Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Autor:
MUDr. Jiří Piťha
Česká neurologická společnost ČLS JEP

NOVELIZACE 2023

Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sokolská 31, Praha 2

Tisk podpořen firmou



ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023

Autor:

MUDr. Jiří Piťha
Česká neurologická společnost ČLS JEP

Garanti:

MUDr. Jana Vojtíšková
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Astrid Matějková
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA
Česká neurologická společnost ČLS JEP

OBSAH

1. Definice a formy nemoci . . . 3
2. Rizika a příčiny onemocnění . . . 3
3. Epidemiologie . . . 3
4. Organizace léčebné péče . . . 3
5. Diagnostika . . . 4
6. Diferenciální diagnóza . . . 5
7. Léčba . . . 5
   7.1. Léčba ataky . . . 5
   7.2. Dlouhodobá imunomodulační terapie . . . 5
   7.3. Léčba chronických forem onemocnění . . . 5
   7.4. Symptomatická léčba a nefarmakologické postupy . . . 6
8. Roztroušená skleróza a těhotenství . . . 6
9. Roztroušená skleróza a očkování . . . 6
10. Posudková hlediska . . . 6
11. Literatura . . . 7
12. Tabulky . . . 8

1. DEFINICE A FORMY NEMOCI

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

První příznaky se objevují nejčastěji mezi 20.–40. rokem věku, ale mohou se vyskytnout v dětství, adolescenci a také u starších jedinců. První klinická epizoda, pravděpodobná z vývoje RS, se nazývá klinicky izolovaný syndrom (CIS). U 85 % pacientů s RS probíhá onemocnění prvních 15–20 let formou atak a remisí ve formě relaps remitující (RR RS) – s různou mírou úpravy neurologického nálezu, a přechází pak ve stadium chronické progrese s trvalým nárůstem invalidity sekundárně progredující (SP RS). U 10–15 % pacientů narůstá invalidita od počátku nemoci, jde o formu primárně progresívní (PP RS). U 3 % pacientů probíhá RS maligně s časnou invalidizací i mezi atakami.

K posouzení klinického průběhu onemocnění vzhledem k terapeutickým možnostem se rozlišuje dle Lubina onemocnění na aktivní s progresí, aktivní bez progrese, neaktivní s progresí a neaktivní bez progrese. Ataka (relaps, exacerbace) je monofazická klinická epizoda s pacientem uváděnými symptomy nebo objektivním nálezem typickým pro RS, odpovídající akutní zánětlivé demyelinizační příhodě v CNS, s akutním nebo subakutním vývojem, přítomná nebo proběhlá v minulosti, trvající alespoň 24 hodin, v nepřítomnosti horečky nebo infekce. Anamnestické údaje se symptomy typickými pro RS mohou poskytnout důkaz předchozí demyelinizační příhody. Progrese je pozvolna narůstající, objektivně dokumentovatelná disabilita nezávislá na relapsech (kolísání stavu, období stability i nasedající relapsy jsou přípustné). Pro účely posouzení stupně invalidity je používána škála EDSS (Expanded Disability Status Scale). EDSS stupně nižšího než 4,0 popisují pacienty s plnou schopností chůze (schopné ujít více než 500 m). 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. Škála je uvedena v Tab. 1.

2. RIZIKA A PŘÍČINY ONEMOCNĚNÍ

Komplexní imunopatogeneze onemocnění je dosud nejasná. V ložiscích CNS jsou popsány zánětlivé a degenerativní pochody. V etiologii onemocnění se uplatňují vlivy genetické, hormonální a environmentální (jako rizikové jsou známy vlivy kouření, prodělané virové infekce jako infekční mononukleóza, nedostatek vitaminu D, nadbytek soli v potravě, obezita a jiné).

3. EPIDEMIOLOGIE

Onemocnění se vyskytuje dvakrát častěji u žen než u mužů. Incidence je udávána 11,7 případů na 100 tis. obyvatel za rok, prevalence má pomalu stoupající trend a mírně přesahuje 200 případů na 100 tis. obyvatel.

