimetyl fumarátu byly stanoveny v průběhu studií TERIKIDS, resp. FOCUS. Léčivý přípravek teriflunomid je u nás registrován u dětí od 10 let, dimethyl-fumarát od 13 let. U ostatních léků se zatím vychází z publikovaných zkušeností s léčbou dětské RS. Probíhají další klinické studie ke schválení registrace dalších léků pro dětskou RS. [45-48]

Prognóza vývoje nemoci i zde závisí na včasné diagnostice a včasné léčbě včetně použití HET, 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 2 g/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 detrací 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, zejména podání satralizumabu. [49]

6.5.6 PÉČE O ŽENY S RS V MENOPAUIZE

Menopauza u žen s RS začíná kolem 51. roku, stejně jako u zdravých žen, a má po gynekologické stránce také stejný průběh. Vliv pohlavních hormonů na průběh RS je značný (častý začátek v době menarche, snížení aktivity v průběhu těhotenství ve 2. a 3. trimestru, zvýšení aktivity po porodu, relapsy často vázané na dobu před začátkem menstruace). Po 45. roce věku dochází k urychlení progresu nemoci, aktivuje se chronický zánět spojený s buněčnou senescencí, jsou omezeny reparační schopnosti.

Symptomy menopauzy se často překrývají s příznaky RS a jsou proto nezřídka přehlíženy a někdy hodnoceny jako známky progresu. Typickými symptomy menopauzy jsou návaly, noční pocení, vaginální suchost, snížený zájem

o sex, bolesti prsou, nepravidelná menstruace, nadýmání, bolesti hlavy, svalů, výkyvy nálad, svědění, ale také únava, deprese, úzkost, podrážděnost, panické ataky, bolesti kloubů, parestesie, změny trávení, poruchy spánku, vypadávání vlasů, osteoporóza, palpitace, nárůst váhy, poruchy paměti a koncentrace, lámavost nehtů, inkontinence, závratě. Zdravotní rizika nízkého estradiolu a testosteronu jsou známá – osteoporóza, (estradiol snižuje aktivitu osteoklastů), osteoarthritis (estradiol má anabolický efekt na kosti a chrupavky), sarkopenie (klesá hladina testosteronu), kardiovaskulární rizika (estradiol snižuje hladinu cholesterolu), karcinom tlustého střeva, diabetes mellitus II. typu, obezita, kognitivní problémy a deprese.

Příznaky RS, které se v menopauze horší: sfinkterové obtíže, poruchy spánku, kognitivní postižení, změny nálad, únava, ztuhlost, parestesie. Na rozdíl od ostatních menopauzálních symptomů se genito-urinární syndrom progresivně horší. Díky nízkému estrogeneru nebo testosteronu ve vagině, vulvě, močovém traktu a okolních tkáních dochází k vaginální suchosti, bolestivosti, iritaci, ale také se zhoršuje frekventní močení, urgentní močení a inkontinence moči.

Management symptomů menopauzy u ženy s RS zahrnuje včasné zahájení podávání hormonální substituce, která má daleko méně kontraindikací, než se většina lékařů domnívá (www.meno-andro.cz), diskuzi s pacientkou o změněné životní situaci (nové cíle pro nové období života, sociální život), péči o psychické zdraví (léčba deprese včetně psychoterapie, kognitivní trénink), zdravý životní styl včetně fyzioterapie při nezřídka narůstající disabilitě, pečlivou monitoraci infekcí, pokud je třeba změnu symptomatické terapie. Vhodný je i pravidelný onkoskrínink, protože je známo, že při narůstající disabilitě klesá compliance s preventivními onkologickými programy. Při terapeutických zásazích je vhodné spolupracovat s příslušnými odborníky (při genito-urinárním syndromu a nemožnosti zavést hormonální terapii je vhodné zvážit aplikaci botulotoxinu do močového měchýře). [50]

Doporučení pro kapitolu Proces péče

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Diagnostika			
1.	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	
2.	V případě podezření na RS je potřeba provést co nejdříve diagnostiku, aby mohla být zahájena léčba modifikující přirozený průběh onemocnění.	III/C	
3.	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 , PŘÍLOHA Č. 8: DIAGNOSTICKÝ A MONITORAČNÍ MR PROTOKOL PRO RS)	IV/D	[3]
4.	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	[9]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
5.	V rámci diferenciální diagnostiky musí být vyloučeny jiné nosologické jednotky vysvětlující pacientův klinický nálezn. (viz PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS a PŘÍLOHA Č. 4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS A NMOSD U DĚTÍ)	IV/D	
Léčba			
6.	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	[2, 51]
7.	Léčba RS léky modifikujícími onemocnění má být zahájena co nejdříve, a to jak u klinicky izolovaného syndromu (prvních příznaků suspektních z RS, kdy není prokázána diseminace v čase či diseminace v prostoru, zde se léčba zahajuje interferonem beta, glatiramer acetátem či teriflunomidem), tak u relabujícího remitujícího průběhu choroby (zde se léčba zahajuje v závislosti na prognostických markerech). Při intoleranci léčby nebo nedostatečném efektu je možné přejít na jiný lék s jiným mechanismem účinku. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)	I/A	[1]
8.	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 disability či neurologického nálezu, progresse počtu a objemu lézí na MR).	II/B	[1, 52]
9.	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, prováděné, pokud lze na stejném přístroji, musí mít vysokou kvalitu a jejich hodnocení provádí radiolog se zkušeností v RS (viz PŘÍLOHA Č. 8: DIAGNOSTICKÝ A MONITORAČNÍ MR PROTOKOL PRO RS)	II/B	[30, 53]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
10.	<p>Při trvající aktivitě choroby je třeba léčbu včas změnit, a to na preparát s jiným mechanismem účinku při zvážení bezpečnosti pacienta včetně plánování těhotenství.</p> <p>(viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)</p> <p>Při rozhodnutí o změně léčby musí ošetřující lékař vždy brát v úvahu charakteristiky pacienta a komorbidit, bezpečnostní profil léku a aktivitu a tíži nemoci.</p>	II/B	[1]
11.	<p>K řízení léčby a stanovení prognózy pacienta s RS lze využít vyšetření lehkých řetězců neurofilament v séru (eventuálně likvoru), a to nejvýše 4x ročně.</p>		
12.	<p>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.</p>	III/C	[1]
13.	<p>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. I zde je tendence zahajovat léčbu pomocí HET.</p>	IV/D	[54, 55]
14.	<p>V sekundární progresi je indikováno podávání siponimodu. Tam, kde došlo ke ztrátě schopnosti chůze a nejsou přítomny ataky ani aktivita na MR (tedy známky zánětu), lze léky modifikující přirozený průběh choroby zkusit vysadit. Po vysazení se i v tomto stadiu choroby může obnovit aktivita nemoci. 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)</p>	II/B	[1, 56]
15.	<p>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).</p>	II/B	[57, 58]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
16.	<p>Těhotenství se u RS doporučuje plánovat, a to nejlépe po roce stabilizace nemoci. 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. Při léčbě dimethyl fumarátem se léčba vysazuje nejpozději při zjištění gravidity. Při léčbě teriflunomidem je nutno před otěhotněním (nejpozději však při zjištění těhotenství) provést vymývací kúru. 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 léčbu nepřerušovat, intervaly podávání by měly být 6 týdnů a v léčbě po porodu je třeba 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).</p> <p>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.</p>	II/B	[1, 59, 60]
17.	<p>Kojení je při klinické i MR stabilizaci možné (s preferencí plného kojení 4 měsíce), u aktivní RS je doporučen co nejrychlejší návrat k původní léčbě.</p> <p>Možnost kojení u pacientek s NMOSD je nutno zvážit individuálně vzhledem k vyššímu riziku atak po porodu a nutnosti podávání chronické léčby.</p>	IV/D	
18.	<p>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 ke změně léčby. Kojení bez terapie by nemělo přesáhnout 6 měsíců.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	IV/D	[59, 61]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
19.	Možná léčba k prevenci další ataky u AQP4-IgGpozNMO zahrnuje tyto možnosti: satralizumab, inebilizumab, ekulizumab nebo ravulizumab, v úvodu v kombinaci s prednisonem, který se postupně snižuje a při stabilizaci onemocnění vysazuje). Délka taperu se také řídí mechanismem efektu jednotlivých léků. U AQP4-IgGneg NMOSD je stále možnost zahájení terapie rituximabem nebo azathioprinem. Rituximab preferujeme v případě iniciálně těžké ataky. (viz PŘÍLOHA Č. 5 LÉČEBNÁ SCHÉMATA RS A NMOSD)	IV/D	[62-66]
20.	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	[22]
21.	Doporučená režimová opatření zahrnují prevenci infekcí, suplementaci vitamínu D, zákaz kouření, normalizaci tělesné váhy, a péči o fyzickou a psychickou kondici.	IV/D	[23]
22.	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 disability a neurologického nálezu a bez nové aktivity na MR). K dosažení NEDA slouží monitorace choroby s možností změnit 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	[1, 52]
23.	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	[54]

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 alespoň dvakrát ročně do celostátního registru ReMuS (www.multiplesclerosis.cz, [67]) po podpisu informovaného souhlasu pacientem.

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 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);
- komorbidity;
- závažné nežádoucí účinky léčiv.

Doporučení pro kapitolu Výsledky

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
24.	Pro zajištění efektivní léčby je vhodné sledovat doporučené ukazatele kvality a výkonnosti.	I/A	[68]
25.	Sběr dat v celostátním registru ReMuS je nezbytný pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a je určen pro CVSP pro RS a NMOSD.	IV/D	[67, 69]

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	[7]
G35	Prevalence je přes 200 případů na 100 tis. obyvatel	[7]
G36	Odhadovaná prevalence NMOSD v ČR je 1:100000 obyvatel, v tuto chvíli je známo asi 85 AQP4-IgGpoz NMOSD v ČR a dále asi 70 případů zahrnující pacienty séronegativní nebo suspektní.	-

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. [70]

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. 2022 registrováno 20 274 RS pacientů, z toho 18 334 mělo v průběhu roku 2022 alespoň jednu návštěvu. Koncem r. 2022 pak bylo v registru 14 980 pacientů, kteří byli léčeni centrovou léčbou (DMD).

Tab. 1 Práceschopnost pacientů s RS v r. 2022 (dle dat registru ReMuS) v závislosti na léčbě

Proměnná		DMD pacienti		non-DMD pacienti	
		Počet/průměr	Procento/SD	Počet/průměr	Procento/SD
Pohlaví	Žena	10 598	70,75 %	2 454	73,17 %
	Muž	4 382	29,25 %	900	26,83 %
Věk		44,53	10,95	56,28	11,99
Věk	0–9				
	10–19	118	0,79 %	8	0,24 %
	20–29	1 289	8,60 %	59	1,76 %
	30–39	3 872	25,85 %	253	7,54 %
	40–49	5 217	34,83 %	701	20,90 %
	50–59	3 173	21,18 %	970	28,92 %
	60–69	1 183	7,90 %	942	28,09 %
	70+	128	0,85 %	421	12,55 %
Věk v době začátku onemocnění		32,00	10,03	35,46	11,42

Proměnná		DMD pacienti		non-DMD pacienti	
		Počet/průměr	Procento/SD	Počet/průměr	Procento/SD
Zaměstnanost do 65 let	Plný úvazek	8 858	61,47 %	874	35,17 %
	Částečný úvazek	2 483	17,23 %	298	11,99 %
	Student	307	2,13 %	17	0,68 %
	Nepracuje	2 701	18,74 %	1 294	52,07 %
	Neuvedeno	61	0,42 %	2	0,08 %
Sociální dávky	Nepobírá	8 641	57,68 %	859	25,61 %
	Invalidní důchod (1. stupeň)	2 162	14,43 %	228	6,80 %
	Invalidní důchod (2. stupeň)	1 264	8,44 %	228	6,80 %
	Invalidní důchod (3. stupeň)	1 397	9,33 %	1 230	36,67 %
	Mateřská dovolená	792	5,29 %	72	2,15 %
	Starobní důchod	562	3,75 %	718	21,41 %
	Podpora v nezaměstnanosti	77	0,51 %	13	0,39 %
	Neuvedeno	85	0,57 %	6	0,18 %
Doba trvání onemocnění		12,53	8,53	20,84	10,89

9 VYUŽITELNOST KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU 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
26.	Koncentrace diagnostiky, léčby a následné péče v Centrech pro demyelinizační onemocnění.	IV/D	-
27.	Doporučuje se komparativní hodnocení výsledků léčby mezi jednotlivými specializovanými pracovišti se srovnáním se zahraničím.	IV/D	-

10 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 Diagnostický a monitorační MR protokol pro RS
- Příloha č. 9 Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale)
- Příloha č. 10 Podmínky vzniku CVSP pro RS a NMOSD

Příloha č. 1. Diagnostická kritéria RS

Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria pro RS z r. 2017 [3]

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 NMOSED](#) a [PŘÍLOHA Č. 3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA RS](#)).

Terminologie

Definice ataky: Monofázická klinická epizoda s pacientem uváděnými symptomy a/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 demyelinizační 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 hyperintenzními lézemi charakteristickými 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	DIT (diseminace v prostoru) dokumentovaná další atakou z jiného místa CNS nebo na MR A DIT (diseminací v čase) dokumentovanou 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 zváženo 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 mělo být zváženo 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 zvážena 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 nález	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
Rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) nezávisle na klinickém relapsu	<p>PLUS nejméně dvě následující kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 pásov 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)
<p>≥ 1 T2 léze nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS: periventrikulární, juxtakortikální/kortikální, infratentoriální nebo míšní</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pro demonstraci diseminace v prostoru není nutné, aby některá z lézí vychytávala gadolinium. 	<p>Současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu.</p> <p>NEBO</p> <p>Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR oproti prvnímu MR skenu bez ohledu na načasování prvního skenu.</p>
	<p>≥2 oligoklonální IgG pruhy v likvoru (bez odpovídajícího korelátu v séru) nebo přítomnost volných řetězců kappa nebo lambda v likvoru</p>

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, ačkoli již existují lékové studie (teriflunomid, dimethyl fumarát) prokazující efekt na oddálení první klinické symptomatiky. 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 čili nespĺňují 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 dalších paraklinických vyšetření.

Příloha č. 2. Diagnostická kritéria NMOSD

Mezinárodní konsenzus pro diagnózu neuromyelitis optica a chorob jejího širšího spektra z r. 2015 (NMOSD) [9]

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. 5):

1. Pacient má vyjádřenu klinickou symptomatiku dle tzv. klíčových klinických 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 akutní myelitida, optická neuritida nebo syndrom area postrema. Konkrétní MR požadavky jsou pak uvedeny v tabulce (dolní části tabulky č. 5). 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}NMOSD.

