

Léčba roztroušené sklerózy v České republice – možnosti a realita

MUDr. Michal Dufek

I. neurologická klinika MU, FN u sv. Anny v Brně

Léčebné možnosti se u roztroušené sklerózy v posledních letech značně rozšířily. V roce 2013 bylo registrováno několik nových účinných léků a další budou uvedeny do léčebné praxe v nejbližších letech. Dostupnost léků je však omezena z důvodů restrikce plátců zdravotní péče. Úhradová pravidla jsou často v rozporu s medicínou založenou na důkazech. Tento článek se věnuje jednak nadějným vyhlídkám v léčbě roztroušené sklerózy s přehledem nových léků, jednak současnému stavu v ČR. V článku jsou uvedeny konkrétní případy nesouladu léčebných možností s klinickou realitou.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, interferon beta, glatiramer acetát, natalizumab, fingolimod, indikační omezení.

Treatment of multiple sclerosis in Czech Republic – options and reality

Treatment options in multiple sclerosis have expanded considerably in the recent years. In 2013, several new effective drugs were registered and more will be introduced in therapeutic practice in the coming years. However, the availability of drugs is limited due to restrictions of health care payers. Reimbursement regulations are often in conflict with evidence-based medicine. This article deals with both the good prospects in treating multiple sclerosis including an overview of new drugs and the current situation in the Czech Republic. The article presents specific cases of discrepancy between therapeutic options and the clinical reality.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, fingolimod, indication restrictions.

Med. praxi 2014; 11(5): 214–218

Seznam zkratk

AAN – American Academy of Neurology
BAFF – B-cell activating factor
CD – cluster of differentiation
CIS – klinicky izolovaný syndrom
CNS – centrální nervový systém
EDSS – Expanded Disability Status Scale (Kurtzkeho škála disability)
EFNS – European Federation of Neurological Societies
EMA – European Medicine Agency
FDA – Food and Drug Administration
GA – glatiramer acetát
Gd+ – gadolinium-vychytávající léze
INF-β – interferon beta
IV – intravenózní
MR – magnetická rezonance
PO – perorální
PML – progresivní multifokální encefalopatie
RS – roztroušená skleróza
S1P – sfingosin-1-fosfát
SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Úvod

V posledních letech jsme svědky velkého úsilí v hledání nových terapeutických možností u roztroušené sklerózy (RS). V současné době máme k dispozici 4 léky ovlivňující onemocnění (tzn. disease modifying drugs, DMD). Jedná se o interferon-beta (INF-β), glatiramer acetát (GA), fingolimod a natalizumab. Další 2 léky byly v EU v roce

2013 registrovány (teriflunomide a alemtuzumab) a nyní probíhá jednání o jejich úhradě v ČR, které stanoví, za jakých podmínek budou tyto léky hrazeny z prostředků veřejného zdravotnictví. Je reálné, že v nejbližších letech bude registrováno velké množství dalších nadějných léků, které rozšíří léčebné možnosti a umožní ještě lépe tuto nemoc kontrolovat. Nastavení úhradových pravidel DMD léků je ale v ČR v současné době nevyhovující. V některých bodech jsou úhradová pravidla v rozporu s medicínou založenou na důkazech a část pacientů se tak kvůli formálním požadavkům nedostane k adekvátní léčbě, která má pro jejich osud klíčový význam.

Přehled nových léků

V květnu r. 2011 byl v EU registrován **fampridine** (Fampyra®), blokátor kaliových kanálů, který zlepšuje rychlost chůze. Bohužel stále probíhají jednání o úhradě, a tak stále není pro pacienty dostupný. Jde o symptomatickou léčbu, nicméně představuje velkou naději pro pacienty s pokročilým postižením (lze ho nasadit u pacientů s diasabilitou měřenou Kurtzkeho škálou (Expanded Disability Status Scale – EDSS) do 7,0 – tzn. jakákoliv, i minimální schopnost chůze s oporou). V tomto stadiu totiž dnes nelze již jinou prokazatelně účinnou léčbu nabídnout. V roce 2013 byl registrován **kanabinoid** ve formě aerosolu (Sativex®) na snížení spasticity, ale v ČR nemá úhradu, a tak zde není dostupný.

