

Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym

Halina Bartosik-Psujek

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Ustalenie rozpoznania stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) jest oparte na badaniu neurologicznym, obserwacji klinicznej przebiegu choroby oraz wynikach badań dodatkowych. W artykule omówiono podstawowe badania kliniczne niezbędne w ustaleniu rozpoznania oraz przedstawiono najistotniejsze badania dodatkowe konieczne przed dokonaniem rozpoznania (badania metodą rezonansu magnetycznego oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego). Ponadto omówiono najnowszą modyfikację kryteriów rozpoznania SM. Nowo wprowadzone kryteria rozpoznania SMR są prostsze w praktycznym zastosowaniu i przy typowych objawach umożliwiają szybsze postawienie diagnozy i rozpoczęcie leczenia immunomodulacyjnego. W artykule omówiono także kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w zależności od postaci klinicznej i stopnia aktywności choroby. Zaprezentowano również wskazania do modyfikacji, zmiany i przerwania leczenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (2): 76–83

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, kryteria diagnostyczne, leczenie immunomodulacyjne

Badania kliniczne

Obecnie nie ma żadnego testu diagnostycznego, który w 100% byłby swoisty dla stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) i który w każ-

dym okresie toczącego się procesu patologicznego pozwalałby jednoznacznie wyodrębnić chorych z tym właśnie schorzeniem. Nie istnieje również algorytm diagnostyki różnicowej czy powszechnie akceptowany zestaw badań, które należy przeprowadzić u chorych z podejrzeniem SM. O ich doborze decyduje lekarz, opierając się na skargach chorego, objawach klinicznych i własnym doświadczeniu. Przy ustalaniu diagnozy większości chorób neurologicznych fundamentalne znaczenie mają dobrze zebrany wywiad i wynik badania neurologicznego. Rozpoczynając diagnozę SM należy:

- ocenić cechy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — badanie neurologiczne, badanie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), badanie potencjałów wywołanych;
- ocenić przebieg choroby;
- wykonać badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*);
- przeprowadzić diagnostykę różnicową.

Rezonans magnetyczny głowy

Badanie metodą MR należy do podstawowych badań diagnostycznych w SM. Jest metodą bardzo czułą i wręcz podstawową w obecnych kryteriach diagnostycznych [1–3]. Zmiany demielinizacyjne są najlepiej widoczne w sekwencjach T2 i PD. Sekwencja T1 obrazuje tak zwane czarne dziury, które są uważane za rezonansowy wykładnik uszkodzenia aksonalnego. Zmiana demielinizacyjna typowa dla SM jest ostro odgraniczona, owalna lub nieregularna, najczęściej zlokalizowana okołokomorowo,

Adres korespondencyjny: prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny
ul. dr. K. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
e-mail: bartosikpsujek@op.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 2, 76–83
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

w ciele modzelowatym, pniu mózgu, podkorowo, w mózdzku i konarach mózdzku. Konieczne jest wykonywanie badania z podaniem kontrastu (gadolina), co umożliwia uwidocznienie miejsc z uszkodzoną barierą krew–mózg, czyli miejsc z aktywną fazą zapalną. Wzmocnienie po podaniu gadoliny może być obrączkowe lub wypełnić całą zmianę i jest zazwyczaj pierwszym sygnałem pojawiania się nowych ognisk zapalnych. Utrzymuje się przez 6–8 tygodni; może się zmniejszać lub zwiększać i często stwierdza się występowanie takich ognisk bez jednoczesnego pojawienia się nowych objawów neurologicznych. Badanie MR umożliwia nie tylko wykazanie zmian demielinizacyjnych, ale również monitorowanie aktywności choroby. Mimo że znaczenie badań MR w diagnostyce SM trudno przecenić, zawsze należy pamiętać o kilku problematycznych kwestiach:

- obraz MR nie ukazuje patologii specyficznej tylko dla SM, ale demielinizację, którą mogą wywołać różne czynniki;
- by zwiększyć specyficzność obrazu konieczne jest posługiwanie się wytycznymi dla oceny MR zawartymi w kryteriach McDonalda [2, 3];
- kontrolne badania MR, wynikające z prowadzenia diagnostyki według kryteriów McDonalda [2, 3], powinny być zawsze wykonywane na tym samym aparacie i z takim samym pozycjonowaniem;
- u pacjentów powyżej 50. roku życia ogniska niedokrwienne mogą imitować zmiany demielinizacyjne — w takiej sytuacji należy obowiązkowo wykonać badanie CSF i badania biochemiczne;
- MR jest badaniem dodatkowym, a leczy się pacjenta, nie zaś wyniki jego badań.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Do badań diagnostycznych należy zawsze pobierać CSF razem z krwią żylną. Należy przeprowadzić ogólne badanie CSF oraz oznaczyć we krwi i CSF stężenia immunoglobulin G (IgG) i albuminy w celu określenia indeksu IgG. W SM jest on najczęściej podwyższony do wartości ponad 0,7. Ponadto konieczne jest wykazanie metodą ogniskowania izoelektrycznego obecności lub braku prążków oligoklonalnej IgG. Wykazanie obecności prążków oligoklonalnych w CSF, a ich brak w surowicy krwi wskazuje na intratekalną syntezę i reakcję immunologiczną specyficzną dla układu nerwowego. Jest to sytuacja typowa, ale nie patognomoniczna dla SM. Obecność prążków oligoklonalnych stwierdzano również u chorych z zapaleniem naczyni, zespołami paranowotworowymi, w neurosarkoidozie, neuroboreliozie, kolagenozach, infek-

cjach OUN, neuropatiach immunologicznych, a nawet w zespołach psychiatrycznych i w narkolepsji. Jednakże obecność prążków oligoklonalnej IgG i typowych zmian w MR zwiększa czułość rozpoznania SM do 97%. U chorych na SM prążki oligoklonalne nie zanikają i nie zmieniają się pod wpływem leczenia. Pojawiają się wcześniej w przebiegu choroby, a ich wzór jest taki sam przez cały jej okres. U pacjentów, u których obraz kliniczny jest typowy i nie występują prążki oligoklonalne, przebieg choroby jest zazwyczaj łagodny, chociaż uważa się, że jeśli po wielu latach choroby u pacjenta nie pojawiają się prążki oligoklonalne, to należy się zastanowić nad weryfikacją diagnozy.

Diagnostyka różnicowa

Przy ustalaniu diagnozy SM musi być spełniony warunek, zgodnie z którym nie ma żadnego lepszego wytłumaczenia stwierdzanych objawów klinicznych, co jednoznacznie wskazuje, że zawsze należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę różnicową przed dokonaniem rozpoznania SM. Pierwszymi krokami są dokładne zebranie wywiadu, ocena objawów oraz rutynowe badania ogólnointernistyczne. Zalecane badania biochemiczne zawarto w tabeli 1. Dalsze prowadzenie diagnostyki różnicowej wynika z uzyskanych danych klinicznych czy laboratoryjnych.

Kryteria diagnostyczne

Ustalenie rozpoznania SM tradycyjnie jest oparte na klinicznej obserwacji przebiegu choroby i badaniu neurologicznym. Wykazanie u pacjenta wystąpienia przynajmniej dwóch rzutów choroby, w czasie których dochodzi do uszkodzenia dwóch różnych obszarów OUN, upoważnia do postawienia diagnozy klinicznie pewnego SM o przebiegu z rzutami i remisjami. Jednakże potwierdzenie lub wykluczenie choroby często wymaga przeprowadzenia badań dodatkowych, co jest niezmiernie ważne szczególnie we wczesnym okresie. Najistotniejsze znaczenie mają badanie MR głowy i rdzenia, badanie CSF oraz badanie wzrokowych potencjałów wywołanych.

Stosowane obecnie kryteria diagnostyczne SM, tak zwane kryteria McDonalda, zostały przedstawione w 2001 roku [1], a następnie zmodyfikowane w 2005 roku [2]. Obecnie rekomendowana jest nowa, zmodyfikowana wersja kryteriów, która została opracowana przez panel ekspertów na podstawie doniesień naukowych z ostatnich lat [3]. Autorzy nowych kryteriów uważają, że zrewidowana wersja jest prostsza i bardziej przydatna

Tabela 1. Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej stwardnienia rozsianego

Badania podstawowe: morfologia krwi, OB, CRP, elektrolity, próby wątrobowe, transaminazy, mocznik, kreatynina Stężenie witaminy B ₁₂ w surowicy krwi Rozszerzony układ krzepnięcia Białko C, białko S, mutacja czynnika V Leiden Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, <i>antinuclear antibodies</i>) Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA, <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>) TSH, fT3, fT4, przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) i przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO) Odczyn VDRL (<i>Veneral Disease Research Laboratory</i>) Przeciwciała przeciw <i>Borrelia burgdorferii</i>

OB — odczyn Biernackiego; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; TSH (*thyreotropin-secreting hormone*) — hormon tyreotropowy; fT3 (*free triiodothyronine*) — wolna trijodotyronina; fT4 (*free thyroxine*) — wolna tyroksyna

Tabela 2. Kryteria MR dla wykazania wieloogniskowości według kryteriów McDonald z 2010 roku (wg [3])

Konieczne wykazanie ≥ 1 zmiany T2 w minimum 2 z 4 lokalizacji w obrębie OUN: <ul style="list-style-type: none"> • okołokomorowo • podkorowo • podnamiotowo • w rdzeniu kręgowym Obecność zmian Gd+ nie jest konieczna do wykazania wieloogniskowości Jeśli u pacjenta występują objawy pniowe lub rdzeniowe, to symptomatycznych zmian nie wlicza się

MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

w codziennej praktyce oraz cechuje ją nie mniejsza czułość i swoistość diagnostyczna niż poprzednie wersje.

Kryteria rezonansowe dla wieloogniskowości według zmodyfikowanych kryteriów McDonald z 2010 roku

W zmodyfikowanych kryteriach McDonald z 2010 roku wieloogniskowość (DIS, *dissemination in space*) może być rozpoznana, jeśli wykaże się przynajmniej po jednej zmianie w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla SM, (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym), z wykluczeniem symptomatycznych zmian powodujących objawy z pnia mózgu lub rdzenia kręgowego (tab. 2).

Kryteria rezonansowe dla wieloczesności według kryteriów McDonald z 2010 roku

W aktualnych kryteriach McDonald uznano, że niezależnie od czasu podstawowego MR pojawienie się nowej zmiany w sekwencji T2 pozwala rozpoznać u pacjenta wieloczesność (DIT, *dissemination in time*). Jednocześnie przyjęto, że jednoczesowe

występowanie bezobjawowych zmian wzmacniających się i niewzmacniających się po gadolinie w podstawowym MR może stanowić drugie kryterium upoważniające do rozpoznania DIT choroby u pacjenta. Zastosowanie zmodyfikowanych kryteriów McDonald z 2010 roku u chorych z typowym klinicznie izolowanym zespołem objawów (CIS, *clinically isolated syndrom*) może pozwolić na ustalenie rozpoznania pewnego SM już po pierwszym badaniu MR, jeśli wykaże się w nim odpowiednią liczbę i lokalizację ognisk demielinizacji oraz cechy DIT procesu. U osób, u których nie stwierdzi się spełnienia któregoś z kryteriów DIT, nadal konieczne jest wykonywanie kontrolnych badań MR, ale autorzy nowych kryteriów nie określili rekomendowanych ram czasowych (tab. 3).

Ustalenie diagnozy pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego

Nowe kryteria zmieniły również sposób ustalania rozpoznania pierwotnie postępującej postaci SM. Utrzymano konieczność wykazania progresji choroby w okresie minimum 12 miesięcy, stwierdzenie obecności minimum dwóch zmian w se-

Tabela 3. Kryteria MR dla wykazania wieloczasowości według kryteriów McDonalda z 2010 roku (wg [3])

Konieczne jest wykazanie jednego z poniższych warunków:

- nowe zmiany T2 lub Gd+ w kolejnym MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania
- równoczesna obecność asymptomatycznych zmian Gd+ i Gd–, niezależnie od czasu wykonania badania

MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny

kwencji T2 w rdzeniu kręgowym oraz wykazania obecności prążków oligoklonalnej IgG i/lub podwyższonego indeksu IgG w CSF [4]. Zmieniono natomiast zasady oceny DIS, wprowadzając kryteria omówione wcześniej jako obowiązujące we wszystkich postaciach SM. Warto podkreślić, że zgodnie z nowymi kryteriami jedynie diagnoza w kierunku pierwotnie postępującej postaci SM wymaga badania CSF i wykonania MR rdzenia.

Nowo wprowadzone kryteria rozpoznania SM są na pewno prostsze w praktycznym zastosowaniu i w przypadku typowych objawów umożliwiają szybsze postawienie diagnozy i rozpoczęcie leczenia immunomodulacyjnego. Warto jednak zwrócić uwagę na kilka problemów które muszą być uwzględnione przy korzystaniu z kryteriów.

Nowe kryteria McDonalda mogą być w pełni zastosowane przy pierwszym izolowanym epizodzie sugerującym SM (CIS) tylko wtedy, gdy CIS ma typowy dla SM obraz kliniczny. Drugim bardzo istotnym problemem jest prawidłowa interpretacja objawów. Kryteria wymagają wyodrębnienia zmian symptomatycznych i niesymptomatycznych oraz dokładnego sprawdzenia lokalizacji i liczby zmian w badaniu MR. Wymaga to dużej uwagi i doświadczenia ze strony neurologa. Kolejną kwestią jest właściwa kwalifikacja rzutu. Tradycyjnie jako rzut choroby traktuje się wystąpienie nowych objawów uszkodzenia OUN trwających minimum 24 godziny przy braku gorączki lub infekcji. Dotychczasowe kryteria wymagały obiektywnego potwierdzenia wystąpienia ognisk uszkodzenia OUN (w badaniu neurologicznym lub w badaniach dodatkowych). Obecnie dopuszczone jest uznanie rzutu na podstawie objawów, które wystąpiły w przeszłości i nie ma obiektywnych dowodów na ich obecność, a podstawą jest tylko wywiad uzyskany od pacjenta. Jeśli objawy były typowe dla SM, to mimo braku udokumentowania można uwzględnić taki rzut w kryteriach. Jednak przed postawieniem ostatecznej diagnozy co najmniej jeden rzut musi być potwierdzony obecnością obiektywnych wykładników uszkodzenia OUN (tab. 4).

Kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego

Przełomem w leczeniu SM było wprowadzenie leków wpływających na naturalny przebieg choroby. Zastosowanie leków immunomodulujących zmniejsza częstość i ciężkość rzutów, liczbę zmian w badaniu MR i hamuje progresję choroby. Obecnie leczenie wpływające na przebieg SM prowadzi się u pacjentów z różnymi postaciami choroby, a każdy lek ma określone wskazania do stosowania. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki podawane w trakcie leczenia SM można podzielić na leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii.

Leki pierwszej linii w leczeniu immunomodulacyjnym

Lekami o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM są rekombinowany interferon beta-1a (*Avonex*[®]), rekombinowany interferon beta-1b (*Betaferon*[®], *Extavia*[®]), naturalny interferon beta-1a (*Rebif*[®]) oraz octan glatirameru (*Copaxone*[®]). Wszystkie te preparaty są stosowane w leczeniu ambulatoryjnym. Można je podawać dzieciom od 12. roku życia oraz dorosłym. Powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność tych leków i brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii [5–8].

Leki drugiej linii w leczeniu immunomodulacyjnym

Natalizumab (*Tysabri*[®]) stosuje się tylko w monoterapii, w dawce 300 mg *i.v.* co 4 tygodnie. Musi być podawany w warunkach umożliwiających obserwację chorego przez co najmniej 2 godziny i zastosowanie aktywnego leczenia przeciwalergicznego w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowych. Lek należy stosować wyłącznie u osób pełnoletnich, ale nie zaleca się podawania go osobom po 65. roku życia z uwagi na brak doświadczeń w tym zakresie. Nie należy stosować natalizumabu u chorych z wtórne i pierwotne postępującym SM oraz u chorych z niedoborem odporności [8, 9].

Fingolimod (*Gilenya*[®]) to lek przeznaczony do przyjmowania doustnego w warunkach domo-

Tabela 4. Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozlanego — kryteria McDonald'a z 2010 roku

Rzuty choroby	Obraz kliniczny	Badania dodatkowe
≥ 2 rzuty	Obiektywne wykazanie ≥ 2 ognisk uszkodzenia OUN lub obiektywne dowody kliniczne przebytego 1 ogniska uszkodzenia	Żadne
2 rzuty	Obiektywne wykazanie 1 ogniska uszkodzenia OUN	Wykazanie wielogniskowości w MR wg nowych kryteriów lub kolejny rzut z inną lokalizacją
1 rzut	Obiektywne wykazanie ≥ 2 ognisk uszkodzenia OUN	Wykazanie wieloczesowości w MR wg nowych kryteriów lub kolejny rzut
1 rzut	1 ognisko	Wykazanie wielogniskowości w MR wg nowych kryteriów Wykazanie wieloczesowości w MR wg nowych kryteriów lub kolejny rzut z inną lokalizacją
Postępujące objawy	Progresja zmian neurologicznych przez rok	Wykazanie minimum 2 z 3 poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> wielogniskowość w MR wg nowych kryteriów ≥ 2 ogniska T2 w MR rdzenia obecne prążki oligoklonalne IgG i/lub podwyższony indeks IgG w CSF

OUN — ośrodkowy układ nerwowy; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; CSF (*cerebrospinal fluid*) — płyn mózgowo-rdzeniowy

wych, ale pierwsze podanie go musi się odbyć w warunkach umożliwiających co najmniej 6–8-godzinną obserwację chorego, z możliwością wykonania zapisu elektrokardiograficznego (EKG) i wdrożenia leczenia w przypadku wystąpienia bradykardii. Pacjent leczony fingolimodem nie może przyjmować innych leków immunomodulujących, z wyjątkiem metylprednizolonu w czasie rzutu [10].

Leki trzeciej linii w leczeniu immunomodulacyjnym

U pacjentów z agresywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej lub drugiej linii, najczęściej stosuje się immunosupresję mitoksantronem. W różnych ośrodkach są stosowane różne dawki i schematy podawania. Ostatnie doniesienia wskazują, że bezpieczniejsze, a jednocześnie skuteczne, są mniejsze dawki leku i obecnie zaleca się nieprzekraczanie dawki 90 mg/m² powierzchni ciała jako całkowitej dawki życiowej [6, 11].

Kiedy rozpocząć immunomodulacyjne leczenie SM?

Leczenie immunomodulacyjne należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej u osób z pewnym

rozpoznanem SM, aktywną postacią choroby, a także po pierwszym ataku choroby, jeśli obraz kliniczny przemawia za wysokim ryzykiem wystąpienia SM [5, 6, 12]. W Polsce immunomodulacyjne leczenie SM jest prowadzone w ramach terapeutycznych programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Aktualne kryteria (załącznik nr 6 z 15.02.2012 r.) kwalifikacji do programu terapeutycznego umieszczono w „Załączniku” na końcu niniejszego artykułu [13]. Należy pamiętać, że elementem kwalifikacji pacjentów do programu NFZ jest wymóg stosowania kryteriów McDonald'a z 2005 roku.

Leczenie należy rozpocząć, jeżeli pacjent spełnia zrewidowane kryteria McDonald'a dotyczące postaci przebiegającej z rzutami i remisjami i w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił u niego rzut choroby. W przypadkach, w których rzuty nie wystąpiły, można rozważyć zastosowanie leczenia, jeśli w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania w aktualnym MR stwierdza się nową zmianę — w sekwencji T2 lub wzmacniającą się po podaniu kontrastu. Wymóg dotyczący bieżącej aktywności klinicznej choroby jest istotny, aby uniknąć rozpoczęcia leczenia w okresie, w którym

przez dłuższy czas nie zaobserwowano aktywności choroby [5, 6, 12].

Algorytm leczenia postaci SM przebiegającej z rzutami i remisjami

1. Zalecana terapia pierwszej linii (rekomendacja A, klasa I) — interferon beta-1a (*Avonex*[®], *Rebif*[®]), interferon beta-1b (*Betaferon*[®], *Extavia*[®]), octan glatirameru (*Copaxone*[®]) [6, 7, 12].
2. W Polsce, w ramach programu NFZ, octan glatirameru jest traktowany jako lek drugiej linii stosowany w przypadku nieskuteczności interferonu lub wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta.
3. U pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami jako leki pierwszej linii można zastosować natalizumab lub fingolimod (≥ 2 ciężkie rzuty w ciągu roku z pozostałym deficytem neurologicznym oraz ≥ 1 zmiana aktywna [Gd+] wykazana w badaniu MR z zastosowaniem kontrastu lub istotny wzrost liczby zmian ogniskowych wykazanych w obrazach T2-zależnych, w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania MR).
4. W przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia można zastosować leki drugiej linii.
5. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych terapii lekami pierwszej linii sposób postępowania zależy od rodzaju tych objawów. Zasady zmiany omówiono poniżej.
6. U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby mimo zastosowania leczenia pierwszej czy drugiej linii wskazana jest terapia trzeciej linii, ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Konieczne jest zastosowanie szczególnych środków ostrożności i uwzględnienie przeciwwskazań w stosunku do każdego zalecanego leku, jeśli łączy się immunosupresję z lekami drugiej linii.

W przypadku pacjentów z CIS rozważenie leczenia zaleca się tylko wtedy, gdy istnieje duże ryzyko szybkiej konwersji na pewne SM. Zatem dotyczy to chorych, u których wykluczono inny niż SM proces chorobowy oraz:

- w CSF wykazano wewnątrzprzynową syntezę IgG lub obecność oligoklonalnych prążków IgG;
- w czasie 2 miesięcy po leczeniu typowymi dla rzutu dawkami steroidów utrzymują się istotne funkcjonalnie objawy neurologiczne;

- w MR głowy stwierdza się znaczną powierzchnię zmian z obecnością więcej niż 6 ognisk lub gdy wykazano nowe ognisko wzmacniające się po podaniu gadoliny lub zdefiniowany wzrost liczby zmian T2 w MR wykonanym po 3 lub 6 miesiącach po CIS [5, 6].

Do leczenia CIS zalecane są preparaty interferonu beta (*Avonex*[®], *Betaferon*[®], *Extavia*[®]) oraz octan glatirameru (*Copaxone*[®]), jeśli nie można zastosować interferonu beta.

Wskazania do modyfikacji terapii

Po każdym 12 miesiącach leczenia na podstawie liczby rzutów, progresji choroby — z wykorzystaniem *Expanded Disability Status Score* (EDSS) — i obecności zmian w obrazie MR ocenia się skuteczność terapii [6, 14]. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- wystąpienie dwóch lub więcej rzutów umiarkowanych albo jednego ciężkiego (w pierwszych 6 miesiącach terapii dopuszcza się wystąpienie ciężkiego rzutu, po którym można ją kontynuować);
- progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1–2 punkty w EDSS;
- zmiany w badaniu MR wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy w porównaniu z poprzednim badaniem stwierdza się więcej niż jedną nową zmianę Gd (+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Zmiana leczenia

W przypadku terapii lekami immunomodulującymi należy co 6–12 miesięcy rozważyć, czy jest ona nadal korzystna dla pacjenta. Leczenie należy zmienić lub powinno się rozważyć jego zmianę w wielu przypadkach, które podano niżej.

Leczenie trzeba zmienić/zintensyfikować w przypadku:

- braku efektu zastosowanego leczenia pierwszej linii — zależnie od sytuacji klinicznej należy podać inny lek pierwszej linii (zmiana interferonu beta-1a na interferon beta-1b, interferonu beta na octan glatirameru, octanu glatirameru na interferon beta);
- braku skuteczności terapii lekami pierwszej linii — leczenie należy zintensyfikować poprzez zastosowanie leku drugiej linii w postaci natalizumabu lub fingolimodu;
 - wystąpienia poważnych działań niepożądanych — przy zaburzeniach funkcji wątroby

lub leukopenii w przypadku stosowania interferonu — dawki leku należy zmniejszyć o połowę, a po unormowaniu się parametrów powrócić do pełnej dawki; w przypadku ponownych objawów uszkodzenia interferonu należy zmienić na octan glatirameru.

Leczenie należy przerwać:

- gdy choroba weszła w fazę wtórną postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie występują żadne ataki (6–7 pkt. w EDSS);
- gdy wystąpią poważne działania niepożądane i nie można włączyć innego leku;
- u pacjenta, który nie współpracuje dobrze z personelem medycznym i nie pojawia się na wizyty kontrolne ani na badania krwi;
- u pacjenta, który przez dłuższe, powtarzające się okresy nie stosuje się do zaleceń dotyczących przyjmowania leku.