Tab. 5 Diagnostická kritéria pro NMOSD dle Wingerchuka 2015 (upraveno dále dle Hartunga HP 2020) [71]

Klíčové klinické charakteristiky – časté	Klíčové klinické charakteristiky – méně časté
<p>Akutní myelitida</p> <p>Optická neuritida (ON)</p> <p>Syndrom area postrema (APS)</p>	<p>Akutní kmenový syndrom</p> <p>Symptomatická narkolepsie a akutní diencefalické syndromy (s NMOSD typickými mozkovými lézemi) †</p> <p>Symptomatický cerebrální syndrom (s NMOSD typickými mozkovými lézemi) ‡</p>
AQP4-IgG^{poz}NMOSD	AQP4-IgG^{neg}NMOSD
<ol style="list-style-type: none"> 1. Minimálně jedna klíčová klinická charakteristika * 2. Pozitivní AQP4-IgG v séru (metodou stanovení CBA) 3. Vyloučení jiné alternativní diagnózy 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Minimálně 2 různé klíčové 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
Požadavky při zobrazení MR v případě narkolepsie, diencefalického sy[†] nebo cerebrálního sy[‡]	**Požadavky při zobrazení MR u AQP4-IgG^{neg}NMOSD
<p>† léze postihující hypothalamus, thalamus nebo periependymální oblast III. komory mozkové</p> <p>‡ rozsáhlé, splývavé uni- nebo bilaterální léze v bílé hmotě nebo subkortikálně</p> <p>‡ léze corpus callosum dosahující minimálně ½ jeho délky</p> <p>‡ dlouhá ložiska v kortikospinálních drahách uni- nebo bilaterálně zasahující do capsula interna nebo pedunkulů</p> <p>‡ rozsáhlé periependymální léze často s enhancementem gadolinia.</p>	<p>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</p> <p>2. akutní myelitida s MR nálezem léze délky ≥ než 3 obratlové segmenty (LETM) NEBO kontinuální fokální atrofie míchy ≥ než 3 obratlové segmenty u pacienta s anamnézou kompatibilní s myelitidou</p> <p>3. syndrom area postrema vyžaduje MR nález z oblasti dorzální medulla oblongata</p> <p>4. akutní kmenový syndrom vyžaduje odpovídající kmenovou lézi na MR mozku s periependymálním uložením</p>

* 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. [72, 73]

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, i když i některé další diagnózy splňují kritéria diseminace v prostoru a čase.
2. Nálezy jsou kompatibilní s RS, objevují se však v přítomnosti jiných varovných příznaků či okolností (red flags, Tab. 6), 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. U této „možné RS“ lze zahájit léčbu a vyjasnit diagnózu v čase.
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, lymfomatoidní granulomatóza
Mnohočetné neuropatie mozkových nervů nebo polyradikulopatie	Chronická meningitida včetně sarkoidózy a TBC, Lymská borelióza, Sjogrenův syndrom
Periferní neuropatie	Deficit vitamínu B12, adrenoleukodystrofie, metachromatická leukodystrofie, Lymská borelióza, CANVAS, IgG4 asociovaná nemoc
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, SLE
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, IgG4 asociovaná nemoc
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, celiakie
Diabetes insipidus	Sarkoidóza, histiocytóza, NMO
Zvýšená hladina laktátu v séru a/nebo v likvoru	Mitochondriální poruchy
Selektivní postižení předního temporálního a dolního frontálního laloku na MR	CADASIL

Symptom nebo nález	Nutno vyloučit
Hematologické poruchy	Trombocytopenická purpura, deficit vitamínu B12, Wilsonova choroba (hemolytická anémie), deficit mědi
Lakunární infarkty	Hypertenze, CADASIL, Susacův syndrom, Small vessel disease
Perzistující enhancement gadolinia a pozvolna se zvětšující léze na MR	Lymfom, gliom, vaskulitida, sarkoidóza
Orální a genitální ulcerace	Behcetova choroba
Okulo-mastikatorní 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 (zde jde ale o angiokeratomy)
Hyperintenzity na T2 v ncl. dentatus	Cerebrotendinózní xantomatóza
Arthritida, polyarthralgie, myalgie	SLE, Lymská borelióza, fibromyalgie, Behcetova nemoc
Amyotrofie	ALS, syringomyelie, polyradikulopatie
Dominující bolest hlavy	Trombóza venózního sinu, chronická meningitida, lymfom nebo gliom, vaskulitida, SLE, Susacův syndrom, Antifosfolipidový syndrom
Hyperintenzity pulvinaru v T1	Hepatální encefalopatie, otrava manganem
Perzistující monofokální příznaky	Strukturální léze (např. Chiariho malformace), mozkový nádor
Velké a infiltrující kmenové léze	Behcetova choroba, gliom pontu, mitochondriální poruchy (např. Leigh syndrom), ADEM, NMOSD, anti-MOG asociované onemocnění
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, Coganův syndrom
Progresivní ataxie bez jiných příznaků	Multisystémová atrofie, hereditární spinocerebellární ataxie, paraneoplastický cerebellární syndrom, CANVAS
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. [74] 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 úpravou, ačkoli nemusí dojít k plné regresi neurologického nálezu
MR ukazuje především symptomatické léze v bílé hmotě, které: <ul style="list-style-type: none"> • jsou akutní (starší léze doprovázené encefalomalacií vzbuzují pochybnost, jestliže pro ně není žádné lepší vysvětlení než starší demyelinizační onemocnění), • jsou mnohočetné, ale zřídka jedna velká léze, • jsou umístěny supra– nebo infratentoriálně nebo obé, • obecně zahrnují jednu větší lézi (1-2 cm), • mají variabilní enhancement gadolinia (není podmínkou)¹, • mohou být doprovázeny lézemi v bazálních gangliích (není podmínkou).

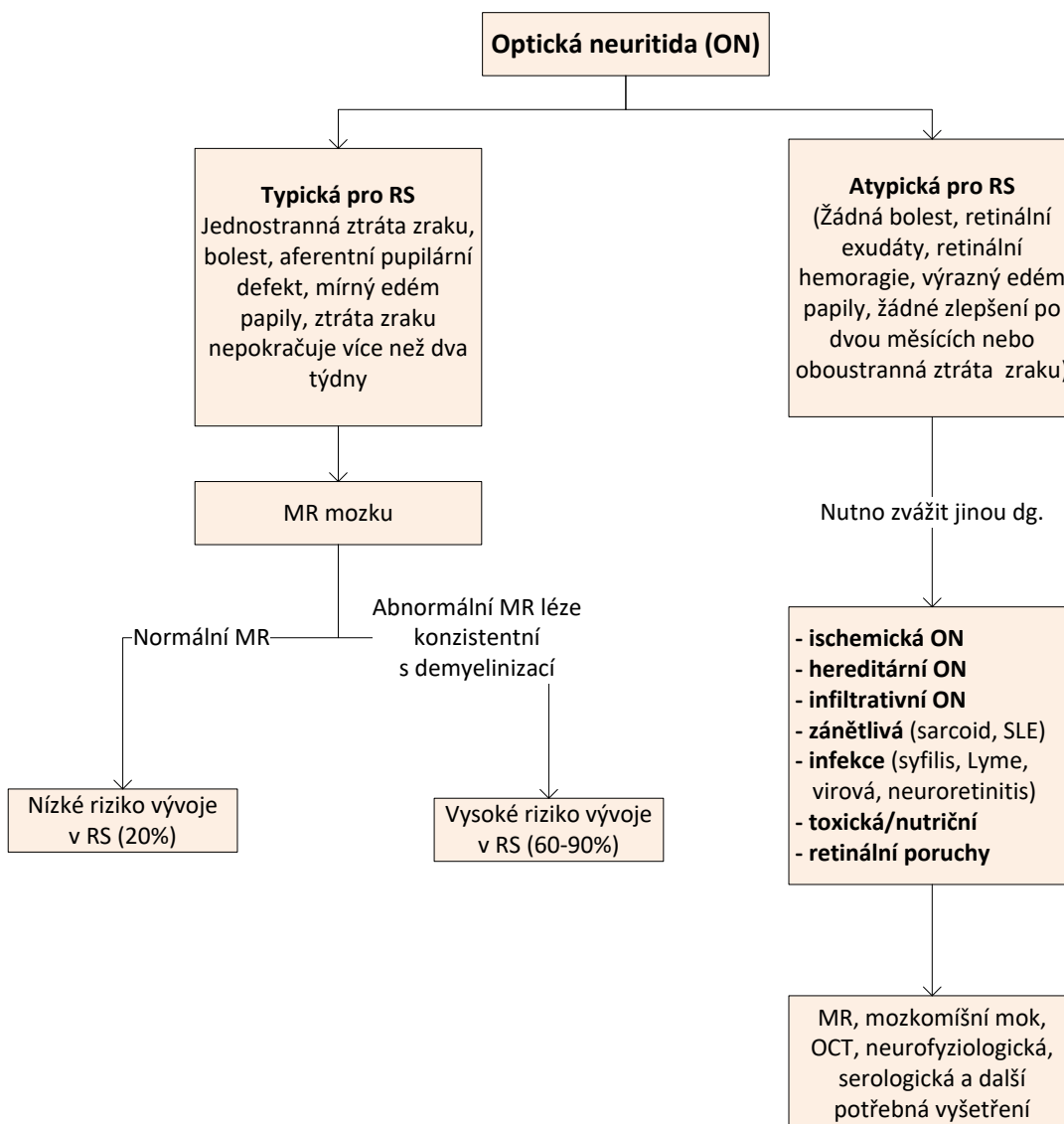
Oddíl III: Algoritmus postupu u klinicky izolovaného syndromu

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

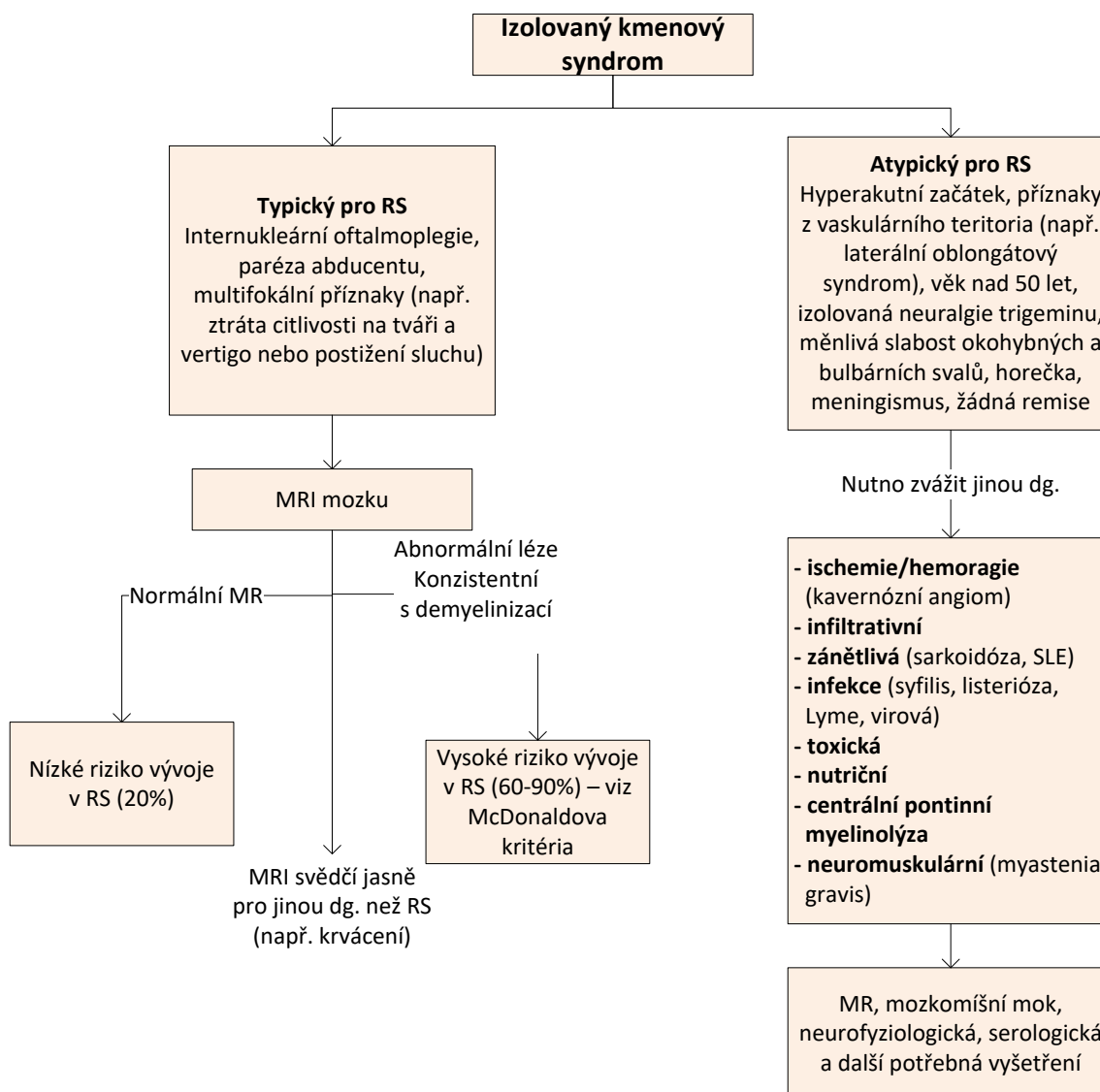
První příznaky se rozvíjejí většinou v krátké době a nejčastěji jde o optickou neuritidu, kmenové nebo míšní syndromy. MR nálezy v době prvních příznaků představuje i prognostický marker vývoje.

