

Propozycje modyfikacji programów lekowych dotyczących stwardnienia rozsianego. Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Halina Bartosik-Psujek¹, Anna Członkowska^{2, 3}, Wiesław Drozdowski⁴,
Wojciech Kozubski⁵, Alina Kułakowska⁴, Katarzyna Kurowska⁶, Jacek Losy^{7, 8},
Zdzisław Maciejek⁹, Dagmara Mirowska-Guzel^{2, 3}, Andrzej Potemkowski¹⁰,
Danuta Ryglewicz¹¹, Krzysztof Selmaj¹², Adam Stępień¹³

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

³Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Klinika Neurologii z Oddziałem Udarowym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁵Katedra Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Katedra i Zakład Pedagogiki i Dydaktyki Pielęgniarskiej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁷Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Neuroimmunologicznych IMDiK im. Mirosława Mossakowskiego PAN

⁹Klinika Neurologiczna 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy

¹⁰Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprophylaktyki Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego

¹¹Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

¹²Oddział Kliniczny Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹³Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Leczenie immunomodulujące jest standardem w terapii stwardnienia rozsianego. Wcześniej rozpoczęte zmniejsza aktywność choroby, spowalnia jej przebieg oraz poprawia jakość życia pacjenta. W Polsce leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego opiera się głównie na programach terapeutycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Obejmują one wyłącznie pacjentów z postacią przebiegającą z rzutami i remisjami, z ograniczeniem czasu leczenia do 60 miesięcy. Obowiązujące programy mają umożliwić wczesne leczenie pacjenta, jak również zapewnić zmianę leczenia w przypadku braku odpowiedzi na leki

I linii. Nie jest to jednak w pełni możliwe, ponieważ stosowane programy nie są spójne i zawierają wiele nieścisłości. W związku z powyższym Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opracowała propozycje uaktualnienia i modyfikacji programów leczenia stwardnienia rozsianego, tak aby były one zgodne z aktualnymi standardami.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (2): 71–82

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, terapia immunomodulująca, programy lekowe

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny

ul. Jaczewskiego 8, 20–950 Lublin

tel.: 81 724 47 20

e-mail: bartosikpsujek@op.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 2, 71–82

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.

Copyright © 2014 Via Medica

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) to zapalno-zwyrodnieniowa choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym. Częstość występowania tego schorzenia w Polsce nie jest dokładnie znana. Dane z innych krajów Unii Europejskiej wskazują, że średnio choruje około 100 na 100 000 osób [1].