Oba tyto léky jsou symptomatické. Zlepšují projevy onemocnění, neovlivňují jeho průběh. Ostatní nové léky, které budou v dalším textu uváděny, jsou léky ovlivňující onemocnění a patří do skupiny DMD.

V roce 2013 byly v EU registrovány 2 nové léky: perorální **teriflunomide** (Aubagio®), lék blokující pyrimidinovou syntézu, čímž dochází k inhibici aktivovaných T lymfocytů. Druhým je infuzní lék **alemtuzumab** (Lemtrada®), monoklonální protilátka proti znaku CD52 (cluster of differentiation), který nesou zralé lymfocyty a který způsobí jejich depleci. V klinických studiích vykazoval vysokou účinnost proti INF-β, a je proto registrován jako lék 2. linie. U aktivní formy RS je ho však možno podat i jako lék 1. volby. Jeho výhodou je dlouhodobá účinnost při malé frekvenci podání (1. rok 5 infuzí, 2. rok 3 infuze s předpokladem účinnosti tohoto léčebného schématu po dobu 5 let, dále „as needed“) (Coles et al., 2012).

V roce 2013 byl v USA registrován další perorální lék **fumarát** (Tecfidera®), blokátor kaskády vedoucí k oxidativnímu stresu. Byl registrován jako lék 1. linie. V EU se registrace očekává v roce 2014.

V roce 2014 je plánována registrace **laquinimodu** (Nerventra®), perorálního léku s imunomodulačním efektem díky Th1/Th2 shiftu, u něhož (na rozdíl od ostatních preparátů) převládá efekt na disabilitu nad redukcí počtu atak, a uvažuje se proto o neuroprotektivním působení jako hlavním terapeutickým účinku. Dalším lékem s očekávanou registrací

v roce 2014 je **pegylovaný INF- β 1-a** (Plegridy®), jehož výhodou je delší působení INF- β . Bude registrován pro 2 léčebné režimy: injekce 1 x za 14 dní nebo 1 x měsíčně. U proteinů dochází in vivo k rychlé degradaci a eliminaci. Pegylace znamená vytvoření kovalentní vazby mezi interferonem a polyetylenglykolem (inertní, ve vodě rozpustný polymer), čímž se dosáhne vyšší rozpustnosti, snížení rychlosti proteolýzy, snížení imunogenicity a snížení jeho eliminace. Pegylované proteiny jsou rovněž snadněji skladovatelné.

V 2015 se plánuje registrace **daclizumabu** (Zenapax®) – monoklonální protilátky proti IL-2, blokující aktivaci T lymfocytů. Podává se subkutánní injekcí 1 x za 4 týdny.

V roce 2016 očekáváme registraci několika léků. **Ocrelizumab** je monoklonální protilátka proti znaku CD20, který nesou B lymfocyty, a který tak vede k jejich depleci. Jde o humanizovanou monoklonální protilátku (zastoupení myši bílkoviny je 5–10 %).

Další dva léky jsou ze skupiny sfingosin-1-fosfát agonistů – způsobují změnu migrace lymfocytů, znemožňují opouštění lymfocytů z lymfatických uzlin, a tím redukuje množství autoagresivních Th17 lymfocytů, které se jinak dostávají do centrálního nervového systému (CNS). Nyní s nimi probíhají klinické studie fáze III a zatím figurují pod výzkumným označením (**ONO4641, MT-1303**). Jde o selektivní agonisty S1P s afinitou k S1P1 a S1P5 podtypům receptoru, resp. v případě druhé molekuly k S1P1, S1P4 a S1P5. Neváží se (na rozdíl od fingolimodu) k S1P3, který je v síňových myocytech, a nemají tak riziko bradykardie. Další lék, s nímž se počítá pro rok 2016, je **masitinib** pro primárně progresivní RS. Jedná se o selektivní inhibitor tyrosinkinázy, ovlivňuje přežití, migraci a degranulaci mastocytů (a tak nepřímo množství prozánětlivých a vazoaktivních

mediátorů, které tyto buňky produkují). Dalším lékem je **NU100**, rekombinantní lidský interferon beta-1b, vyvinutý jako nová molekulární entita nejnovější biotechnologií.