¹ Současně enhancující léze se mohou vyskytovat, ale nejsou podmínkou; pokud jsou přítomny, MR budí větší podezření na ADEM, ale musí být vyloučeny také jiné diagnózy (lymfom, vaskulitidy)

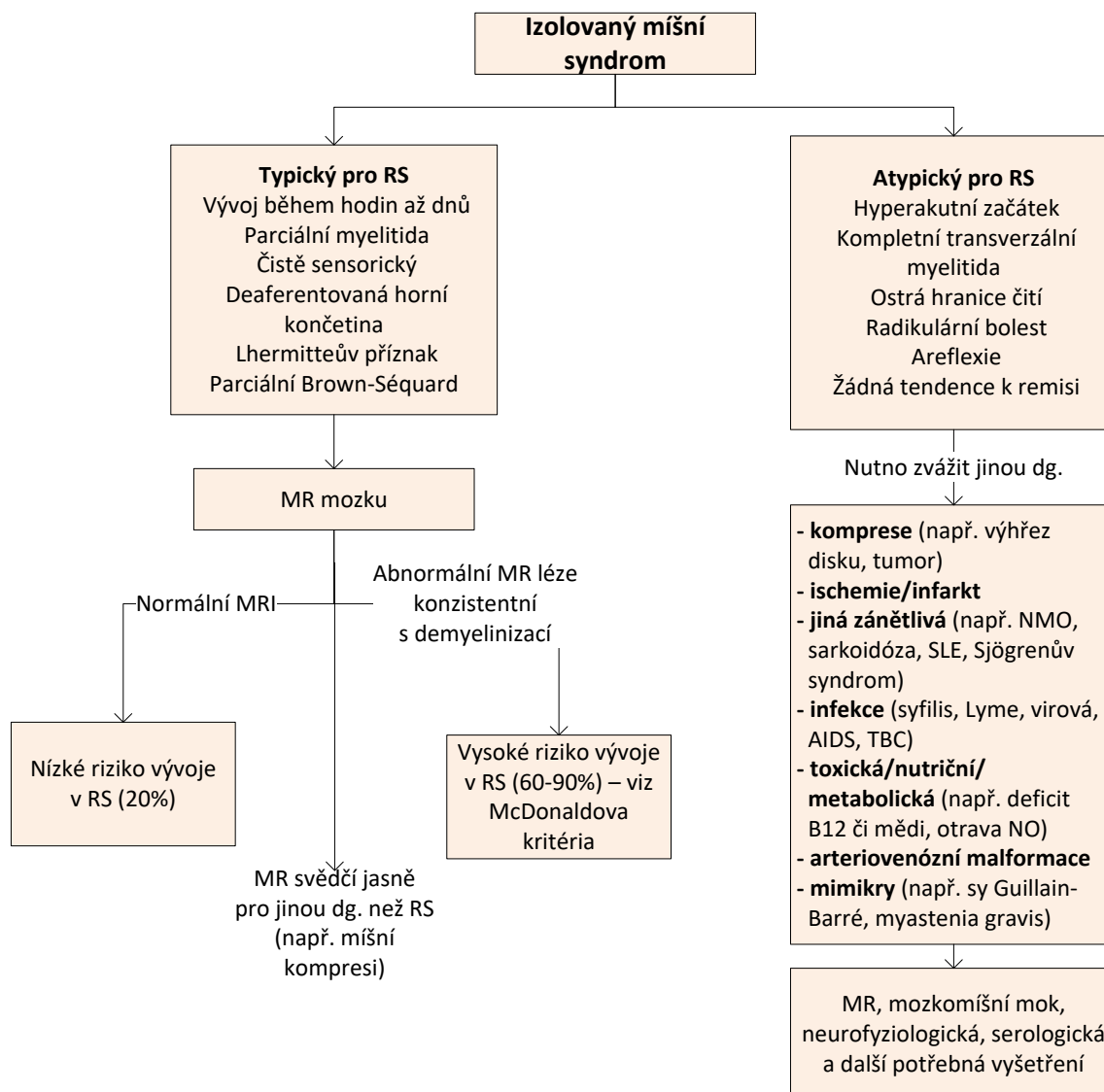
Obr. 1 Diferenciální diagnóza optické neuritidy



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 pacienty s RS převažují nad dětskými pacienty s NMOSD v podobném poměru jako je tomu u dospělých. [75]

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. [3, 76] Diagnostická kritéria pro NMOSD u dětí se shodují s dospělými. [9, 13]

Diferenciální diagnostika pedRS (tab. 8) zahrnuje onemocnění s projevy změn v bílé hmotě, jakými jsou [77]:

1. Infekční zánětlivá onemocnění CNS.
2. Jiné neinfekční zánětlivé onemocnění ze skupiny získaných demyelinizačních onemocnění CNS.
3. Jiná systémová (neinfekční) zánětlivá 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 [77, 78]:

1. Věk <1 rok, z důvodu vývoje myelinizace. Také výskyt pedRS u dětí <10 let je extrémně vzácný, tito 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, podezřelé 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. 9). PedRS zabírá asi třetinu v této skupině onemocnění, zatímco většinu představují akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) a klinicky izolovaný syndrom (CIS). [79]

Diagnóza ADEM je možná v každém věku, ale typická je u dětí mladších 10 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 kvalitatívni nebo kvantitativní porucha vědomí, změny chování a asi u třetiny pacientů se objeví křeče, vzácně status epilepticus. Nález na MR 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. [75]

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. [80] 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. [81]

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. [79-82]

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.

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. 9
Jiná systémová zánětlivá (neinfekční) onemocnění	systémový lupus erythematoses, antifosfolipidový syndrom, Sjögrenův syndrom, Susacův syndrom, nespecifické střevní záněty, sarkoidóza, Behçetova choroba, primární imunodeficity, hemofagocytující lymfohistiocytóza
Vaskulopatie	primární nebo sekundární CNS angiitida
Metabolická onemocnění	mitopatie, lysozomální a peroxizomální poruchy, deficiency vitaminů skupiny B, celiakie
Degenerativní onemocnění	Alexanderova choroba, syndrom mizející bílé hmoty
Genetické syndromy	Cockaynův syndrom, Acardi-Goutierův syndrom

Diferenciální diagnóza pedRS	
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.

Dřívější rozlišování atak na lehké, středně těžké a těžké, které bylo zavedeno pro účely klinických studií, nemá smysl používat, protože jakákoli ataka signalizuje zánětlivé ložisko, záleží pouze na lokalizaci (některá nová ložiska se jako relaps nemusí projevit vůbec). Navíc se ukázalo, že i lehká ataka u pacientů léčených léky pro nižší aktivitu choroby je naopak významným negativním prognostickým ukazatelem. [83]

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) [2]	<ul style="list-style-type: none"> 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, pokud není zavedena dlouhodobá imunomodulační léčba a nebylo dosaženo plného vymizení příznaků. 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. [12, 84-86]	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 [87-90]	<ul style="list-style-type: none"> 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

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
	<ul style="list-style-type: none"> a krevního obrazu (à 3 měsíce v prvním roce léčby, dále à 6 měsíců)
Glatiramer acetát [91]	<ul style="list-style-type: none"> management lokálních reakcí (rotace míst vpichu, nechlazit – prevence lipoatrofie, kontrola správné injekční techniky a hloubky vpichu, lokálně kortikosteroidy), poučení pacienta o možnosti histaminové reakce
Teriflunomid	<ul style="list-style-type: none"> 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.

Remitentní RS

Tab. 12 Léčba remitentní RS

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Interferon beta-1a, interferon beta-1b [87-90, 92]	<ul style="list-style-type: none"> 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 [91]	<ul style="list-style-type: none"> management lokálních reakcí (chlazení místa vpichu, lokálně kortikosteroidy, kontrola injekční techniky), poučení pacienta o možnosti histaminové reakce.

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Teriflunomid [17]	<ul style="list-style-type: none"> • 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 [93, 94]	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
Ponesimod [95]	<ul style="list-style-type: none"> • sledování jaterních testů, oční vyšetření k vyloučení makulárního edému, infekcí, stavu kůže, ostatní viz PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD
Ozanimod [96, 97]	<ul style="list-style-type: none"> • sledování jaterních testů, oční vyšetření k vyloučení makulárního edému, infekcí, stavu kůže, ostatní viz PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD
Okrelizumab v případě přítomnosti negativních prognostických markerů jako lék první volby [98]	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 týdny před každou infuzí: krevní obraz a diferenciál, rozbor moči, biochemické vyšetření, hladiny imunoglobulinů, • před prvním podáním navíc: serologické vyšetření, rtg srdce a plic nebo QuantiFERON TB, zkontrolovat očkování, • při přechodu z natalizumabu či fingolimodu vyloučit PML (PCR JCV v likvoru), zajistit antikoncepci (až 12 měsíců po poslední dávce), • sledovat infekce (nikdy nepodávat infuzi v době aktivní infekce)

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Ofatumumab v případě přítomnosti negativních prognostických markerů jako lék první volby [99]	<ul style="list-style-type: none"> • před prvním podáním: krevní obraz a diferenciál, rozbor moči, biochemické vyšetření, hladiny imunoglobulinů, serologické vyšetření, rtg srdce a plic nebo QuantiFERON TB, • zkontrolovat očkování, • při přechodu z natalizumabu či fingolimodu vyloučit PML (PCR JCV v likvoru), zajistit antikoncepci (až 6 měsíců po poslední dávce) • sledovat infekce (nikdy nepodávat infuzi v době aktivní infekce)
Kladribin v případě přítomnosti negativních prognostických markerů jako lék první volby [16, 37]	<ul style="list-style-type: none"> • sledování lymfopenie • sledování a léčba herpetických infekcí
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) [100-102]	<ul style="list-style-type: none"> • viz PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD

U pacientů, u kterých v minulosti byly v době první ataky přítomny negativní prognostické faktory a byli léčeni léky pro RS s nízkou aktivitou, lze kdykoli provést switch na léky, které se používají jako lék první volby u pacientů po první atace s nepříznivými prognostickými faktory. Jinak hrozí horší prognóza a nebezpečí z prodlení.

Hodnocení tolerability léčby se provádí průběžně při klinických kontrolách.

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

Léčba je hodnocena jako neúčinná, pokud se nadále objevují ataky, objeví se více než jedna nová nebo zvětšená MR léze nebo progresse neurologického nálezu.

Při výskytu ataky lze přejít na léčbu s jiným mechanismem účinku a vyšší účinností. (viz níže)

Změna léčby RS při nedostatečné efektivitě léků pro RS s nižší aktivitou – léky pro RS s vyšší aktivitou

Definice selhání efektu léčby RS s nižší aktivitou: 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 ataku nebo prokázanou aktivitu na MR.

U natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu, kladribinu a okrelizumabu (ev. mitoxantronu) jde o typ doporučení A, u cyklofosfamidu o typ doporučení C. [98, 100-107]

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

Tab. 13 Léky pro RS s vyšší aktivitou

Lék	Dávkování
Natalizumab	300 mg i. v. nebo 2x150mg s.c. a 4 týdny (od 2. roku léčby e nutno 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 3x12 mg i. v.
Kladribin	Kumulativní dávka je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let, podávaná 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)
Ofatumumab	20 mg s.c. (předplněné pero) s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4
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

[96, 97]

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 léčby léky pro RS s vyšší aktivitou viz [PŘÍLOHA Č. 7 FARMAKOVIGILANCE PŘI LÉČBĚ RS A NMOSD](#).

Léčba progresivních fází RS

Léčba primární progresse: **okrelizumab** v dávkování stejném jako u RR RS. [58] 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. [56] 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 \geq 7).

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

Použití hodnot lehkých řetězců neurofilament v séru (sNfL) eventuálně likvoru jako pomocný faktor pro rozhodování ve vedení léčby RS

sNfL jsou obrazem rozpadu axonů, tedy velmi závažného důsledku zánětlivého procesu v celém průběhu RS. Axony se rozpadají jak v akutním zánětlivém ložisku, tak v důsledku difuzního zánětu v CNS. Jsou tedy odrazem jak zánětlivé, tak neurodegenerativní složky nemoci. Jejich zvýšené hodnoty se objevují již ve stadiu prodromální RS a ve stadiu radiologicky izolovaného syndromu. Klesají v důsledku efektivní léčby, mohou být proto použity v monitorování léčby, a to i tam, kde se MR zdá stabilní (především v případě, že nejsou k monitorování používány programy hodnotící např. fokální a celkovou atrofii CNS a míchy). Vyšší hodnoty se objevují s předstihem před klinickou aktivitou (jak před atakou, tak před progresí). [108]

sNfL (eventuálně cNfL) vyšetřujeme před zahájením terapie, v začátku nemoci jednou za 6 měsíců, před změnou léčby a 6 měsíců poté, při vysoké aktivitě nemoci lze vyšetření provádět jednou za 3 měsíce.

sNfL (eventuálně cNfL) lze vyšetřit i při podezření na RS (např. při RIS).

Léčba Neuromyelitis optica a chorob z jejího širšího spektra

Tab. 14 Léčba AQP4-IgGpozNMOSD

Léčba u AQP4-IgGpozNMOSD [21]	
satralizumab* [66, 109] (on-label)	Zahájení terapie satralizumabem zahrnuje 3 dávky 120 mg s.c. v rozmezí 14 dnů (tedy v 0., 2. a 4. týdnu vždy jedna předplněná injekce 120 mg s.c.). Standardní dávkování pak pokračuje 120 mg satralizumabu jedenkrát za 4 týdny. Možná je monoterapie nebo kombinace s perorálními kortikosteroidy nebo azathioprinem
inebilizumab* [62] (on-label)	Zahájení terapie 300 mg i. v. dvakrát s 2týdenní přestávkou, poté upomínací dávka 300 mg á 6 měsíců
ekulizumab* [110] (on-label)	Úvodní fáze: během prvních čtyř týdnů se podává 900 mg přípravku formou intravenózní infuze jednou týdně. Udržovací fáze: pátý týden se podává 1 200 mg přípravku formou intravenózní infuze a poté se pokračuje 1200 mg jednou za 14 dnů +/- 2dny. Možná je monoterapie nebo kombinace s perorálními kortikosteroidy nebo azathioprinem.
ravulizumab* [111] (on-label)	Přípravek se podává intravenózně v dávce odpovídající hmotnosti pacienta. Pro dospělou populaci platí: 1. úvodní fáze zahrnuje podávání léčiva u pacientů s váhou ≥ 40 a <60 kg v dávce 2400 mg, u pacientů s váhou ≥ 60 a <100 kg v dávce 2700 mg, a u pacientů s váhou ≥ 100 kg v dávce 3000 mg. 2. udržovací fáze je zahájena 14 dnů po ukončení úvodní fáze v dávkách 3000 mg pro pacienty s hmotností ≥ 40 a <60 kg, 3300 mg u pacientů s váhou ≥ 60 a <100 kg a u pacientů s hmotností ≥ 100 kg je dávka 3600 mg. Intravenózní aplikace se opakují každých 8 týdnů +/- 2dny
NEBO	
rituximab** [112]	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, v případě opakovaných infekcí a poklesů koncentrací sérových imunoglobulinů je snaha o maximální prodloužení doby mezi jednotlivými infuzemi
NEBO [112]	
azathioprin** [112]	2,5-3 mg/kg/den p. o.
cyklofosamid**	750 mg/m ² za měsíc i.v. spolu s 1 g methylprednisolonu i.v., zvážit pouze při asociaci se SLE s aktivitou této nemoci v rámci indukční léčby, a pak přejít na některou z terapií zaměřenou na B lymfocyty. Dlouhodobě není doporučován.
tocilizumab** [112, 113]	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** [112]	p. o. 1-3 g denně (zejména u pacientů netolerujících azathioprin)

Ostatní možnosti	
IVIG** [112]	0,4 g/kg/den á měsíc
methotrexát** [112]	15-25 mg/týdně
V případě selhání vysoce účinné terapie je možné zvážení provedení allogenní transplantace kostní dřeně.	