PIŚMIENNICTWO

1. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121–127.
2. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840–846.
3. Polman C.H., Reingold S.C., Banwel B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 292–302.
4. Montalban X., Sastre-Garriga J., Filippi M. i wsp. Primary progressive multiple sclerosis criteria: a reappraisal. *Mult. Scler.* 2009; 15: 1459–1465.
5. Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetti C. i wsp.; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis — new aspects and practical application. *J. Neurol.* 2004; 251: 1329–1339.
6. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H., Toyka K.V., Rieckmann P., Gold R., Hartung H.P., Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J. Neurol.* 2008; 255: 1449–1463.
7. O’Connor P., Devonshire V.; Canadian Network of MS Clinic. The use of disease-modifying agents in multiple sclerosis — by the Canadian Network of MS Clinics. *Can. J. Neurol. Sci.* 2008; 35: 127–132.
8. Weber M.S., Menge T., Lehmann-Horn K. i wsp. Current treatment strategies for multiple sclerosis-efficacy versus neurological adverse effects. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18: 209–219.
9. Kappos L., Bates D., Edan G. i wsp. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 745–758.
10. Pelletier D., Hafler D.A. Fingolimod for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 339–347.
11. Funch D., Norman H., Wong J. i wsp. Adherence to recommended dosing and monitoring for mitoxantrone in patients with multiple sclerosis: a health-care claims database study supplemented with medical records — the RETRO study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010; 19: 448–456.
12. Del Santo F., Maratea D., Fadda V., Trippoli S., Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68: 441–448.
13. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostępne na: <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4912>
14. Cohen B.A., Khan O., Jeffery D.R. i wsp. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004; 63 (12 supl. 6): S33–S40.

Załącznik

Kryteria kwalifikacji do programu leczenia immunomodulacyjnego stwardnienia rozsianego według Terapeutycznego Programu Zdrowotnego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (wg [13])

1. Kryteria kwalifikacji do programu

1.1. Leczenie interferonem beta:

- 1) wiek od 12. roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda [2], włącznie z badaniami rezonansu magnetycznego przed i po podaniu kontrastu;
- 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

1.2. Leczenie octanem glatirameru:

- 1) wiek powyżej 18. roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda [3], włącznie z badaniami rezonansu magnetycznego, przed i po podaniu kontrastu;
- 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę;
- 5) przeciwwskazania do stosowania interferonów beta.

Leczenie octanem glatirameru można rozpocząć w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta, o których mowa w ust. 2 pkt 1, po uprzedniej kwalifikacji do leczenia, natomiast w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji interferonów beta — zgodnie z ust. 2 pkt 2 lub 3 — bez konieczności ponownej kwalifikacji świadczeniobiorcy.

2. Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta:

- 1) pierwotne przeciwwskazania do stosowania interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):
 - a) nadwrażliwość na interferon beta;
 - b) współtowarzysząca inna postać choroby;
 - c) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe $2 \times$ powyżej normy);
 - d) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
 - e) depresja niepoddająca się leczeniu;
 - f) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego;
 - g) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 2) brak skuteczności leczenia, zgodnie z ust. 5;
- 3) nietolerancja interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych):
 - a) ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka);
 - b) wzrost stężeń transaminaz (AspAT, ALAT $2 \times$ powyżej górnej granicy normy) lub kliniczne objawy niewydolności wątroby;
 - c) wystąpienie leukopenii ($< 3000/\mu\text{l}$), trombocytopenii lub niedokrwistości;
 - d) objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka;
 - e) wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy (bez eutyreozy);
 - f) wieloogniskowe zmiany skórne.

3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta:

- 1) czas trwania choroby:
 - 0–3 lata — 6 pkt.
 - 3–6 lat — 4 pkt.
 - 6–10 lat — 2 pkt.
 - > 10 lat — 1 pkt.
- 2) postać choroby:
 - rzutowa bez objawów ubytkowych — 5 pkt.
- 3) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:
 - ≥ 3 — 5 pkt.
 - 1–2 — 4 pkt.
 - brak rzutów — 1 pkt.
- 4) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) — objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadczeniobiorca samodzielnie chodzący):
 - EDSS 0–2 — 6 pkt.
 - EDSS 2,5–4 — 5 pkt.
 - EDSS 4,5–5 — 2 pkt.
 - EDSS powyżej 5 — 1 pkt.

4. Kryteria wyłączenia**4.1. Leczenie interferonem beta:**

- 1) nadwrażliwość na interferon beta;
- 2) współtowarzysząca inna postać choroby;
- 3) ciąża;
- 4) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe $2 \times$ powyżej normy);
- 5) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
- 6) depresja niepoddająca się leczeniu;
- 7) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;
- 8) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2. Leczenie octanem glatirameru:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) współtowarzysząca inna postać choroby;
- 3) obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia;
- 4) ciąża.