4. ORGANIZACE LÉČEBNÉ PÉČE

Diagnostika RS je často zahájena, díky nespecifickým či diskrétním příznakům na počátku onemocnění, praktickými lékaři, event. 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 (Centra vysoce specializované péče – CVSP), kde má také v případě potvrzení diagnózy probíhat následná léčba. Nemocniční péče je nutná v případě těžší akutní ataky (omezení hybnosti, kmenových příznaků apod.), v případě složitější diferenciální diagnostiky a v případě léčebných postupů, které není možno realizovat ambulantně. Následná péče je zajištěna formou ambulantní dispenzární péče (ambulantní kontroly v rozmezí 3–24 měsíců) v CVSP. U pacientů v pozdních stadiích onemocnění s těžkými poruchami hybnosti zajišťuje symptomatickou terapii neurologická ambulance nejblíže bydlišti pacienta, na léčbě se většinou podílí i praktický lékař, který má v komplexní léčebné péči své nezastupitelné místo. V pozdních stadiích onemocnění nemusí být již péče o pacienta zvládnutelná v domácím prostředí. V případě klinické indikace je pacient umístěn na lůžko následné péče, v ostatních případech do zařízení sociální péče. Na pacienta by měl dohlížet neurolog v pravidelných intervalech (3–6 měsíců).

5. DIAGNOSTIKA

Diagnóza RS a je založena na výskytu klinických příznaků typických pro RS, pozitivním nálezu na zobrazení magnetickou rezonancí (MR) a vyloučení ostatních příčin klinických příznaků.

Nejčastějšími klinickými projevy ataky jsou retrobulbární neuritida, atypické poruchy citlivosti nebo paretické projevy. Projevy retrobulbární neuritidy mohou zahrnovat většinou jednostrannou náhlou ztrátu zraku, náhlé zamlžené vidění, tmavé skvrny ve zrakovém poli, výpadky zorného pole typicky v centrální oblasti, poruchu barvocitu, snížení zrakové ostrosti, bolesti a slzení postiženého oka, zarudnutí nebo svědění oční spojivky, přecitlivělost na světlo a retrobulbární bolesti.

Poruchy citlivosti se projevují jako nepříjemné pálení, brnění, mravenčení, změna citlivosti pro teplo a chlad, někdy snížená citlivost. Objevují se často na polovině těla nebo také symetricky na nohou, trupu, někdy jen na prstech rukou či nohou. Projevem může být neschopnost rozpoznat předmět v ruce bez pomoci zraku.

Poruchy hybnosti mohou postihnout kteroukoliv končetinu (končetiny) a být různé tíže od mírné neobratnosti po úplnou ztrátu volního pohybu. Pacient může mít pocit neobratnosti ruky, slabosti, rychlé unavitelnosti, zakopávání, může si být vědom zhoršení ve fyzickém výkonu. Zároveň může pacient vnímat zvýšené úsilí, které musí vynakládat na ohýbání končetiny. Spasticita se může projevit až nepříjemnými křečemi, zvláště v noci.

Součástí symptomatologie mohou být závratě, nejistota při chůzi, dvojité vidění, spontánní záškuby očí – tzv. nystagmus, ochrnutí lícního nervu, obličejové bolesti, ev. zhoršená řeč či polykání. Postižení mozečku vede k poruchám koordinace chůze, k vrávorání, nejisté chůzi, třesu rukou nebo zhoršení výslovnosti.

Časté jsou poruchy močení, ve smyslu časté mikce nebo naopak poruchy vyprazdňování, někdy až inkontinence. Muži si mohou stěžovat na poruchu erekce.

Může být přítomna porucha soustředění, zapomnětlivost, až projevy demence. Onemocnění někdy provází sklon k depresím. Až 80 % postižených trpí slabostí a nevysvětlitelnou únavou.