*Léčba je indikována po jedné atace onemocnění – v rámci první manifestace onemocnění nebo při relapsu na stávající imunosupresivní léčbě a má být preferována před léčbou off-label. ** Léčba off-label může být využita v kombinaci s některými preparáty on-label (např. azathioprin, nízkodávkované kortikosteroidy, IVIG), nicméně kombinovaná terapie může vést ke zvýšeným rizikům infekcí. U pacientů, kteří jsou stabilní na stávající off-label léčbě, léčbu neměníme. Při výběru terapie zohledňujeme věk pacienta, komorbidity včetně obezity a anamnézy infekcí a předchozí imunosuprese, plánování početí (se snahou se vyhnout lékům potenciálně teratogenním jak u žen, tak mužů) a tíži atak včetně aktuálního EDSS. S pacientem musí být diskutována všechna rizika a přínosy a ve finálním rozhodnutí léčby je třeba zohlednit i compliance pacienta. Před zahájením léčby a během ní je třeba dodržet všechna doporučení pro bezpečnost podání. [21]

Pokud zahajujeme chronickou léčbu po první atace onemocnění, je třeba dodržet pravidla pomalé detrakce perorálních kortikosteroidů, kdy se doporučuje ponechání dávky 20 mg/den do doby nastoupení efektu dané terapie, přičemž nejrychlejší nástup efektu je u léčivých přípravků inhibujících C5 složku komplementu. V rámci efektu léčby není rozdíl mezi použitím ekulizumabu a ravulizumabu, ale ravulizumab je výrazně méně ekonomicky náročný s delším intervalem podání. V případě nutnosti provedení plazmaferézy na léčbě inhibitory C5 složky komplementu (ravulizumab/ekulizumab) je nutné podání suplementační dávky daného léčiva po každé výměně s dávkou dle SPC.

Tab. 15 Léčba AQP4-IgGnegNMOSD

Léčba u AQP4-IgGnegNMOSD [112]	
azathioprin [112]	2,5-3 mg/kg/den p. o.
NEBO	
Rituximab [112]	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
Léčba 2. volby	
Tocilizumab [113, 114]	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 [112]	p. o. 1-3 g denně (zejména u pacientů netolerujících azathioprin)
Ostatní možnosti	
IVIG	0,4 g/kg/den á měsíc
Methotrexát	15-25 mg/týdně

Veškerá léčba u pacientů s AQP4-IgGnegNMOSD je off-label.

U pacientů s relativně dobrou úpravou obtíží po atace je možné zahájení terapie **azathioprinem** v monoterapii, popř. v kombinaci s **prednisonem** se snahou během měsíců kortikosteroidy zcela vysadit. U pacientů, u kterých není možné nasadit azathioprin (dle výsledků TPMT), je možné zahájit léčbu **mykofenolát mofetilem**. Pokud nedojde k dalšímu relapsu onemocnění, pak po 5 letech od počátku onemocnění je možné terapii přerušit. V případě, že je iniciální ataka lehká s úplnou úpravou, je možné nasadit terapii až v případě dalšího relapsu onemocnění. [112] **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). Pokud nedojde k dalšímu relapsu onemocnění, pak po 5 letech od počátku onemocnění je možné terapii přerušit. [112]

Příloha č. 6. Symptomatická terapie RS

Tab. 16 Přehled možností symptomatické terapie

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Spasticita	Baclofen [49, 115-117] (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 [118] (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 <ul style="list-style-type: none"> • 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)	Fampridin	–	Rehabilitační postupy <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>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. funkce 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).</p> <p>SNRI (venlafaxin, při únavě, bolesti, sex. dysfunkci ze SSRI). CAVE: pacienty výrazně anxiózní, zejména bez současného podávání BZD může psychicky zhoršit.</p> <p>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.</p>	–	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitivně behaviorální terapie, podpůrná a strukturovaná psychoterapie • Aerobní cvičení • Relaxační techniky • Aktivizační techniky • Jóga, taj-či, čchi-kung • Muzikoterapie, arteterapie, taneční terapie aj.
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	

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
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. [119] Clonazepam – krátkodobě účinný, jako iniciální terapie, dlouhodobě však často navození tolerance a tachyfylaxe, zhoršení ataxie, posturální instability, inkontinence pro myorelaxační účinky, dezorientace. Tremor u RS odpovídá na farmakoterapii minimálně (karbamazepin, propranolol, topiramát, primidon, izoniazid, ondansetron, 4-amidopyridin). [120]	Hluboká mozková stimulace RHB postupy • balanční trénink • senzorický trénink • posilovací trénink • chůzový trénink • nácvik taxy Hole, chodítka, vozíky Ergoterapie Bezbariérové úpravy bydlení

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Bolesti	<p>Neuropatická bolest: gabapentin, pregabalin, karbamazepin, amitriptylin 25-75 mg večer, nebo venlafaxin v kombinaci s antikonvulzivou, pak event. zkusit tramadol 50–150 mg/den.</p> <p>U dystonické bolesti u NMOSD je lékem první volby karbamazepin.</p> <p>Nociceptivní bolest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS, kanabinoidy s vyrovnaným poměrem THC a CBD</p>	<p>Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS.</p> <p>Koncepční přístup:</p> <p>Pokud selhávají analgetika event. koanalgetika, zjistit, která komponenta bolesti je dominantní (somatická, kognitivní, emoční, behaviorální), CAVE funkční bolestivé syndromy!</p> <p>Psychoterapie</p> <p>Volnočasové aktivity</p> <p>Fyzikální terapie (při muskuloskeletální bolesti, TENS při neuropatické bolesti)</p> <p>Relaxační techniky</p> <p>Edukace</p>
Neuralgie trigeminu (u RS je odpověď na farmakoterapii i intervence horší než u esenciální neuralgie trigeminu)	<p>Vysoké dávky kortikosteroidů + karbamazepin 600-1200 mg/d ve dvou denních dávkách</p> <p>(Oxkarbazepin – nemá v ČR indikaci)</p>	<p>Baklofen (i v kombinaci s karbamazepinem), lamotrigine – off label.</p> <p>Druhá volba (omezená evidence): gabapentin 900–2000 mg, pregabalin 300-600 (možno kombinovat s karbamazepinem při jeho částečném účinku, CAVE: únava, ataxie, inkontinence.</p>	<p>Pokud selže karbamazepin a je prokázán neurovaskulární konflikt – mikrovaskulární dekomprese, neuroablativní procedury, gama nůž</p>
Kognitivní deficit	–	-	<p>Kognitivní trénink, režimová opatření</p> <p>Aerobní trénink</p> <p>Relaxační techniky</p>

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 Expirační a inspirační threshold
Epileptické záchvaty	Antiepileptika		Režimová opatření
Vertigo	–	Včasné léčení ataky kortikosteroidy, antivertiginóza např. cinarizin, betahistin až 24 mg 3xdenně	Vestibulární rehabilitace: <ul style="list-style-type: none"> • 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 repoziční manévry

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Sexuální dysfunkce	<p>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</p> <p>Intrakavernózní injekce alprostadilu (prostaglandin E1) nebo papaverinu</p> <p>Androgeny při hypotestosteronemii.</p> <p>Vaginální léčba estrogenem – zejména při vulvovaginální atrofii.</p>	Yohimbin v monoterapii či směsi.	<p>Podtlakový erektor (erektilní dysfunkce)</p> <p>Implantace penilní protézy.</p> <p>Psychoterapie</p> <p>U žen lubrikace.</p>
Poruchy spánku	–	<p>SARI (trazodon do 75 mg), NaSSA (mirtazapin v nižších dávkách), aglomelatin (při psychiatrické komorbiditě).</p> <p>Dopaminergní agonisté (např. ropinirol 2-4 mg; event. pregabalin) při restless legs syndromu; modafinil při excesivní denní spavosti.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, epicystostomie,</p> <p>biofeedback – nácvik relaxace pánevního dna</p>

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Močová inkontinence (MI = jen inkontinence, bez jiné dysfunkce)	<p>Antimuskarinika při stresové i urgentní IM</p> <p>Oxybutinin až 3x5 mg, trospium až 3x15 mg, ostatní antimuskarinika s předpisem urologa.</p> <p>Mirabegron: selektivní agonista β_3-adrenoreceptorů (standardní 2. linie)</p> <p>Botulotoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem</p>	Duloxetin u stresové IM i u hyperaktivity detruzoru	<p>Pomůcky při inkontinenci (vločky, pleny, podložky, urinální kondom, penilní svorka), intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace.</p> <p>Epicystostomie – obvykle po aplikaci botulotoxinu.</p> <p>RHB pánevního dna.</p> <p>Stimulace sakrálního nervu u urgentní IM.</p> <p>Augmentace močového měchýře u malokapacitního močového měchýře.</p>
Kombinovaná močová dysfunkce = léčba podle typu dysfunkce	<p>Alfa-blokátory (u žen léčba off-label) + antimuskarinika</p> <p>Oxybutinin až 3x5 mg, trospium až 3x15 mg, ostatní antimuskarinika s předpisem urologa.</p> <p>Ev. Mirabegron: selektivní agonista β_3-adrenoreceptorů (standardní léčba 2. linie)</p> <p>Botulinumtoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem</p> <p>Lze doplnit o auto/katetrizaci při velkém postmikčním reziduu</p>	<p>Myorelaxancia, např. baklofen 10-25 mg až 3xd.</p> <p>Botulotoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem</p>	<p>Pomůcky při inkontinenci, intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace,</p> <p>Epicystostomie,</p> <p>biofeedback – nácvik relaxace pánevního dna. Stimulace sakrálního nervu u urgentní IM.</p> <p>Augmentace močového měchýře u malokapacitního močového měchýře.</p>

Symptom	Typ A doporučení	Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Obstipace	–	<p>Osmotická laxativa – soli hořčíku, laktulóza, glycerol, zvětšují objem vody ve střevech</p> <p>Objemová laxativa – zvětšují objem střevního obsahu a změkčují stolici, působí jako vláknina (psyllium), bez dostatečné hydratace ale zhoršují zácpu</p> <p>Kontaktní laxativa – drážděním střevní sliznice snižují vstřebávání vody do organismu (pikosulfát, bisakodyl, čaj ze senny).</p> <p>Botulotoxin do <i>m. sphincter ani internus</i></p>	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 100 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 30-60 s), 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 dávkou 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), **specifická** (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.](#)). 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 kolenu 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 kolenu 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 chemodenervací m. adductor longus, brevis nebo pectineus, a tyto svaly protahujeme. U pacientů, kteří **kříží dolní končetiny** až na konci švihů, 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 neurofyziologické 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 pečovateli (symptomy nejsou často spontánně reportovány), deník bolesti, diferenciální diagnostika typů bolesti.
- Bolestivé dysestázie a neuropatická bolest: viz tab. 16.
- Artralgie, cervikobrachiální 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: tropsium 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 klyзма.
 - 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 sublingvální 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 senzorycké ataxie: posilování a senzorycký 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 antidepressiv – viz [TAB 16](#) (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 17](#)
- 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 (C).
- 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. 17 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

Monoklonální protilátky	Perorální léčebné přípravky	Imunosupresiva
1. Natalizumab	1. Teriflunomid	1. Azathioprin, cyklofosfamid, mitoxantron, methotrexát, mykofenolát mofetil
2. Alemtuzumab	2. Dimethyl-fumarát	2. Protilátka proti CD-20
3. Okrelizumab	3. Fingolimod	3. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)
4. Ofatumumab	4. Ponesimod	4. Plazmaferéza a imunoabsorpce
	5. Ozanimod	5. Tocilizumab a satralizumab
	6. Kladrinin	6. Ekulizumab a ravulizumab
	7. Siponimod	7. Inebilizumab

Pro zobrazení klikněte na položku v tabulce.

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**. Riziko hypersenzitivity je vyšší při obnovení podávání natalizumabu u pacientů po počáteční krátké expozici a dlouhém období bez léčby. Při podávání s.c. se mohou vyskytnout i kožní reakce.

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, přerušit léčbu natalizumabem a PML vyloučit.**

Tab. 18 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 provádět 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. 19 MR obraz lézí u RS a PML

Charakteristika	RS 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 gyrys (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:

- trvání léčby: riziko PML se zvyšuje s délkou léčby natalizumabem, zvláště trvá-li déle než 2 roky ve čtyřtydenních intervalech,
- 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).

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

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 přibližně dalších 6 měsíců po ukončení léčby.

Léčba PML

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

Včasná léčba imunorestitučního zánětlivého syndromu (IRIS), který se objevuje za dny až týdny po odstranění natalizumabu v důsledku obnovené imunitní surveillance 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. 20 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 $> 1,5$. Obecně je doporučeno podávání natalizumabu pouze pacientům s AI nižším než 0,9. Při AI rovném nebo vyšším než 1,5 by léčba měla být pečlivě zvážena a intenzivně monitorována.
2. **Prodloužení intervalu podávání infuzí** (extended interval dosing, EID) na 5-7 týdnů poté, co dojde k saturaci integrinových receptorů. K tomu dochází do 3 měsíců. Klinická studie NOVA [121] neprokázala horší efekt na aktivitu nemoci než při původním dávkování. Data z reálné klinické praxe ukázala významné snížení výskytu PML.

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 **250-500 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 trvajících do uplynutí nejméně 1 měsíce od ukončení léčebného cyklu alemtuzumabu (400 mg acikloviru denně).

Monitorování během infuze

Před infuzí: vyšetření vitálních funkcí na začátku léčby, včetně tepové frekvence a TK, EKG na začátku léčby

Během infuze: časté (alespoň každou hodinu) monitorování tepové frekvence, TK a celkového klinického stavu, pokud pacient vykazuje klinické příznaky svědčící o rozvoji závažné nežádoucí příhody, je nutno přerušit infuzi

Po infuzi: Stanovte počet krevních destiček okamžitě po infuzi v den 3 a v den 5 prvního cyklu a v den 3 každého dalšího cyklu.