V současné době probíhají studie i s dalšími léky a pokud se potvrdí jejich účinnost a bezpečnost, můžeme jejich registraci očekávat do roku 2020.

Secukinumab (AIN457) je humánní protilátka proti interleukinu 17A (prozánětlivý cytokin uplatňující se v patogenezi RS). **Firategrast (CDP323)** je perorální blokátor α 4-integrinu (působí stejným mechanismem jako natalizumab). **Ibudilast (MN166)** je neselektivní inhibitor fosfodiesterázy (20 let k dispozici v Japonsku jako lék na astma). Ukázalo se, že má protizánětlivou aktivitu nejen v periferním imunitním systému, ale i přímo v CNS svým působením na gliové buňky. Jeho potenciální efekt se předpokládá v léčbě RS, neuropatické bolesti a v léčbě závislosti na opiátech. Studie fáze II u RS ukázala, že neredukuje počet nových lézí v T2 vážených obrazech na magnetické rezonanci (MR), ale způsobuje, že se tyto léze nevyvíjí v tzv. černé díry (black holes) v T1 vážených obrazech. T1 hypointenzity jsou známkou tkáňové destrukce a znamenají ztrátu nervové tkáně (Barkhof et al., 2010). **Siponimod (BAF312)** je dalším lékem ze skupiny sphingosin-1-fosfát modulátorů se selektivním působením (S1P1 a S1P5).

Monoklonální protilátka **anti LINGO-1** (LINGO-1 je bílkovina exprimovaná v CNS, která negativně ovlivňuje axonální myelinizaci a axonální regeneraci). Lék má za cíl podpořit remyelinizaci, testuje se nyní u pacientů s optickou neuritidou i RS. **Ofatumumab** – humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD20 způsobující, tak jako v případě ocrelizumabu, depleci B lymfocytů. **BHT3009** – DNA vakcína na RS, kó-

dující lidský myelinový bazický protein. **ONO4641 a RPC1063** – další ze skupiny S1P modulátorů, lišící se afinitou k jednotlivým podtypům S1P receptorů. **MIS416** – speciální, neimunogenní mikročástice odvozené z bakterií *propionibacterium acnes*. Obsahuje mnohočetné přirozené se vyskytující ligandy, které mohou aktivovat imunitní signální cesty a tak snižovat chronický zánět, redukovat autoimunitní faktory a pomoci napravit poškozenou tkáň. Předpokládá se jeho uplatnění v terapii sekundárně progresivní RS. **Belimumab a tabalumab** – humánní, resp. humanizované monoklonální protilátky proti BAFF (B-cell activating factor) způsobující snížení aktivity B lymfocytů. **Abatacept** (Orencia®) – lék používaný v revmatologii, fúzní protein, který se váže na znak CD80 (méně CD86) a působí snížením stimulace T buněk.

Další lék ze skupiny sfingosin-1-fosfát agonistů je **ponesimod** (ACT-128800), selektivně působící pouze na S1P1 podtyp receptoru, s nímž i v ČR probíhá studie fáze II. Nicméně tento lék nemá zatím naplánovanou žádnou III. fázi studie.

Uvedený rok plánované registrace jednotlivých léků je samozřejmě čistě informativní, předběžný a může se změnit.