Ačkoliv by nová ataka měla být objektivizována neurologickým vyšetřením, i anamnestické údaje se symptomy typickými pro RS mohou poskytnout důkaz předchozí demyelinizační příhody. Paroxysmální symptomy (současné nebo minulé) musí trvat nejméně 24 hodin. Před stanovením jisté diagnózy RS musí být alespoň jedna ataka potvrzena objektivním neurologickým nálezem, vyšetřením zrakových evokovaných potenciálů (VEP) u pacientů uvádějících předchozí postižení zraku nebo MR nálezem konzistentním s demyelinizací v oblasti anamnestických neurologických symptomů. Atakou (relapsem) se rozumí pacientem uváděné symptomy nebo objektivní nález typický pro akutní zánětlivou demyelinizační příhodu v CNS, přítomný nebo proběhlý v minulosti, trvající alespoň 24 hodin, v nepřítomnosti horečky nebo infekce.

Přestože u revidovaných diagnostických kritérií s atakou na začátku nemoci nejsou nutné u pacientů s více než 2 atakami žádné další údaje potřebné ke stanovení diagnózy, 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 odlišnými příznaky, 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. Diagnostická kritéria jsou uvedena v Tab. 2–4.

Diagnózu RS podporuje nález oligoklonálních pásů (oligoclonal bands – OCB) v mozkomíšním moku (likvoru), které nemají korelát v séru, event. zvýšený protilátkový IgG (IgM, IgA) index s průkazem intrathekální syntézy imunoglobulinů. Diagnostická kritéria jsou založena na průkazu demyelinizačních příhod v čase a prostoru. V současné době jsou používána diagnostická kritéria podle McDonalda z r. 2017 (tab. 2, 3, 4), která akcentují urychlení diagnostiky. Patologický nález v likvoru nahrazuje nepřítomnost další ataky u diseminace v čase. Anamnéza a klinické vyšetření může svědčit pro jedno nebo víceložiskové postižení centrálního nervového systému s výše uvedenými neurologickými příznaky. Základní protokol MR v diagnostice RS zahrnuje: T2 obraz, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), nativní T1 obraz a T1 po podání kontrastní látky. Postkontrastní T1 obraz umožňuje detekovat porušenou hematoencefalickou bariéru (HEB), což vypovídá o aktivitě choroby. Typické RS léze mají v T2 obrazu kruhový nebo ovoidní tvar a jejich velikost kolísá nejčastěji od 5 do 10 milimetrů. Ložiska se mohou vyskytnout kdekoli v mozku a/nebo míše, hlavní predilekční lokalizací je periventrikulární oblast, corpus callosum a juxtakortikální oblast. Léze corpus callosum se typicky šíří radiálně od povrchu komor a nazývají se Dawsonovy prsty. Infratentoriální léze mohou být přítomny v oblasti mozečku, pontu, mezencefalu či prodloužené míše. Demyelinizační míšní léze mají v T2 zobrazení také typický kruhový nebo ovoidní tvar jako v mozku a jsou většinou omezeny na 1–2 míšní segmenty. Ložiska jsou nejčastěji lokalizována v krčním

úseku. Míšní léze bývají většinou jednostranné, lokalizované v postranních nebo zadních částech míchy a v 80 % postihují méně než polovinu příčného řezu. Pro průkaz RS je třeba prokázat přítomnost demyelinizačních lézí alespoň ve 2 ze 4 predilekčních oblastí (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně či v oblasti krční míchy). Patologické VEP mohou prokázat subklinickou lézi optického nervu. Typickým patologickým nálezem u retrobulbární neuritidy je prodloužená latence vlny P100 u demyelinizační léze, u axonálního postižení dochází ke snížení amplitudy, resp. k jejich kombinaci.

6. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

V diferenciální diagnóze připadají v úvahu jiné záněty CNS, neurodegenerativní procesy, cévní onemocnění mozku aj. Je nutné pátrat po jiných varujících příznaků („red flags“), které mohou lépe vysvětlit klinický stav a průběh onemocnění. Příkladem jsou poruchy vize jiné etiologie, poruchy vědomí, psychické poruchy, epileptické projevy, systémové projevy autoimunních onemocnění, projevy nádorových a cévních onemocnění. Nejčastější onemocnění jsou uvedena v Tab. 5.