Časově související nežádoucí účinky vyskytující se během infuze nebo krátce po infuzi: ischemie myokardu a/nebo infarkt myokardu, plicní alveolární krvácení, hemoragická cévní mozková příhoda, cervikocefalická arteriální disekce a trombocytopenie.

Sekundární autoimunity

Léčba může vést k vytvoření autoprotilátek a zvýšení rizika autoimunitně podmíněných stavů: poruchy štítné žlázy, imunní trombocytopenická purpura (ITP), nefropatie, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM), autoimunitní hepatitida, hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH), získaná hemofilie A, trombotická trombocytopenická purpura (TTP), Stillova nemoc dospělých (AOSD), autoimunitní encefalitida (AIE). Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů léčených alemtuzumabem pozorován rozvoj vícenásobných autoimunitních poruch. 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

Alemtuzumab nelze podávat v době akutní infekce. Před podáváním alemtuzumabu je třeba vyloučit závažné infekce (HIV, TBC, hepatitidu B a C, provádět pravidelně screening HPV). Pacient musí být poučen o příznacích PML a tato musí být vyloučena před prvním podáním pomocí MR a nadále případné příznaky pravidelně monitorovány.

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.

Profylaxe aciklovirem je zmíněna výše, případné infekce je třeba přeléčit dle závažnosti plnou terapeutickou dávkou.

Dlouhodobá monitorace

Tab.21 Monitorace pacienta léčeného alemtuzumabem

Stav	Vyšetření	Načasování	Frekvence
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)	Kompletní krevní obraz a diferenciál	Před zahájením léčby	1x měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-	Sérový kreatinin	Před zahájením léčby	1x měsíčně, až do 48 měsíců

Stav	Vyšetření	Načasování	Frekvence
GBM			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 [122]	Před zahájením léčby Před zahájením léčby a při výskytu autoimunity	1× za 3 měsíce, až do 48 měsíců od poslední infuze
Autoimunitní hepatitida	Jaterní testy	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
U pacientek lidský papilomavirus (HPV)	Screeningové vyšetření HPV	Před zahájením léčby	1× ročně

3. Okrelizumab

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

Bezpečnost pacienta

Infuzní reakce

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

- 100 mg methylprednisolonu (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 okrelizumabem 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 okrelizumabu pokračovat.

Jiné

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

- **Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML):** Tato infekce byla velmi vzácně pozorována u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami včetně okrelizumabu, a většinou souvisí s dalšími rizikovými faktory (určitá populace pacientů např. s lymfopenií, v pokročilém věku, s polyterapií imunosupresivou). Lékaři musí věnovat pozornost časným známkám a příznakům PML, které mohou zahrnovat nový rozvoj nebo zhoršení neurologických příznaků a mohou být podobné RS. Pokud je potvrzena PML, je nutné natrvalo ukončit léčbu. K 8/2023 bylo hlášeno celkem 14 případů z více jak 300 000 léčených pacientů, z toho 11 carry-over PML. Z tohoto důvodu se doporučuje vyloučit při změně léčby z natalizumabu nebo fingolimodu na okrelizumab u pacienta možnost rozvíjející se PML na předchozím přípravku.
- **Hepatitida typu B:** okrelizumab může významně zvýšit riziko reaktivity 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 okrelizumabem 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 okrelizumabu bylo hlášeno mírně zvýšené riziko reaktivity 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 okrelizumabem 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 započítáním léčby okrelizumabem. Během léčby je doporučeno směřovat vakcínu 4-6 týdnů před podáním další infuze.
- **Těhotenství:** dle SPC by ženy ve fertilním věku měly používat účinnou antikoncepci a neměly by otěhotnět dříve než 12 měsíců od poslední dávky okrelizumabu. Nebyla prokázána fetotoxicita, nebo teratogenita okrelizumabu. Data z reálné klinické praxe však ukazují, že bezpečné období pro otěhotnění je již 3 měsíce po poslední infuzi (konzervativní přístup), v případě aktivnějšího přístupu již po první menstruační periodě po poslední infuzi. [123]

Monitoring pacienta před a během léčby

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

Před prvním podáním okrelizumabu 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 okrelizumabu (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 reaktivity latentní TBC nebyla doposud nikdy hlášena na okrelizumabu 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 okrelizumab či z okrelizumabu 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.

4. Ofatumumab

Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka.

Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita.

Zvláštní upozornění/varování

Infekce – Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML): Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MR nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena.

Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jádrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B.

Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatice léčbě relapsů.

Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků.

Očkování: Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje.

Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem ofatumumab a po dobu 6 měsíců po posledním podání ofatumumabu používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu.

Po intravenózním podání ofatumumabu těhotným opicím během organogeneze nebyla pozorována žádná teratogenita. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka.

Data z klinické praxe ukazují, že je zřejmě bezpečné otěhotnět na ofatumumabu, další injekce by však po zjištění těhotenství neměla být aplikována (velké molekuly jako antiCD20 nepronikají v prvním trimestru placentou). U dětí těchto matek by před aplikací živých vakcín měl být zjištěn stav jejich B lymfocytů.

Kojení je dle dat klinické praxe s monoklonálními protilátkami jako je antiCD20 nebo natalizumab bezpečné. [123] U člověka dochází k vylučování IgG protilátek do mléka během prvních několika dnů po narození, které brzy poté klesá na nízké koncentrace. Poté, pokud je to klinicky nutné, lze ofatumumab použít během kojení.

Nežádoucí účinky

Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové), výskyt reakcí souvisejících s injekcí byl nejvyšší u první injekce a významně se snižoval u následujících injekcí.

Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi (nebyla prokázána souvislost s rizikem infekcí, včetně závažných infekcí).

B. Perorální léčebné přípravky

1. Teriflunomid

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS.

Teriflunomid lze použít u dětí od 10 let věku, a to v závislosti na tělesné hmotnosti: do 40 kg 7mg denně, od 40 kg 14mg denně.

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 anémií, 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.22 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. [124]

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.

Dimethyl fumarát lze použít u dětí od 13 let.

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 MR (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.23 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.

Fingolimod lze použít i u dětské RS od 10 let, a to v závislosti na tělesné hmotnosti: pod 40 kg 0,25mg, nad 40 kg 0,5mg. [46]

Před zahájením léčby

Je třeba posoudit kardiovaskulární riziko a vyloučit kontraindikace:

- Infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda/transzitorní 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 imunodeficience
- 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 (nejefektivnější je rychlé převedení na jinou velmi účinnou léčbu).

Tab. 15 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.

Druh sledování	Kdy a jak často
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.
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 nálezu 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. Ponesimod

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

Provedte elektrokardiografické vyšetření (EKG) za účelem zjištění preexistujících srdečních abnormalit

U následujících pacientů je nutná konzultace s kardiologem s cílem určit poměr přínosů a rizik a nevhodnější monitorovací strategii:

- Pacienti s významným prodloužením QT intervalu (GTC >500 msec) nebo pacienti, kteří jsou léčeni léčivými přípravky prodlužujícími QT interval (se známými arytmogenními účinky).
- Pacienti s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia nebo třídy III.
- Pacienti s nestabilní ICHS, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, s anamnézou zástavy srdce, cerebrovaskulárním onemocněním (TIA, mozková mrtvice, ke které došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby), s nekontrolovanou hypertenzí.
- Pacienti s AV blokádou II. stupně (Mobitz II) nebo vyššího stupně, sick-sinus syndromem nebo se sinoatriální blokádou v anamnéze
- Pacienti s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradykardií v anamnéze
- Pacienti užívající současně léčivé přípravky, které snižují srdeční frekvenci (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory vápníkového kanálu [diltiazem a verapamil] a další léčivé přípravky, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako je digoxin); zvažte případný přechod na léčivé přípravky, které srdeční frekvenci nesnižují. Současné používání těchto léčivých přípravků během zahajovací léčby přípravkem Ponvory může být spojeno s těžkou bradykardií a srdeční blokádou

Zkontrolujte nedávné výsledky (získané během 6 měsíců před zahájením léčby nebo po vysazení předchozí terapie roztroušené sklerózy (RS)) úplného krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (včetně absolutního počtu lymfocytů).

Zkontrolujte nedávné výsledky (získané během 6 měsíců před zahájením léčby) jaterních testů (aminotransferázy a hladiny bilirubinu).

Před zahájením léčby vyšetřete oční pozadí, včetně makuly. Léčba ponesimodem se u pacientů s makulárním edémem nemá zahajovat.

Pacienti s uveitidou nebo s diabetes mellitus v anamnéze mají před zahájením a během léčby ponesimodem pravidelně podstupovat vyšetření očního pozadí, včetně makuly.

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku potvrďte negativní výsledek těhotenského testu nebo skutečnost, že se u pacientky těhotenský test nevyžaduje.

Zahájení léčby (včetně kritérií pro opětovné nasazení léčby)

Léčbu zahajujte 14denním titračním zahajovacím balením. Léčbu začněte 1. den jednou 2mg tabletou perorálně jednou denně a dále postupujte podle 14denního titračního schématu.

Po dokončení titrace dávky je doporučovaná udržovací dávka ponesimodu jedna 20mg tableta užívaná perorálně jednou denně.

Sledování po první dávce

Sledování po první dávce se doporučuje u pacientů s určitými stávajícími onemocněními srdce:

- sinusová bradykardie (srdeční frekvence < 55 tepů za minutu),
- AV blokáda prvního nebo druhého stupně (typu Mobitz I) nebo
- infarkt myokardu v anamnéze nebo srdeční selhání více než 6 měsíců před zahájením léčby

V průběhu léčby

Počty lymfocytů v periferní krvi

Ponesimod snižuje počty lymfocytů v periferní krvi. U všech pacientů se před zahájením léčby mají zkontrolovat výsledky úplného krevního obrazu (CBC) s počtem lymfocytů (viz bod „Před zahájením léčby“).

Během léčby ponesimodem pravidelně vyšetřujte CBC.

Pokud jsou potvrzené absolutní počty lymfocytů < $0,2 \times 10^9/l$, mají vést k přerušení podávání ponesimodu, dokud jejich hladiny nedosáhnou > $0,8 \times 10^9/l$, kdy lze o opětovném zahájení léčby ponesimodem uvažovat

Zhodnocení související s imunosupresivním účinkem

Ponesimod má imunosupresivní účinky, které pacienty predisponují k infekcím, včetně oportunních infekcí, jež mohou být smrtelné, a mohou zvyšovat riziko rozvoje malignit, zejména kožních.

Pacienty pečlivě sledujte, zvláště ty se souběžnými stavy nebo známými rizikovými faktory, jako je předchozí imunosupresivní léčba. Přerušování léčby u pacientů se zvýšeným rizikem infekcí nebo malignit se má zvažovat individuálně

Oční vyšetření

Před zahájením léčby provedte vyšetření očního pozadí včetně makuly a kdykoli během léčby ponesimodem, pokud pacient hlásí jakékoliv změny vidění. Pacienty poučte, aby hlásili změny vidění.

Vyšetřete pacienty, kteří mají vizuální příznaky makulárního edému:

- pokud se makulární edém potvrdí, léčbu ponesimodem vysadte;
- poté, co se makulární edém upraví, zvažte před opětovným zahájením léčby potenciální přínosy a rizika léčby ponesimodem.

U pacientů s uveitidou nebo diabetes mellitus v anamnéze pravidelně vyšetřujte oční pozadí, včetně makuly.

Ženy ve fertilním věku

Ponesimod je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

V průběhu léčby provádějte ve vhodných intervalech těhotenské testy.

Před zahájením léčby ponesimodem a v jejím průběhu poučte ženy ve fertilním věku o možném závažném riziku pro plod a předejte jim těhotenskou patientskou kartu.

Ženy v plodném věku poučte, aby během léčby ponesimodem a nejméně 1 týden po jejím skončení používaly účinnou antikoncepci.

Ženy v plodném věku poučte, aby léčbu ponesimodem vysadily nejméně 1 týden před pokusem o otěhotnění.

Zhodnocení jaterních funkcí

U pacientů užívajících ponesimod může dojít ke zvýšení aminotransferáz a bilirubinu.

Během léčby ponesimodem sledujte pacienty, u kterých se vyvinou příznaky ukazující na dysfunkci jater s ohledem na hepatotoxicitu.

Pokud se významné poškození jater potvrdí (např. alaninaminotransferáza [ALT] přesáhne 3× horní limit normálu [ULN] a celkový bilirubin přesáhne 2×ULN), léčbu vysadte.

Zhodnocení respiračních funkcí

Ponesimod může vyvolat pokles plicních funkcí.

Pokud je to klinicky indikováno, provádějte během léčby ponesimodem spirometrické vyšetření.

Neurologické zhodnocení

U pacientů léčených ponesimodem byly hlášeny záchvaty křečí. Riziko by se mělo sledovat zejména u pacientů s osobní anamnézou záchvatů křečí nebo s epilepsií v rodinné anamnéze.

U pacientů léčených modulátorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES).

5. Ozanimod

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

Proveďte elektrokardiografické vyšetření (EKG) za účelem zjištění preexistujících srdečních abnormalit.

U následujících pacientů je nutná konzultace s kardiologem s cílem určit poměr přínosů a rizik a nevhodnější monitorovací strategii:

- Pacienti s významným prodloužením QT intervalu (GTC >500 ms) nebo pacienti, kteří jsou léčeni léčivými přípravky prodlužujícími QT interval (se známými arytmogenními účinky).
- Pacienti s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia nebo třídy III.
- Pacienti s nestabilní ICHS, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, s anamnézou zástavy srdce, cerebrovaskulárním onemocněním (TIA, mozková mrtvice, ke které došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby), s nekontrolovanou hypertenzí.
- Pacienti s AV blokádou II. stupně (Mobitz II) nebo vyššího stupně sick-sinus syndromem nebo se sinoatriální blokádou v anamnéze.
- Pacienti s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradykardií v anamnéze.
- Pacienti užívající současně léčivé přípravky, které snižují srdeční frekvenci (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory vápníkového kanálu [diltiazem a verapamil] a další léčivé přípravky, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako je digoxin); zvažte případný přechod na léčivé přípravky, které srdeční frekvenci nesnižují. Současné používání těchto léčivých přípravků během zahajovací léčby ozanimodem může být spojeno s těžkou bradykardií a srdeční blokádou.