Současné možnosti léčby RS v ČR

Na jedné straně jsou dnes možnosti léčby roztroušené sklerózy poměrně značné, vývoj a výzkum na tomto poli je velký a nadějný, v posledních fázích výzkumu jsou nové a účinné léky, navíc v roce 2012 byla publikována národní odborná doporučení pro diagnostiku a léčbu RS (Havrdová et Pitha, 2012). Na druhé straně se ale nemohou všechny možnosti v praxi uplatnit podle zásad odbornosti a vědeckých poznatků. Léčba je vedena ne podle odborných doporučení, ale podle indikačních omezení, která mají velmi silné nedostatky. Tím se dostupnost léčby snižuje.

Tabulka 1. Odborná doporučení pro léčbu ataky RS

Odborná doporučení pro léčbu ataky RS	
American Academy of Neurology (AAN)	1) Léčba glukokortikoidy ukázala krátkodobý benefit na rychlost funkční úpravy u pacientů s akutním relapsem roztroušené sklerózy; z tohoto důvodu je vhodné léčit glukokortikoidy každého pacienta s atakou roztroušené sklerózy (level A recommendation) 2) Nicméně se nezdá být průkazný dlouhodobý funkční benefit z této léčby (level B recommendation) 3) Není přesvědčivý důkaz, že by byl efekt závislý na způsobu podání kortikoidů, na konkrétním typu kortikoidu, nebo na dávce, alespoň co se týče dávek, které jsou používány (level C recommendation) 4) Je možné, že puls kortikoidů může být užitečný v dlouhodobém péči o pacienty s atakovitou formou RS (level C recommendation) (Goodin, 2004)
European Federation of Neurological Societies (EFNS)	Léčba relapsu by měla být IV nebo PO metylprednisolonem v dávce nejméně 500 mg denně po dobu 5 dní (level A recommendation); alternativnou je léčba IV metylprednisolonem (1 g denně po dobu 3 dnů) (good practice point; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2004) (Goodin, 2004) Léčba akutní optické neuritidy může být IV methylprednisolonem (1 g denně po dobu 3 dnů s následnou perorální sestupnou dávkou (level B recommendation). (Sellebjerg, 2005)
Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a NMO pro ČR	Akutní ataka RS a NMO, definovaná jako nové nebo rekurentní symptomy trvající déle než 24 hodin (včetně paroxysmálních symptomů) v nepřítomnosti horečky nebo infekčního onemocnění, je léčena intravenózním či perorálním metylprednisolonem v dávce 3–5 g; při nedostatečném efektu lze použít výměnnou plazmaferézu (I/A) (Havrdová et Pitha, 2012)

Frustrace pacienta s RS v letech před příchodem prvního léku s prokázanou účinností (INF-beta v r. 1994 ve světě, v r. 1996 v ČR) byla daná tím, že neexistovala účinná léčba: „Mám nemoc, která není léčitelná.“ Dnešní frustrace pacienta v ČR je jiná: „Existuje tolik účinných léků na moji nemoc, proč jimi nemohu být léčen?“

Frustrace lékaře v dnešní době je daná rozporem mezi odborným doporučením a praxí. Na přednáškách a v odborné literatuře informujeme o tom, že je nutno zahájit léčbu účinným lékem včas, zdůrazňujeme, že „time is axon“, ale v ordinaci pacientovi musíme často sdělit, že v jeho případě tak postupovat nelze, protože i když splňuje medicínské indikace a z léčby by profitoval, nesplňuje podmínky úhradové vyhlášky nebo její interpretace ze strany revizních lékařů.

V medicíně platí obecně, že čím dříve je léčba zahájena, tím je její efekt větší. Roztroušená skleróza není výjimkou. Všechny studie provedené ve fázi manifestace nemoci (tzv. klinicky izolovaný syndrom – CIS) potvrdily jednoznačný benefit časného zahájení léčby na oddálení následujícího relapsu, a tím přechodu do klinicky definitivní RS (Jacobs, 2000; Kappos, 2006; Comi, 2001; Comi, 2009; Comi, 2012). Diagnostická kritéria pro RS se za posledních deset let změnila třikrát (McDonald, 2001; Polman, 2005; Polman, 2011). Motivací byla snaha toto onemocnění diagnostikovat (a tím zahájit léčbu) co nejdříve, nejlépe v okamžiku manifestace nemoci.

V roce 2012 byla v ČR vydána odbornou společností doporučení pro diagnostiku a léčbu RS vycházející z prokázané účinnosti postupů, která rovněž apelují na včasnou diagnostiku, včasné přeléčení ataky a včasné nasazení účinné léčby (Havrdová et Piřha, 2012).

V současné době na základě medicíny založené na důkazech je s nejvyšší důkazní úrovní do první linie léčby zařazen INF-beta a glatiramer acetát (GA), do druhé linie pak natalizumab a fingolimod (je zvláštní, že Food and Drug Administration (FDA) registrovala fingolimod jako lék 1. volby, European Medicine Agency (EMA) jako lék 2. volby, i když se vycházelo ze stejných dat).

Podmínky léčby, indikace pro ČR

Úhrada léčby je definována indikačním omezením, které vytvořil Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Tato indikační omezení jsou pro DMD (alespoň co se týče léků 1. volby), zastaralá a neodpovídají současnému stavu vědění. Navíc nejsou zcela jasně napsaná a revizní lékaři je vykládají jinak než odborníci.

1) Podmínky úhrady DMD u CIS:

- pozitivní nález na MR ve smyslu minimálně dvou ložisek konzistentních s RS,
- musí být přítomen aktivní zánětlivý proces,
- stupeň postižení (disability) nesmí přesáhnout 4,5 bodu ve škále EDSS, což znamená, že nemocný je schopen bez opory a zastavení ujit více než 300 metrů,
- příhoda musí být natolik závažná, že bylo nutno pacienta přeléčit intravenózně (IV) podanými kortikoidy.

Z těchto podmínek jsou 2 body problematické:

- podmínka, „že ataka byla natolik závažná, že bylo nutno ji přeléčit“, vyjadřuje závažnost ataky a ne další medicínský postup; bohužel je formulována nešťastným způsobem, a tak pokud nebyl pacient přeléčen (z jakéhokoli důvodu, např. i pro kontraindikaci kortikoidů), pojišťovna léčbu neproplatí, byť by byla ataka závažná a přeléčení by bylo jednoznačně indikováno,
- podmínka „průkazu aktivního zánětu“ je podmínka k diskuzi a záleží zřejmě na revizním lékaři, co bude považovat za „aktivní zánět“. Může se jednat o pleiocytózu v likvoru (znamenající aktivní zánět), může to být přítomnost gadolinium-vychytávající léze (Gd+) na MR (znamenající poruchu hematoencefalické bariéry, která je v případě RS způsobena aktivním zánětem), může to být průkaz intratekální syntézy imunoglobulinů či přítomnost oligoklonálních páسů v likvoru (což je jednak vysoce specifické pro RS, navíc to lze rovněž považovat za aktivní zánět). Co ale bude vyžadováno při revizi nelze s jistotou říci.

2) Podmínky úhrady DMD u již prokázané RS jsou ještě problematictější. Musí být dvě

dokumentované a léčené ataky za rok nebo tři ataky za dva roky. Z hlediska medicíny založené na důkazech je požadavek přeléčení ataky jako podmínka nasazení chronické terapie absurdní. Přeléčení ataky neovlivní účinnost ani bezpečnost následné DMD léčby. Pokud jsou přeléčením myšleny kortikoidy, pak jde samozřejmě o postup lege artis, ataky jsou jednoznačně indikovány k přeléčení, nicméně důkazní úroveň prospěšnosti intravenózně podaných kortikoidů u ataky je nižší než důkazní úroveň efektivity DMD léků, které pojišťovna odmítá hradit, pokud k přeléčení nedošlo. Doporučení American Academy of Neurology (AAN) pro léčbu ataky RS kortikoidy vychází ze studie Acute Optic Neuritis Study (Beck, 1992), která prokázala efekt intravenózně podaných kortikoidů jen na rychlost úpravy zraku

(důkazní úroveň I/A), nikoli na výsledný stupeň poškození (ten byl za rok od léčby stejný ve skupině placebové i léčené IV Solumedrolem a dokonce horší ve skupině léčené PO Prednisonem v dávce 1 mg/kg/den) (Beck, 1993). Pokud je „přeléčením“ myšleno přeléčení jiným postupem (Plazmaferéza? Intravenózní gamaglobuliny?), pak zde jakýkoliv důkaz chybí úplně.

Přehled amerických, evropských i českých doporučení pro léčbu ataky RS je uveden v tabulce 1.

Odborný výklad tohoto omezení je jednoznačně takový, že pacient splnil podmínky indikačního omezení v případě, že má 2 ataky, které jsou indikovány k přeléčení. Jestli k přeléčení nakonec dojde nebo ne, je z hlediska následné imunomodulační léčby irelevantní.

Problém, který z této podmínky vyplývá, je problém práva pacienta na léčbu. Pacient má právo na úhradu DMD, pokud má určitý typ a určitou aktivitu nemoci. Pokud některá ataka nebyla přeléčená, tak to nic nemění na typu i aktivitě nemoci. Nepřeléčení ataky se neděje z rozhodnutí pacienta. Nemůže za nepřeléčení, a přesto ztratí právo na léčbu.

Kritéria pro ukončení léčby DMD zahrnují dva těžké relapsy za rok nebo nespolečnosti pacienta. Obojí je pochopitelné a správné. Další kritérium pro ukončení léčby je vzestup škály EDSS o jeden stupeň za rok. Takový rozdíl je velmi jemný a nesvědčí o neúčinnosti terapie. Jde o nesmyslný požadavek. Za takových okolností nelze pacienta optimálně léčit. Změna o 1 bod v EDSS škále se může týkat jen subklinických příznaků nebo malého kolísání stavu a nemusí znamenat progresi onemocnění, navíc DMD léky nejsou léky, které by měly potenciál zastavit RS, jenom ji zbrzdí, a tak určitý nárůst EDSS není překvapivý a nemůže znamenat odebrání terapie.

Dalším kritériem pro ukončení léčby je ztráta schopnosti samostatné chůze. Zde záleží na výkladu. Předepsání vycházkové hole pro pacienta neznamená automaticky ztrátu schopnosti chůze, jak to někteří revizní lékaři interpretují.

Platná indikační kritéria také velmi omezují přechod mezi dvěma léky ze stejné linie, pokud je důvod jiný než neodstatečný efekt. Indikační kritéria neřeší nesnášenlivost nebo jiné bezpečnostní důvody. Rigidní výklad je takový, že i pro takovou změnu léčby potřebujeme dvě dokumentované a léčené ataky za rok. Je absurdní si představit, že pokud pacient dostane na jeden preparát alergie, nemůžeme mu nasadit jiný ze stejné skupiny, ale musí se čekat, až se jeho stav dvakrát zhorší, i když indikace a cena obou léků je identická. Méně to platí i u léků druhé linie. Například změna léčby z natalizumabu na fingolimod, pokud

je provedená pro riziko progresivní multifokální encefalopatie (PML, vzácné, ale život ohrožující komplikace léčby natalizumabem), může znamenat problém s úhradou. Fingolimod nemá úhradu, pokud je riziko oportunní infekce, což PML představuje. A tak, i když fingolimod nemá toho času známé riziko PML, a změnu provádíme proto, abychom pacienta tomuto riziku nevystavovali, může to být revizním lékařem posouzeno jako nesprávně nasazená terapie, která nebude uhrazena. Samozřejmě vždy záleží na výkladu revizního lékaře. Se zhoršující se ekonomickou situací ve zdravotnictví mohou tyto výklady být motivované spíše ekonomicky než odborně.

Úhrada léků 2. volby je již méně problematická a více založená na odborných informacích:

1) natalizumab (Tysabri®) – lze nasadit:

- v rámci eskalace terapie, pokud pacient na předchozí terapii léky 1. volby vyvine 2 těžké ataky za rok nebo 3 ataky za dva roky; není zde již podmínka tyto ataky přeléčit,
- jako lék 1. volby u pacienta, který má velmi aktivní RS, kde mimo 2 atak za rok nebo 3 atak za 2 roky je průkaz progresu na MR v odstupu 3–6 měsíců a nebo přítomnost Gd+ lézí na MR; v obou případech nesmí být diasabilita větší než 5,5 ve škále EDSS.

2) fingolimod (Gilenya®) – platí obdobná kritéria jako pro natalizumab, jen diasabilita nesmí být větší než 5,0.

Kritéria vysazení u Tysabri jsou založena na posouzení účinnosti odborníkem, v případě Gilenya je zde opět nutnost ukončit tuto léčbu při vzestupu EDSS o 1 bod za rok.

Od 1. 1. 2013 platí nová zákonná úprava o dostupnosti biologické léčby u pacientů s RS, která nařizuje zdravotnickým zařízením zahájit léčbu DMD do 4 týdnů od její indikace. Jde o důležitý posun v péči o pacienty, který zcela zapadá do konceptu časného zahájení terapie. V praxi ale může přinášet určité komplikace. Jednak RS centra jsou přetížená, čekací doba bývá delší než 1 měsíc a jednak centra hospodaří s přesně definovaným rozpočtem. Pokud by přišel indikovaný pacient do situace vyčerpaného limitu, je nutno

vyjednat přes vedení zdravotního zařízení s danou pojišťovnou jeho navyšení, na což je 4týdenní lhůta krátká. Souhrnem jde ale bezesporu o velmi důležitou a prospěšnou novinku.

Závěr

Co doporučit, aby nemocný mohl mít co největší prospěch z nových terapeutických možností? V případě klinického izolovaného syndromu je nutná rychlá diagnostika a přeléčení IV Solumedrolem. U již potvrzené roztroušené sklerózy je klíčové dokumentovat ataky a léčit je kortikosteroidy.

V případě, že z nějakého důvodu k přeléčení vysokodávkovaných kortikoidů, je nutno celou věc velmi pečlivě zdokumentovat a ihned žádat revizního lékaře o povolení výjimky.

Současná situace je neúnosná, doufejme že revize indikačních omezení tyto chyby napraví.

Literatura

1. Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J, Uitdehaag BM, Matsuda K, Landin R; MN166–001 Investigators. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant? *Neurology*. 2010; 74(13): 1033–1040.
2. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR, Savino PJ, Guy JR, Trobe JD, McCrory JA, Smith CH, Chrousos GA, Thompson HS, Katz BJ, Brodsky MC, Goodwin JA and the Optic Neuritis Study Group. A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581–588.
3. Beck RW, Cleary PA. Optic Neuritis Treatment Trial, One-Year Follow-up Results *Arch Ophthalmol*. 1993; 111(6): 773–775.
4. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856): 1829–1839.
5. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung HP, Seeltrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR, and the Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
6. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISE study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1503–1511.
7. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11(1): 33–41.

8. Havrdová E, Pišha J. Národní sada klinických standardů. 31. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica. Březen 2012. <http://www.czech-neuro.cz/data/q/O/V/0031-rs-odborna.pdf>.

9. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Start WH, van den Noort S. Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (2004). Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *J Neurol*. 251: 1329–1339.

10. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28; 343(13): 898–904.

11. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R; for the BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.

12. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1): 121–127.

13. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005; 58 (6): 840–846.

14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 292–302.

15. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, Selmaj K, Visser LH, Sorensen PS. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses *Journal of Neurology* 2005; 12: 939–946.

Článek doručen redakci: 11. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2014

Převzato z *Neurol. praxi*; 15(1): 31–35.

MUDr. Michal Dufek
I. neurologická klinika MU,
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
michal.dufek@fnusa.cz