Tabela 1. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — terapia stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) lekami I linii (leczenie SM; ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Kryteria kwalifikacji do programu</p> <p>1.1. Leczenia interferonem beta</p> <p>A. Wiek — po ukończeniu 12. rż. Po ukończeniu 18. rż. pacjent zostaje automatycznie zakwalifikowany do programu lekowego w ośrodku dla dorosłych</p> <p>B. Rozpoznanie postaci rzutowej SM — oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) włącznie z badaniami metodą MR przed i po podaniu kontrastu</p> <p>C. U pacjenta z rozpoznaniem RRMS > 12 miesięcy wcześniej wystąpienie ≥ 1 rzutu klinicznego albo ≥ 1 nowe ognisko Gd+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją</p> <p>D. Pacjenci skutecznie leczeni lekami I linii mogą być kwalifikowani mimo braku klinicznej aktywności rzutowej i braku zmiany Gd+ w ostatnim roku</p> <p>E. Uzyskanie ≥ 10 pkt. wg punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3.</p> <p>F. Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu podpisana przez pielęgniarkę obejmującą opiekę świadczeniobiorcę</p> <p>1.2. Leczenia octanem glatirameru</p> <p>A. Wiek — po ukończeniu 12. rż. Po ukończeniu 18 rż. pacjent zostaje automatycznie zakwalifikowany do programu lekowego w ośrodku dla dorosłych</p> <p>B. Rozpoznanie postaci rzutowej SM — oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) włącznie z badaniami metodą MR przed i po podaniu kontrastu</p> <p>C. U pacjenta z rozpoznaniem RRMS > 12 miesięcy wcześniej, wystąpienie ≥ 1 rzutu klinicznego albo ≥ 1 nowe ognisko Gd+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją</p> <p>D. Pacjenci skutecznie leczeni lekami I linii mogą być kwalifikowani mimo braku klinicznej aktywności rzutowej i braku zmiany Gd+ w ostatnim roku</p> <p>E. Uzyskanie ≥ 10 pkt. wg punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3.</p> <p>F. Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki obejmującej opiekę świadczeniobiorcę</p> <p>Dopuszcza się zamianę leków I linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub nieskuteczności terapii</p>	<p>1. Postać farmaceutyczna, dawka</p> <p>A) Interferon beta-1b: 0,25 mg, podskórnie co 2. dzień</p> <p>B) Interferon beta-1a: 22 μg lub 44 μg podskórnie 3 razy w tygodniu lub 30 μg domięśniowo raz w tygodniu</p> <p>C) Octan glatirameru 20 mg podskórnie raz dziennie</p> <p>2. Dawkowanie u dzieci i młodzieży</p> <p>A. U dzieci i młodzieży o masie ciała < 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o masie ciała < 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia</p> <p>B. U dzieci i młodzieży o masie ciała > 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>A. Badania biochemiczne, w tym służące ocenie czynność nerek, wątroby, tarczycy (TSH);</p> <p>B. Badanie ogólne moczu</p> <p>C. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>D. MR przed i po podaniu kontrastu; MR wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte 60 dni od jego wykonania, to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>A. Bbadania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1, przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące</p> <p>B. MR $\geq 1,0$ T (przed i po podaniu kontrastu)— po każdym 12 miesiącach leczenia (projekcja osiowa i strzałkowa, sekwencje FLAIR/T2, TSE PD/T2, T1 po kontraście, grubość przekroju < 5 mm). Opcjonalnie można wykonać MR w przypadku wystąpienia aktywności rzutowej</p>

cd. →

Tabela 1. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — terapia stwardnienia rozlanego (SM, *sclerosis multiplex*) lekami I linii (leczenie SM; ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>A. Pierwotne przeciwwskazania do stosowania interferonów beta lub octanu glatirameru (wystąpienie ≥ 1 z poniższych przeciwwskazań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na interferon beta lub octan glatirameru • pacjenci z postacią pierwotnie i wtórnie postępującą • zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe $2 \times$ powyżej górnej granicy normy) • zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy) • leukopenia $< 3000/\mu\text{l}$, istotna klinicznie niedokrwistość • depresja niepoddająca się leczeniu, próby samobójcze • padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu SM • ciąża • przeciwwskazania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) <p>3. Punktowy system kwalifikacji do terapii lekami I linii (wymagane uzyskanie ≥ 10 pkt.)</p> <p>A. Czas trwania choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0–3 lata — 6 pkt. • 3–6 lat — 4 pkt. • > 6 lat — 2 pkt. <p>B. Liczba rzutów choroby w ostatnim roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 i więcej rzutów — 5 pkt. • 1–2 rzuty — 4 pkt. • brak rzutów — 1 pkt. • brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) — 3 pkt. <p>C. Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS 0–2 — 6 pkt. • EDSS 2,5–4 — 5 pkt. • EDSS 4,5–5 — 2 pkt. • EDSS > 5 — 1 pkt. <p>4. Kryteria wyłączenia w trakcie leczenia</p> <p>4.1. Leczenie interferonem beta</p> <p>A. Nadwrażliwość na interferon beta — ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka)</p> <p>B. Przejście w postać wtórnie postępującą — pogorszenie w EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy niezwiązane z aktywnością rzutową</p> <p>C. Ciąża</p>		

cd. →

Tabela 1. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — terapia stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) lekami I linii (leczenie SM; ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>D. Zdekompensowana niewydolność wątroby (aktywność enzymów wątrobowych 5 × powyżej górnej granicy normy (potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia)</p> <p>E. Obniżenie wartości hemoglobiny < 9 g/dl, leukopenia < 3000/μl, limfopenia < 1000/μl lub trombocytopenia < 75 000/μl (potwierdzone w badaniu kontrolnym i utrzymujące się mimo modyfikacji leczenia)</p> <p>F. Zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy)</p> <p>G. Zmiany skórne</p> <p>H. Depresja niepoddająca się leczeniu</p> <p>I. Padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu SM</p> <p>J. Przeciwwskazania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).</p> <p>4.2. Leczenie octanem glatirameru</p> <p>A. Nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol</p> <p>B. Przejście w postać wtórnie postępującą — pogorszenie w EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy niezwiązane z aktywnością rzutową</p> <p>C. Zmiany skórne</p> <p>D. Ciąża</p> <p>E. Przeciwwskazania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL)</p> <p>5. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>5.1. Po 12 miesiącach każdego roku trwania terapii dokonuje się oceny jej skuteczności. O braku skuteczności wymagającej zmiany leku świadczy wystąpienie obu poniższych sytuacji</p> <p>A. Liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzutów umiarkowanych (wzrost w EDSS o 1–2 pkt. lub wzrost o 2 pkt. w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w 4 lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub • 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); <p>B. Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 lub więcej nowych zmian Gd (+) lub • więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem wykonanym maksymalnie 12 miesięcy wcześniej <p>5.2. Terapia interferonem beta lub octanem glatirameru może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z punktem 4. i kryteriów nieskuteczności z punkcie 5.1. Leczenie powinno być stosowane tak długo, jak długo osiągnąca będzie skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia</p>		

MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; RRSMS (*relapsing-remitting sclerosis multiplex*) — rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; TSH (*thyroid stimulating hormone*) — hormon tarczycy; EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) — Skala Niewydolności Ruchowej

Tabela 2. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>Świadczeniobiorcy</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu</p> <p>Do leczenia fingolimodem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>A. Wiek — powyżej 18. rż.</p> <p>B. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) — oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010), włącznie z badaniami metodą MR przed i po podaniu kontrastu, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T2-zależnym stwierdzono obecność ≥ 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem (Gd+)</p> <p>C. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia steroidami (wzrost w EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie 4 lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub — 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego) • zmiany w badaniu MR, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> — jedna lub więcej nowych zmian Gd (+) lub — > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem wykonanym maksymalnie 12 miesięcy wcześniej. <p>2. Do programu kwalifikują się również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie fingolimodem przed 1 stycznia 2013 r. i spełniają łącznie następujące kryteria:</p> <p>A. Leczenie zostało włączone — zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta</p> <p>B. Nie podlegają kryteriom wyłączenia określonym w punkcie 5</p> <p>3. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu</p> <p>Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p>	<p>1. Fingolimod</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach programu: chlorowodorek fingolimodu</p> <p>Postać farmaceutyczna, dawka: kapsułka twarda 0,5 mg</p> <p>Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0,5 mg doustnie raz na dobę</p> <p>2. Natalizumab</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach programu: natalizumab</p> <p>Postać farmaceutyczna, dawka: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg natalizumabu</p> <p>Zalecane dawkowanie natalizumabu: 300 mg dożylnie, we wlewie kroplowym 100 ml 0,9-proc. NaCl, co 4 tygodnie</p> <p>Przerwywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia, należy uwzględnić, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez ok. 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem:</p> <p>A. Badania biochemiczne, w tym oceniające czynność wątroby</p> <p>B. Morfologia krwi z rozmazem</p> <p>C. Badanie MR mózgu bez i po podaniu kontrastu w okresie < 60 dni do momentu podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera $\geq 1,0$ T, grubość przekroju ≤ 5 mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1)</p> <p>D. Konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leczenia fingolimodem u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (beta-adrenolityki, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina i in.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych lub innej znaczącej choroby serca</p> <p>E. Konsultacja okulistyczna — u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka</p> <p>F. Oznaczenie miana przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); w przypadku braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia fingolimodem</p> <p>G. U kobiet w wieku reprodukcyjnym — test ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem</p> <p>H. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obligatoryjnie zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. planu zarządzania ryzykiem i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej</p> <p>2. Rozpoczęcie leczenia</p> <p>2.1. Rozpoczęcie leczenia musi być przeprowadzone w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG oraz pilnej hospitalizacji w razie konieczności leczenia zaburzeń rytmu lub w razie konieczności leczenia zaburzeń przewodzenia. Wszyscy pacjenci w dniu rozpoczęcia leczenia muszą być poddani 6-godzinnej ciągłej obserwacji w kierunku potencjalnie mogących wystąpić zaburzeń rytmu lub przewodzenia</p>

cd. →

Tabela 2. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>A. Pacjenci obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru odporności • osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne • pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego <p>B. Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia, w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica</p> <p>C. Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry</p> <p>D. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh)</p> <p>E. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>F. Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III</p> <p>G. Pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV)</p> <p>H) pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby</p> <p>4. Przeciwwskazania względne do stosowania</p> <p>Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p> <p>A. U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia • blok zatokowo-przedsionkowy • istotne wydłużenie QT (QTc > 470 ms u kobiet lub > 450 ms u mężczyzn) • dodatni wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń • choroba naczyń mózgowych • dodatni wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia • dodatni wywiad w kierunku zatrzymania krążenia • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • ciężki zespół bezdechu sennego, • obrzęk płamki żółtej 		<p>2.2. W toku opisanej inicjacji wykonuje się badania:</p> <p>A. Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku;</p> <p>B) ciągle monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku;</p> <p>C) pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta;</p> <p>D) w razie wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia konieczne może być wykonanie dodatkowego badania EKG oraz przedłużenie monitorowania EKG do dnia następnego lub rozpoczęcia leczenia farmakologicznego</p> <p>E) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po rozpoczęciu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej przed planowanym rozpoczęciem leczenia, a w przypadku pacjentów leczonych lekami zwalniającymi akcję serca zaleca się, o ile to możliwe, zmianę leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia akcji serca.</p> <p>Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż jeden dzień w pierwszych 2 tygodniach leczenia, więcej niż 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia oraz więcej niż 14 dni powyżej 4. tygodnia leczenia;</p> <p>F. W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu jego ustąpienia, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnej obserwacji pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia • obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:

cd. →

Tabela 2. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka</p> <p>B. U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwartymiczne lub zwalniające rytm serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki beta-adrenolityczne • antagonistów wapnia spowalniających akcję serca (np. werapamil, diltiazem) • inne substancje mogące spowalniać akcję serca (np. iwabradyna, digoksyna, antagoniści cholinioesterazy, pilokarpina) <p>5. Kryteria wyłączenia</p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>A. Cięża</p> <p>B. Przejście w postać wtórnie postępującą — pogorszenie w EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy niezwiązane z aktywnością rzutową</p> <p>C. Utrzymujące się zmniejszenie liczby limfocytów < $0,2 \times 10^9/l$</p> <p>D. Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej 5-krotności górnej granicy normy</p> <p>E. Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu</p> <p>F. Obrzęk płamki żółtej</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się każdorazowo po upływie pełnych 12 miesięcy terapii. Za brak skuteczności leczenia fingolimodem uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>A. Przejście w postać wtórnie postępującą — pogorszenie w EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy niezwiązane z aktywnością rzutową;</p> <p>B. Wystąpienie obu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia steroidami (wzrost w EDSS o 1–2 pkt. lub wzrost o 2 pkt. w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie 4 lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub 		<ul style="list-style-type: none"> — akcja serca < 45/min — wydłużenie odstępu QT > 500 ms — utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia <p>U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna (bądź internistyczna) w celu oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W razie wątpliwości należy rozważyć zmianę terapii</p> <p>3. Monitorowanie leczenia</p> <p>A. Badanie morfologii krwi oraz stężenia transaminaz wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych</p> <p>B. MR z kontrastem — po każdym 12 miesiącach leczenia</p> <p>C. Konsultacja okulistyczna 3–4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku</p> <p>D. Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem</p> <p>E. Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące</p> <p>F. Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia.</p> <p>4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem</p> <p>A. Morfologia krwi z rozmazem</p> <p>B. Badania biochemiczne krwi, w tym oceniające czynność nerek i wątroby</p> <p>C. Badanie ogólne moczu</p> <p>D. Test ciążowy w moczu</p> <p>E. Padanie MR mózgu bez i po podaniu kontrastu w okresie nie dłuższym niż 60 dni od podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera $\geq 1,0 T$, grubość przekroju ≤ 5 mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1)</p> <p>F. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS</p> <p>G. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu stratyfikacji ryzyka PML</p> <p>Ponadto w ramach planu zarządzania ryzykiem lekarze przepisujący produkt leczniczy zawierający natalizumab otrzymują pakiet dla lekarza zawierający:</p>

cd. →

Tabela 2. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<ul style="list-style-type: none"> — 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po pierwszych 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego) • zmiany w badaniu metodą MRI wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 1 nowych zmian Gd (+) — > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 <p>7. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</p> <p>Terapię fingolimodem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia (punkt 5.) oraz kryteriów nieskuteczności (punkt 6.)</p> <p>Leczenie powinno być stosowane tak długo, jak długo będzie osiągnięta skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, nieskuteczności terapii lub ze względu na bezpieczeństwo chorego dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania</p> <p>8. Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w ramach programu</p> <p>Do leczenia substancją czynną natalizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>A. Wiek — po ukończeniu 18 rż.;</p> <p>B. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego (RRSM) — oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) i spełnianie kryteriów określonych w punkcie 8.3. albo 8.4</p> <p>C. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności leczenia lekami I linii po minimum 12 miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost w EDSS o 1–2 pkt. lub wzrost o 2 pkt. w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w 4 lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub — 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), • zmiany w badaniu MR, gdy stwierdza się jedno z poniższych <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 1 lub nowych zmian Gd (+) lub — > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) w porównaniu z poprzednim 		<ul style="list-style-type: none"> • charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotkę dla pacjenta • informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab • kartę ostrzegawczą pacjenta, • formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia • pacjenci włączenie do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej <p>5. Monitorowanie leczenia</p> <p>A. Badania podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów</p> <p>B. Badania laboratoryjne — w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania czynności nerek, wątroby — co 6 miesięcy</p> <p>C. Badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych</p> <p>D. MR przed i po podaniu kontrastu po każdym 12 miesiącach leczenia, a u pacjentów JCV seropozytywnych co 6 miesięcy</p> <p>E. W przypadku podejrzenia PML badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie MR przed i po podaniu kontrastu</p> <p>F. Powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy</p> <p>6. Specjalne środki ostrożności</p> <p>A. Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML — oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychicznych)</p> <p>B. Pacjentów należy uprzedzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy</p> <p>C. Jeśli u pacjenta rozwinię się PML, podawanie natalizumabu należy przerwać na stałe</p>

cd. →

Tabela 2. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>badaniem wykonanym maksymalnie 12 miesięcy wcześniej</p> <p>D. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: ≥ 2 rzuty wymagające leczenia steroidami w ciągu roku (w czasie rzutu wzrost w EDSS o min. 2 pkt.), • zmiany w badaniu MRI: <ul style="list-style-type: none"> — > 1 nowa zmiana GD (+) lub — >2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) w porównaniu z poprzednim badaniem MR <p>E. Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Jeden komplet dokumentów pozostaje w ośrodku, drugi zostaje przekazany pacjentowi</p> <p>F. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta</p> <p>9. Do programu kwalifikują się również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem przed 1 lipca 2013 r. i spełniają łącznie poniższe kryteria</p> <p>A. Leczenie włączono zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta</p> <p>B. Nie podlegają kryteriom wyłączenia określonym w punkcie 11.</p> <p>10. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu</p> <p>A. Wiek < 18 rż.</p> <p>B. Ciąża i karmienie piersią</p> <p>C. Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM</p> <p>D. Terapia skojarzona z interferonem beta, octanem glatirameru</p> <p>E. Zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (obecnie leczeni lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością z powodu wcześniej stosowanej terapii, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego</p> <p>F. Przeciwwskazania do wykonania badania metodą MR</p>		<p>D. W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem badanie na obecność przeciwciał anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji</p> <p>A) Przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest badanie MR wykonane w ostatnich 60 dniach, do którego odnosi się kolejne badania powtarzane co roku. Należy regularnie monitorować pacjentów</p> <p>E. Po każdym 12 miesiącach leczenia należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej</p> <p>W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla SM, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MR, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MR sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne</p> <p>F. Po wykluczeniu PML (jeśli to konieczne, na podstawie powtórzonych badań klinicznego, obrazowego i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje kliniczne podejrzenie PML) można wznowić leczenie natalizumabem</p> <p>7. Monitorowanie programu</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ</p> <p>Przekazywanie do NFZ wymaganych informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych</p>

cd. →

Tabela 2. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>11. Kryteria wyłączenia</p> <p>A. Cięża</p> <p>B. Nieprzestrzeganie zasad leczenia — pominięcie dwóch kolejnych dawek</p> <p>C. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia • w przypadku potwierdzenia PML trwale zaprzestanie stosowania leku <p>D. Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku</p> <p>E. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (wartości $3 \times$ powyżej górnej granicy normy)</p> <p>F. Nowotwory złośliwe</p> <p>G. Inne zakażenia oportunistyczne</p> <p>12. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii</p> <p>O braku skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniającym zmianę leku lub przerwanie leczenia, świadczy wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>A. Przejście w postać wtórnie postępującą — pogorszenie w EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy niezwiązane z aktywnością rzutową</p> <p>B. Wystąpienie obu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia steroidami (wzrost w EDSS o 1–2 pkt. lub wzrost o 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub — 1 ciężki rzut wymagający leczenia steroidami po pierwszych 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego) • zmiany w badaniu MR wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> — ≥ 1 lub nowych zmian Gd (+) — > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 <p>13. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</p> <p>Terapię natalizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia (punkt 11.) oraz kryteriów nieskuteczności (punkt 12.)</p>		

cd. →

Tabela 2. cd. Propozycje modyfikacji programu terapeutycznego — leczenie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>Leczenie powinno być stosowane tak długo, jak długo będzie osiągana skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, nieskuteczności terapii lub ze względu na bezpieczeństwo chorego dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania</p> <p>Ze względu na podwyższone ryzyko PML lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem. Z powodu podwyższonego ryzyka PML leczenie natalizumabem u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV i leczonych wcześniej lekami immunosupresyjnymi nie powinno trwać dłużej niż 24 miesiące</p>		

RRSM (*relapsing-remitting sclerosis multiplex*) — rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) — Skala Niewydolności Ruchowej; VZV (*Varicella-Zoster virus*) — wirus półpaśca; PML — *progressive multifocal leukoencephalopathy* (inaczej: zakażenie wirusem JC [JCV, *JC virus*]); NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; EKG — elektrokardiografia

Pierwsze objawy występują najczęściej między 20. a 40. rokiem życia, ale mogą pojawić się w dzieciństwie, okresie dorastania, a także u osób starszych. Wśród chorych wyraźnie przeważają kobiety. U 85% pacjentów z SM choroba początkowo przebiega w formie rzutów i remisji, z różnym stopniem poprawy po wystąpieniu rzutu. Jako rzut choroby traktuje się wystąpienie nowych lub nasilenie dotychczasowych, ogniskowych objawów neurologicznych, których czas trwania jest dłuższy niż 24 godziny i którym nie towarzyszą objawy infekcji czy gorączka [2]. Po różnie długim okresie przebiegającym z rzutami i remisjami choroba przechodzi w stadium postępujące, ze stopniowym narastaniem niepełnosprawności. U 10–15% pacjentów niepełnosprawność narasta od początku choroby (postać pierwotnie postępująca). U 5–10% pacjentów SM przebiega agresywnie z częstymi, ciężkimi rzutami i szybko pogłębiającą się niepełnosprawnością. Klinicznie SM objawia się zaburzeniami widzenia, niedowładem, spastycznymi zaburzeniami czucia, objawami mózdkowymi czy brakiem kontroli zwieraczy. Do niespecyficznych objawów należą zmęczenie, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych [2, 3].

Podstawą rozpoznania SM są zmodyfikowane kryteria McDonalda, opierające się na klinicznej

ocenie występowania w różnym czasie zmian wielogniskowych z uwzględnieniem zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) (zmiany w sekwencji T2 o lokalizacji przykomorowej, podkorowej, podnamiotowej i w rdzeniu kręgowym) [4]. W przypadku postaci przebiegającej z rzutami i remisjami pewne klinicznie rozpoznanie opiera się na wykazaniu minimum dwóch rzutów choroby przedzielonych okresem minimum miesiąca remisji (wieloczasowość). W czasie tych dwóch rzutów konieczne jest wykazanie w badaniu neurologicznym uszkodzenia co najmniej dwóch różnych okolic OUN (wielogniskowość). Obecnie można wcześniej rozpoznać SM, już po pierwszych objawach klinicznych wskazujących na rzut, ale wielogniskowość i wieloczasowość zmian w OUN musi być wówczas potwierdzona w badaniu MR zgodnie z zasadami opisanymi w wytycznych McDonalda. Obecnie zaleca się potwierdzenie wielogniskowego uszkodzenia OUN za pomocą badania MR przeprowadzonego zarówno bez, jak i po podaniu kontrastu, nawet w przypadkach pewnego klinicznie rozpoznania. W aktualnych kryteriach nie wymaga się wykonania badania płynu mózgowo-rdzeniowego w celu rozpoznania postaci SM przebiegającej z rzutami i remisjami. Jednak jest to

badanie ważne i mimo stosunkowo małej swoistości powinno być zawsze wykonywane w diagnostyce różnicowej, szczególnie u starszych chorych i przy nietypowym obrazie klinicznym. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego powinno zawsze obejmować badanie ogólne, oznaczenie indeksu immunoglobulin typu G (IgG) oraz badanie na obecność prążków oligoklonalnych IgG (równolegle badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy) [4].

Leczenie polega na podaniu kortykosteroidów w fazie ostrej, wprowadzeniu leczenia immunomodulacyjnego jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, a w razie niezadowalającej skuteczności — wczesnego leczenia lekami II linii. Leczenie objawowe stosuje się w każdym stadium choroby. Tylko wczesne rozpoczęcie leczenia immunomodulacyjnego może doprowadzić do odsunięcia w czasie niepełnosprawności pacjenta, poprawy jakości jego życia, a także spełnienia warunków efektywności farmakoekonomicznej [5–7]. W Polsce leczenie immunomodulujące opiera się głównie na dwóch programach terapeutycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Obejmują one leczeniem wyłącznie pacjentów z postacią przebiegającą z rzutami i remisjami z ograniczeniem czasu stosowanej terapii do 60 miesięcy. Pierwszy program — leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10, G 35) — umożliwia leczenie tak zwanymi lekami I linii (interferon beta i octan glatirameru), które są równorzędnymi produktami leczniczymi i mogą być stosowane zamiennie. Drugi program — obejmujący terapię fingolimodem i natalizumabem — dotyczy leczenia SM po niepowodzeniu terapii lekami I linii lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM (ICD-10, G 35). Aktualnie obowiązujące programy lekowe mają z założenia umożliwić wczesne rozpoczęcie leczenia, jak również jego zmianę w przypadku

braku odpowiedzi na leki I linii. Nie jest to jednak w pełni możliwe, ponieważ oba programy zawierają nieścisłości, a przede wszystkim nie są ze sobą spójne. Ponadto nie odpowiadają najnowszym standardom; ograniczają czas trwania leczenia oraz eliminują możliwość leczenia natalizumabem chorych seropozytywnych dla wirusa JC [5, 8]. Mając na uwadze powyższe problemy, Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opracowała propozycje uaktualnienia i modyfikacji programów leczenia SM (tab. 1, 2). Propozycje te umożliwiają wczesne i odpowiednie do stanu klinicznego leczenie SM, zapewniają wysoki poziom opieki zdrowotnej oraz warunki uzyskania najwyższej efektywności farmakoekonomicznej.

Konflikt interesów

Praca nie była finansowana z żadnych grantów.

PIŚMIENNICTWO

1. Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J. Neurol.* 2008; 255: 102–108.
2. Lublin F.D., Baier M., Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528–1532.
3. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.B. i wsp. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–146.
4. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 292–302.
5. Wiendl H., Toyka K.V., Rieckmann P. i wsp. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J. Neurol.* 2008; 255: 1449–1463.
6. Fazekas F., Berger T., Fabjan T.H. i wsp. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med. Wochenschr.* 2012; 162: 354–366.
7. 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.
8. Freedman M.S., Selchen D., Arnold D.L. i wsp.; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can. J. Neurol. Sci.* 2013; 40: 307–323.