Zkontrolujte nedávné výsledky (získané během 6 měsíců před zahájením léčby nebo po vysazení předchozí terapie RS) **úplného krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem** (včetně absolutního počtu lymfocytů).

Zkontrolujte nedávné výsledky (získané během 6 měsíců před zahájením léčby) jaterních testů (aminotransferázy a hladiny bilirubinu).

Před zahájením léčby vyšetřete oční pozadí včetně makuly. Léčba ozanimodem se u pacientů s makulárním edémem nemá zahajovat.

- Pacienti s uveitidou nebo s diabetes mellitus v anamnéze mají před zahájením a během léčby ozanimodem pravidelně podstupovat vyšetření očního pozadí včetně makuly.

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku potvrďte negativní výsledek těhotenského testu nebo skutečnost, že se u pacientky těhotenský test nevyžaduje.

Zahájení léčby (včetně kritérií pro opětovné nasazení léčby)

Léčbu zahajujte titračním zahajovacím balením. Režim eskalace dávky: 1. – 4. den 0,23 mg, 5. – 7. den 0,46 mg, od 8. dne dále 0,92 mg jednou denně.

Opětovné zahájení léčby po jejím přerušení: stejný režim eskalace dávky při přerušení léčby po dobu: 1 nebo více dní během prvních 14 dní léčby; více než 7 po sobě jdoucích dní v období mezi 15. dnem a 28. dnem léčby; více než 14 po sobě jdoucích dní po 28. dni léčby. Pokud je léčba přerušena na kratší dobu, než jak je uvedeno výše, má se v léčbě pokračovat další dávkou podle plánu.

Sledování po první dávce

Sledování po první dávce se doporučuje u pacientů s určitými stávajícími onemocněními srdce:

- sinusová bradykardie (srdeční frekvence < 55 tepů za minutu),
- AV blokáda prvního nebo druhého stupně (typu Mobitz I) nebo
- infarkt myokardu v anamnéze nebo srdeční selhání více než 6 měsíců před zahájením léčby.

V průběhu léčby

Počty lymfocytů v periferní krvi

Ozanimod snižuje počty lymfocytů v periferní krvi. U všech pacientů se před zahájením léčby mají zkontrolovat výsledky úplného krevního obrazu (CBC) s počtem lymfocytů.

Během léčby ozanimodem pravidelně vyšetřujte CBC

- Pokud jsou potvrzené absolutní počty lymfocytů < $0,2 \times 10^9/l$, mají vést k přerušení podávání ozanimodu, dokud jejich hladiny nedosáhnou > $0,8 \times 10^9/l$, kdy lze o opětovném zahájení léčby uvažovat.

Zhodnocení související s imunosupresivním účinkem

Ozanimod má imunosupresivní účinky, které pacienty predisponují k infekcím, včetně oportunních infekcí, jež mohou být smrtelné, a mohou zvyšovat riziko rozvoje malignit, zejména kožních.

Pacienty pečlivě sledujte, zvláště ty se souběžnými stavy nebo známými rizikovými faktory, jako je předchozí imunosupresivní léčba. Přerušení léčby u pacientů se zvýšeným rizikem infekcí nebo malignit se má zvažovat individuálně.

Oční vyšetření

Před zahájením léčby provedte vyšetření očního pozadí, včetně makuly a kdykoli během léčby ozanimodem, pokud pacient hlásí jakékoliv změny vidění.

Pacienty poučte, aby hlásili změny vidění.

Vyšetřete pacienty, kteří mají vizuální příznaky makulárního edému:

- Pokud se makulární edém potvrdí, léčbu vysadte
- Poté, co se makulární edém upraví, zvažte před opětovným zahájením léčby potenciální přínosy a rizika léčby

U pacientů s uveitidou nebo diabetes mellitus v anamnéze pravidelně vyšetřujte oční pozadí, včetně makuly.

Ženy ve fertilním věku

Ozanimod je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

- V průběhu léčby provádějte ve vhodných intervalech těhotenské testy.
- Před zahájením léčby ozanimodem a v jejím průběhu poučte ženy ve fertilním věku o možném závažném riziku pro plod.
- Ženy v plodném věku poučte, aby během léčby ozanimodem a nejméně 3 měsíce po jejím skončení používaly účinnou antikoncepci.
- Ženy v plodném věku poučte, aby léčbu ozanimodem vysadily nejméně 3 měsíce před pokusem o otěhotnění.

Zhodnocení jaterních funkcí

U pacientů užívajících ozanimod může dojít ke zvýšení aminotransferáz a bilirubinu.

- Během léčby ozanimodem sledujte pacienty, u kterých se vyvinou příznaky ukazující na dysfunkci jater s ohledem na hepatotoxicitu.
- Pokud se významné poškození jater potvrdí (např. alaninaminotransferáza [ALT] přesáhne 3× horní limit normálu [ULN] a celkový bilirubin přesáhne 2×ULN), léčbu vysadte.

Zhodnocení respiračních funkcí

Ozanimod může vyvolat pokles plicních funkcí. Pokud je to klinicky indikováno, provádějte během léčby ozanimodem spirometrické vyšetření.

Neurologické zhodnocení

U pacientů léčených modulatorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES).

6. Kladribin

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

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, magnesiumstearát)
- 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 IFN β** : 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)
- **S1P receptorové modulátory**: ≥ 4 týdny, nutno zohlednit případné nežádoucí účinky dosavadní léčby (krevní obraz, jaterní a renální testy, krevní tlak, srdeční frekvence, EKG)
- **Natalizumab**: $\geq 6-8$ 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**: $\geq 6-12$ 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)
- **AntiCD20**: $\geq 6-12$ 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, IFN β , Dimethyl fumarát**: žádné,
- **Teriflunomid, Fingolimod**: ≥ 4 týdny,
- **Natalizumab**: $\geq 6-8$ týdnů,
- **Alemtuzumab, AntiCD20**: $\geq 6-12$ měsíců.

7. 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 imunodeficience.
- 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/transzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti s atrioventrikulárním (AV) blokádu druhého stupně Mobitz II, AV blokádu třetího stupně, sinoatriální srdeční blokádu 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)

1. Azathioprin, cyklofosfamid, mitoxantron, methotrexát, mykofenolát mofetil

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

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

U azathioprinu je doporučeno před zahájením léčby **genetické vyšetření enzymu thio-purin-methyl-transferázy** k prevenci dřeňového útlumu. Při deficitu tohoto enzymu (1 z 300 osob) je vhodné volit jiné imunosupresivum, protože dochází ke kumulaci thioguaninových nukleotidů v hematopoetické tkáni a k riziku možné fatální myelosuprese. 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.

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

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.

2. 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 reaktivace 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 odstavu 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 odstavu 6 až 9 měsíců, doporučuje se těsně před nebo v okamžiku detekce absolutního počtu CD19 buněk nad 1 %, zejména pro vyšší riziko relapsu u NMOSD pacientů. Samo podání rituximabu u 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 znovuoobjevení 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. methotrexátem) není kontraindikována. V případě užití kombinované imunosuprese je nutná zvýšená obezřetnost vzhledem k možnosti rozvoje infekčních komplikací nebo útlumu krve tvorby (vzácné případy hemolytické anémie). U pacientů se systémovým onemocněním pojiva (systémový lupus erythematosus) a u pacientů s hematologickými chorobami byly popsány ojedinělé případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (vždy šlo o předléčení imunosupresivy), proto zvýšená obezřetnost platí i zde.

Tab. 25 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 TB), po prvním podání FACS analýza s monitorací CD19 pozitivních lymfocytů á měsíc.

3. 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 imunodeficience s protilátkami proti IgA.

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

4. Plazmaferéza a imunoabsorpce

Léčbu vede lékař zkušený v léčbě RS ve spolupráci s nefrologem či hematologem. 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 (vrozené nebo lékově indukované), recentní infarkt myokardu nebo cévní příhoda mozková nebo jiné závažné kardiální onemocnění, recentní operační výkon, trombocytopenie či sepse a další.

Imunoabsorpce 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 naší cívním přístupů. 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.

5. Tocilizumab a satralizumab

(humanizované monoklonální protilátky 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 nebo satralizumabu 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 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 tocilizumabem či satralizumabem 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/satralizumabem 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.

6. Eculizumab a ravulizumab

(monoklonální protilátky proti C5 složce komplementu)

Léčba je indikována pro pacienty s pozitivitou AQP4-IgG.

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

Kontraindikací podání eculizumabu/ravulizumabu je hypersenzitivita na tuto látku nebo jakoukoliv látku, která je součástí léčebného přípravku. Tato látka se nesmí podat pacientům s nevléčenou infekcí *Neisseria meningitidis*, popř. jinou závažnou infekcí. 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 séroskupinám 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 a může být vybaven antibiotiky preventivně se zahájením terapie bezprostředně při rozvoji příznaků jako je horečka, bolest hlavy a další.

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 ekulizumabu jsou limitované údaje o expozici této látky v graviditě. 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. Při přerušení léčby může dojít k časnému reboundu onemocnění.

7. Inebilizumab

(monoklonální protilátka proti molekule CD19)

Léčbu vede lékař zkušený v terapii NMOSD. Je indikován pro léčbu AQP4-IgGpoz NMOSD v monoterapii. Před zahájením léčby musí být zváženy přínosy a rizika léčby. Před zahájením léčby je nutné provést skrínink: základní odběry v rámci biochemie, krevního obraz s diferencíálem, koncentrace imunoglobulinů, FACS, testy na infekční hepatitidy, TBC a další latentní infekce.

Vakcinace živými nebo oslabenými vakcínami musí být dokončena minimálně 4 týdny před zahájením léčby.

Léčba se nezahajuje v době akutní infekce. Další kontraindikace léčby zahrnuje chronickou aktivní hepatitidu B, aktivní nebo neléčenou TBC, anamnézu PML, těžký imunodeficit a aktivní maligní onemocnění.

Periodické krevní testy a vyšetření moči jsou indikovány před každým dalším podáním infuze a při přerušení léčby do repopulace B lymfocytů. Pokud dochází k elevaci CD19 + lymfocytů ve FACS i přes léčbu, je nutné zvážit tvorbu neutralizačních protilátek. Přerušení léčby má být zváženo v případě těžké oportunní infekce nebo opakovaných infekcí s poklesem Ig indikujícím imunodeficit.

Tato léčba může vést k častějším respiračním infekcím (včetně pneumonií) a uroinfekcím. U tohoto léku je potřeba vzít v úvahu riziko PML, ale pozitivita JCV indexu není kontraindikací zahájení léčby.

Pozn.: Farmakovigilanční pokyny zpracovány na základě SPC přípravků, kde lze najít i další, podrobnější informace.

Příloha č. 8. Diagnostický a monitorační MR protokol pro RS

Základní minimální DIAGNOSTICKÝ PROTOKOL pro vyšetření mozku stanovený konsenzem českého expertního radiologicko-neurologického panelu po vzoru MAGNIMS je doporučeno preferenčně provést na 3T přístroji, je-li k dispozici. [53, 125]

Skládá se ze sekvencí:

Vyšetření mozku

- **Sagitální 3D FLAIR** – nejdůležitější sekvence (když nelze, pak lze nahradit 2D FLAIR v sagitální a transverzální rovině)
- **T2 vážený obraz v transverzální rovině**
- **Postkontrastní T1 vážený obraz 2D v transverzální rovině nebo 3D** (důležité dodržet interval od podání kontrastní látky a skenování, v intervalu 5–10 min, tak aby byla maximální detekce enhancementu)
- **Difuzně vážený obraz (DWI)**
- **T1 vážený obraz 3D** – je žádoucí doplnit již při diagnostickém vyšetření jako baseline pro možnost měření atrofie mozku a SEL v budoucnosti

Vyšetření míchy

Základní minimální diagnostický protokol obsahuje i vyšetření míchy v sagitální rovině s tloušťkou maximálně 3 mm bez mezer, a to alespoň po obratlové tělo Th4–5. Obsahuje vždy 2 sekvence ze 3:

- **T2 vážený obraz**
- **Protodenzitně vážené zobrazení**
- **T2 vážený obraz s potlačením tuku technikou STIR**

Vzhledem k tomu, že je při diagnostické MR aplikována kontrastní látka za účelem zobrazení enhancementu ložisek v mozковém parenchymu, doporučuje se provést i postkontrastní vyšetření míchy – v sagitální rovině řezu (i když je výskyt enhancementu intramedulárních ložisek řádově nižší než intracerebrálně).

MONITORAČNÍ PROTOKOL

Základní nepodkročitelný MR protokol pro monitoraci RS stanovený konsenzem českého expertního radiologicko-neurologického panelu po vzoru MAGNIMS [125] obsahuje:

- **Sagitální 3D FLAIR** – klíčová sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině sklopené dle corpus callosum, možné i s potlačením tuku), při nižší kvalitě doplnit **T2 vážený obraz v transverzální rovině**
- **DWI**

Lze-li, je vysoce doporučeno za účelem standardizovaného měření atrofie doplnit:

- **T1 vážený obraz 3D** (s izotropním voxelem s vysokým rozlišením)

Logistika monitorace:

Před zahájením léčby, 6 měsíců po zahájení léčby rebaseline, a pak v intervalech každých 12 měsíců – MR monitorační protokol nativní s pečlivým vyhodnocením MR aktivity (nových/zvětšených ložisek). V závěru vždy uvést, zda je aktivita přítomna, a počet a lokalizaci aktivních ložisek.

Konzistence a udržení kvality

Monitorace probíhá na stejném přístroji, ve stejném protokolu a parametrech. Pokud lze, je s výhodou využít software pro automatickou koregistraci a subtrakci ve vyhodnocení aktivity na MR, výsledky monitorace však musí být vždy uvedeny v MR nálezu.