7. LÉČBA

Odlišuje se léčba ataky, dlouhodobá imunomodulační léčba, terapie symptomatická a nefarmakologické postupy.

7.1. LÉČBA ATAKY

Léčba ataky spočívá v podání methylprednisolonu 3–5 g během 3–10 dnů i. v. nebo p. o. (při nedostatečném efektu lze po 2 týdnech opakovat nebo přejít na výměnnou plazmaferézu 5–7x ob den (1–1,5 plazmatického objemu) nebo imunoadsorpci. Mezi prevenci nežádoucích účinků patří 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).

7.2. DLOUHODOBÁ IMUNOMODULAČNÍ TERAPIE

Imunomodulační léčba má za cíl snížit roční míru relapsů (ARR) a oddálit progresi onemocnění s narůstající invaliditou. Díky pokrokům v poznatcích o imunopatogenezi a zavedení patogeneticky orientované terapie do běžné léčebné praxe bylo dosaženo významného zlepšení prognózy nemocných a oddálení invalidity u většiny pacientů, u nichž byla včas imunomodulační léčba zahájena. Stav dlouhodobé remise (koncept „no evidence of disease activity“, NEDA) je v současnosti akceptovaným cílem farmakoterapie. Sestává z nepřítomnosti relapsů i progrese neurologického nálezu, nepřítomnosti nových či zvětšujících se lézí na MR a nepřítomnosti gadolinium vychytávajících lézí na MR. Léčba 1. volby je indikovaná u pacientů s CIS, nebo u nemocných s RR RS, kteří prodělají 2 dokumentované a přeléčené ataky za rok nebo 3 ataky za 2 roky a invalidita nepřesahuje 4,5 stupně EDSS. Tzv. eskalační léčba je indikovaná u pacientů se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MR mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MR. Při intoleranci nebo nežádoucích účincích dosavadní léčby je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou druhé linie léčby RRRS. Eskalační terapie je nově možná i jako léčba první volby u lidí s obzvláště vážnou prognózou (ataky s významným reziduem, krátké období mezi atakami, postižení motorických, mozečkových, kmenových a kognitivních funkcí). Pro léčbu nejsou indikováni pacienti s absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre nad 5,0, u některých léků nad 5,5. Při intoleranci nebo nežádoucích účincích těchto léků je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou druhé linie. Léčba není dále hrazena, pokud na ni pacient neodpovídá, například při dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi invalidity (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo 4,5 a více, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS nad 6,5). Přehled imunomodulačních léků je uveden v Tab. 6–8.

7.3. LÉČBA CHRONICKÝCH FOREM ONEMOCNĚNÍ

Lékem indikovaným pro aktivní sekundárně progresivní RS je siponimod (1xd tbl, sledovat event. úbytek lymfocytů, infekce, provádět oční a kardiologické kontroly, kožní vyšetření, plánování gravidity 10 dní po poslední tbl.). Pro aktivní primárně progresivní formu onemocnění je doporučen ocrelizumab (viz Tab. 8).

7.4. SYMPTOMATICKÁ LÉČBA A NEFARMAKOLOGICKÉ POSTUPY

Symptomatická léčba ovlivňuje příznaky RS (např. spasticitu, únavu, třes, bolesti, vertigo, sfinkterové poruchy, poruchy spánku a paroxysmální projevy). Přehled léčebných možností a některé nefarmakologické postupy jsou v Tab. 9.

8. ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A TĚHOTENSTVÍ

U žen v reprodukčním věku během aktivní fáze RS, zejména po nasazení imunomodulační terapie, je doporučena antikoncepce. Pacientky s RS mohou v období léčby DMT použít většinu antikoncepčních metod. Průběh onemocnění RS není těhotenstvím negativně ovlivněn, péče o těhotné a perinatální výsledky jsou srovnatelné s běžnou populací. Vzhledem k četnosti poruch plodnosti v populaci se tato problematika dotýká i pacientek s RS, kdy v období stabilizace choroby lze využít i u těchto pacientek metod asistované reprodukce. V případě umělého oplodnění je bezpečnější podání tzv. antagonistů GnRH. Studie se zabývaly možností terapie pomocí gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonistů. Porod lze vést přirozeným způsobem. Plánování těhotenství se doporučuje u žen ve stabilizované fázi onemocnění. U žen plánujících graviditu je situace u jednotlivých preparátů značně odlišná. Již existují přípravky, které je možné podávat i během těhotenství a kojení na základě důkazů z klinické praxe. Výjimky a speciální opatření jsou uvedeny u konkrétních léků v Tab. 6–8. Vzhledem ke zvýšenému riziku exacerbace onemocnění není doporučeno kojit více než 6 měsíců.

9. ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A OČKOVÁNÍ

Jako u každého autoimunitního onemocnění může být očkování spojeno s aktivací zánětu. U RS jsou rizikové živé vakcíny. Vakcinace proti pneumokoku i chřipce je možná, kromě živé intranazální vakcíny. Očkování proti tetanu je bezpečné. O očkování proti klíšťové encefalitidě lze uvažovat u osob se zvýšeným rizikem nákazy.

Žádná z dosud vyvinutých a používaných vakcín proti COVID-19 nenese specifické riziko pro pacienty s RS. U pacientů léčených interferony, glatiramer acetátem, teriflunomidem, ozanimodem, ponesomidem, fingolimodem, siponimodem, dimethyl fumarátem i natalizumabem je podání mRNA vakcíny bezpečné a není třeba přerušovat léčbu. V případě léčby ocrelizumabem a ofatumumabem (anti CD20 terapie) je zapotřebí načasovat podání vakcíny tak, aby se maximalizovala šance na vytvoření protilátkové odpovědi. Doporučuje se tedy podání 1. dávky vakcíny za 5 měsíců po poslední infuzi, podání 2. dávky za 21 (28) dní, pak 4–6 týdnů vyčkat a teprve potom podat další infuzi anti CD 20. Podobné doporučení platí i u ostatních neživých vakcín. Prodloužení intervalu mezi infuzemi nenaruší efekt anti CD20 terapie. V případě terapie alemtuzumabem nebo kladribinem je doporučeno očkovat nejdříve za 6 měsíců po posledním pulsu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu.

10. POSUDKOVÁ HLEDISKA

Pacient s akutní atakou RS či optické neuromyelitidy by podle tíže ataky měl mít klidový režim. 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 progrese nemoci není schopen výkonu soustavného zaměstnání. Výskyt opakovaných epileptických záchvatů a těžší instability může omezit schopnost práce u strojů, ve výškách a schopnost řízení motorového vozidla.

**antagonisti GnRH = gonadotropin-releasing hormone antagonists.*
Používají se v ochraně ovarií při současně podávaných toxických dávkách chemoterapie při léčbě nádorových a autoimunitních onemocnění.

11. LITERATURA

1. Thompson AJ, Banwerl B, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17(2):162-173.
2. Kubala Havrdová E, Piťha J. et al. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelistis optica a onemocnění jejího širšího spektra. 2020. Dostupné z https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2.0_final_pub_web-2.pdf
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 2014; 83:278-286.
4. Piťha J. Aktuální zkušenosti spolupráce praktického lékaře se specializovaným centrem pro léčbu roztroušené sklerózy. Med po promoci 2014; 15(3): 77-80.
5. Ampapa R. Časné příznaky a diagnostika roztroušené sklerózy v ordinaci praktického lékaře. Med. praxi. 2022;19(3):169-172.
6. Havrdová E. Roztroušená skleróza, 2013, Mladá fronta, ISBN 978-80-204-3154-7.
7. Vachová M. Léčba roztroušené sklerózy. 2020. Dostupné z https://www.aktivnizivot.cz/lecba-roztrousene-sklerozy/

12. TABULKY

Tab 1: Rozšířená škála stavu zdravotního postižení (Expanded Disability Status Scale)