Bezpečnostní protokol

Od 18. měsíce léčby natalizumabem u JCV pozitivních pacientů, interval každé tři měsíce:

- **Sagitální 3D FLAIR** – klíčová sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině sklopené dle corpus callosum)
- **T2 vážený obraz v transverzální rovině**
- **DWI**

Příloha č. 9. Škála disability EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Rozšířená stupnice míry postižení (EDSS)

- 0 Normální neurologické funkce (u všech FS stupeň 0, u cerebrálního systému akceptovatelný stupeň 1).
- 1,0 Žádné postižení, minimální příznaky u jednoho FS (tzn. stupeň 1, bez ohledu na stupeň 1 u cerebrálního systému).
- 1,5 Žádné postižení, minimální příznaky u více než jednoho FS (tzn. stupeň 1 u více než jednoho FS, bez ohledu na stupeň 1 u cerebrálního systému).
- 2,0 Minimální postižení u jednoho FS (tzn. u jednoho FS stupeň 2, u ostatních stupně 0 nebo 1).
- 2,5 Minimální postižení u dvou FS (tzn. u dvou FS stupeň 2, u ostatních stupně 0 nebo 1).
- 3,0 Střední postižení u jednoho FS (tzn. u jednoho FS stupeň 3, u ostatních stupně 0 nebo 1), nebo mírné postižení u tří nebo čtyř FS (tzn. u tří nebo čtyř FS stupeň 2, u ostatních stupně 0 nebo 1), avšak jenom chodící pacienti.
- 3,5 Plně chodící pacient se středním postižením u jednoho FS (tzn. u jednoho FS stupeň 3) a jedním nebo dvěma FS stupně 2; nebo dvěma FS stupně 3; nebo pěti FS stupně 2 (u ostatních FS stupně 0 nebo 1).
- 4,0 Plně chodící pacient, samostatný, aktivní alespoň 12 hodin denně i přes relativně těžké postižení jednoho FS (stupeň 4, ostatní FS stupeň 0 nebo 1), nebo kombinace nižších stupňů, převyšující limit předchozího bodového hodnocení. Schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 500 metrů.
- 4,5 Plně chodící pacient, samostatný, aktivní po většinu dne; charakterizován relativně vážným postižením jednoho FS (stupeň 4, ostatní FS stupeň 0 nebo 1) nebo kombinací nižších stupňů, převyšující limit předchozího bodového hodnocení. Schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 300 metrů.
- 5,0 Chodící pacient, schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 200 metrů; (obvyklým ekvivalentem je stupeň 5 u jednoho FS, zatímco ostatní FS jsou stupně 0 nebo 1, nebo kombinace nižších stupňů, obvykle převyšující specifikaci pro hodnotu EDSS 4,0.)
- 5,5 Chodící pacient, schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 100 metrů; postižení dosti těžké na to, aby zamezilo běžným každodenním činnostem. (Obvyklým ekvivalentem je stupeň 5 u jednoho FS, zatímco ostatní FS jsou stupně 0 nebo 1, nebo kombinace nižších stupňů, obvykle převyšující specifikaci pro hodnotu EDSS 4,0.)
- 6,0 Jednostranná pomůcka (hůl nebo berle) potřebná k překonání vzdálenosti asi 100 metrů s odpočinkem nebo bez. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než dvěma FS stupně 3+.)
- 6,5 Trvalá oboustranná pomůcka (hole nebo berle) potřebná k překonání vzdálenosti asi 20 metrů bez odpočinku. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než dvěma FS stupně 3+.)
- 7,0 Neschopen ujít více než 5 metrů i s pomůckami, v zásadě upoután na vozík; ve standardním vozíku se pohybuje sám a je schopen se z vozíku přemístit. Činný 12 hodin denně na vozíku. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než jedním FS stupně 4+; velice zřídka jenom pyramidové funkce ohodnocené stupněm 5.)
- 7,5 Neschopen ujít více než několik kroků, upoután na vozík; při přemísťování z vozíku a při pohybu na něm může vyžadovat pomoc. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s více než jedním FS stupně 4+.)
- 8,0 V zásadě upoután na lůžko nebo vozík, nebo částečně pohyblivý na vozíku, většinu dne může strávit mimo lůžko; zachovává si mnohé funkce potřebné pro péči o sebe; částečně může používat ruce. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace, obecně stupeň 4+ u několika FS.)
- 8,5 V zásadě upoután na lůžko po většinu dne; částečně může používat ruce (ruku); zachovává si některé funkce potřebné pro péči o sebe. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace, obecně stupeň 4+ u několika FS.)
- 9,0 Bezmocný pacient upoutaný na lůžko; může jíst a komunikovat. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace, většinou stupňů 4+.)
- 9,5 Úplně bezmocný pacient upoutaný na lůžko; není schopen efektivně komunikovat nebo jíst/polykat. (Obvyklými ekvivalenty jsou kombinace s téměř všemi hodnotami 4+.)
- 10 Smrt následkem roztroušené sklerózy.

Funkční systémy (FS) stupnice EDSS

Pyramidová funkce

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

Mozečkové funkce

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

Funkce mozkového kmene

0. normální stav
1. jenom příznaky (reflexologické)
2. nystagmus 1. stupně při horizontálním či vertikálním pohledu (pacient si může i nemusí být poruchy vědom), jiné minimální obtíže
3. těžký nystagmus, parézy 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)
- V. 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. 10. 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 témže 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

- 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),
- 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 2letou 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).

11 ODKAZY NA LITERATURU

11.1 PLATNÉ LEGISLATIVNÍ NORMY ČESKÉ REPUBLIKY

- Stránky MZCR, kde byla 26. 4. 2019 zveřejněna Výzva ke vzniku CVSP pro RS a NMOSD <https://www.mzcr.cz/vyhledavani/?q=V%C3%BDzva+ke+vzniku+CVSP+pro+RS+26.+4.+2019>
- Seznam CVSP pro RS a NMOSD: <https://www.mzcr.cz/vyhledavani/?q=seznam+center+vysoce+specializovan%C3%A9+p%C3%A9%C4%8De>
- Vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 92/2012 Sb., o požadavcích na minimální technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení a kontaktních pracovišť domácí péče, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 374/2011 Sb., o zdravotnické záchranné službě, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 39/2012 Sb., o dispenzární péči, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), ve znění pozdějších předpisů; především ustanovení § 112 zákona o zdravotních službách
- Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

11.2 ODBORNÉ LITERÁRNÍ ODKAZY

- [1] X. Montalban *et al.*, "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 24, no. 2, pp. 96-120, 2018/2// 2018, doi: 10.1177/1352458517751049.
- [2] F. Sellebjerg *et al.*, "EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses," *European Journal of Neurology*, vol. 12, no. 12, pp. 939-946, 2005/12// 2005, doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x.
- [3] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 2, pp. 162-173, 2018/2// 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [4] F. D. Lublin *et al.*, "Defining the clinical course of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278-286, 2014/7// 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- [5] C. Granziera, T. Derfuss, and L. Kappos, "Time to Change the Current Clinical Classification of Multiple Sclerosis?," *JAMA Neurology*, vol. 80, no. 2, pp. 128-130, 2023/2// 2023, doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4156.
- [6] E. a. k. Havrdová, *Roztroušená skleróza*, 1 ed. Mladá fronta, 2013.
- [7] M. Vachová, "Epidemie roztroušené sklerózy ve světě?," *Cesk Slov Neurol N*, vol. 6, pp. 701-706, 2012. [Online]. Available: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2012-6-1/epidemie-roztrousene-sklerozy-ve-svete-38950>.
- [8] H. Lassmann and J. van Horssen, "The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis," *FEBS Letters*, vol. 585, no. 23, pp. 3715-3723, 2011/12// 2011, doi: 10.1016/j.febslet.2011.08.004.
- [9] D. M. Wingerchuk *et al.*, "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders," *Neurology*, vol. 85, no. 2, pp. 177-189, 2015/7// 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [10] F. D. Lublin and S. C. Reingold, "Defining the clinical course of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 46, no. 4, pp. 907-911, 1996/4// 1996, doi: 10.1212/WNL.46.4.907.
- [11] L. Kappos *et al.*, "Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials," *JAMA Neurology*, vol. 77, no. 9, pp. 1132-1140, 2020/9// 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568.

- [12] S. Llifriu *et al.*, "Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination," *Neurology*, vol. 73, no. 12, pp. 949-953, 2009/9// 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be.
- [13] S. Tenenbaum *et al.*, "Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. S59-S66, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002824.
- [14] L. Kappos *et al.*, "The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial," *Neurology*, vol. 87, no. 10, pp. 978-987, 2016/9// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003078.
- [15] B. Turner *et al.*, "Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis," *Journal of Neurology*, vol. 266, no. 5, pp. 1182-1193, 2019/5// 2019, doi: 10.1007/s00415-019-09248-6.
- [16] B. A. C. Cree *et al.*, "Subgroup analysis of clinical and MRI outcomes in participants with a first clinical demyelinating event at risk of multiple sclerosis in the ORACLE-MS study," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 49, pp. 102695-102695, 2021/4// 2021, doi: 10.1016/j.msard.2020.102695.
- [17] P. O'Connor *et al.*, "Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 14, pp. 1293-1303, 2011/10// 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
- [18] A. He *et al.*, "Comparison of Switch to Fingolimod or Interferon Beta/Glatiramer Acetate in Active Multiple Sclerosis," *JAMA Neurology*, vol. 72, no. 4, pp. 405-413, 2015/4// 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4147.
- [19] A. Mariottini, P. A. Muraro, and R. Saccardi, "Should autologous hematopoietic stem cell transplantation be offered as a first-line disease modifying therapy to patients with multiple sclerosis?," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 78, pp. 104932-104932, 2023/10// 2023, doi: 10.1016/j.msard.2023.104932.
- [20] I. Diouf *et al.*, "Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 94, no. 12, pp. 1004-1011, 2023/12// 2023, doi: 10.1136/jnnp-2023-331499.
- [21] F. Paul *et al.*, "International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD," *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, vol. 10, no. 4, pp. e200124-e200124, 2023/7// 2023, doi: 10.1212/NXI.0000000000200124.
- [22] T. Henze, P. Rieckmann, and K. V. Toyka, "Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis," *European Neurology*, vol. 56, no. 2, pp. 78-105, 2006, doi: 10.1159/000095699.
- [23] G. Giovannoni *et al.*, "Brain health report - MS Brain Health - Multiple Sclerosis Brain Health initiative," ed, 2015.
- [24] M. L. Degelman and K. M. Herman, "Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 17, pp. 207-216, 2017/10// 2017, doi: 10.1016/j.msard.2017.07.020.
- [25] E. Havrdova *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," *The Lancet Neurology*, vol. 8, no. 3, pp. 254-260, 2009/3// 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3.
- [26] V. Popescu *et al.*, "Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 84, no. 10, pp. 1082-1091, 2013/10// 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-304094.
- [27] M. P. Sormani, D. L. Arnold, and N. De Stefano, "Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis," *Annals of Neurology*, vol. 75, no. 1, pp. 43-49, 2014/1// 2014, doi: 10.1002/ana.24018.
- [28] D. L. Rotstein, B. C. Healy, M. T. Malik, T. Chitnis, and H. L. Weiner, "Evaluation of No Evidence of Disease Activity in a 7-Year Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort," *JAMA Neurology*, vol. 72, no. 2, pp. 152-158, 2015/2// 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3537.

- [29] J. Río and J. L. Ruiz-Peña, "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," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 361, pp. 158-167, 2016/2// 2016, doi: 10.1016/j.jns.2015.12.043.
- [30] M. P. Wattjes, A. Rovira, D. Miller, and et al., "MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients," *Nature Reviews Neurology*, vol. 11, no. 10, pp. 597-606, 2015/10// 2015, doi: 10.1038/nrneuro.2015.157.
- [31] T. Ziemssen, N. De Stefano, M. P. Sormani, B. Van Wijmeersch, H. Wiendl, and B. C. Kieseier, "Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 4, no. 5, pp. 460-469, 2015/9// 2015, doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.
- [32] J. W. L. Brown *et al.*, "Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis," *JAMA*, vol. 321, no. 2, pp. 175-187, 2019/1// 2019, doi: 10.1001/jama.2018.20588.
- [33] T. A. Chalmer, T. Kalincik, B. Laursen, P. S. Sorensen, and M. Magyari, "Treatment escalation leads to fewer relapses compared with switching to another moderately effective therapy," *Journal of Neurology*, vol. 266, no. 2, pp. 306-315, 2019/2// 2019, doi: 10.1007/s00415-018-9126-y.
- [34] T. Kalincik *et al.*, "Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study," *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 4, pp. 271-281, 2017/4// 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30007-8.
- [35] T. Kalincik *et al.*, "Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing–remitting multiple sclerosis," *Annals of Neurology*, vol. 77, no. 3, pp. 425-435, 2015/3// 2015, doi: 10.1002/ana.24339.
- [36] K. Selmaj, B. A. C. Cree, M. Barnett, A. Thompson, and H.-P. Hartung, "Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs," *Journal of Neurology*, 2023/10// 2023, doi: 10.1007/s00415-023-11969-8.
- [37] S. Bittner, J. Oh, E. K. Havrdová, M. Tintoré, and F. Zipp, "The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis," *Brain*, vol. 144, no. 10, pp. 2954-2963, 2021/11// 2021, doi: 10.1093/brain/awab241.
- [38] P. Benkert *et al.*, "Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study," *The Lancet Neurology*, vol. 21, no. 3, pp. 246-257, 2022/3// 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00009-6.
- [39] N. Devlin, D. Parkin, and B. Janssen, "Methods for Analysing and Reporting EQ-5D Data," 2020.
- [40] B. G. Vickrey, R. D. Hays, R. Harooni, L. W. Myers, and G. W. Ellison, "A health-related quality of life measure for multiple sclerosis," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 4, no. 3, pp. 187-206, Jun 1995, doi: 10.1007/BF02260859.
- [41] L. Michel *et al.*, "Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 83, no. 8, pp. 796-802, 2012/8// 2012, doi: 10.1136/jnnp-2012-302235.
- [42] S. Almas, J. Vance, T. Baker, and T. Hale, "Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother," *Multiple Sclerosis International*, vol. 2016, pp. 1-10, 2016, doi: 10.1155/2016/6527458.
- [43] C. Boz, M. Terzi, S. Zengin Karahan, S. Sen, Y. Sarac, and M. Emrah Mavis, "Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 24, no. 9, pp. 1205-1211, 2018/8// 2018, doi: 10.1177/1352458517717806.
- [44] S. D. Cooper, K. Felkins, T. E. Baker, and T. W. Hale, "Transfer of Methylprednisolone into Breast Milk in a Mother with Multiple Sclerosis," *Journal of Human Lactation*, vol. 31, no. 2, pp. 237-239, 2015/5// 2015, doi: 10.1177/0890334415570970.
- [45] A. Ghezzi, M. P. Amato, N. Makhani, T. Shreiner, J. Gärtner, and S. Tenenbaum, "Pediatric multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002823.

- [46] T. Chitnis *et al.*, "Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 11, pp. 1017-1027, 2018/9// 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800149.
- [47] T. Chitnis *et al.*, "Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial," *The Lancet Neurology*, vol. 20, no. 12, pp. 1001-1011, 2021/12// 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
- [48] R. Alroughani, R. Das, N. Penner, J. Pultz, C. Taylor, and S. Eraly, "Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS)," *Pediatric Neurology*, vol. 83, pp. 19-24, 2018/6// 2018, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007.
- [49] W. O. Tobin, "Management of Multiple Sclerosis Symptoms and Comorbidities," *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 25, no. 3, pp. 753-772, 2019/6// 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000732.
- [50] R. Bove *et al.*, "Effects of Menopause in Women With Multiple Sclerosis: An Evidence-Based Review," (in eng), *Front Neurol*, vol. 12, p. 554375, 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.554375.
- [51] S. Liu, X. Liu, S. Chen, Y. Xiao, and W. Zhuang, "Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials," *PLOS ONE*, vol. 12, no. 11, pp. e0188644-e0188644, 2017/11// 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0188644.
- [52] G. Giovannoni, D. Tomic, J. R. Bright, and E. Havrdová, "'No evident disease activity': The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 9, pp. 1179-1187, 2017/8// 2017, doi: 10.1177/1352458517703193.
- [53] M. P. Wattjes *et al.*, "2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis," *The Lancet Neurology*, vol. 20, no. 8, pp. 653-670, 2021/8// 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
- [54] D. Jakimovski, S. Awan, S. P. Eckert, O. Farooq, and B. Weinstock-Guttman, "Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment," *CNS Drugs*, vol. 36, no. 1, pp. 45-59, 2022/1// 2022, doi: 10.1007/s40263-021-00887-w.
- [55] F. Palavra *et al.*, "Clinical predictors of NEDA-3 one year after diagnosis of pediatric multiple sclerosis: an exploratory single-center study," (in eng), *Front Neurosci*, vol. 17, p. 1259306, 2023, doi: 10.3389/fnins.2023.1259306.
- [56] L. Kappos *et al.*, "Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study," *The Lancet*, vol. 391, no. 10127, pp. 1263-1273, 2018/3// 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- [57] K. Hawker *et al.*, "Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial," *Annals of Neurology*, vol. 66, no. 4, pp. 460-471, 2009/10// 2009, doi: 10.1002/ana.21867.
- [58] X. Montalban *et al.*, "Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 3, pp. 209-220, 2017/1// 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
- [59] N. Borisow, K. Hellwig, and F. Paul, "Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies," *EPMA Journal*, vol. 9, no. 3, pp. 249-256, 2018/9// 2018, doi: 10.1007/s13167-018-0143-9.
- [60] A. I. Ciplea, A. Stahl, S. Thiel, R. Gold, and K. Hellwig, "Interferon- β /glatiramer acetate treatment during lactation in women with Multiple Sclerosis (P4.360)," *Neurology*, vol. 90, no. 15_supplement, 2018/4// 2018, doi: 10.1212/WNL.90.15_supplement.P4.360.
- [61] Y. D. Fragoso *et al.*, "Neuromyelitis optica and pregnancy," *Journal of Neurology*, vol. 260, no. 10, pp. 2614-2619, 2013/10// 2013, doi: 10.1007/s00415-013-7031-y.
- [62] B. A. C. Cree *et al.*, "Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial," *The Lancet*, vol. 394, no. 10206, pp. 1352-1363, 2019/10// 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.

- [63] S. J. Pittock *et al.*, "Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder," *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 7, pp. 614-625, 2019/8// 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
- [64] M. Ringelstein *et al.*, "Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder," *JAMA Neurology*, vol. 72, no. 7, pp. 756-763, 2015/7// 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533.
- [65] J. Sellner *et al.*, "EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica," *European Journal of Neurology*, vol. 17, no. 8, pp. 1019-1032, 2010/8// 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.
- [66] T. Yamamura *et al.*, "Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder," *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 22, pp. 2114-2124, 2019/11// 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1901747.
- [67] D. Horáková, "Neurol. praxi: Registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS – kam jsme se posunuli za pět let existence registru," *Neurol. praxi.*, vol. 19, no. 6, pp. 467-472, 2018. [Online]. Available: https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201806-0015_Registr_pacientu_s_roztrouzenou_sklerozou_ReMuS_8211_kam_jsme_se_posunuli_za_petilet_existence_registru.php.
- [68] J. Hobart *et al.*, "International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 25, no. 13, pp. 1809-1818, 2019/11// 2019, doi: 10.1177/1352458518809326.
- [69] M. Trojano *et al.*, "Treatment decisions in multiple sclerosis — insights from real-world observational studies," *Nature Reviews Neurology*, vol. 13, no. 2, pp. 105-118, 2017/2// 2017, doi: 10.1038/nrneurol.2016.188.
- [70] E. Havrdova, G. Kobelt, J. Berg, D. Capsa, M. Gannedahl, and T. Doležal, "New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 2_suppl, pp. 41-52, 2017/8// 2017, doi: 10.1177/1352458517708117.
- [71] H.-P. Hartung, J. Graf, O. Aktas, J. Mares, and M. H. Barnett, "Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 – continuity and change," *Current Opinion in Neurology*, vol. 32, no. 3, pp. 327-337, 2019/6// 2019, doi: 10.1097/WCO.0000000000000699.
- [72] D. H. Miller *et al.*, "Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 14, no. 9, pp. 1157-1174, 2008/11// 2008, doi: 10.1177/1352458508096878.
- [73] P. Wildner, M. Stasiotek, and M. Matysiak, "Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 37, pp. 101452-101452, 2020/1// 2020, doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.
- [74] H. P. Hartung, "ADEM," *Neurology*, vol. 56, no. 10, pp. 1257-1260, 2001/5// 2001, doi: 10.1212/WNL.56.10.1257.
- [75] M. Absoud *et al.*, "Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 1, pp. 76-86, 2013/1// 2013, doi: 10.1177/1352458512445944.
- [76] M. Tardieu, B. Banwell, J. S. Wolinsky, D. Pohl, and L. B. Krupp, "Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. S8-S11, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002877.
- [77] K. Rostasy, B. Bajer-Kornek, S. Venkateswaran, C. Hemingway, and M. Tardieu, "Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. S28-S37, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002878.
- [78] A. Waldman *et al.*, "Pediatric multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. S74-S81, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003028.
- [79] R. Q. Hintzen, R. C. Dale, R. F. Neuteboom, S. Mar, and B. Banwell, "Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. 67-73, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002881.

- [80] E. A. Yeh, J. S. Graves, L. A. Benson, E. Wassmer, and A. Waldman, "Pediatric optic neuritis," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. S53-S58, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002822.
- [81] M. Absoud, B. M. Greenberg, M. Lim, T. Lotze, T. Thomas, and K. Deiva, "Pediatric transverse myelitis," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002820.
- [82] D. Pohl *et al.*, "Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome," *Neurology*, vol. 87, no. 9_Supplement_2, pp. 38-45, 2016/8// 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002825.
- [83] C. Daruwalla *et al.*, "Early non-disabling relapses are important predictors of disability accumulation in people with relapsing-remitting multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 29, no. 7, pp. 875-883, 2023/6// 2023, doi: 10.1177/13524585231151951.
- [84] I. Kleiter *et al.*, "Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses," *Annals of Neurology*, vol. 79, no. 2, pp. 206-216, 2016/2// 2016, doi: 10.1002/ana.24554.
- [85] S. Schimrigk *et al.*, "Escalation Therapy of Steroid Refractory Multiple Sclerosis Relapse with Tryptophan Immunoabsorption - Observational Multicenter Study with 147 Patients," *European Neurology*, vol. 75, no. 5-6, pp. 300-306, 2016, doi: 10.1159/000447059.
- [86] B. G. Weinshenker *et al.*, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease," *Annals of Neurology*, vol. 46, no. 6, pp. 878-886, 1999/12// 1999, doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::AID-ANA10>3.0.CO;2-Q.
- [87] P. A. Calabresi *et al.*, "Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study," *The Lancet Neurology*, vol. 13, no. 7, pp. 657-665, 2014/7// 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
- [88] G. Comi *et al.*, "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," *The Lancet Neurology*, vol. 11, no. 1, pp. 33-41, 2012/1// 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70262-9.
- [89] L. D. Jacobs *et al.*, "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis," *Annals of Neurology*, vol. 39, no. 3, pp. 285-294, 1996/3// 1996, doi: 10.1002/ana.410390304.
- [90] G. C. Ebers, "Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis," *The Lancet*, vol. 352, no. 9139, pp. 1498-1504, 1998/11// 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)03334-0.
- [91] K. P. Johnson *et al.*, "Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995," (in eng), *Neurology*, vol. 57, no. 12 Suppl 5, pp. S16-24, Dec 2001. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902590>.
- [92] I. S. G. The and M. S. M. R. I. A. G. The University of British Columbia, "Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 45, no. 7, pp. 1277-1285, 1995/7// 1995, doi: 10.1212/WNL.45.7.1277.
- [93] R. J. Fox *et al.*, "Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1087-1097, 2012/9// 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [94] R. Gold *et al.*, "Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1098-1107, 2012/9// 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
- [95] L. Kappos *et al.*, "Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study," *JAMA Neurology*, vol. 78, no. 5, pp. 558-567, 2021/5// 2021, doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.

- [96] J. A. Cohen *et al.*, "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial," *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 11, pp. 1021-1033, 2019/11// 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
- [97] G. Comi *et al.*, "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial," *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 11, pp. 1009-1020, 2019/11// 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X.
- [98] S. L. Hauser *et al.*, "Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 3, pp. 221-234, 2017/1// 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- [99] S. L. Hauser *et al.*, "Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 6, pp. 546-557, 2020/8// 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
- [100] L. Kappos *et al.*, "A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 387-401, 2010/2// 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- [101] C. H. Polman *et al.*, "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 9, pp. 899-910, 2006/3// 2006, doi: 10.1056/NEJMoa044397.
- [102] J. A. Cohen *et al.*, "Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 380, no. 9856, pp. 1819-1828, 2012/11// 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- [103] A. J. Coles *et al.*, "Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 380, no. 9856, pp. 1829-1839, 2012/11// 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- [104] G. Giovannoni *et al.*, "A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 416-426, 2010/2// 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0902533.
- [105] H.-P. Hartung *et al.*, "Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial," *The Lancet*, vol. 360, no. 9350, pp. 2018-2025, 2002/12// 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
- [106] H. L. Weiner *et al.*, "Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 43, no. 5, pp. 910-918, 1993/5// 1993, doi: 10.1212/WNL.43.5.910.
- [107] V. Zipoli, E. Portaccio, B. Hakiki, G. Siracusa, S. Sorbi, and M. Pia Amato, "Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: An open-label comparative study of efficacy and safety," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 266, no. 1-2, pp. 25-30, 2008/3// 2008, doi: 10.1016/j.jns.2007.08.023.
- [108] A. Abdelhak *et al.*, "Neurofilament Light Chain Elevation and Disability Progression in Multiple Sclerosis," *JAMA Neurology*, vol. 80, no. 12, pp. 1317-1325, 2023/12// 2023, doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3997.
- [109] A. Traboulsee *et al.*, "Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial," *The Lancet Neurology*, vol. 19, no. 5, pp. 402-412, 2020/5// 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
- [110] D. M. Wingerchuk *et al.*, "Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 <sc>IgG-Positive NMOSD</sc>," *Annals of Neurology*, vol. 89, no. 6, pp. 1088-1098, 2021/6// 2021, doi: 10.1002/ana.26049.
- [111] S. J. Pittock *et al.*, "Ravulizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder," *Annals of Neurology*, vol. 93, no. 6, pp. 1053-1068, 2023/6// 2023, doi: 10.1002/ana.26626.
- [112] T. Kümpfel *et al.*, "Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management," *Journal of Neurology*, 2023/9// 2023, doi: 10.1007/s00415-023-11910-z.

- [113] Q. Xie, T. Zheng, M. Sun, J. Sun, and M. Wang, "A meta-analysis to determine the efficacy and safety of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 45, pp. 102421-102421, 2020/10// 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102421.
- [114] J. Rigal, G. Pugnet, J. Ciron, Z. Lépine, and D. Biotti, "Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 46, pp. 102483-102483, 2020/11// 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102483.
- [115] S. Otero-Romero *et al.*, "Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 22, no. 11, pp. 1386-1396, 2016/10// 2016, doi: 10.1177/1352458516643600.
- [116] A. Toosy, O. Ciccarelli, and A. Thompson, "Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis," 2014, pp. 513-562.
- [117] K. Vohl, A. Duscha, B. Gisevius, J. Kaisler, R. Gold, and A. Haghikia, "Predictors for Therapy Response to Intrathecal Corticosteroid Therapy in Multiple Sclerosis," *Frontiers in Neurology*, vol. 10, 2019/2// 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00132.
- [118] M. C. Torres-Moreno, E. Papaseit, M. Torrens, and M. Farré, "Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis," *JAMA Network Open*, vol. 1, no. 6, pp. e183485-e183485, 2018/10// 2018, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3485.
- [119] W. Meador, A. R. Salter, and J. R. Rinker, "Symptomatic Management of Multiple Sclerosis–Associated Tremor Among Participants in the NARCOMS Registry," *International Journal of MS Care*, vol. 18, no. 3, pp. 147-153, 2016/5// 2016, doi: 10.7224/1537-2073.2015-008.
- [120] S. A. Schneider and G. Deuschl, "The Treatment of Tremor," *Neurotherapeutics*, vol. 11, no. 1, pp. 128-138, 2014/1// 2014, doi: 10.1007/s13311-013-0230-5.
- [121] J. F. Foley *et al.*, "Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial," *The Lancet Neurology*, vol. 21, no. 7, pp. 608-619, 2022/7// 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00143-0.
- [122] T. Ruck *et al.*, "Pretreatment anti-thyroid autoantibodies indicate increased risk for thyroid autoimmunity secondary to alemtuzumab: A prospective cohort study," *EBioMedicine*, vol. 46, pp. 381-386, 2019/8// 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.062.
- [123] K. M. Krysko *et al.*, "Family planning considerations in people with multiple sclerosis," *The Lancet Neurology*, vol. 22, no. 4, pp. 350-366, 2023/4// 2023, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00426-4.
- [124] S. Vukusic *et al.*, "Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 7, pp. 829-836, 2020/6// 2020, doi: 10.1177/1352458519843055.
- [125] M. Vaněčková and D. Horáková, "Current recommendations for the use of MR in multiple sclerosis in clinical practice," *Neurologie pro praxi*, vol. 24, no. 4, pp. 300-308, 2023/9// 2023, doi: 10.36290/neu.2023.017.