Stupeň	Nález
0	Normální neurologické funkce
1,0	Žádné postižení, minimální příznaky u jednoho FS
1,5	Žádné postižení, minimální příznaky u více než jednoho FS
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)
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 0–1) 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.
5,5	Chodící pacient, schopen ujít bez pomoci a odpočinku asi 100 metrů; postižení dosti těžké na to, aby zamezilo běžným každodenním činnostem.
6,0	Jednostranná pomůcka (hůl nebo berle) potřebná k překonání vzdálenosti asi 100 metrů s odpočinkem nebo bez.
6,5	Trvalá oboustranná pomůcka (hole nebo berle) potřebná k překonání vzdálenosti asi 20 metrů bez odpočinku.
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. Aktivní 12 hodin denně na vozíku.
7,5	Neschopen ujít více než několik kroků, upoután na vozík; při přemisťování z vozíku a při pohybu na něm může vyžadovat pomoc.
8,0	V zásadě upoután na lůžko nebo vozík nebo částečně pohyblivý na vozíku, většinu dne stráví mimo lůžko; zachovává si mnohé funkce potřebné pro péči o sebe; částečně může používat ruce.
8,5	V zásadě upoután na lůžko po většinu dne; částečně může používat ruce (ruku); zachovává si některé funkce potřebné pro péči o sebe.
9,0	Bezmocný pacient upoutaný na lůžko; může jíst a komunikovat.
9,5	Úplně bezmocný pacient upoutaný na lůžko; není schopen efektivně komunikovat nebo jíst/polykat.
10,0	Smrt následkem roztroušené sklerózy.

FS: funkční stupeň pro mozečkové funkce, funkce mozkového kmene, senzitivní funkce, funkce vegetativní, zrakové, mentální.

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

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

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

Tab. 4. Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria z r. 2017 pro RS s progresí od začátku nemoci (výsledky pomocných vyšetření nutných pro naplnění diagnostických kritérií)

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

Tab 5. Nejčastější onemocnění v rámci diferenciální diagnózy

Onemocnění	Charakteristika
Neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (morbus Devic)	• optická neuritida, myelitida, kmenový syndrom, postižení area postrema • protilátky proti aquaporinu 4 (AQ4) • na MR míšní leze přesahující 3 segmenty
Akutní diseminovaná encefalitida (ADEM)	• převážně dětský věk • porucha vědomí, teploty • rozsáhlejší, splývající léze na MR mozku
Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	• komplikace biologické léčby • psychické poruchy, epileptické záchvaty • neohraničené, splývající léze na MR
Neuroborelióza	• průkaz protilátek ve třídě IgM • normální nález na MR
Jiné autoimunitní onemocnění (např. sarkoidóza)	• systémové postižení
Neurodegenerativní a metabolická onemocnění (např. spinocerebellární ataxie)	• většinou hereditární výskyt
Nádorová onemocnění (např. lymfom)	• psychické změny • kulovité léze na MR
Cévní onemocnění mozku	• vyšší věk • interteritoriální lokalizace lézí na MR

Tab. 6. Dlouhodobá imunomodulační terapie první volby u klinicky izolovaného syndromu a relapsu remitentní roztroušené sklerózy

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
interferon beta -1a (Rebif 22, Rebif 44, Avonex,), interferon beta-1b (Betaferon), pegylovaný IFN beta -1a (Plegridy)	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 krevního obrazu (à 3 měsíce v prvním roce léčby, dále à 6 měsíců). Je možné pokračovat v léčbě i během těhotenství a laktace.
glatiramer acetát (Copaxone)	Management lokálních reakcí (rotace míst vpichu, nechladit – prevence lipoatrofie, kontrola správné injekční techniky a hloubky vpichu, lokálně kortikosteroidy), poučení pacienta o možnosti histaminové reakce. Je možné pokračovat v léčbě i během těhotenství a laktace.

Tab. 7. Remitentní RS s vysokou aktivitou, léky první volby

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
Viz Tab 6	Viz Tab 6
teriflunomid (Aubagio)	Blokátor de novo syntézy pirimidinů (stavba DNA), gravidita možná po vymývací kůře nebo 2 roky po poslední tabletě
ozanimod (Zeposia)	Bradykardie, při hodnotách lymfocytů < 0,2 x 109/l přerušení léčby, kožní neoplazie, makulární edém, 6 hod. EKG monitorace po nasazení, oční a kardiologické kontroly, kožní vyšetření kontraindikace při těhotenství
ponesimod (Ponvory)	Zadržuje bílé krvinky v lymfatických uzlinách, lymfopenie, při hodnotách lymfocytů < 0,2 x 109/l přerušení léčby, kožní neoplazie, makulární edém, 6 hod. EKG monitorace po nasazení, oční a kardiologické kontroly, kožní vyšetření plánování gravidity za 1 týden po poslední tabletě
dimethyl fumarát (Tecfidera)	240 mg 2x1 tbl. Časté nežádoucí účinky: zarudnutí v obličeji, gastrointestinální obtíže: nauzea, průjmy, lymfopenie, při trvání hodnot < 0,5 x 109/l po 6 měsících vysadit, PML vzácně, gravidita nedoporučena.

Tab. 8. Remitentní RS s velmi vysokou aktivitou, eskalační léčba

Léčba	Prevence nežádoucích účinků
natalizumab (Tysabri)	Infuze 1x za 5 týdnů, infuzní reakce minimální, riziko PML (zánět mozku s kognitivním deficitem, zraku, hybnosti s epileptickými záchvaty), MR mozku á 3 měsíce u JCV+, gravidita a probíhající léčba v závislosti na poměru benefitu a rizika, možnost podkožní aplikace
alemtuzumab (Lemtrada)	5x infuze pět dnů po sobě 1. rok a 3 infuze tři dny po sobě 2. rok, infuzní reakce, snížení počtu lymfocytů, onemocnění štítné žlázy (30 %), trombocytopenie, Goodpastureův syndrom (vzácně) onemocnění jater, infekce (listerie…), monitorace á měsíc 4 roky po poslední infuzi, výhodné pro plánování gravidity za 4 měsíce po poslední infuzi.
ocrelizumab (Ocrevus) *	1x za 6 měsíců nitrožilní infuze 2,5–3,5 hodiny, infuzní reakce, infekce (data i na PP formu), plánování gravidity za 12 měsíců po poslední infuzi.
ofatumumab (Kesimpta) *	1x za měsíc podkožně – reakce po aplikaci, infekce, plánování gravidity za 6 měsíců po poslední injekci.
kladribin (Mavenclad)	Celkem 4 pětidenní cykly tbl. v průběhu roku, v propočtu na váhu pacienta – úbytek lymfocytů, infekce, plánování gravidity za 6 měsíců po poslední tbl
fingolimod (Gilenya)	1x d. tbl. – úbytek lymfocytů, infekce, 6hodinová monitorace EKG po nasazení, oční a kardiologické kontroly, kožní vyšetření, plánování gravidity za 2 měsíce po poslední tbl.

PML: progresivní multifokální leukoencefalopatie, JCV: virus John Cunningham

Tab. 9. Symptomatické léky

Symptom	Doporučení
Spasticita	baklofen, tizanidin, intrathekální baklofen (EDSS >7), tetrahydrocannabinol
Únava	–
Poruchy chůze (EDSS 4–7)	fampridine, dalfapridin
Deprese	SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin), SARI (trazodon od 150mg, do 75mg insomnie), SNRI (venlafaxin při rezistenci na SSRI, únavě, komorbidita s anxietou), NaSSA (mirtazapin – insomnie, snížená váha a komorbidní anxieta), aglomelatin (při sexuálních dysfunkcích, gastrointestinálních a metabolických vedlejších účincích u jiných antidepresiv)
Psychosociální problémy	–
Tremor a ataxie	–
Bolesti	–
Neuralgie trigeminu	Vysoké dávky KS + karbamazepin nebo jiné antikonvulzivní léky
Kognitivní deficit	–
Okulomotorika	–
Dysfágie	–
Dysartrie	–
Záchvaty	–
Vertigo	–
Sexuální dysfunkce	Inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (erektilní dysfunkce), prostaglandin E1 intrakavernózně, topické lubrikanty (sexuální dysfunkce žen), androgeny (hypotestosteronemie)
Poruchy spánku	–
Močová retence	Alfa-blokátory (u žen léčba off-label)
Močová inkontinence (MI = jen inkontinence, bez jiné dysfunkce)	Antimuskarinika při stresové i urgentní MI
Kombinovaná močová dysfunkce – léčba podle typu dysfunkce	Alfa-blokátory (u žen léčba off-label) + antimuskarinika
Obstipace	–

AChE: acetylcholinesteráza, MI: močová inkontinence, NSA: nesteroidní antirevmatika, SSRI: inhibitory zpětného vychytávání inhibitory jeho zpětného vychytávání, NaSSA: noradrenergní a serotonergní stimulátory, KS: kortikosteroidy

Farmakoterapie s omezenými důkazy účinnosti	Jiné, nefarmakologické postupy
Benzodiazepiny, gabapentin, botulotoxin, thiokolchikosid, dantrolen, tolperison	Fyzioterapie (Bobath, Vojta, proprioceptivní neuromuskulární facilitace), chladová terapie, hydroterapie
amantadin (únava bez ospalosti), modafinil (únava s ospalostí), SSRI, 4-aminopyridin nebo jiné blokátory kaliových kanálů	Chladová terapie, fyzioterapie, jóga, aerobik, léčba prací
–	Rehabilitace Neurostimulátor
–	Kognitivně behaviorální terapie, podpůrná a strukturovaná psychoterapie
Intervenčně dle tíže (viz deprese)	Individuální psychoterapie, rodinná a párová psychoterapie, relaxační techniky
clonazepam, isoniazid, karbamazepin, topiramát	Rehabilitace, hluboká mozková stimulace
Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS	Terapie orientovaná na příčinu bolesti jako u pacientů bez RS
misoprostol, baklofen, oxcarbazepin, opiáty	Termokoagulace, instilace glycerolu, gama nůž radiochirurgie, neuroablativní procedury, mikrovaskulární dekomprese
L-amfetamin,	Kognitivní trénink, režimová opatření
gabapentin, baclofen, aminopyridine	–
Anticholinergika	Zahušťovadla v tekutinách, diety
–	Logopedická péče
Antiepileptika	–
Vestibulární aparát blokující preparáty	Fyzioterapie, vestibulární rehabilitace, repoziční manévry
yohimbin v monoterapii či směsi	Podtlakový erektor (erektilní dysfunkce) Implantace penilní protézy Psychoterapie
SARI (trazodon do 75mg), NaSSA (mirtazapin v nižších dávkách), aglomelatin (při psychiatrické komorbiditě) Dopaminergní agonisté při restless legs syndromu; modafinil pro excesivní denní spavost	Kognitivně behaviorální terapie cílená na spánkovou hygienu, režimová opatření
Myorelaxancia	Intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, epicystostomie, biofeedback – nácvik relaxace pánevního dna
duloxetin u stresové IM botulinumtoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem (dosud léčba off-label)	Pomůcky při inkontinenci (vložky, pleny, podložky, urinální kondom, penilní svorka), intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, epicystostomie. RHB pánevního dna. Stimulace sakrálního nervu u urgentní IM. Augmentace močového měchýře u malokapacitního močového měchýře.
Myorelaxancia, botulinumtoxin A u urgentní IM s malokapacitním měchýřem (dosud léčba off-label)	Pomůcky při inkontinenci, intermitentní auto/katetrizace, permanentní katetrizace, Epicystostomie, biofeedback – nácvik relaxace pánevního dna. Stimulace sakrálního nervu u urgentní IM. Augmentace močového měchýře u malokapacitního močového měchýře.
Laxativa, glycerinové čípky,	Dieta bohatá vlákninami

serotoninu, SNRI: inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SARI: antagonisté serotoninu a parciální

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
e–mail: svl@cls.cz
http://www.svl.cz

ISBN 978-80-88280-55-2



© 2023, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP