

A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése

A finanszírozási protokoll háttéranyaga



Országos Egészségbiztosítási Pénztár
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

Budapest, 2010. július 15.

Az 13/2009 (IV. 22) EüM rendelet alapján a 23/2010 finanszírozási eljárásrend-tervezetet készítette:

Dr. Csikós Attila (orvos)

Dr. Gajdácsi József (orvos)

Az 23/2010 finanszírozási eljárásrend-tervezetet ellenőrizte és jóváhagyta:

Dr. Gajdácsi József Zsolt főosztályvezető

(Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály)

Tartalomjegyzék

I	Vezetői összefoglaló.....	7
II	Háttér	8
III	A betegség ismertetése	9
III.1	A betegség leírása	9
III.2	A betegség osztályozása	10
IV	Az érvényes szakmai protokollok összesítése és értékelése	12
IV.1	A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve alapján.....	12
IV.1.1	A diagnózis felállítása.....	13
IV.1.1.1	Anamnézis.....	13
IV.1.1.2	Fizikális vizsgálatok	13
IV.1.1.3	Kötelező diagnosztikai vizsgálatok.....	13
IV.1.1.4	Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok.....	13
IV.1.1.5	A differenciál-diagnózishoz szükséges vizsgálatok	14
IV.1.1.6	Elkülönítendő kórképek.....	14
IV.1.1.7	Diagnosztikai algoritmusok, kritériumok	14
IV.1.2	A terápia.....	17
IV.1.2.1	Nem gyógyszeres kezelés	17
IV.1.2.2	Gyógyszeres kezelés.....	18
IV.1.2.2.1	A relapszusok kezelése	18
IV.1.2.2.2	A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése.....	19
IV.1.2.2.3	Tüneti kezelés.....	30
IV.1.2.2.4	Műtét	32
IV.1.3	Gondozás, rehabilitáció.....	32
IV.1.3.1	Az SM centrum személyi feltételei	32
IV.1.3.2	Az SM centrum tárgyi feltételei	33
V	A nemzetközi finanszírozási gyakorlat	34
V.1	A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése a NICE klinikai irányelve alapján	34
V.1.1	A diagnózis felállítása.....	35
V.1.1.1	A beteg bevonása a diagnosztikus folyamatba.....	35
V.1.1.2	A diagnózis felállítása.....	35
V.1.1.3	Az akut epizód diagnosztizálása.....	37
V.1.1.3.1	Általános szempontok.....	37
V.1.1.3.2	Az opticus neuritis diagnózisa	37
V.1.1.3.3	A myelitis transversa diagnózisa.....	37
V.1.1.4	Vezérfonal a sclerosis multiplex pontos diagnózisához a McDonald-kritériumok alapján.....	38
V.1.2	A kezelés	43
V.1.2.1	Az akut epizódok kezelése	43
V.1.2.2	Az akut epizódhoz kapcsolódó rehabilitáció	43
V.1.2.3	A progressziót csökkentő kezelések.....	43
V.1.3	A relapszusrizikó csökkentése	45
V.1.3.1	Fertőzések és az immunizáció	45
V.1.3.2	Terhesség	46
V.1.3.3	Stressz	46
V.1.4	A specifikus funkció-károsodások kezelése.....	46
V.1.4.1	Fáradtság, kimerültség.....	46
V.1.4.2	A húgyhólyag funkciózavara.....	47
V.1.4.3	Húgyúti fertőzések.....	47
V.1.4.4	Bélproblémák	48

V.1.4.5	Gyengeség és a kardio-respiratorikus állóképesség.....	48
V.1.4.6	Spaszticitás és görcsök.....	48
V.1.4.7	Ízületi kontraktúrák.....	49
V.1.4.8	Ataxia és tremor.....	50
V.1.4.9	Érzéskiesések.....	50
V.1.4.10	Látási zavarok.....	50
V.1.4.11	Fájdalom.....	50
V.1.4.12	Kognitív zavarok.....	51
V.1.4.13	Érzelmi zavarok.....	52
V.1.4.14	Depresszió.....	52
V.1.4.15	Szorongás.....	52
V.1.4.16	Nyelési zavar.....	52
V.1.4.17	Beszédzavarok.....	53
V.1.4.18	Szexuális zavarok.....	54
V.1.4.19	Nyomási fekélyek.....	54
V.1.4.20	Komplementer kezelések.....	55
V.2	Az EFNS irányelvei a sclerosis multiplex vonatkozásában.....	56
V.2.1	A relapszusok kezelése sclerosis multiplexben az EFNS irányelve alapján.....	56
V.2.2	Neurológiai képalkotó eljárások a sclerosis multiplex kezelésében az EFNS irányelve alapján.....	57
V.2.2.1	Ajánlások az SM-re utaló klinikailag izolált szindrómát (CIS) mutató betegek MR-vizsgálata vonatkozásában.....	57
V.2.2.2	Ajánlások az igazolt SM diagnózisú betegek MR-vizsgálata vonatkozásában.....	59
V.2.3	Az anti-interferon-béta antitestek mérése a sclerosis multiplex kezelése során az EFNS irányelve alapján.....	61
VI	Betegszám, éves költségvetési kiadás.....	62
VI.1	A sclerosis multiplex hazai előfordulása.....	62
VI.2	A sclerosis multiplex előfordulása és kezelésének finanszírozási vonzata az OEP adatai alapján.....	62
VII	A finanszírozási protokoll algoritmusai.....	68
VII.1	Az ellátás igénybevételenek jelenlegi rendje.....	68
VII.2	A tervezett finanszírozás rendje és algoritmusai.....	69
VIII	A finanszírozási sarokpontok megvalósíthatósága és eredményei.....	77
VIII.1	Ellenőrzési pontok.....	77
VIII.2	A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok	78
IX	A költségvetési hatások elemzése.....	79
X	Jogszabály-harmonizációra vonatkozó javaslatok.....	81
XI	Hivatkozásjegyzék.....	84

Ábrák és táblázatok jegyzéke

1. ábra: Natalizumab-kezelés során jelentkező új neurológiai tünetek esetén követendő algoritmus.....	25
2. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, kettő vagy több klinikai epizód esetén	40
3. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, monoszimptomás esetben	40
4. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, egy klinikai epizód esetén	41
5. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, kezdettől fogva progresszív esetben	41
6. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései relapszáló-remittáló SM esetén	42
7. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései primer progresszív SM esetén.....	42
8. ábra: A sclerosis multiplex McDonald-kritériumok szerinti diagnosztikájának algoritmus	69
9. ábra: Sclerosis multiplexben az akut relapszus diagnosztikájának és gyógyszeres kezelésének algoritmus	70
10. ábra: A sclerosis multiplex progressziójának/aktivitásának csökkentését célzó gyógyszeres kezelés algoritmus	71
11. ábra: A neutralizáló antitestek szűrésének algoritmus sclerosis multiplexben az interferon-kezeléshez kapcsolódóan	73
12. ábra: A progresszív multifokális leuko-enkefalopátia irányában történő monitorozás algoritmus sclerosis multiplexben a natalizumab-kezeléshez kapcsolódóan.....	74
13. ábra: Az interferon- β - és a glatiramer-acetát-kezelés megszakítása	75
1. táblázat: A sclerosis multiplex diagnózisa a módosított McDonald-kritériumok szerint.....	16
2. táblázat: A Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (EDSS).....	20
3. táblázat: Bizonyítottan hatékony kezelések a relapszusok csökkentésére és a funkciókárosodás késleltetésére sclerosis multiplexben	29
4. táblázat: A bizonyítékok szintjének és az ajánlások erejének meghatározása	34
5. táblázat: Az SM diagnózisával kapcsolatos, McDonald-kritériumok szerinti általános szempontok.....	38
6. táblázat: A sclerosis multiplex diagnózisa a McDonald-kritériumok szerint	39
7. táblázat: Az SM-es betegek interferon-béta- és glatiramer-acetát-kezelésre való alkalmasságának kritériumai	44
8. táblázat: A neurológiai járóbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett esetek adatai, 2007-2009.	62
9. táblázat: A szemészeti járóbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett esetek adatai, 2007-2009.	63
10. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek SM-ben releváns egyes laboratóriumi vizsgálatainak adatai, 2007-2009.	63
11. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek SM-ben releváns egyes MR-vizsgálatainak adatai, 2007-2009.	64
12. táblázat: Az aktív fekvőbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett és SM-ben releváns HBCs-be sorolt esetek adatai, 2007-2009.	64
13. táblázat: A krónikus fekvőbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett esetek adatai, 2007-2009.	65
14. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által kiváltott, SM kezelésére használt egyes gyógyszerek forgalmának adatai összesítve, 2007-2009. (DOT: terápiás napok száma)	65
15. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által kiváltott, SM kezelésére használt egyes gyógyszerek forgalmának adatai hatóanyagok szerint, 2007-2009. (DOT: terápiás napok száma)	66

16. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által kiváltott összes gyógyászati segédeszköz adatai diagnózistól függetlenül, 2007-2009.....	67
17. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által SM diagnózissal (BNO: G35H0) kiváltott gyógyászati segédeszközök adatai, 2007-2009.	67
18. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek járó-, valamint aktív és krónikus fekvőbetegszakellátásának, gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátásának TB-költségei (Ft), 2007-2009.	67
19. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek járó-, valamint aktív és krónikus fekvőbetegszakellátásának, gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátásának TB-költségei egymáshoz viszonyítva (%), 2007-2009.	67
20. táblázat: Az SM-es betegek által kiváltott egyes SM-gyógyszerekhez tartozó betegszám, mennyiség DOT-ban és TB-támogatás, valamint ezek előző évhez viszonyított %-os változása, 2007-2009.	80

Rövidítések

NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence
EFNS:	European Federation of Neurological Societies
OEP:	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
REP:	Regionális Egészségbiztosítási Pénztár
TB:	Társadalom-biztosítás
HBCS:	Homogén betegségcsoport
OENO:	Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása
BNO:	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
ATC:	Anatomical, therapeutic, chemical
DOT:	Day of therapy
NTK:	Napi terápiás költség
SM:	Sclerosis multiplex
CDMS:	Klinikailag definitív sclerosis multiplex
CIS:	Klinikailag izolált szindróma
PML:	Progresszív multifokális leuko-enkefalopátia
MR:	Mágneses rezonancia
CT:	Számítógépes rétegvizsgálat
VEP:	Vizuális kiváltott válasz
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
OGP:	Oligoklonális gammopátia
MBP:	Myelin basic protein
BAB:	Kötő antitest
NAB:	Neutralizáló antitest
JCV:	JC-vírus, John Cunningham vírus
ACTH:	Adrenokortikotrop hormon
IFN:	Interferon
iv.:	Intravénás
im.:	Intramuskuláris
sc.:	Szubkután

I Vezetői összefoglaló

A sclerosis multiplex (SM, BNO: G35H0) a **központi idegrendszer demielinizációval** és **axonális károsodással** járó **krónikus gyulladással** járó megbetegedése. Becslések szerint hazánkban kb. **6-8 ezerre** tehető a **betegek száma**, és évente mintegy **300-500 új beteget** diagnosztizálnak. A járóbeteg-szakellátásban megjelent sclerosis multiplexes betegek száma évi 6-7 ezer körül mozog.

A betegséget változatos, **multifokális panaszok és tünetek** jellemzik, amelyek a látóideg, az agytörzs, a kisagy és a gerincvelő károsodására utalnak. A kórlefolyásra részben a **relapszusok és remissziók** váltakozása, részben pedig a **progresszió** jellemző. A sclerosis multiplex **diagnózisa** alapvetően **klinikai**, de **laboratóriumi**, **radiológiai** és **elektrofiziológiai** vizsgálatok is szerepet kapnak a kórismezésben és a status követésében. A kórkép **terápiája** egyrészt a **relapszusok kezelését**, másrészt a **progresszió késleltetését**, harmadrészt a specifikus károsodások **tüneti kezelését** célozza.

A kórkép ellátására **évente** mintegy **6 milliárd Ft-ot** fordít az egészségbiztosító, aminek kb. **95 %-át a gyógyszeres** terápia igényli. A jelentős kezelési költségek, valamint a terápiás lehetőségek alkalmazásának behatárolt orvosszakmai feltételei szükségessé teszik a finanszírozás szabályainak átláthatóvá és egyértelművé tételét. A **finanszírozási szabályok** a releváns **orvosszakmai evidenciákat** és az **Egészségbiztosítási Alap** erőforrásainak **optimális felhasználását** hivatottak rendszerbe foglalni.

A háttéranyagban áttekintjük a betegség **diagnosztizálásának** és **kezelésének** jellemzőit, valamint a költségek szerkezetét és alakulását. A sclerosis multiplexhez kapcsolódó egyéb neurológiai kórképeket (ahol a BNO nem G35H0) nem tárgyaljuk. A **hazai szakmai irányelvet**, a **NICE klinikai irányelvét** és az **EFNS irányelveit** alapul véve javaslatot fogalmazunk meg a gyógyszeres kezelés ártámogatási szabályainak **finanszírozási protokollban** történő megjelenítésére. A protokoll-tervezet a **relapszus-kezelésben** és a **progresszió-csökkentésben** használt **gyógyszerekre** fókuszál, a specifikus károsodások tüneti kezelését nem érinti. Felvázoljuk a jövőbeli **finanszírozási ellenőrzés** főbb célpontjait.

A tervezett finanszírozási protokoll célja a sclerosis multiplexben szenvedő betegek **megfelelő szakmai színvonalú ellátásának** biztosítása a pénzügyi ráfordítások **optimális szinten tartása és kontrollálása** mellett.

II Hátér

A sclerosis multiplex (SM, BNO: G35H0) a **központi idegrendszer demielinizációval** és **axonális károsodással** járó **krónikus gyulladással** megbetegedése. Lefolyását részben **relapszusok** és **remissziók** váltakozása, részben **progresszió** jellemzi. (3)

Az SM prevalenciája változó, 25-224/100 000 lakos között mozog. Hazai epidemiológiai felmérés szerint **Magyarországon a betegek száma 6-8 ezerre becsülhető**, az incidencia kb. 3-5/100 000, azaz **évente országosan mintegy 300-500 új esetet diagnosztizálnak**. Az SM előfordulása nőkben kb. kétszer gyakoribb, mint férfiakban. Általában 20 és 40 éves kor között – tehát az aktív életkorban – jelentkezik, 15 éves kor előtt és 50 éves kor után ritka. A megbetegedés az esetek jelentős részében **a funkcionális nagyfokú csökkenésével** társul, ezért komoly terheket ró úgy a betegre, mint a környezetére és az egészségügyi ellátó rendszerre. (3)

A betegség multifaktoriális. A kórkép patomechanizmusában genetikai és környezeti tényezők együttes szerepét tételezik fel, azonban a pontos **etiológiai háttér jelenleg tisztázatlan**. (3)

A sclerosis multiplex diagnózisának felállítása kritikusan érinti a beteg életét, ezért fontos, hogy a kórisme megállapítása, a beteg kezelése és állapotának követése pontos módszertani előírások és a gyakorlatban is használható algoritmusok szerint valósuljon meg. A beteg vezetése a **neurológus szakorvos feladata** kell, hogy legyen.

III A betegség ismertetése

III.1 A betegség leírása

A sclerosis multiplex a **központi idegrendszer krónikus gyulladással** megbetegedése, amely **demyelinisációval és axonális károsodással** jár. A betegség során az agyban és a gerincvelőben gyulladások keletkeznek, majd a gyulladt területeket az immunrendszer elpusztítja. Ezek a gyulladt területek idővel hegesednek. E kórfolyamatok egy része nem okoz semmilyen tünetet, azonban a panaszok hirtelen jelentkezése esetén shubról/relapsuszról beszélünk. (2, 3)

A SM a **leggyakoribb neurológiai megbetegedés**, amely **fiatal felnőttkorban** kezdődik. A megbetegedés élethosszig tart, és az esetek mintegy kétharmadában egy-másfél évtizedes kórlefolyás után **rokkantsághoz** vezet. A SM a betegek egy részének nem okoz jelentős gondot, más részüknek az életére, életvitelére nézve azonban igen súlyos problémát jelent, és a családi környezetükre is komoly terheket ró. (2, 3)

A legfrissebb **neuropatológiai** kutatási eredmények arra engednek következtetni, hogy a kórkép patomechanizmusa nem homogén, **négy különböző szövettani típus** különíthető el. Egy beteg esetében minden plakkbán **ugyanazon típusra** jellemző eltérések láthatók, ezek dominálónan vagy immunológiai vagy degeneratív folyamatot mutatnak. Jelenleg a SM egyik formájának sem tisztázott a pontos etiológiája. (3, 4)

A betegséget **multifokális panaszok, tünetek** jellemzik, amelyek a látóideg, az agytörzs, a kisagy és a gerincvelő károsodására utalnak. Az esetek 30-40 %-ában spinális tünetek dominálnak. Leggyakoribb tünet az aszimmetrikus spasticus paraparesis. A kórkép lényegében bármely, a központi idegrendszer károsodására jellemző tünettől kezdődhet, ami lehet homályos látás (neuritis retrobulbaris), izomgyengeség, szédülés, zsibbadás, kettőslátás. A kórlefolyás alapján több alcsoport határozható körül. Az SM első szakaszában a betegek 60-85 %-ában megfigyelhető a hullámozás: rosszabbodások és javulások váltakoznak. Idővel az állapot-rosszabbodások (klinikai epizódok, relapszusok, shubok) után már maradványtünetek keletkeznek. Ez a **relapszusokkal és remissziókkal** jellemezhető időszak néhány évtől akár egy-két évtizedig is tarthat. Kezelés nélkül a betegek mintegy 40 %-a 10 év után **szekunder krónikus progresszív** stádiumba jut. Ekkor a kórlefolyást már nem a shubok jellemzik, hanem a betegség a klinikai tünetek lassú fokozódásával

súlyosbodik. A betegek 10-15 %-ában a relapszusok, shubok helyett kezdettől fogva az állapotuk egyenletes, maradandó súlyosbodása áll előtérben, amely kórformát **primer krónikus progresszív** lefolyásként különítjük el. A **progresszív-relapszáló** forma (5-10 %) is folyamatos, egyenletes rosszabbodással indul, de a lefolyás során felismerhetők a shubok is. A betegek 20-30 %-ában a SM **enyhén** zajlik, míg 10–20 %-ában **malignus** a betegség, és a beteg az első tünet jelentkezése után két éven belül tolószékhez vagy ágyhoz kötötté válik. **A többi beteg** esetében 10-15 év után mozgáskorlátozottság alakul ki, a járáshoz segédeszköz használata válik szükségessé. A gyakori shubok, a poliszimptomás kezdet, a tartós funkciókiesés kedvezőtlen prognózist jelent. (3)

Shub/relapszus definíciója: legalább 30 napja stabil vagy javuló állapotú betegnek a már meglévő **régi tünetei súlyosbodnak** vagy **új tünetek jelennek meg** legalább 24 órán keresztül. A paroxysmalis tünetek (mint pl. tónusos görcsök) vagy a meglévő tünetek testhőmérséklet-emelkedés vagy infekció következtében létrejövő fokozódása **nem jelent shubot/relapszust** (pseudoattack). (3)

III.2 A betegség osztályozása

Bár általánosan használják, kevés az egyértelmű bizonyíték a SM bármelyik alkalmazott osztályozási módszerének jóváhagyásához, és a klasszifikáció megbízhatóságáról sincsenek tanulmányok. Mindenesetre az osztályozás hasznos lehet úgy a kutatásban és a klinikai gyakorlatban, mint az új gyógyszerekkel kapcsolatos kutatásokban. (1)

A legáltalánosabban használt klasszifikáció alapját egy 1996-ban publikált vizsgálat képezi, amely szerint több klinikai típus azonosítható (1, 5):

- **Relapszáló-remittáló:** egyértelműen körülírható relapszusok teljes felgyógyulással vagy a felgyógyulás utáni maradandó deficit-tünetekkel. A relapszusok közötti periódusokban a betegség nem progrediál. A betegek kb. 80 %-ánál a relapszáló-remittáló típusal kezdődik a kórkép.
- **Szekunder progresszív:** kezdeti relapszáló-remittáló szakaszt követően fellépő progresszív relapszusokkal vagy relapszusok nélkül, kismértékű remissziókkal és platókkal vagy nélkülük. Az első 10 év során a relapszáló-remittáló típusban szenvedő betegek kb. 50 %-ánál lép fel szekunder progresszív.
- **Primer progresszív:** kezdettől fogva progresszív lefolyás alkalmanként platókkal, átmeneti kismértékű állapotjavulások lehetségesek. A betegek 10-15 %-ánál a kórkép primer progresszív formával kezdődik.

- **Progresszív-relapszáló:** kezdettől fogva progresszív kórlefolyás egyértelműen körülírható akut relapszusokkal és a relapszusok közötti periódusban progresszióval.
- **Benignus:** 15 évvel a betegség kezdete után is teljesen funkcióképes a beteg minden neurológiai rendszere.
- **Malignus:** gyorsan progrediáló lefolyás, amely számos neurológiai rendszerben jelentős rokkantsághoz vagy halálhoz vezet a betegség indulása után viszonylag rövid időn belül.

Az utolsó három kategóriát nem használják kiterjedten.

Ez az osztályozás a kórlefolyást tükrözi egy adott időpontig, és nem alkalmazható a jövőre vonatkoztatva. Ezt használják a betegség-módosító gyógyszerek klinikai vizsgálataiban a beválasztáshoz vagy kizáráshoz, valamint e gyógyszerek klinikai alkalmazásához. Az osztályozás idővel változhat. Ezek a kategóriák nem tükrözik a betegség patológiailag különböző típusait, és gyenge prediktorai a betegség későbbi viselkedésének egy adott beteg esetében. (1)

IV Az érvényes szakmai protokollok összesítése és értékelése

IV.1 A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve alapján

A szakmai irányelv (3) alapján a sclerosis multiplex diagnosztikájának és kezelésének alapvető – finanszírozási szempontból releváns – vonatkozásait a következőkben foglaljuk össze:

Az irányelv a rendelkezésre álló legjobb **evidenciák** alapján tesz javaslatot az SM kezelésére. A bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a European Federation of Neurological Societies (EFNS) által javasolt rendszer (Brainin és mtsai, 2004) szerint adjuk meg.

A bizonyítékok szintje a következő:

- **I. szintű bizonyíték:** Megfelelő esetszámú, randomizált kontrollált klinikai vizsgálat, melyben az alkalmazott módszerek (megfelelő módon történő randomizálás, előre rögzített végpontok, egyértelműen definiált bevételi és kizárási kritériumok, a vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése, stb.) miatt kicsi a szisztematikus hiba (torzítás) lehetősége. Ide soroljuk a kiváló módszertannal végzett vizsgálatok szisztematikus összefoglalóit is.
- **II. szintű bizonyíték:** Az eredmények jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll-vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz- vagy eset-kontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, vagy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely nem minden szempontból kifogástalan módszertannal készült.
- **III. szintű bizonyíték:** Minden egyéb kontrollált vizsgálat (az ún. „történelmi kontroll” csoportos vizsgálatok vagy az önkontrollos vizsgálatok is).
- **IV. szintű bizonyíték:** Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények.

Az ajánlások ereje a következő:

- **A):** Az adott beavatkozás hatásossága egyértelműen bizonyított (azaz: legalább egy I. szintű vagy legalább két II. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá).
- **B):** Az adott beavatkozás hatásossága valószínű (azaz: legalább egy II. szintű vagy legalább három III. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá).
- **C):** Az adott beavatkozás hatásossága lehetséges (legalább két III. szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá).

IV.1.1 A diagnózis felállítása

IV.1.1.1 Anamnézis

A sclerosis multiplex diagnózisa a **kórtörténet** és a **klínikum** alapján felállítható. A részletes anamnézis-felvételnél figyelembe kell venni a különböző funkciókat (hólyag-, bél-, szexuális funkció, fáradékonyság, kognitív hanyatlás). Kideríthetők az első tünetek, a jelentkezésük ideje és a további alakulásuk. Ebből következtetni lehet a betegség kórformájára és a betegség prognózisára is. Az SM potenciális diagnózisáról tájékoztatni kell a beteget.

IV.1.1.2 Fizikális vizsgálatok

SM-gyanús tünetek esetén alapos **klínikai neurológiai vizsgálat** elvégzése szükséges, beleértve a **látásvizsgálatot** is, továbbá a fizikális **belgyógyászati** vizsgálatot is.

IV.1.1.3 Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

A koponya MR-vizsgálata kötelezően elvégzendő.

IV.1.1.4 Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

A gerinc és a nervus opticus MR-vizsgálata, kontrasztanyag adása, a likvor immunológiai vizsgálata (oligoklonális gammopátia vizsgálata izoelektromos fókuszálással). A szubklínikai disszemináció kimutatása a kiváltott válaszok – vizuális kiváltott válasz (VEP) – regisztrálásával, szemészeti vizsgálattal (látótérvizsgálat) történik.

IV.1.1.5 A differenciál-diagnózishoz szükséges vizsgálatok

Ha az előző pontok alapján a diagnózis nem egyértelmű, genetikai vizsgálatok, részletes elektrofiziológiai vizsgálat (SSEP, BAEP, ENG, EMG, EEG, transzkraniális mágneses ingerlés), vírus-szerológiai vizsgálatok szérumból, likvorból, speciális laboratóriumi vizsgálatok autoimmun-betegségek, leukodisztrófiák irányába, intrakraniális angiográfia (MRA), n. suralis-, esetleg izombiopszia végzése szükséges lehet.

IV.1.1.6 Elkülönítendő kórképek

- neuromyelitis optica (Devic-betegség)
- SM-variánsok: opticus neuritis, izolált agytörzsi szindrómák, myelitis transversa, acut disseminált encephalomyelitis (ADEM), acut necrotizáló haemorrhagiás encephalomyelitis
- ritka SM-variánsok: acut malignus SM (Marburg), Baló-féle koncentrikus sclerosis
- autoimmun kórképek: antifoszfolipid-antitest szindróma, szisztémás lupus erythematosus, primer Sjögren-szindróma, Behcet kór, polyarteriitis nodosa
- fertőző betegségek: Lyme-kór, meningovascularis syphilis, HIV myelopathia, HTLV-1-myelopathia
- granulomatosus betegségek: sarcoidosis, Wegener-granulomatosis
- gerincvelői szindrómák: gerincvelő-kompresszió, cervicalis myelopathia, B₁₂-vitaminhiány
- genetikai betegségek: adrenoleukodystrophia, adrenomyeloneuropathia, mitokondriális encephalopathia, Leber-féle opticus atrophia
- vascularis betegségek: kardiális eredetű agyi embolizáció, CADASIL, érmalformációk, központi idegrendszeri vasculitis
- neoplasiák: cerebralis, craniospinalis, gerincvelői tumor, központi idegrendszeri lymphoma
- egyéb: Arnold-Chiari-malformáció, olivopontocerebelláris atrophia, platybasia, basalis impressio

IV.1.1.7 Diagnosztikai algoritmusok, kritériumok

A diagnózis az **anamnézis** és a **klinikai tünetek** részletes elemzésén alapul. Klinikai vagy képalkotó (MR) vizsgálattal bizonyítani kell a betegség **időbeli és térbeli** (központi idegrendszeren, fehérállományon belüli) **terjedését**. Ha a relapszus ismétlődött és a fizikális

neuroológiai vizsgálat minimum két funkcionális rendszer objektív károsodására utaló eltérést igazol, az SM klinikailag határozott diagnózisa felállítható. **Primer progresszív** forma esetén a klinikai tüneteket lassú és folyamatos progresszióknak kell jellemeznie legalább egy éven keresztül. A klinikai, laboratóriumi (likvor), radiológiai (MR) vagy elektrofiziológiai (vizuális kiváltott válasz) vizsgálattal kimutatható, sclerosis multiplexre jellemző eltérések alapján a diagnózis már a betegség korai szakaszában felállítható (1. táblázat, módosított McDonald-kritériumok). Az SM-re utaló első **demielinizációs tünet** (klinikailag izolált szindróma (CIS), opticus neuritis, inkomplett myelitis transversa, agytörzsi vagy cerebelláris góc) után a klinikailag definitív SM kifejlődésének valószínűsége egyénenként eltérő. Természetes kórlefolyást tanulmányozó vizsgálatok eredményei szerint a klinikailag izolált szindrómával (CIS) jelentkező azon betegek, akiknél az MR-vizsgálat demielinizációval összeegyeztethető gócot mutat és térbeli disszeminációt jelez, magas rizikójú betegeknek tekinthetők a klinikailag határozott SM kialakulása szempontjából. A betegség aktivitásának megítélésére három hónap eltéréssel az MR-vizsgálatot ismételni kell.

Az SM diagnózisához javasolt likvor-alapvizsgálat magába foglalja:

- sejtszám-meghatározás (< 50 sejt/!l, likvor-citológia: lymphocyták, esetleg plazmasejtek)
- összfehérje (jellemzően < 0,6 g/l)
- hányados-séma alapján történő albumin- és IgG-meghatározás – a vér-liquor gát permeabilitása és a növekedett központi idegrendszeri lokális IgG-szintézis mennyiségi kimutatásának értékelése
- oligoclonalis IgG-sávok (OGP) kimutatása.

1. táblázat: A sclerosis multiplex diagnózisa a módosított McDonald-kritériumok szerint

Klinikai epizód (relapszus)	Objektív klinikai tüneteken alapuló lézió(k)	Szükséges vizsgálatok a diagnózishoz
Relapszusokkal és remissziókkal jellemezhető kórforma		
2 vagy több	2 vagy több	Nem szükséges
2 vagy több	1	Térbeli terjedés igazolása MR-rel ^a , vagy Pozitív liquor ^b és 2 vagy több SM-re jellemző góc MR-rel, vagy Újabb klinikai epizód más funkcionális pálya károsodásával
1	2 vagy több	Időbeli terjedés igazolása MR-rel ^c vagy Második klinikai epizód
1 monoszimptomás (Klinikailag izolált szindróma – CIS)	1	Térbeli terjedés igazolása MR-rel ^a vagy Pozitív liquor ^b és 2 vagy több SM-re jellemző góc MR-rel és Időbeli terjedés igazolása MR-rel ^c vagy Második klinikai epizód
Primer progresszív kórforma		
0 (kezdetől progresszió)	SM-re gyanús neurológiai tünetek	Egy éve tartó folyamatos klinikai progresszió és Kettő feltétel a következőkből: a) pozitív koponya-MR (térbeli terjedés igazolása MR-rel: 9 vagy több T2 agyi góc), vagy 4 vagy több T2 agyi-gerincvelői góc pozitív VEP ^d -pel b) pozitív gerincvelői MR (2 T2 góc) c) pozitív liquor ^b
a	A térbeli disszemináció bizonyításának teljesítenie kell a Barkhof (1997) és Tintoré (2000) szerinti kritériumokat	
b	Pozitív liquorlet oligoclonalis csíkokkal, ill. emelkedett liquor-IgG-indexszel	
c	MR-kritériumok időbeli terjedéséhez: kontrasztanyagot halmozó góc vagy T2-hiperintenzív góc ≥ 3 hónappal a klinikai shub után más lokalizációban, mint a megelőző shubnál vagy új kontrasztanyag-felvevő vagy T2-hiperintenzív góc egy második MR-nél 3 hónap elteltével	
d	Patológiás vizuális kiváltott válaszok, amelyek az SM-re jellemzőek (P100 latenciamegnyúlás jó konfiguráció esetén)	

Forrás: 3 sz. hivatkozás (Eü. Közlöny: 3183. oldal, pdf.: 279. oldal)

IV.1.2 A terápia

IV.1.2.1 Nem gyógyszeres kezelés

A testhőmérséklet emelkedése csökkenti az ingerületvezetési sebességét az idegekben. Az olyan hatások, amik a beteg maghőmérsékletét 37 °C fölé emelik, a már meglévő tüneteket fokozhatják, vagy a normális testhőn nem észlelhető tünetek megjelenéséhez vezethetnek. A forró fürdőt, szaunát ezért kerülni kell. A testhőmérséklet-emelkedés állapotrontó hatása többnyire átmeneti, a testhőmérséklet normalizálódását követően elmúlik. A jelenséget „pseudo-shub”-nak, vagy leírójáról „Uchthoff-fenoménnek” nevezik. Lázás megbetegedésben **a lázcsillapításra fokozottan ügyelni kell**. Ha a láz fennállása alatt észlelt új tünet a testhőmérséklet rendeződése után megszűnik, akkor nem értékelhető relapszusként.

Gyakori tünet **a kóros fáradékonyság**. Célszerű a fizikai kímélet, továbbá gyógytorna, fizioterápia során a teljesítőképesség maximum 80 %-os igénybevétele, **a terhelésnek a beteg aktuális állapotához igazítása**. Munkaképes betegnek sem ajánlott nehéz fizikai terheléssel járó, vagy éjszakai, illetve váltóműszakos munka.

A pszichés stressz negatív hatású lehet.

A növényi olajokban gazdag, telített zsírsavakban szegény, rostús, de könnyű, ún. mediterrán **étrend** az emésztésre kifejtett hatása miatt kedvező. A linolénsav 17-23 g/nap mennyiségben lassíthatja a rokkantság progresszióját (A) és a relapszus súlyosságát, időtartamát. Magas linolénsav-tartalmú élelmiszerek a halolaj, a napraforgómag, a kukorica, a szójaolaj, a ligetszépe-olaj. Az immunstimuláló szerek csökkenthetik az immunmoduláló szerek immunszuppresszív hatását, ezért nagy dózisban nem ajánlottak (Ginseng, koenzim Q-10 – interferonok hepatotoxikus hatását fokozhatja, fokhagyma, noni juice, propolisz, szelén 60 µg, B₆-vitamin, E-vitamin, C-vitamin – 90-120 mg/nap dózisonál ne legyen több, Zn 10-15 mg/nap dózisonál ne legyen több).

Az infekciók relapszus fellépését triggerelhetik. A betegnek az influenza elleni védőoltást fel kell ajánlani (C). Az influenza elleni védőoltással végzett vizsgálatok nem igazolták a relapszust kiváltó hatást.

Nem bizonyított, hogy a **terhesség** hosszabb távon negatívan befolyásolná a kórkép lefolyását. A terhesség előtt álló beteget tájékoztatni kell, hogy a **terhesség során csökken, a szoptatás alatt viszont átmenetileg megnő a relapszus kockázata** (C). Szülés során olyan analgészia alkalmazandó, mely nem okoz félelmet a beteg számára (C).

Műtéteknél a stressz relatív rizikót jelent a műtéthez képest, ezért fontos a beteg pszichés támogatása. A műtétnek megfelelő anesztézia választandó. A felvilágosításnak tartalmaznia kell, hogy a relapszus-rizikó növekedése nem ismert (B).

A fizioterápia ajánlott minden – segédeszközzel vagy anélkül – **járóképes SM-betegnek** (A) akár otthonában, akár ambulanter (A), amelynek célja a mozgás javítása.

Ülőkocsihoz kötött betegek **decubitus** kialakulására való hajlama fokozott. Ennek megelőzésére megfelelő ágylátás és ülőmatracok használata célszerű (A).

Informálni kell a betegeket (A), hogy léteznek adatok **olyan eljárások** pozitív hatásáról SM-ben, melyeket időnként alkalmaznak, de **ezek hatásosságát nem igazolja elegendő bizonyíték** (pl. mágneses kezelés, testmasszázs, thai chi kezelés).

IV.1.2.2 Gyógyszeres kezelés

IV.1.2.2.1 A relapszusok kezelése

Glükokortikoid-kezelésre a tünetek gyorsabban javulnak relapszus esetén sclerosis multiplexben (I. szint). A nagy dóziszú kortikoszteroid kedvező hatása hosszú távon nem igazolt (II. szint). Nincs különbség a **methylprednisolon**, az **ACTH** és a **dexamethason**, valamint az intravénásan vagy szájon át alkalmazott nagy dóziszú methylprednisolon, továbbá az 5, illetve 15 napig tartó methylprednisolon-kezelés hatásában akut relapszusban (I. szint). Mellékhatások gyakrabban fordulnak elő ACTH-kezelés esetén. A relapszus kezelése során az intravénás immunglobulin nem hatásosabb a placébónál egy éves követés során, viszont a mellékhatások gyakoribbak (I. szint). Egyetlen vizsgálat (I. szint) szerint a súlyos tünetekkel járó, szteroid-kezelésre nem reagáló relapszus kezelésében a plasmapheresis valószínűleg kedvező hatású.

Relapszusban – amennyiben aktív kezelés mellett döntünk – a **methylprednisolon-kezelést** minél hamarabb el kell kezdeni (A). Opticus neuritisszel járó relapszust szintén

nagy dózisú methylprednisolonnal javasolt kezelni, **500 mg – 1 g/nap** dózisban intravénásan vagy per os, **3 vagy 5 egymást követő napon** (A). A fokozatos leépítés vonatkozásában nincs konszenzus, a nagy dózisú kezelés az ötödik adag után hirtelen is befejezhető. A gyakori (3-nál több alkalom évente) vagy elhúzódó (3 hétnél hosszabb) kezelést kerülni kell (C). A nagy dózisú kortikoszteroid-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a hatás és a mellékhatások kockázatát, és tekintetbe kell venni, hogy a relapszus során kialakult tünetek spontán is remisszióba kerülhetnek. **Más szer** rutinszerű alkalmazása **nem javasolt** az akut relapszus kezelésében (C).

IV.1.2.2.2 A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése

A kórkép lefolyása változatos. Az első években a relapszáló-remittáló betegek előre kiszámíthatatlan időközökben **hirtelen kialakuló** neurológiai tünetekkel járó **epizódokat** szenvednek el, amelyeket **remissziók** követnek. Egy beteg 3 évenként átlagosan 2 exacerbációt szenved el, kezdetben gyakrabban, akár évente 2 relapszus is felléphet. Idővel azonban **egyre kevésbé épül fel a relapszusokból** a beteg, és rokkantság kezd kialakulni. A sclerosis multiplexben szenvedő betegek idegrendszeri károsodásának, a rokkantság követésére a Kurtzke névéhez fűződő **Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skálát (Expanded Disability Status Scale, EDSS)** használjuk. A fizikális vizsgálat során **nyolc funkcionális rendszert** értékelve (motoros rendszer, kisagyi, agytörzsi működés, szenzoros, hólyag és sphincter működés, látórendszer, pszichés működés, spaszticitás) a tüneteket a súlyosságuk alapján pontozzák. A rokkantság fokát egy nem lineáris tízes skálán szám jelzi 0-tól (normális neurológiai állapot) 10-ig (halál), félpontonként emelkedve. A Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skálát (EDSS) a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: A Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (EDSS)

EDSS	Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála
0,0	Normális neurológiai lelet (nincs eltérés neurológiai fizikális vizsgálattal)
1,0	Funkciózavar nincs, egyetlen funkcionális rendszerben észlelhető neurológiai tünet (pl. Babinski-jel vagy tremor vagy nystagmus, stb.)
1,5	Minimális neurológiai jelek több, mint egy funkcióban
2,0	1 minimális funkciózavar (enyhe paresis, ataxia, vizuális-motoros zavarok)
2,5	1 enyhe funkciózavar vagy 2 minimális funkciózavar
3,0	Mérsékelt funkciózavar (mono- vagy hemiparesis, ataxia, kifejezett sensoros-, szem- vagy hólyagtünetek), 1 mérsékelt funkciózavar vagy 3-4 enyhe funkciózavar
3,5	Teljesen mozgásképes, de 1 mérsékelt funkciózavar és a minimálisnál kissé nagyobb mértékű rendellenesség számos másik funkcióban
4,0	A funkciózavar relatíve súlyos, de a beteg önellátó és átlag napi 12 órán át normális köznapi tevékenységet folytat a viszonylag komolyabb rokkantsága ellenére, 500 méterig képes gyalogolni segítség nélkül vagy pihenéssel
4,5	Teljesen mozgásképes, képes egész álló nap dolgozni, egyébként a teljes cselekvőképességében némileg korlátozott lehet, és minimális segítségre szorulhat, viszonylag komoly rokkantsági fokon áll, 300 méterig képes gyalogolni segítség nélkül vagy pihenéssel
5,0	200 méterig képes gyalogolni segítség nélkül vagy pihenéssel, a rokkantság elég komoly ahhoz, hogy korlátozza az egész napot felölelő cselekvésekben (naphosszat dolgozni speciális gondoskodás nélkül)
5,5	100 méterig képes gyalogolni segítség nélkül vagy pihenéssel, a rokkantság mértéke elég jelentős ahhoz, hogy meggátolja a teljes napot igénybe vevő cselekvéseket
6,0	Váltakozó vagy egyoldalú állandó segítség (bot, mankó, támasz) szükséges a kb. 100 méteres gyalogláshoz pihenéssel vagy anélkül
6,5	Állandó kétoldali segítség (bot, mankó, támasz) szükséges a kb. 20 méteres gyalogláshoz pihenés nélkül
7,0	Képtelen felbecsülhetően 5 méternél hosszabb távot megtenni még segítséggel is, lényegében tolókocsihoz van kötve, hagyományos kocsija van, saját maga hajtja a kerekeket, és önállóan ül bele és száll ki, kb. napi 12 órát tölt a székében
7,5	Képtelen pár lépésnél többet megtenni, tolókocsihoz kötött, segítségre lehet szüksége a be- és kiszállásnál, maga hajtja a kerekeket, de nem képes egy teljes napot eltölteni a hagyományos tolókocsiban, motorizált tolókocsira lehet szüksége
8,0	Lényegében ágyhoz vagy székhez van kötve vagy tolókocsit használ, esetleg a nap nagyobb részét ágyon kívül töltheti, számos önellátó mozdulatra képes, a karjait hatékonyan képes használni
8,5	Lényegében a nap legnagyobb részében ágyhoz kötött, a karjait még képes bizonyos fokig hatékonyan használni, néhány önellátó mozdulatot még el tud végezni
9,0	Teljesen magatehetetlen, ágyhoz kötött, még képes kommunikálni, illetve enni
9,5	Teljesen magatehetetlen fekvőbeteg, képtelen kommunikálni vagy enni/nyelni
10,0	Elhalálozás SM következtében

Forrás: 9, 10 és 11 sz. hivatkozás

Az SM súlyosságát nem csak a funkcionális értékelő skálákkal mérhetjük, hanem az **exacerbációk előfordulásának gyakoriságával** (exacerbációs ráta: egy betegcsoport egy év alatt jelentkező exacerbációiból számított, egy betegre eső átlagérték) és súlyosságával is. Az **interferonok**, a **glatiramer-acetát** és a **natalizumab** csökkentik a relapszusok kialakulását, a központi idegrendszeri gyulladást, a natalizumab és az interferon-béta-1a lassítja a rokkantság kialakulását is (A). Több I. szintű vizsgálat alapján a cyclophosphamidnak (B) és plasmapheresisnek nincs (A), a methotrexatnak és cyclosporinnak valószínűleg van (C) progressziót lassító hatása progresszív SM-ben. A nephrotoxicitása miatt viszont a cyclosporin-kezelés nem elfogadott (B). Az azathioprin és intravénás immunglobulin feltehetően (C) csökkenti a relapszusok számát relapszáló SM-ben (C), a progresszióra gyakorolt hatása azonban nem bizonyított (C).

Interferonok

Az interferonok **csökkentik a relapszusok gyakoriságát** és az exacerbációk **súlyosságát relapszusokkal-remissziókkal** járó sclerosis multiplex esetén (I. szint). Az interferon béta-1a mérsékli a **progressziót** (I. szint). Javasolt a kezelés járóképes (EDSS < 5,5) betegeknél, ha a kezelést megelőző – interferon béta-1a sc. és interferon béta-1b esetén – 2 évben, ill. – interferon béta-1a im. esetén – 3 évben legalább 2 shub jelentkezett (I. szint). A kezelés szükséges időtartamának meghatározására jelenleg nincsenek evidenciák. Az interferonok adagolási módja, gyakorisága különböző. A hatás részben dóziszfüggő. Az interferon béta-1b 2-naponta sc., az interferon béta-1a hetente 3-szor sc. adandó. Az interferon béta csökkenti a klinikailag definitív SM kialakulásának esélyét, ezért a magas rizikójú betegcsoportban már az első tünet megjelenésekor indokolt a kezelés elkezdése (I. szint).

Relapszusokkal járó szekunder progresszív SM-ben az interferonok csökkentik a relapszusok számát, az interferon-béta-1b pedig lassítja a progressziót (I. szint). Indokolt a kezelés: ha a beteg – segédeszközzel vagy anélkül – képes 10 métert menni, az utóbbi 2 évben legalább 2 relapszusa volt, vagy a neurológiai tünetek enyhe, de folyamatos progressziója volt észlelhető az elmúlt 2 év során.

Relapszusmentes szekunder progresszív SM-ben az interferonok hatása nem bizonyított (I. szint).

Az interferon-kezelést meg kell szakítani: ha a mellékhatások nem tolerálhatók, tervezett vagy létrejött terhesség esetén, a terápia mellett 1 év alatt legalább 2 relapszus lépett fel és

jelentős maradványtünetekkel gyógyult, szekunder progresszív forma alakult ki és a folyamatos progresszió 6 hónapja fennáll, a beteg járásképtelen lett ($EDSS \geq 7,0$) és ez több, mint 6 hónapja észlelhető.

A mellékhatások többsége az immunmoduláns hatás következtében jelentkezik. Hőemelkedés, láz, hidegrázás, izzadás, izomfájdalom, fáradtság, gyengeségérzés, fejfájás, hányinger, álmatlanság, metrorrhagia, menorrhagia, mérsékelt alopecia, amelyek főleg a kezelés kezdetén jelentkeznek, de később is megismétlődhetnek. Az influenzaszerű tünetek a dózis csökkentésével, illetve paracetamollal, ibuprofennel kontrollálhatók. A kezelés kezdetén lymphopenia, leukopenia, granulocytopenia és a májenzimek (transzaminázok) átmeneti emelkedése mutatkozhat. A mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kezelés során csökken. Interferon-készítmények alkalmazása alatt a teljes vérkép és a májfunkciók rendszeres ellenőrzése ajánlott. Epilepsziás anamnesis esetén alkalmazása óvatosságot igényel.

Tolerancia, toxicitás: II. és III. szintű vizsgálatok kimutatták, hogy az interferon béta alkalmazása **neutralizáló antitestek** termelésével társul (A), amely antitestek a kezelés elkezdése után 6-24 hónappal jelennek meg a vérsavóban, és idővel csökken a szintjük. Az antitest-pozitivitás gyengíti a kezelés hatásosságát. Jelenleg nincs elegendő információ arra, hogy a neutralizáló antitestek szintjét mikor, hány alkalommal és milyen módszerrel kell meghatározni, továbbá, hogy milyen titerhez köthető a hatásosság csökkenése (C). Az európai ajánlás (az EFNS ajánlása) szerint a terápia megkezdése után 12 és 24 hónappal szűrővizsgálat indokolt, és pozitív esetben speciális tesztekkel kell mérni a neutralizáló antitestek szintjét (A). Ha a pozitivitás 3 és 6 hónap eltéréssel megismételt vizsgálattal is fennáll, a kezelést meg kell szakítani (A).

Gyógyszerinterakciók: az interferonok és egyéb gyógyszerek interakciói **nem tisztázottak** kellőképpen.

A kezelés **nem javasolt** azoknál, akiknek az elmúlt két – im. interferon béta-1a esetén három – év folyamán kettőnél kevesebb szubjektív volt, továbbá ha a beteg nem reagál megfelelően a kezelésre (ha a mozgáskorlátozottság 6 hónapon át folyamatosan progrediál). Az interferonok nem hatásosak primer progresszív SM-ben, relapsus nélkül zajló szekunder progresszív SM-ben. Az interferon béta adása terhességben nem javasolt.

Glatiramer-acetát

Relapszusokkal-remissziókkal járó sclerosis multiplexben a glatiramer acetát az interferonokhoz hasonló mértékben csökkenti a relapszusok gyakoriságát (A), továbbá MR-vizsgálatok a progressziót lassító lehetséges hatására utalnak (C). **Szekunder progresszív** SM-ben nem bizonyított a hatása. Adása napi adagolással sc. ajánlott járóképes (EDSS < 5,0; azaz legalább 100 métert megtesz segítség nélkül) betegeknek, ha a kezelést megelőző 2 évben legalább 2 shubbal jellemezhető a betegség aktivitása (I. szint).

A kezelést meg kell szakítani: ha a mellékhatások nem tolerálhatók, terhesség tervezett, 12 hónap alatt 2 relapszus lép fel és jelentős maradványtünetekkel gyógyul, szekunder progresszív forma kialakulása esetén, ha a beteg járásképtelenné (EDSS < 7,0) válik és ez 6 hónapnál hosszabb ideje fennáll.

Mellékhatások: Lokális injekciós reakciók, erythema, beszűrődés, hosszú távon lipoatrophia. A szisztémás reakciók közvetlenül az injekció beadása után jelentkezhetnek: kipirulás, dyspnoe, mellkasi szorító fájdalom, palpitatio, szorongás.

Tolerancia: szisztémás reakciók ritkán nem tolerálhatók.

Gyógyszerinterakciók: a glatiramer acetate és más gyógyszerek közötti kölcsönhatások jelenleg nem teljesen tisztázottak.

A glatiramer-acetát adása terhességben **nem javasolt**.

Natalizumab

Relapszusokkal-remissziókkal járó sclerosis multiplexes betegeken a natalizumab csökkenti a betegség aktivitását és a relapszusok éves gyakoriságát, mérsékli a progressziót és a betegség súlyosságát (I. szint A). Egyéb immunmoduláns szerekhez viszonyítva a natalizumab relatív hatásossága nem határozható meg pontosan (C). **Szekunder progresszív** sclerosis multiplexben hatásossága nem ismert (C). Bár az im. interferon béta-1a terápia kiegészítése natalizumabbal – kombinációs kezelésként – hatásosság-fokozódást eredményezett (I. szint, B), nincs elég adat a kombináció hasznáról, ha a natalizumabot egészítjük ki interferon bétával (C). A natalizumab szerepet játszhat a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kockázatának növekedésében, ezért a relapszáló-

remittáló betegek jól körülírt csoportjában javasolt. A natalizumab önálló kezelésként akkor javasolt, ha a beteg más, elsőként választott – interferon-béta vagy glatiramer-acetát – immunmoduláns kezelésre nem reagálnak megfelelően (a natalizumab kezelés előtti 1 évben legalább 1 shubbal, MR-felvételen 9 T2 vagy 1-nél több Gd-halmozó lézióval jellemezhető az kórkép aktivitása), vagy nem tolerálják a kezelést, vagy a kórlefolyás kezdettől fogva gyors és súlyos (2 funkciókárosodással járó relapszus egy év alatt és MR-felvételen 1-nél több Gd-halmozó lézió vagy megnövekedett T2-góctérfogat). Állapotukat tekintve olyan betegeknek javasolt, akik remissziós periódusban, illetve a jelenlegi shub előtt járóképesek (EDSS < 5,0; azaz legalább 100 métert meg tudnak tenni segítség nélkül). Adása havonta történik, intravénásan. A kezelés közvetlenül átváltható az interferon-béta és a glatiramer-acetát terápiáról natalizumabra, ha nincs az eddigi kezeléshez kapcsolható laboratóriumi eltérés. A terápia előtt friss MR-vizsgálat szükséges. Alapvető a betegek rendszeres ellenőrzése a PML-re gyanús esetleges jelek időben való észlelése és a szükséges további vizsgálatok (MR és likvor-vizsgálat) végett.

A kezelés felfüggesztése szükséges PML-re utaló tünetek esetén, amíg annak kockázatát ki nem zárják (1. ábra).

A kezelést meg kell szakítani: natalizumab okozta túlérzékenység esetén, ha terhesség tervezett.

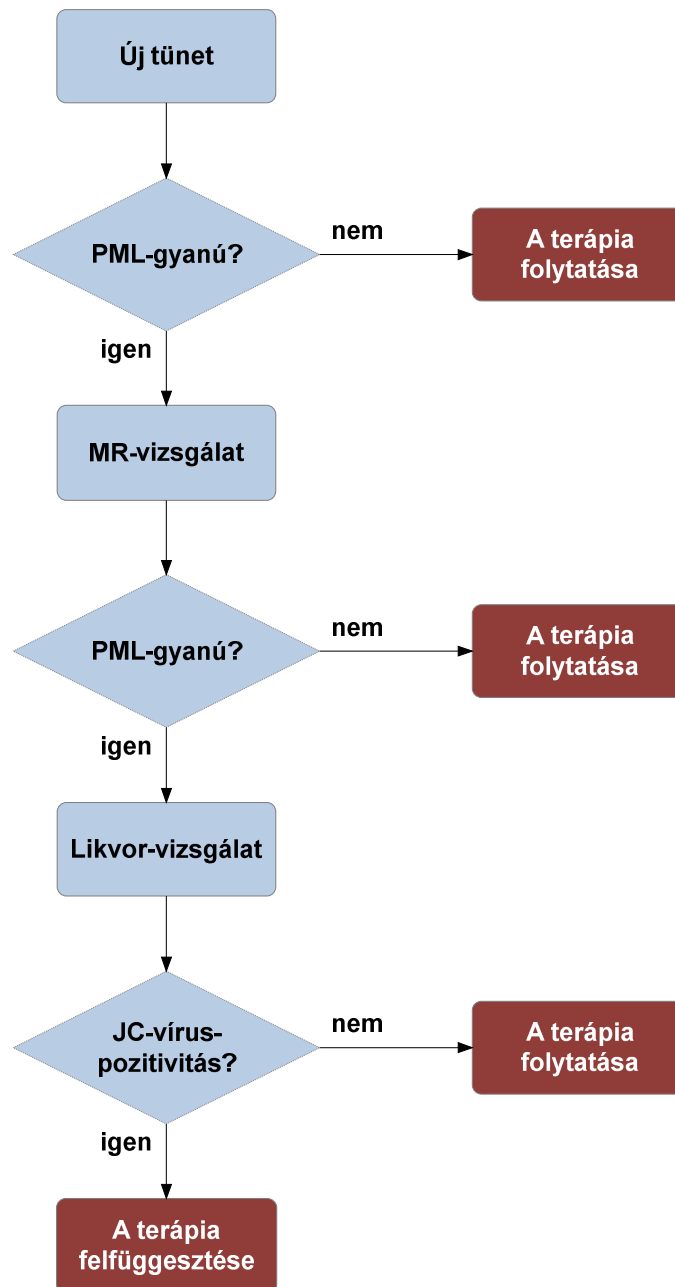
Mellékhatások: fejfájás, fáradékonyság, húgyúti fertőzés, ízületi fájdalom, ritkán hiperszenzitivitási reakciók. A PML kialakulásának kockázata 1/1000-re tehető 18 hónap kezelés után. Eddig összesen 6 PML-esetet diagnosztizáltak több, mint 37 000 natalizumabbal kezelt betegből. I. szintű vizsgálatban három betegnél lépett fel PML, közülük kettő SM beteg: mindketten im. interferon béta-1a-val kombinált kezelésben részesültek, a harmadik egy Chron-beteg, aki korábban immunszuppresszív kezelést kapott. A kezelés más opportunista fertőzések kockázatát is fokozhatja (C).

Tolerancia, toxicitás: natalizumab elleni antitestek a betegek 9 %-ánál jelennek meg és 6 %-uknál tartósan megmarad (I. szint). A tartós antitest-pozitivitás csökkenti a hatásosságot és a mellékhatások, valamint a túlérzékenységi reakciók gyakoribb előfordulásához vezethet. Az antitest-pozitivitás a terápia első 3 hónapjában alakul ki. Hiperszenzitivitást a betegek 4 %-ában figyeltek meg (I. szint).

Gyógyszerinterakciók: natalizumab és más gyógyszerek interakciói nem tisztázottak.

Ellenjavallat: Interferon béta készítménnyel vagy glatiramer-acetáttal nem alkalmazható kombinációban. Opportunista fertőzések iránti fokozott kockázat, immunszuppresszió miatti immunhiányos állapot (mitoxantron, ciklofoszfamid), PML, basalioma kivételével aktív malignus daganat, perzisztáló natalizumab-ellenes antitestek, terhesség, májkárosodás.

1. ábra: Natalizumab-kezelés során jelentkező új neurológiai tünetek esetén követendő algoritmus



Forrás: 3 sz. hivatkozás (Eü. Közlöny: 3188. oldal, pdf.: 284. oldal)

Mitoxantron

Csökkenti a relapszusok számát (B), lassíthatja a rokkantság fokozódását **progresszív relapszáló** és **szekunder progresszív** SM-ben (B). Adása 3 havonta iv. rövid infúzióban történik 12 mg/m² dózisban. Javasolt 18-55 éves korban, progrediáló tünetek (18 hónap alatt legalább 1 pontos növekedés az EDSS-skálán), közepes fokú mozgáskorlátozottság esetén (EDSS: 3,0-6,0). Kisebb dózis – 5 mg/m² – a relapszusra nem hat, azonban a progressziót mérsékli. A szer toxicitása az alkalmazását korlátozza. Kardiológiai monitorozás 100 mg/m² kumulatív dózis elérésekor kötelező. A gyakori shubbal és progresszióval zajló esetekben adható, korlátozott ideig alkalmazható. Immunmoduláns (interferon, glatiramer-acetát, natalizumab) kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetén jön szóba.

Mellékhatás: hányinger, hajhullás, felső légúti infekciók, dysmenorrhoea, amenorrhoea, leukopenia, a gamma-glutamiltranszpeptidáz (GTP) emelkedett szintje.

Tolerancia: Súlyos leukopénia esetén stimulációs faktorra lehet szükség.

Toxicitás: kardiotoxikus, kumulatív dózisa nem haladhatja meg a 120-140 mg/m²-t. Echocardiographiás kontroll mellett két-három évig alkalmazható biztonsággal. A malignitás, elsősorban akut myeloid leukémia kockázata növekszik a kezelést követően.

Ellenjavallat: súlyos myelon-szuppresszió, súlyos szívelégtelenség, terhesség, szoptatás.

A Neurológiai Szakmai Kollégium ajánlásai a sclerosis multiplex kialakulása, aktivitása és progressziója csökkentésére (ajánlás: A, bizonyítékok szintje: I.)

Az **elsővonalbeli immunmoduláns** szerek ajánlott adagjai:

- **interferon béta-1a:** 30 mg, 6 millió NE im. hetente egyszer
- **interferon béta-1a:** 44 mg, 12 millió NE sc. hetente háromszor
- **interferon béta-1b:** 250 µg, 8 millió NE sc. másnaponta
- **glatiramer-acetát:** 20 mg sc. naponta.

Béta-interferon ajánlott:

- SM kialakulására **magas rizikójú betegcsoportnál** az első demielinizációs esemény után
- **relapszáló-remittáló** aktív SM (interferon béta-1a im.: min. 2 relapszusa volt az elmúlt 3 évben, interferon béta-1a sc. és interferon béta-1b: min. 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben)
- EDSS < 5,5
- **interferon béta-1b: szekunder progresszív** SM-ben, ha a beteg képes 10 métert menni segédeszközzel vagy anélkül, legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben, a neurológiai tünetek minimális, de folyamatos progressziója észlelhető az elmúlt 2 évben.

Glatiramer-acetát ajánlott:

- relapszáló-remittáló aktív SM (min. 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben)
- EDSS < 5,5.

Meg kell szakítani a **béta-interferon**-kezelést:

- ha terhesség tervezett, vagy kialakult, továbbá laktáció esetén
- ha az interferonok által okozott mellékhatások nem tolerálhatók
- 12 hónap alatt 2 vagy több relapszus jelentkezik és jelentős maradványtünetekkel gyógyul
- szekunder progresszív forma alakul ki és a folyamatos progresszió 6 hónapja fennáll
- a beteg járasképtelenné válik (EDSS \geq 7,0) és ez az állapot 6 hónapon túl is fennáll.

Meg kell szakítani a **glatiramer-acetát**-terápiát:

- tervezett vagy létrejött terhesség esetén
- ha a glatiramer-acetát okozta mellékhatások nem tolerálhatók
- 12 hónap alatt 2 vagy több relapszus jelentkezik és jelentős maradványtünetekkel gyógyul
- szekunder progresszív forma alakul ki
- a beteg járasképtelenné válik (EDSS \geq 7,0) és ez az állapot 6 hónapon túl is fennáll
- ha gyorsan progrediáló funkcióromlás lép fel.

Mérlegelendő a **kezelés megszakítása** vagy **módosítása** (általános szempontok):

- ha **ugyanannyi vagy több** shub jelentkezik időarányosan az **első 2 éves** kezelési periódus alatt, mint az immunmoduláló kezelés megkezdése előtt, vagy **egy év alatt egy súlyos relapszus** jelentkezik, a **felépülés részleges**, vagy **MR-felvételen** Gd-halmozó vagy szaporodó T2-gócok vannak (ilyen esetekben egyedi megítélés alapján más kémiai szerkezetű immunmoduláló szerre váltás indokolt)
- ha a **szuboptimális** terápiás válasz **interferon-kezelés** mellett **emelkedett neutralizáló-antitest-titerrel** társul a szérumban (más kémiai szerkezetű immunmoduláló szerre váltás indokolt)
- ha egy adott immunmoduláló szerrel való kezelés alatt a **beadás módjához kapcsolható mellékhatás** jelentkezik – de egyébként a **kezelés hatásos** – indokolt lehet másik immunmoduláló szerre váltani
- ha **egyéb, nem tolerálható mellékhatás** miatt kényszerülnek az adott béta-interferon-terápia megszakítására, másik béta-interferon-készítmény adása nem indokolt. Ilyen esetekben glatiramer-acetát adása mérlegelhető. Glatiramer-acetát-mellékhatás esetén interferonokra történő átállás jöhet szóba.

3. táblázat: Bizonyítottan hatékony kezelések a relapszusok csökkentésére és a funkciókárosodás késleltetésére sclerosis multiplexben

Kezelés	Indikáció (SM-kórforma)	Alkalmazás módja	Gyakoriság	Ajánlott tesztek
Immunmoduláló kezelés				
interferon béta-1b	Relapszus-remisszió Szekunder progresszív forma még relapszussal Klinikailag izolált szindróma ismételt MR-rel igazolt progresszióval	250 µg sc.	másnaponta 1x	májfunkció, rutin hematológia
interferon béta-1a	Relapszus-remisszió Klinikailag izolált szindróma ismételt MR-rel igazolt progresszióval	30 µg im.	hetente 1x	májfunkció, rutin hematológia
interferon béta-1a	Relapszus-remisszió Klinikailag izolált szindróma ismételt MR-rel igazolt progresszióval	44 µg sc. 22 µg sc.	hetente 3x1	májfunkció, rutin hematológia
glatiramer-acetát	Relapszus-remisszió Klinikailag izolált szindróma ismételt MR-rel igazolt progresszióval	20 mg sc.	naponta 1x	májfunkció, rutin hematológia
natalizumab	Relapszus-remisszió Rapidan progrediáló relapszus-remissziós kórforma Interferon bétára vagy glatiramer-acetátra nem megfelelően reagálók Csak monoterápiában alkalmazható	300 mg iv.	négyhetente 1x	kontrasztos agyi MR a kezelés megkezdése előtt PML-re utaló tünetek esetén kontroll MR, likvor-vizsgálat JC-vírus-tesztre
Immunszuppresszív kezelés				
mitoxantron	Progrediáló relapszus-remisszió Relapszus-progresszív Szekunder progresszív	12 mg/m ² iv. kumulatív dózis az élet során 140 mg/m ²	három-havonta	A terápia megkezdése előtt balkamra-funkció, ejakciós frakció vizsgálata, EF < 50%, terápia kontraindikált. Ejakciós frakció és rutin hematológiai paraméterek vizsgálata minden kezelés előtt.

Forrás: 3 sz. hivatkozás (Eü. Közlöny: 3190. oldal, pdf.: 286. oldal)

Megjegyzendő, hogy a **mitoxantron** támogatott készítménye **alkalmazási előírásában** felsorolt indikációk között sem a **sclerosis multiplex**, sem a kezeléséhez kapcsolódó kórállapot, kórfolyamat **nem szerepel** (13). E készítmény az **alkalmazási előírástól eltérő** ("off label") **gyógyszeralkalmazás szabályainak szigorú betartása** mellett használható.

IV.1.2.2.3 Tüneti kezelés

Az alábbiakban vázolt egyes tüneti kezelések közül a beteg állapota szerint indokolt választani.

Spaszticitás

A spazmus oldására **baclofen** (per os 30-60 mg/nap, max.: 120 mg/nap, intrathecalis pumpában 300–800 mg/nap, A), **tizanidin** (max. 25-36 mg/nap, A), ritkán **benzodiazepin** és **dantrolen** használható (C). Szóba jön továbbá **tolperison** (C), **fenol-injekció** (C), az **adduktorok átmetszése, rhizotomia**. Inkontinencia esetén – szakemberhez irányítás (C) mellett – **medencetorna** (A), a medencefenék izmainak **elektromos stimulációja**. Körülírt izomcsoport lokális bénítására – a gyógyszeres kezelés eredménytelensége esetén – **botulinumtoxin** (1 500 U) adása jön szóba (B), a toxin rutinszerű adása azonban nem javasolt.

Kóros fáradékonyság

Amantadin (naponta 200 mg, A), depresszió társulásakor **antidepresszánsok** ajánlottak (C)

Fájdalom

Neuropátiás fájdalom **carbamazepinnel, gabapentinnel, amitriptilinnel, pregabalinnal** kezelhető (A).

A sclerosis multiplexszel összefüggő **akut fájdalom** esetén **carbamazepin, benzodiazepin, baclofen, tizanidin, tolperison** adása mérlegelhető.

A sclerosis multiplexszel összefüggő **krónikus fájdalom** esetén **antidepresszánsok, carbamazepin, baclofen, gabapentin, fizikoterápia (TENS)**, esetleg **sebészi beavatkozások** jönnek szóba.

Másodlagos musculosceletalis fájdalom esetén **antidepresszánsok (A)**, **TENS (A)**, **nem-steroid gyulladáscsökkentők (C)**, intakt kognitív funkciók esetén **pszichoterápia (A)** alkalmazható. Ultrahangkezelés, lézerkezelés, antikonvulzív gyógyszerek rutinszerűen nem ajánlottak (A).

Paroxysmalis tünetek (pl. dystonia) miatti **fájdalom** esetén **carbamazepin, baclofen, phenitoin, valproát, barbiturát, acetazolamid** adására van lehetőség.

Hólyag diszfunkció

Vizelettárolási zavarban az inkontinenciát **oxibutininnel**, ha éjszaka is jelentkezik, **dezmopresszinnel** kezelik (A), egyéb szerek hatása nem bizonyított.

Antikolinerg szerek: oxibutinín (A), tolterodin, emepron, imipramin, dezmopresszín (A).

Vizeletürítési zavarban alfa-blokkolók (doxazosin, alfuzosin, prazosin, terazosin, fenoxibenzamin), **izomrelaxánsok** (baclofen, tizanidin, diazepam, dantrolen), **kolineszterázgátlók** (charbacol, pyridostigmine, neostigmine, betachol), valamint tiszta intermittáló **önkatéterezés (C)** alkalmazható.

Hólyag-diszfunkcióban használhatóak a **gyógyászati segédeszközök** is.

Tremorok

Tremorok kezelésére **gyógyszeres** lehetőségek (carbamazepin, clonazepam, primidon, propranolol, clozapin, gabapentin), **sebészeti** beavatkozások (sztereotaxiás thalamotomia) és **fizikális** módszerek (súly alkalmazása) jönnek szóba lehetőségként.

Szexuális diszfunkció

Szildenafil, apomorfin, alprostadilum, papaverin, prosztaglandin E, síkosítók, eszközök, pszichoterápia.

Depresszió

Kognitív viselkedés-terápia (A), antidepresszánsok, patológiás sírás és emocionális instabilitás esetén **triciklikus (B)** és **szelektív szerotonin-reuptake-gátló antidepresszánsok (C)** adhatók.

Epilepsiás roham esetén **antikonvulzív** szerek alkalmazandóak.

IV.1.2.2.4 Műtét

Az alapbetegség műtéttel **nem kezelhető**.

IV.1.3 Gondozás, rehabilitáció

A betegség krónikus jellege szükségessé teszi a beteg **pszichés támogatását (A)**. Ez magába foglalja a funkcióromláshoz való alkalmazkodás kidolgozását, a beteg coping stratégiáinak fejlesztését. A **szupportív kezelés** javítja a beteg életminőségét, csökkentheti a hospitalizációk számát és időtartamát, javíthatja a beteg együttműködését. A kezelés komplexitása **multidiszciplináris team**-et igényel, továbbá indokolja a **speciális centrumok** részvételét a terápiaiban. Lényeges, hogy sclerosis multiplex gyanúja esetén is minél hamarabb (6 héten belül) speciális centrumba jusson a beteg.

IV.1.3.1 Az SM centrum személyi feltételei

- A rendelést legalább **két neurológus szakorvos** lássa el, akik a rendelés vezetésére tartós megbízással rendelkeznek. Egy szakorvos esetén helyettesítő centrum elérhetőségét kell biztosítani.
- A személyzet állandó tagja az SM-ellátásban gyakorlott **szakápoló**.
- Meg kell oldani, hogy a kezelésbe rendszeresen be tudjanak vonni **gyógytornászt, rehabilitációs szakembert, pszichológust, szociális munkást**. Tevékenységüket a Neurológiai Szakmai Kollégium által jóváhagyott klinikai irányelvek szerint végzik.

IV.1.3.2 Az SM centrum tárgyi feltételei

- A minimális **rendelési idő** (az általános neurológiai rendeléstől elkülönítve) heti 6 óra.
- A szolgáltató **megállapodik az OEP-pel** az SM-szakrendelés működtetéséről és a rendelési időről.
- A rendelés szakszerű **dokumentációt** vezet.
- Biztosítani kell a **neurológiai osztályos hátteret**.

V A nemzetközi finanszírozási gyakorlat

A nemzetközi finanszírozási gyakorlat szempontjából az egyik legkiterjedtebb technológia-értékelő apparátussal rendelkező intézmény, a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) irányelveit (1, 2), valamint a European Federation of Neurological Societies (EFNS) irányelveit (6, 7, 8) vesszük figyelembe.

V.1 A sclerosis multiplex diagnosztikája és kezelése a NICE klinikai irányelve alapján

A klinikai irányelv (1, 2) sclerosis multiplex diagnosztikájára és terápiájára vonatkozó – finanszírozási szempontból jelentőséggel bíró – ajánlásait a következőkben mutatjuk be.

Az irányelvben szereplő bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a 4. táblázat szerint adjuk meg.

4. táblázat: A bizonyítékok szintjének és az ajánlások erejének meghatározása

A bizonyíték szintje	A bizonyíték forrása
Ia	Randomizált kontrollált vizsgálatok meta-analízise
Ib	Legalább egy randomizált kontrollált vizsgálat
IIa	Legalább egy, randomizáció nélküli kontrollált vizsgálat
IIb	Legalább egy, egyéb típusú kvázi-experimentális vizsgálat
III	Nem experimentális leíró vizsgálatok, pl. összehasonlító vizsgálatok, korrelációs vizsgálatok, eset-kontroll vizsgálatok
IV	Szakértői bizottsági beszámolók vagy vélemények és/vagy szaktekintélyek klinikai tapasztalata
Az ajánlás ereje	A bizonyíték
A	Közvetlenül I. szintű bizonyíték
B	Közvetlenül II. szintű bizonyíték vagy I. szintű bizonyítékból extrapolált ajánlás
C	Közvetlenül III. szintű bizonyíték vagy I. vagy II. szintű bizonyítékból extrapolált ajánlás
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyíték vagy I., II. vagy III. szintű bizonyítékból extrapolált ajánlás
DS	Diagnosztikus vizsgálatokból származó bizonyíték
HSC	Health Service Circular 2002/004

Forrás: 2 sz. hivatkozás, 49. oldal, Appendix A

V.1.1 A diagnózis felállítása

V.1.1.1 A beteg bevonása a diagnosztikus folyamatba

A beteget tájékoztatni kell a **sclerosis multiplex potenciális diagnózisáról** (kivéve, ha az a beteg érdekében más okból ellenjavallt), amint annak reális lehetősége felmerül, még a diagnózis megerősítése vagy elvetése iránti további vizsgálatok elvégzése előtt (C).

A diagnosztikus folyamat során az orvosnak minden alkalommal figyelemmel kell lennie a páciens betegséggel kapcsolatos információs igényére (C), és meg kell beszélnie vele az egyes vizsgálatok célját és lényegét, beleértve a lehetséges kimeneteket is (D).

A diagnózis megerősítésekor SM kezelésében jártas szakorvos el kell, hogy magyarázza a betegnek a kórképpel kapcsolatos **alapvető tudnivalókat** (C).

A diagnózissal kapcsolatos magyarázatot követően további lehetőséget kell ajánlani a betegnek a kezelőorvossal (D) és a kórképet jól ismerő szakdolgozóval való **konzultációra** (D). A betegnek írásos **tájékoztató anyagot** célszerű adni a helyi és országos ellátó helyekről (C), beleértve a helyi **rehabilitációs lehetőségeket** is (D), valamint – lehetőleg információs füzet, csomag formájában – ismertetni vele a betegséget (A).

A diagnózist követő 6 hónapon belül célszerű a beteg részvételi lehetőségét biztosítani az SM minden aspektusát felölelő oktatásban, képzésben.

V.1.1.2 A diagnózis felállítása

Jelenleg nincs önmagában specifikus diagnosztikus teszt, de a gyakorlatban a legtöbb betegnél **a diagnózis klinikailag felállítható**.

Neurológiai tünetekkel járó első epizód vagy **demyelinizációra** gyanús jelek esetén – ha nincs reális alternatív diagnózis – tekintetbe kell venni az **SM diagnózisát** (D).

Központi idegrendszeri gyulladásra vagy **demyelinizációra** utaló neurológiai tünetek **másodszori vagy további** jelentkezése esetén – ha továbbra sincs reális alternatív diagnózis – a beteget a megfelelő szakorvoshoz kell irányítani (D).

A diagnózist a **klínikumra**, a **körtörténetre** és a **betegvizsgálatra** alapozva, a központi idegrendszerben térben és időben elszórtan jelentkező léziók alapján **neurológus szakorvosnak** kell felállítania (D).

Ha a diagnózis kétséges, **további vizsgálatok** szükségesek a lehetséges **alternatív diagnózis kizárására**, vagy az **SM igazolására** (D):

- A **térbeli terjedést** általában bizonyítani kell, lehetőleg neuroradiológus által kiértékelt MR-vizsgálattal, a McDonald-kritériumok alapján.
- A **térbeli terjedés** igazolható kiváltott válasz vizsgálatokkal is. A vizuális kiváltott válasz (VEP) az első választandó vizsgálóeljárás.
- Az **időbeli terjedést** klinikailag vagy MR-vizsgálattal szükséges igazolni, a McDonald-kritériumok alapján.

Az SM diagnózisát támogató **egyéb vizsgálatok** (pl. likvorvizsgálat) csak akkor használandóak, ha alternatív diagnózis kizárását célzó vizsgálatot végzünk vagy ha a kórkép klinikai megítélése továbbra is bizonytalan (D).

Az SM diagnózisa klinikai, így önmagában az MR-vizsgálatra nem alapozható a diagnózis (DS).

Agyi CT-vizsgálat csak abban az esetben végzendő, ha CT-vel kórismézhető alternatív diagnózis kizárása szükséges (DS).

Az SM potenciális diagnózisa esetén a **likvormintát** vizsgálni kell oligoklonális sávok jelenlétére, és szükséges a szérummintákkal való összehasonlítás (DS).

A diagnózist alátámasztó evidenciákat és azok bizonyossági szintjét mindig rögzíteni kell a betegdokumentációban. Ez teszi lehetővé a diagnózis kritikus felülvizsgálatát és szükség esetén az újbóli kivizsgálást (D).

V.1.1.3 Az akut epizód diagnosztizálása

V.1.1.3.1 Általános szempontok

Ha a sclerosis multiplex miatt kezelt betegnél viszonylag **hirtelen** (12-48 órán belül) **fokozódnak** a neurológiai tünetek vagy a rokkantság, valamint ha **új neurológiai** tünetek jelentkeznek, szabályos kivizsgálás szükséges a diagnózis megállapítására, amit dokumentálni is kell (D).

A kivizsgálást a klinikai képnek megfelelő időn belül el kell végezni, figyelembe véve akut infektív ágens jelenlétének lehetőségét, és neurológust is be kell vonni az ellátásba (D).

További neurológiai kivizsgálás nem szükséges, hacsak maga az SM diagnózisa nem kétséges (D).

V.1.1.3.2 Az opticus neuritis diagnózisa

Az opticus neuritis az SM viszonylag gyakori **tünete**. Akutan fellépő, néha fájdalmas, az egyik szemet érintő látáscsökkenés vagy -kiesés jellemzi.

Akut látásromlással jelentkező minden beteget **szemész szakorvosnak** kell megvizsgálnia függetlenül attól, hogy párosul-e a látásromlás fájdalommal (D).

Ha az opticus neuritis diagnózisa bizonyított, egyéb specifikus ok hiányában, illetve az SM lehetőségének ismeretében az **SM potenciális diagnózisát** a beteggel meg kell beszélni (feltéve, hogy ez más ok miatt nem ellenjavallt). A beteget neurológushoz kell irányítani (D).

V.1.1.3.3 A myelitis transversa diagnózisa

Az **akutan** fellépő, mindkét alsó végtag gyengeségével vagy bénulásával, érzéskieséssel, valamint vizelet- és széklettartási zavarral járó, **sürgősségi ellátást** igénylő tünetegyüttes myelitis transversára utal, és az SM **tünete** lehet

Az **akut gerincvelő-károsodásra** utaló tünetekkel jelentkező betegeket **sürgősséggel** ki kell vizsgálni, különösen a sebészileg kezelhető, kompresszió okozta léziók kizárása végett (D).

Ha a myelitis transversa diagnózisa bizonyított (és az anamnézisben nem szerepelnek korábbi neurológiai funkciózavarok), a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a tünetei egyik **lehetséges oka a sclerosis multiplex (D)**.

V.1.1.4 Vezérfonal a sclerosis multiplex pontos diagnózisához a McDonald-kritériumok alapján

Az SM diagnózisának **McDonald** szerinti **szempontjai** és **kritériumai** az 5. és 6. táblázatban találhatóak. A **diagnosztikus folyamat** fő lépéseit SM gyanúja esetén a 2., 3., 4. és 5. ábrák mutatják. A diagnosztikus folyamat fő lépései **relapszáló-remittáló** SM-ben a 6. ábrán, **primer progresszív** SM-ben a 7. ábrán láthatók.

5. táblázat: Az SM diagnózisával kapcsolatos, McDonald-kritériumok szerinti általános szempontok

Általános szempontok	
1.	A diagnózist az SM-ben és hasonló neurológiai kórképekben jártas klinikusnak kell felállítania.
2.	Az SM diagnózisának valószínűsége több faktortól függ, pl. kor, etnikum, földrajzi hely.
3.	Az SM-re jellemző léziók időbeli és térbeli disszeminációjának objektív bizonyítása feltétlenül szükséges, mint ahogy a klinikai kép egyéb lehetséges okainak kizárása is.
4.	A tünetek anamnesztikus adatai korábbi demielinizációs epizódokra utalhatnak, de objektív bizonyíték nélkül ezek nem elégítik ki a léziók időbeli és térbeli disszeminációja követelményét.
5.	Az SM diagnózisa önmagában az időben és térben elkülönült léziók klinikai bizonyítása alapján felállítható.
6.	A radiológiai (MR) és laboratóriumi bizonyítékok kívánatosak és lényegesek lehetnek, ha a klinikai tünetek nem elégségesek a biztos diagnózishoz.
7.	A kivizsgálás irányát a klinikai helyzet határozza meg – pl. a késleltetett vizuális kiváltott válasz értékes lelet gerincvelői lézióban, de csekély értékű opticus neuritisben.
8.	Az MR kevésbé hasznos időseknél és más gyulladásos állapotokban (pl. acut encephalomyelitis), mivel a specificitása alacsonyabb. Az MR nem alkalmazható fém idegentestek (pl. pacemaker) esetén, vagy azoknál, akik nem tolerálják a vizsgálatot.

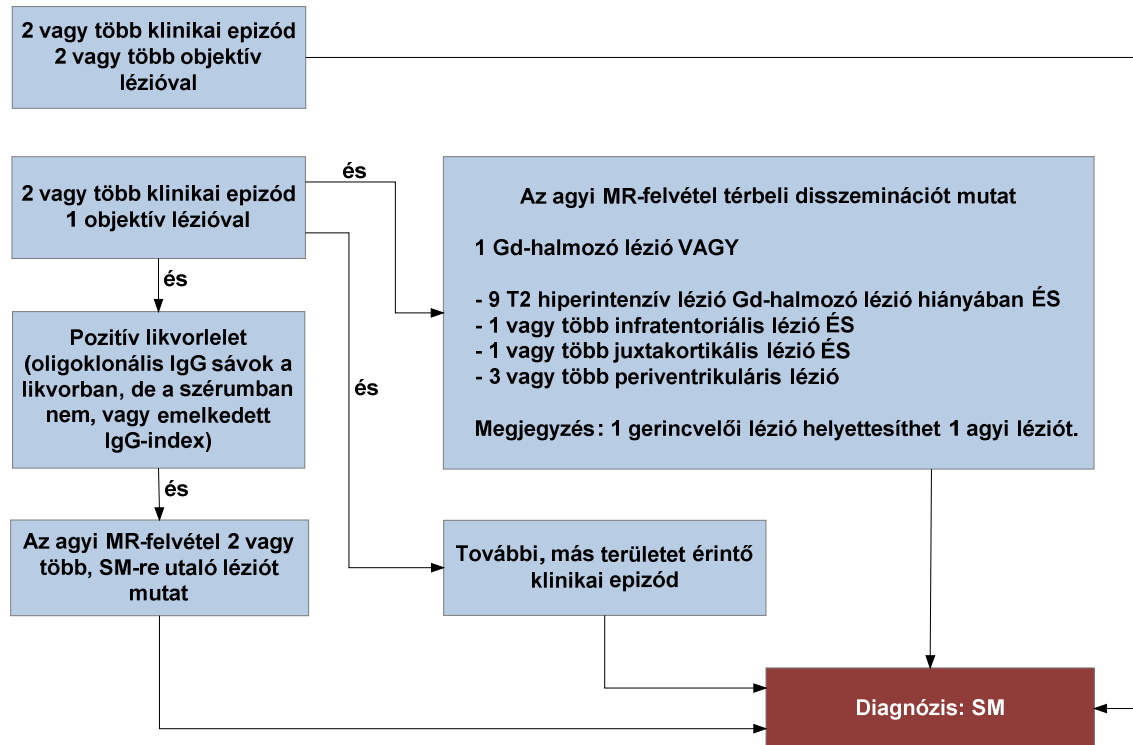
Forrás: 12 és 2 sz. hivatkozás, 62. oldal, Appendix F

6. táblázat: A sclerosis multiplex diagnózisa a McDonald-kritériumok szerint

Klinikai megjelenés	A diagnózishoz szükséges további adatok	Megjegyzés
2 vagy több epizód; 2 vagy több lézió objektív klinikai bizonyítéka.	Nem szükséges.	Vizsgálatok (MR vagy likvor) végzése és negatív eredménye esetén az SM diagnózis kimondása nagy körültekintést igényel. Az alternatív diagnózisokat figyelembe kell venni. A klinikai képre nem lehet jobb magyarázat.
2 vagy több epizód; 1 lézió objektív klinikai bizonyítéka.	Térbeli disszemináció igazolása MR-rel.	Az MR-leletnek teljesítenie kell az agyi abnormalitás kritériumait.
	MR-rel igazolt, SM-nek megfelelő 2 vagy több lézió, és pozitív likvorlelet.	Pozitív likvorlelet: oligoklonális sávok kimutatása elfogadott módszerrel, lehetőleg izoelektromos fókuszálással (a szérum hasonló sávjaitól eltérő); vagy emelkedett IgG-indexszel.
1 epizód; 2 vagy több lézió objektív klinikai bizonyítéka.	Várakozás további, más területet érintő klinikai epizódra.	
	Időbeli disszemináció igazolása MR-rel.	Az MR-leletnek teljesíteni kell a léziók időbeli terjedésének kritériumait.
1 epizód; 1 lézió objektív klinikai bizonyítéka (monoszimptomás megjelenés: klinikailag izolált szindróma).	Második klinikai epizód.	
	Térbeli disszemináció igazolása MR-rel.	Az MR-leletnek teljesítenie kell az agyi abnormalitás kritériumait.
SM-re utaló alattomos neurológiai progresszió.	MR-rel igazolt, SM-nek megfelelő 2 vagy több lézió, és pozitív likvorlelet, ÉS a térbeli disszemináció igazolása MR-rel, VAGY második klinikai epizód.	Pozitív likvorlelet: oligoklonális sávok kimutatása elfogadott módszerrel, lehetőleg izoelektromos fókuszálással (a szérum hasonló sávjaitól eltérő); vagy emelkedett IgG-indexszel. Az MR-leletnek teljesítenie kell a léziók időbeli terjedésének kritériumait.
	Pozitív likvorlelet ÉS a léziók térbeli disszeminációjának igazolása 9 vagy több agyi T2-lézióval, VAGY 2 vagy több gerincvelői lézió, VAGY 4-8 agyi és 1 gerincvelői lézió.	Pozitív likvorlelet: oligoklonális sávok kimutatása elfogadott módszerrel, lehetőleg izoelektromos fókuszálással (a szérum hasonló sávjaitól eltérő); vagy emelkedett IgG-indexszel.
Folyamatos progresszió 1 évig.	Abnormális VEP 4-8 agyi lézió kapcsán, VAGY 4-nél kevesebb agyi lézió és 1 MR-rel kimutatott gerincvelői lézió, ÉS az időbeli disszemináció igazolása MR-rel.	Abnormális, SM-ben látható típusú vizuális kiváltott válaszok (késés jól megtartott hullámformával).
		Az MR-leletnek teljesítenie kell az agyi abnormalitás kritériumait.

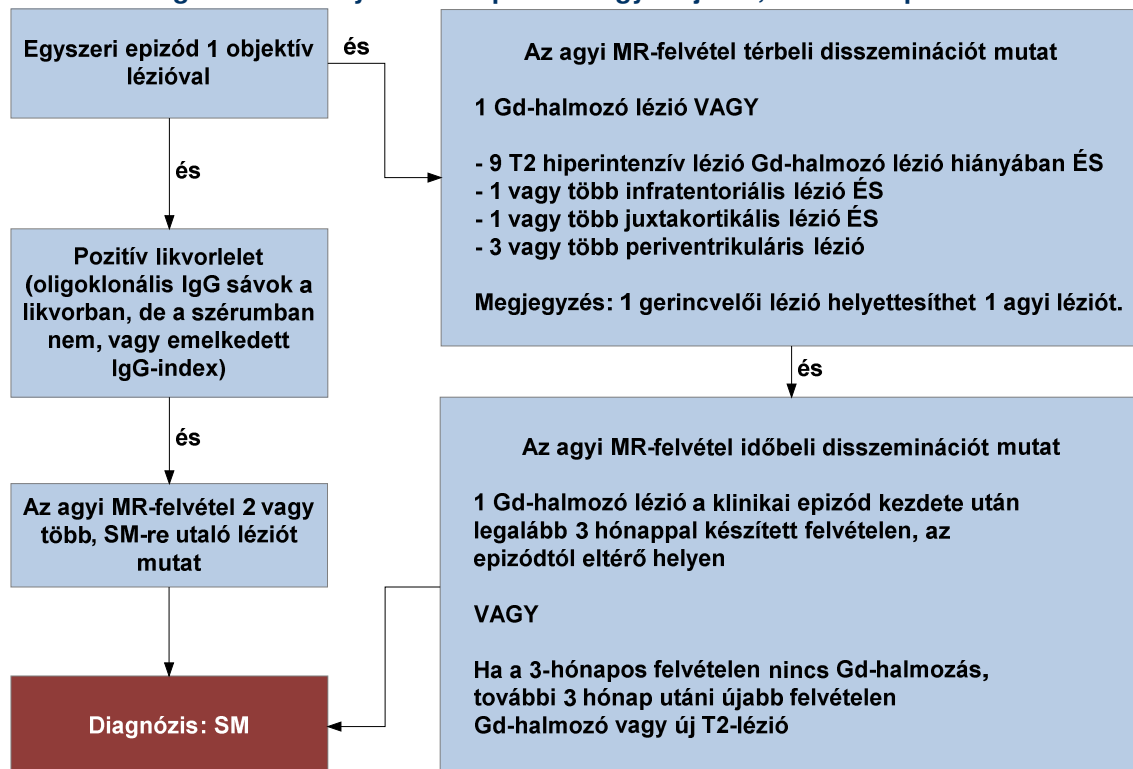
Forrás: 1 sz. hivatkozás, 163. oldal (pdf.: 179. oldal), Appendix G, G1 táblázat

2. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, kettő vagy több klinikai epizód esetén



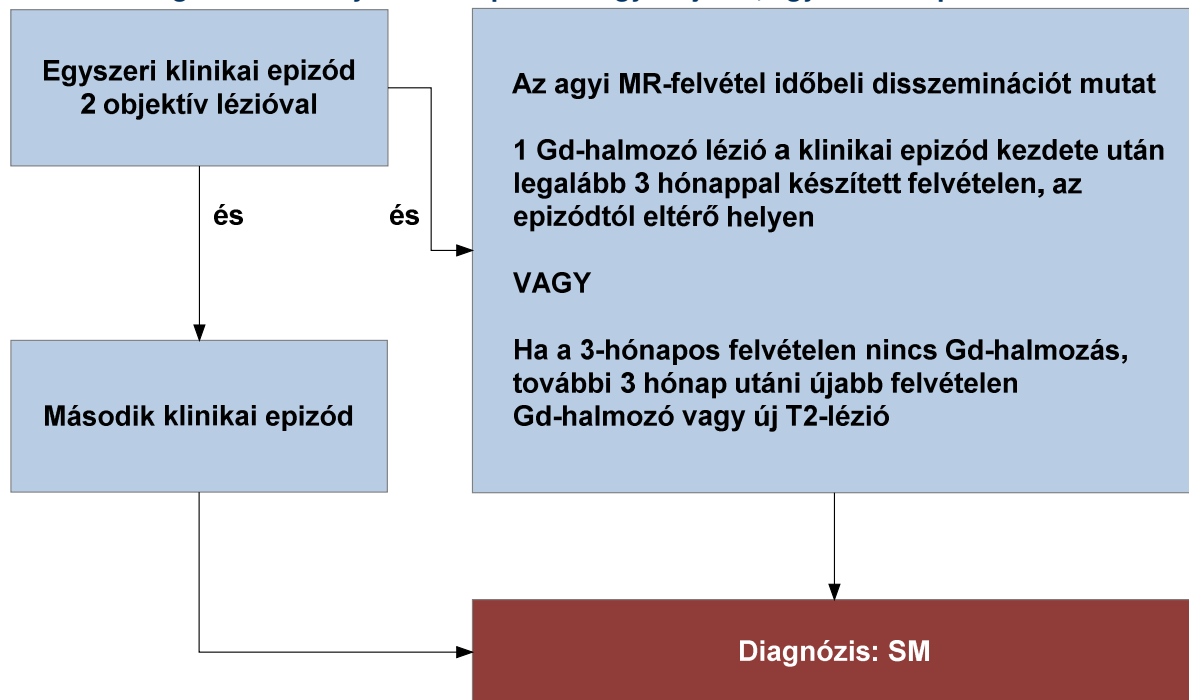
Forrás: 1 sz. hivatkozás, 165. oldal (pdf.: 181. oldal), Appendix G

3. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, monoszimptomás esetben



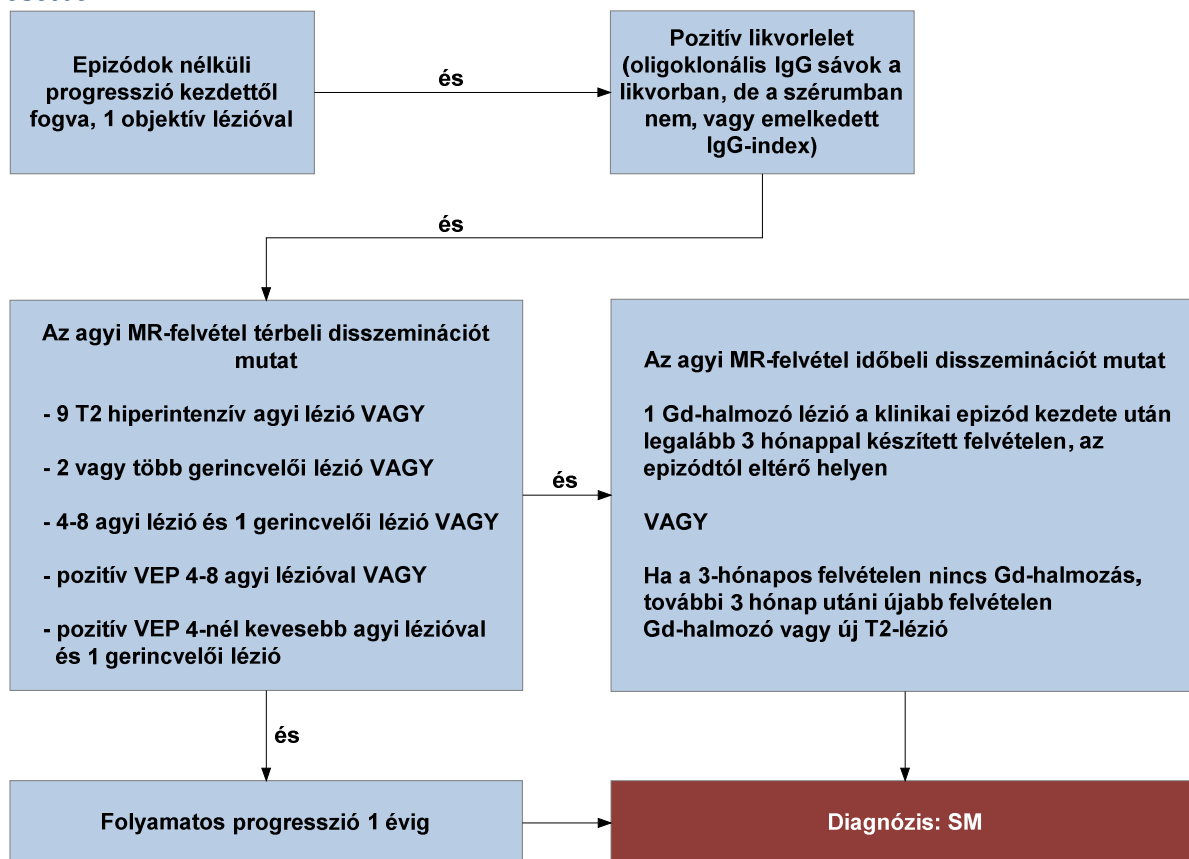
Forrás: 1 sz. hivatkozás, 165. oldal (pdf.: 181. oldal), Appendix G

4. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, egy klinikai epizód esetén



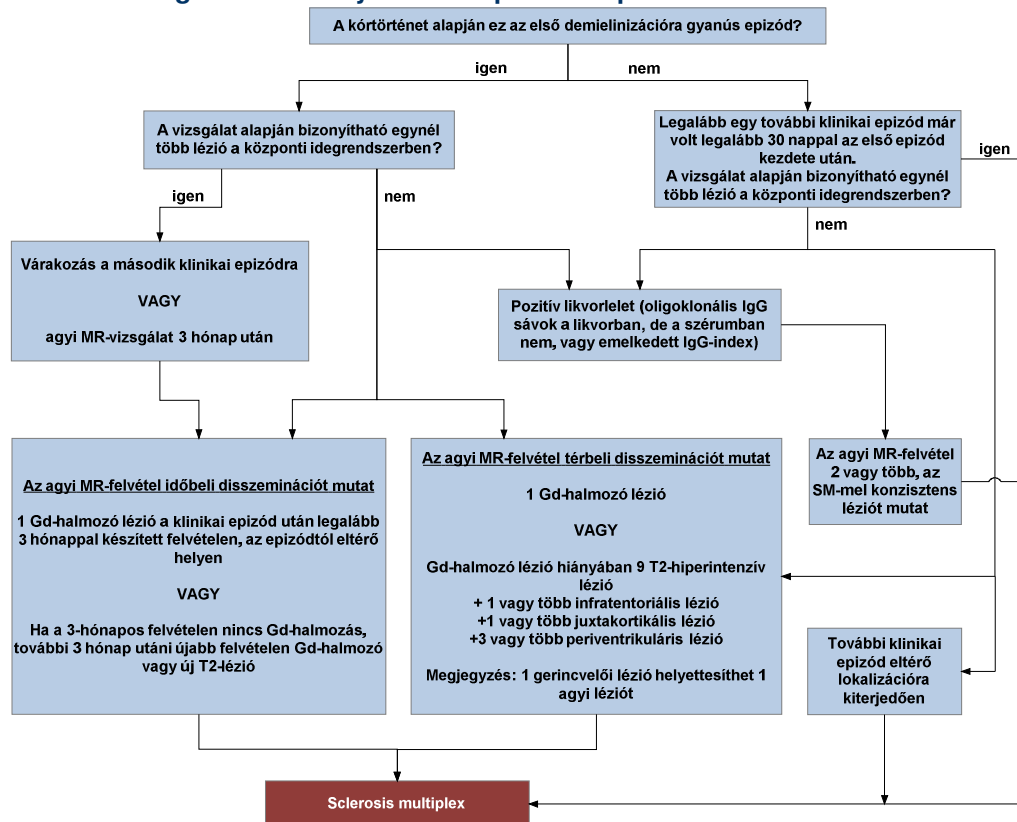
Forrás: 1 sz. hivatkozás, 166. oldal (pdf.: 182. oldal), Appendix G

5. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései SM gyanújakor, kezdetől fogva progresszív esetben



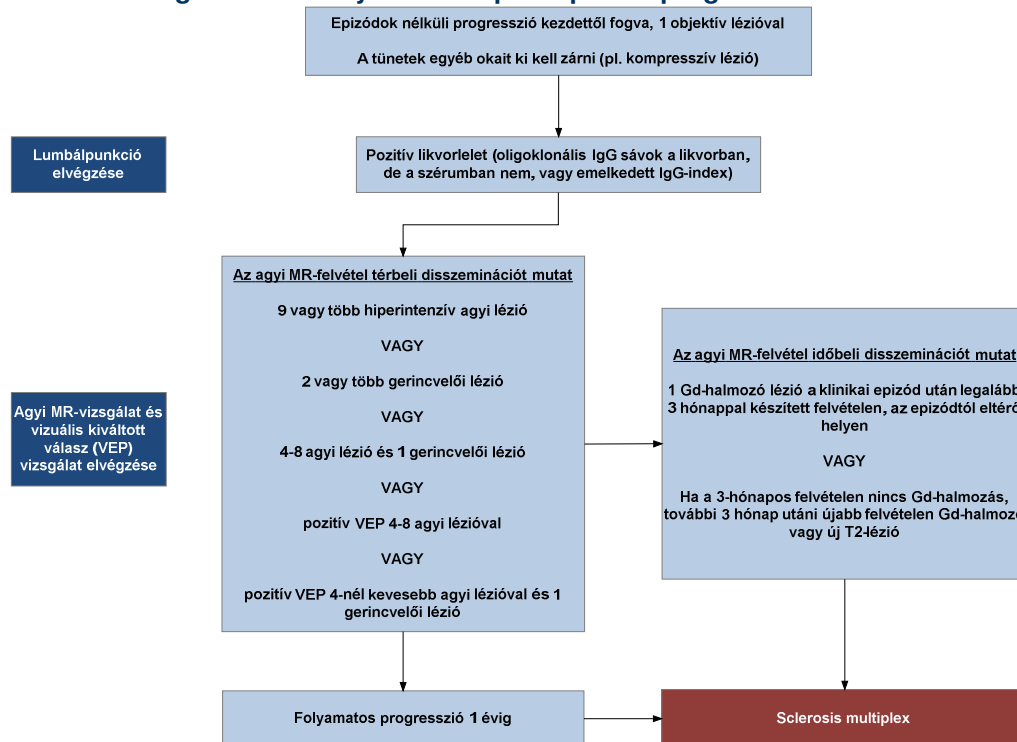
Forrás: 1 sz. hivatkozás, 166. oldal (pdf.: 182. oldal), Appendix G

6. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései relapszáló-remittáló SM esetén



Forrás: 2 sz. hivatkozás, 63. oldal, Appendix F

7. ábra: A diagnosztikus folyamat fő lépései primer progresszív SM esetén



Forrás: 2 sz. hivatkozás, 64. oldal, Appendix F

V.1.2 A kezelés

V.1.2.1 Az akut epizódok kezelése

A neurológiai tünetekből álló akut epizód az **agyi fehérállomány gyulladós folyamatához** kapcsolódik, amikor is az immunrendszer megtámadja és károsítja az idegek mielinhélyét. A kezelésre vonatkozó ajánlások függetlenek attól, hogy első vagy ismétlődő epizódról van szó.

Ha a beteg az **aktivitását fokozottan korlátozó** vagy **stresszt kiváltó** tünetekkel járó **akut epizódot** szenved el (beleértve az opticus neuritist is), nagy dózisú **kortikoszteroid-kezelést** szükséges indítani a lehető leghamarabb. Az alkalmazható terápiás rendszerek (A):

- **metilprednizolon iv.** 500 mg-1g naponta, 3-5 napig, vagy
- **metilprednizolon per os** 500 mg-2 g naponta, 3-5 napig.

A kortikoszteroidok kockázatairól és előnyeiről a beteget fel kell világosítani (D).

A kortikoszteroidok **gyakori** (évente 3-nál többször) vagy **tartós** (3 hétnél hosszabb) **alkalmazását kerülni kell** (D).

Az akut relapszus kezelésére **más gyógyszert ne használjunk**, kivéve szabályos kutatási protokoll keretén belül (D).

V.1.2.2 Az akut epizódhoz kapcsolódó rehabilitáció

Ha SM-es beteg a rokkantságában vagy a függőségében hirtelen romlást tapasztal, az igényeihez igazodóan segítségben kell részesíteni a **segédeszközök** és a **személyes ápolás** vonatkozásában egyaránt (D), továbbá **neurológiai rehabilitációs** ellátásra kell irányítani (A).

V.1.2.3 A progressziót csökkentő kezelések

A **relapszáló-remittáló** SM-ben és a relapszusokkal jellemezhető **szekunder progresszív** SM-ben szenvedő betegeknél alkalmazható **interferon-béta-** és **glatiramer-acetát-**kezelések kritériumait a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: Az SM-es betegek interferon-béta- és glatiramer-acetát-kezelésre való alkalmasságának kritériumai

A	Relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő betegnek interferon béta adása javasolt, ha az alábbi négy feltétel teljesül:	
	1.	Legalább 100 m-t képes gyalogolni segítség nélkül.
	2.	Az elmúlt 2 év során legalább 2 klinikailag jelentős relapszusa volt.
	3.	Legalább 18 éves.
	4.	Nem áll fenn az alkalmazási előírás szerinti kontraindikáció.
B	Relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő betegnek glatiramer-acetát adása javasolt, ha az alábbi négy feltétel teljesül:	
	1.	Legalább 100 m-t képes gyalogolni segítség nélkül.
	2.	Az elmúlt 2 év során legalább 2 klinikailag jelentős relapszusa volt.
	3.	Legalább 18 éves.
	4.	Nem áll fenn az alkalmazási előírás szerinti kontraindikáció.
C	Szekunder progresszív SM-ben szenvedő betegnek interferon béta adása javasolt, ha az alábbi feltételek teljesülnek:	
	1.	Legalább 10 m-t képes gyalogolni segítséggel vagy anélkül.
	2.	Az elmúlt 2 év során legalább 2 munkaképtelenséget okozó relapszusa volt.
	3.	Az elmúlt 2 év során a fokozatos progresszió miatt minimálisan fokozódott a rokkantság.
	4.	18 évnél idősebb.
	5.	Nem áll fenn az alkalmazási előírás szerinti kontraindikáció.
D	Az interferon béta készítménnyel kezelendő SM-es betegnél a kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az alábbi – a kezelés megszakítását igénylő – szempontokat:	
	1.	Nem tolerálható mellékhatások.
	2.	Fennálló vagy tervezett terhesség.
	3.	12-hónapos periódus alatt 2 munkaképtelenséget okozó relapszus.
	4.	6-hónapos periódus alatt szekunder progresszió a rokkantság megfigyelhető fokozódásával.
	5.	A segítséggel vagy anélkül való járásképeség elvesztése, ami 6 hónapnál régebben áll fenn.
E	A glatiramer-acetáttal kezelendő relapszáló-remittáló SM-es betegnél a kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az alábbi – a kezelés megszakítását igénylő – szempontokat:	
	1.	Nem tolerálható mellékhatások.
	2.	Fennálló vagy tervezett terhesség.
	3.	12-hónapos periódus alatt 2 munkaképtelenséget okozó relapszus.
	4.	Szekunder progresszív SM kifejlődése.
	5.	A segítséggel vagy anélkül való járásképeség elvesztése, ami 6 hónapnál régebben áll fenn.

Forrás: 2 sz. hivatkozás, 61. oldal, Appendix E, 3. táblázat

Ismertetni kell az SM-es beteggel, hogy a **linolénsav** 17-23 g/nap dózisban **csökkentheti** a rokkantság progresszióját (A). A gazdag linolénsavforrások közé tartozik pl. a napraforgó, a kukorica, a szója.

Az alábbi kezelések (A) kizárólag bizonyos **feltételek** (D) **fennállása esetén** (az összes kockázat mérlegelése és megbeszélése után, randomizált vagy más prospektív vizsgálat részeként szabályos értékelés alapján, az SM e gyógyszerekkel való kezelésében jártas szakorvos által) és a nemkívánatos események iránti szoros **monitorozás mellett** alkalmazhatóak:

- azatioprin
- mitoxantron
- iv. immunglobulin
- plazmacsere
- intermittáló (4-havonta) rövid (1-9 napos) nagy dózisú metilprednizolon-kezelés.

Az alábbi kezelések **nem javasoltak** (A), mivel **evidencia nem igazolja** az előnyös hatásukat:

- ciklofoszfamid
- antivirális szerek (pl. aciclovir)
- cladribin
- hosszantartó kortikoszteroid-kezelés
- hiperbárikus oxigén
- linomid
- teljestest-besugárzás
- mielinbázisú protein.

V.1.3 A relapszusrizikó csökkentése

V.1.3.1 Fertőzések és az immunizáció

A fertőzések összefügghetnek a **rokkantság romlásával**, leggyakrabban indirekt módon, pl. a testhőmérséklet emelkedésén keresztül. Esetenként a fertőzés **relapszust** provokálhat.

Az SM-es betegnek fel kell ajánlani az **influenza elleni védőoltást** (C).

Az SM-es betegnek meg kell adni a **további** szükséges **védőoltásokat** is, azzal a tájékoztatással, hogy az oltások **relapszust** kiváltó **kockázata nem ismert (C)**.

V.1.3.2 Terhesség

Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy a terhesség a betegség lefolyását hosszú távon befolyásolná.

Tervezett terhesség esetén a beteget tájékoztatni kell arról, hogy a **relapszus** kockázata a **terhesség alatt csökken**, majd a **szülést követően átmenetileg fokozódik (C)**.

A szüléskor az SM-es anya számára leginkább megfelelő és elfogadható analgéziát kell választani (C).

V.1.3.3 Stressz

A stressz körébe sorolható az **érzelmi stressz**, a **trauma**, az **orvosi beavatkozás** okozta stressz. Meggyőző bizonyíték hiányában csak a sebészeti beavatkozásokkal kapcsolatos stresszre vonatkozóan fogalmazható meg ajánlás.

Az SM-es beteget motiválni kell, hogy vállalja fel a **szükséges sebészeti beavatkozásokat**, bármely megfelelő **anesztéziás módszer** mellett. Fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy a relapszusrizikó növekedéséről nincs ismeretünk (B).

V.1.4 A specifikus funkció-károsodások kezelése

V.1.4.1 Fáradtság, kimerültség

Klinikailag jelentős **depresszió** esetén annak kezelése szükséges (D). A fáradtsághoz vezető **egyéb okok** (pl. alvászavar, krónikus fájdalom, elégtelen táplálkozás) szintén **kezelendők (D)**. Egyes gyógyszerek fokozhatják a fáradtságérzetet, így a gyógyszerek beállítása óvatosságot igényel (D). A fáradtság menedzselését tanítani kell a betegnek, javasolva aerob gyakorlatok végzését is (D). Bár jelenleg célzottan a fáradtság, kimerültség elleni **rutinszerű gyógyszeres terápia nem javasolt (D)**, azonban **amantadin 200 mg/nap** adagban kismértékben javíthat a beteg állapotán (A).

V.1.4.2 A húgyhólyag funkciózavara

Az SM-es betegnél tisztázni kell a hólyagfunkciós státuszt, kitérve a vizelés gyakoriságára, sürgősségére, az éjszakai vizelésre, a vizelés nehezítettségére, és az inkontinenciára (D). A hólyagtünetekkel jelentkező SM-es betegnél meg kell mérni a **reziduális vizeletmennyiséget** (pl. ultrahanggal), és vizsgálni – szükség esetén kezelni – kell a beteget **húgyúti fertőzés** irányában (D). A beteg számára is problémát okozó inkontinencia esetén a ruházatra vonatkozó tanácsokon (D) túl **intermittáló önkatéterezés** (D), **antikolinerg szerek** (oxibutinin, A, tolterodin, D), valamint a **reziduális volumen vizsgálata** (D) jön szóba. Éjszakai vizelés esetén **dezmpresszin** javasolt 100-400 µg adagban per os vagy 10-40 µg adagban nazálisan (A). A vizelési frekvencia napközbeni kontrollálására – ha egyéb módszerek nem vezettek eredményre – **dezmpresszin** jön szóba 100-400 µg adagban per os vagy 10-40 µg adagban nazálisan (A), de naponta egynél többször nem adható. A kezelés ellenére hetente egynél többször inkontinens beteget **inkontinencia-rendelésre** kell irányítani (D), továbbá a **medencefenék elektromos ingerlése** (B), majd tornáztatása (A) jön szóba. Perzisztens inkontinencia esetén **férfiaknál drain, nőknél betét** használata jön szóba (D). A gyógyszeres és egyéb kezelések ellenére fennmaradó hólyagproblémák esetén **intermittáló önkatéterezés** vagy **tartós uretrakatéter** vagy **szuprapubikus katéterezés** mérlegelendő (D). **Intravezikális botulinumtoxint** csak erre kiképzett szakorvos alkalmazzon és csak klinikai vizsgálat keretei között. (D).

V.1.4.3 Húgyúti fertőzések

A húgyúti fertőzésnek kitett SM-es betegnek **nem javasolt profilaktikus antibiotikus kezelés** (A). Új húgyúti tünet, rossz közérzet, a meglévő tünetek romlása, láz/hőemelkedés esetén a **vizeletet vizsgálni**, szükség esetén **tenyésztetni** kell fertőzés irányában (D), és az adekvát **antibiotikus kezelést** el kell kezdeni (A). Egy év alatt háromnál több húgyúti fertőzés esetén inkontinencia-szakrendelésre kell irányítani a beteget (D). **Tartós katéterezés** csak az egyéb noninvazív eljárások eredménytelensége után jön szóba, és rendszeresen felül kell vizsgálni kevésbé invazív módszerek lehetősége szempontjából (D). A draináló rendszert rendszeresen üríteni kell (D), a hólyagmosás rutinszerűen nem javasolt (A).

V.1.4.4 Bélproblémák

Az SM-es betegnél tisztázni kell a belek funkcionális státuszát, kitérve a sürgető ingerre, székelési nehézségre, fájdalomra, székrekedésre és inkontinenciára (D). Egyértelmű **székrekedés** (fájdalmas vagy nehéz székelés, heti kettőnél kevesebb székelés) esetén fel kell hívni a beteg figyelmét a folyadékbevitelre és az étrendváltoztatásra, amelyek javulást hozhatnak, és csak ezután jön szóba **orális laxatívum** (D). Az **inkontinens** beteget (esetlegesen laxatívummal is súlyosbított) túlfolyásos székrekedés irányában is vizsgálni kell (D). **Orális laxatívumok** ellenére is fennálló székrekedés esetén **kúpok** vagy **beöntés** rutinszerű alkalmazását is mérlegelni kell (D).

V.1.4.5 Gyengeség és a kardio-respiratorikus állóképesség

Minden betegnél tisztázni kell, hogy az **izomgyengeség** mennyiben befolyásolja a beteg életvitelét, és tisztázni kell a gyengeség okát (D). A korlátozott életvitelű betegeknél az akaratlagos motoros kontroll gyengeségét validált módszerrel kell megállapítani (D). A motoros gyengeséggel küzdő betegeknek – az állapotukhoz igazodva – meg kell tanítani az **erőt és állóképességet** fejlesztő **gyakorlatokat** (D), beleértve az **aerob tréningeket** is (B). Az egyes gyakorlatokat neuro-fizioterapeuta válassza ki és magyarázza el a betegnek (D). A motoros gyengeséggel küzdő betegeknek meg kell tanítani az egyes gyakorlatokat és a segédeszközök (pl. ortézisek) használatát (D).

V.1.4.6 Spaszticitás és görcsök

Izomgyengeség esetén tisztázni kell, hogy a spaszticitás és a görcsök mennyiben befolyásolják a beteg állapotát (D). Spaszticitás vagy görcsök esetén a kiváltó vagy súlyosbító faktorokat meg kell keresni (pl. fájdalom vagy infekció) és kezelni kell (D). A **perzisztens spaszticitást** vagy **görcsöket** mutató beteget neuro-fizioterapeutának kell megvizsgálnia, és **passzív nyújtó** és egyéb **gyakorlatokat** mutatnia a betegnek, különösen a **kontraktúrák megakadályozására** (D). A családnak és a kezelésben résztvevőknek tanítani kell, hogyan kerülhető el a problémák súlyosbodása (D). További aktív módszerek csak akkor jönnek szóba, ha a spaszticitás és a görcsök fájdalmat okoznak vagy a beteg életvitelét akadályozzák, a függőségét rontják (D). Specifikus terápiás célt szükséges meghatározni, de ez ritkán foglalja magába az aktivitás javulását (D). A nehezen tűrhető regionális vagy globális spaszticitás vagy görcs kezdő **gyógyszeres terápiájaként** következő szerek ajánlottak (A):

- baclofen
- gabapentin.

Az alábbi gyógyszerek **csak akkor** alkalmazhatóak, ha a baclofen vagy a gabapentin **eredménytelen volt** vagy a **mellékhatásaik** nem tolerálhatóak:

- tizanidin (A)
- diazepam (D)
- clonazepam (D)
- dantrolen (D).

E gyógyszerek vagy egyéb készítmények (pl. antikonvulzív szerek) csak további szakorvosi javaslatra kombinálhatók (D). Az egyszerűbb kezelésre nem reagáló, kínzó spaszticitás vagy görcsök esetén a beteget a spazmusok kezelésében jártas szakorvosi csapatnak kell megvizsgálnia (D), és a további terápiás lehetőségeket mérlegelnie, beleértve az **intrathecalis baclofent** (A) és a motoros pontokra vagy **intrathecalisan** adott **fenol-injekciót** (D). Az im. **botulinumtoxin** rutinszerűen nem alkalmazható, de viszonylag körülírt, másra nem reagáló spaszticitás esetén szóba jön (B). A botulinumtoxin használatának további feltétele, hogy a szakellátóhelyen minden rehabilitációs lehetőség rendelkezésre álljon és legyen megfelelően tapasztalt szakorvos (B).

V.1.4.7 Ízületi kontraktúrák

Ha a beteg egy adott ízület mozgását korlátozó gyengeséget vagy spaszticitást mutat, fennáll a **kontraktúra** kialakulásának veszélye, ezért preventív módszereket kell alkalmazni (D). A betegnek és a kezelő személyzetnek meg kell tanítani a **preventív módszereket**, pl. az ízületek rendszeres **passzív nyújtását**, a végtagok megfelelő **pihentetési pozícióját** (D). Súlyosabb esetekben a **helyes ülési és ágyban fekvési pozíciót** is tanítani kell a betegnek (D). Kontraktúra kialakulása esetén szakorvosnak kell látnia és terápiás javaslattal ellátnia a beteget. Figyelembe kell venni a kontraktúra által okozott diszkomfortot, a kezelés kockázatát és a beteg preferenciáit, egyidejűleg az oki tényezők és a további kontraktúrák lehetőségének csökkentése irányában kell a terápiát folytatni (D). A kezelésbe be kell építeni a hosszú nyújtást, kombinálva **lokális botulinumtoxin-injekcióval** (D) és szükség esetén **sebészeti beavatkozással** (D).

V.1.4.8 Ataxia és tremor

Az életvitelt korlátozó **tremor** esetén speciális rehabilitációs csapatnak kell látnia a beteget a további gyógyszeres és egyéb kezelési módszerek megállapítása végett (D). Ha a tünetek súlyosak és makacsak, idegsebész kell, hogy megítélje a beteg – **ataxia** csökkentését célzó – **műtétre** való alkalmasságát (D).

V.1.4.9 Érzéskiesések

Más módon nem magyarázható **aktivitási korlátozottság** esetén **érezkiesés** irányában is vizsgálni kell a beteget (D). Az aktivitást korlátozó érzészavarral küzdő beteget rehabilitációs csapatnak kell látnia. A beteget el kell látni a korlátozottság javítását célzó **technikákra** és **segédeszközökre**, valamint a személyes biztonságára vonatkozó tanácsokkal (D).

V.1.4.10 Látási zavarok

Az olvasás vagy TV-nézés nehézsége nem szokatlan, és ennek legfőbb oka a **szemmozgások** feletti **gyenge kontroll**. Az aktuális látásromlást ritkán okozza opticus neuritis. Minden beteget **vizsgálni kell látásromlás irányában** (D). Ha a beteg nem képes normál nyomtatott szöveget olvasni vagy TV-t nézni, **szemüveggel** kell őt ellátni (D). Megfelelő szemüveg melletti **csökkent látásélesség** esetén szemészetre kell utalni a beteget (D). A látásélesség csökkenését vagy más látási tünetet okozó **nystagmus** esetén **orális gabapentin** adása jön szóba (D). A csökkent látásélesség miatt olvasni vagy TV-t nézni képtelen betegnél – ha más terápia eredménytelen – **segédeszköz** és **adaptív technikák** jönnek szóba, valamint szükséges a megfelelő szociális segítségnyújtás, és regisztrálni kell a beteget csökkentlátóként (D).

V.1.4.11 Fájdalom

A fájdalom származhat egyrészt **közvetlenül a neurológiai károsodásból** (neuropátiás fájdalom), másrészt a **csökkent mobilitás miatt** a muszkuloszkeletális elváltozásokból, harmadrészt okozhatja a **betegséggel össze nem függő** tényező is. Tisztázni kell a fájdalom súlyosságát és az aktuális klinikai állapotra gyakorolt hatását (D). Mindenféle fájdalom (beleértve a hyperszenzitivitást és a spontán éles fájdalmat is) a teljes klinikai diagnózis részeként kezelendő, és szükség esetén a megfelelő szakorvos is bevonandó az ellátásba (D).

Csont- és izomeredetű fájdalom

Minden beteget, akinél a fájdalom a **csökkent** vagy **abnormális mozgás** következménye, meg kell mutatni erre kiképzett szakorvosnak, megítélendő, hogy a testmozgás, passzív mozgatás, az ülés javítása vagy más módszerek hasznosak lehetnek-e (D). Ha a csökkent mozgásból vagy abnormális testhelyzetből adódó fájdalom nem gyógyszeres kezelése eredménytelen, a megfelelő **fájdalomcsökkentő gyógyszeres terápia** jön szóba (D). A tartósan megoldatlan másodlagos muszkuloszkeletális fájdalom esetén meg kell fontolni **transzcután idegstimuláció** vagy **antidepresszánsok** alkalmazását (A). A fájdalom kezelésére az **ultrahang**, a **lézer** és az **antikonvulzív szerek** rutinszerűen **nem ajánlottak** (A). **Kognitív viselkedésterápiás** és **imaginációs módszerek** csak akkor jönnek szóba, ha a beteg kognitív státusza lehetővé teszi az **aktív részvételt** (A).

Neuropátiás fájdalom

A gyakran éles vagy hasogató jellegű **neuropátiás fájdalom**, valamint a fájdalmas **hiperszenzitivitás antikonvulzív szerekkel** (pl. carbamazepin, gabapentin) vagy **antidepresszánsokkal** (pl. amitriptilin) kezelendő (A). Ha a neuropátiás fájdalom a kezelés ellenére továbbra sincs megfelelően kontrollálva, a beteget fájdalom-szakrendelésre kell irányítani (D).

V.1.4.12 Kognitív zavarok

Az SM-es betegek kb. felének problémát okoz a **tanulás**, az **emlékezés**, a **koncentráció** és az **információk** gyors kezelése. Ezt a gyakori zavart a klinikusok gyakran nem mérik fel helyesen. Minden betegnél meg kell ítélni, hogy fennáll-e a klinikai státuszt befolyásoló **figyelem-** vagy **memóriazavar** (D). Ha a beteget az ő aktív részvételét igénylő komplex orvosi döntésbe vagy kezelésbe vonjuk be, pontosan fel kell mérni a kognitív státuszát, hogy képes-e a megértésre és az adekvát részvételre (D). Kognitív károsodással összefüggő tünet észlelése esetén felül kell vizsgálni a kezelést a iatrogenitás elkerülése végett, valamint fel kell mérni a **depressziót**, és szükség esetén **kezelnit kell** (D). **Kognitív tünetek** megjelenése vagy arra utaló gyanú esetén fel kell mérni a kognitív státuszt, az esetleges pénzügyi vagy más jellegű abúzusok kockázatát kommunikálni és minimalizálni szükséges, továbbá fel kell mérni, hogy ezeket az eredményeket milyen módon lehet mások felé kommunikálni (D). Azon betegeknél, akiknek a szociális viselkedése vagy a függőségük mértéke nehezen magyarázható egyéb ismert zavarokkal, klinikai pszichológus általi **neuro-**

pszichológiai vizsgálat végzendő, és tisztázni kell, hogy a kognitív és a kommunikációs zavar milyen mértékben járul hozzá a klinikai státuszhoz, szükség esetén megfelelő kezelés javasolt (D).

V.1.4.13 Érzelmi zavarok

Az SM-es beteg minimális provokációra is kevéssé kontrollált sírást vagy nevetést produkálhat. Az érzelmi státuszt szakembernek kell felmérnie (D). Ha az érzelmi zavar jelentős problémát okoz a betegnek vagy a családjának, **antidepresszáns** (triciklikus szer, B, vagy szelektív szerotonin reuptake-gátló, D) adása jön szóba. Ha az érzelmi zavar továbbra sem kontrollálható vagy a beteg nem hajlandó vagy nem képes az antidepresszáns szedésére vagy arra nem reagál megfelelően, **viselkedés-terápiás** megoldást kell neki ajánlani (D).

V.1.4.14 Depresszió

Depresszió gyanúja esetén „lehangoltnak érzi magát?” vagy hasonló kérdéssel (DS), szükség esetén klinikailag (D) meg kell állapítani a depressziót, súlyos esetben pszichiátert kell bevonni (D). Depresszió esetén a lehetséges **kiváltó tényezőket** (pl. krónikus fájdalom, szociális izoláció) fel kell térképezni (D) és lehetőség szerint javítani kell rajtuk (D). A depresszió elleni **specifikus kezelések** (**gyógyszeres**, D, vagy **pszichológiai**, A) csak a depresszió elleni **átfogó terápiás program** részeként jönnek szóba (D). Az egyéb pszichológiai diagnózisokat is, különösen a **szorongást** figyelembe kell venni (D).

V.1.4.15 Szorongás

Ha a beteg érzelmi életét vagy funkcionalitását a szorongás korlátozza, szakszerű segítséget és kezelést kell neki nyújtani (D). A láthatóan szorongó betegnek **pszichológiai alapú kezelést** kell ajánlani (A). A szorongás gyógyszeres kezelése **antidepresszánsokkal** és **benzodiazepin**ekkel történjen (D).

V.1.4.16 Nyelési zavar

A nyelészavar félrenyeléshez és aspirációhoz vezethet. A **perkután endoszkópos gasztrotómia** (PEG) széles körben elérhető. Ha a beteg képtelen önállóan az ágyból áthelyezni magát a székbe, **bulbáris tünetei** vannak (pl. szemmozgászavar, elkent beszéd,

ataxia), fel kell mérni a rágás és a nyelés nehezítettségét, és hogy emiatt kellett-e étrendet változtatnia (D). Bulbáris tünetekben vagy mellkasi fertőzésben szenvedő betegnél szakszerűen fel kell mérni a nyelési képességet (DS). Nyelészavar esetén a beteget beszédterapeutának is vizsgálnia kell. Nyelési technikákat, az étel állagának és a tápanyagbevitelnek az adaptálását kell oktatni a betegnek (D). **További vizsgálatokat** (pl. videó-fluoroszkópia) csak az első vonalbeli kezelés eredménytelensége esetén vagy más specifikus vizsgálati célból javasolt végezni (D). A néhány napnál hosszabb nyelészavar esetén neurológiai rehabilitációs szakorvosnak kell látnia a beteget, és felmérni a szükségletét **mellkasi fizioterápia** vagy rövidtávon **nazogasztrikus tubus** iránt (D). Az egy hónapnál hosszabb nyelészavar esetén a tápláltsági státuszt havonta ellenőrizni kell, a tápanyagbevitt pedig felül kell vizsgálni folyamatos fogyás vagy malnutrició jelei esetén (D). Ha PEG-táplálás lehetősége merül fel, a beteggel a legkorábban egyeztetni és dokumentálni kell az ezzel kapcsolatos igényeit (D). Tartós nyelészavarban PEG-tubus alkalmazása jön szóba, ha az alábbiak valamelyike fennáll (D):

- visszatérő mellkasi fertőzések
- inadekvát étel- és/vagy folyadékbevitel
- elhúzódó vagy stresszt okozó étkezés
- nazogasztrikus tubus alkalmazása több, mint egy hónapja.

Ha a PEG indikált és a beteg el is fogadja, erre kiképzett szakorvosnak kell azt beültetnie. A kórházból való elbocsátás előtt a beteget és a környezetéből az ápolást végző személyeket teljeskörű oktatásban kell részesíteni (A).

V.1.4.17 **Beszédzavarok**

Ha a betegnek olyan beszédzavara van, amely az otthonán kívüli vagy a telefonon keresztüli kommunikációját befolyásolja, vagy a beszéd hangereje és tisztasága érintett, beszédterapeutának kell megvizsgálnia a beteget (B). A diszarthriás betegnek a **beszédképessége** és **-tisztasága javítását** célzó **technikákat** kell tanítani, az oktatást beszédterapeutának kell végeznie a neurológiai rehabilitációs munkacsoport tagjával együttműködve (D). A tartósan beszédzavarral küzdő betegnek – a beszédet segítő vagy helyettesítő – alternatív **non-verbális kommunikációs** módszerek megtanítása jön szóba (D). Az effektív kommunikációra képtelen betegnek a lehető leghamarabb beszédterapeuta kell, hogy segítse a kommunikációját, aki a családnak és az ellátó személyzetnek is iránymutatást ad a beteg kommunikációjának hatékony segítése érdekében (D).

V.1.4.18 Szexuális zavarok

Az SM megzavarhatja a normális szexuális élet fiziológiáját, ami megnehezíti a betegnek a párkapcsolat létesítését és fenntartását.

Férfibeteg esetén

- Rá kell kérdezni az erektilis diszfunkcióra és annak jelentőségére (D).
- Perzisztáló erektilis diszfunkcióban – kontraindikáció hiányában – 25-100 mg szildenafil adása jön szóba (A).
- Ha a szildenafil eredménytelen, kutatni kell az erektilis diszfunkció kezelhető, általános és specifikus okait (pl. depresszió, szorongás, érbetegség, diabetes, gyógyszersedés). Szóba jön egyéb specifikus kezelés is (pl. alprostadil, intrakavernózus papaverin) (D).

Nőbeteg esetén

- Rá kell kérdezni szexuális probléma létére és annak jelentőségére (D).
- Kutatni kell a szexuális diszfunkció kezelhető, általános és specifikus okait (pl. depresszió, szorongás, érbetegség, diabetes, gyógyszersedés) (D).

Párkapcsolatok

A beteggel (párral) meg kell beszélni, hogy milyen problémák vannak a szexuális és emberi kapcsolatok kialakításában és fenntartásában, tudatni kell vele az elérhető tanácsadó és támogató szolgáltatásokat (D). Perzisztáló szexuális diszfunkcióban szakemberhez kell irányítani a beteget (a párt) és a szükséges tanácsokkal kell ellátni (D).

V.1.4.19 Nyomási fekélyek

A nyomási fekély a **nyomásnak** folyamatosan **kitett bőrfelületen másodlagosan** kialakuló bőrsérülés, amely csekély traumára is kiújulhat. Megjelenése az apró sérüléstől a kiterjedt, nekrotizált szövettel teli, akár csontig hatoló mély sérülésig is terjedhet. Ha kialakult, igen nehézkes a gyógyítása, és fokozza a **lokális** és **generalizált infekciók** kockázatát. Sok SM-es betegnek fokozott a kockázata nyomási fekélyek kifejlődésére, mivel mobilitásuk korlátozott, a szenzoros funkciók inadekvátak, a kognitív funkciók is károsodottak lehetnek. A legtöbb esetben a nyomási fekélyek elkerülhetők a **helyes prevenciók eljárásokkal**. A kerekesszékes betegek fekélykockázatát fel kell mérni és tanácsadásban kell őket

részesíteni (D). A kerekesszékes betegek – bármely okból történő – kórházba kerülése esetén fel kell mérni a nyomást csökkentő lehetőségeket, eszközöket, eljárásokat, figyelembe véve az SM specifikus jellemzőit. A fekélykockázat minimalizálására tervet kell kidolgozni, amely tartalmazza a tápláltsági állapot rendezését (D), a szükséges **segédeszközökkel** való ellátást (B), a megbeszélte **kezelési technikák** dokumentálását (D). A kerekesszékes ellátott betegeknél nyomáscsökkentő megoldások és eszközök alkalmazása jön szóba, a kerekesszékesen túl valamennyi aktivitási területükön, beleértve a **közlekedést** és az **alvást** is (D). Az ágyban fekvés miatt magasabb rizikójú betegeknek megfelelő matracot kell biztosítani a fekvéshez (A), az érintett bőrfelületet vizsgálni kell az adekvát védelem megléte iránt (D), a rendszeres forgatás nem elegendő a nyomási fekélyek megelőzéséhez (A). A nyomási fekélyt megjelenésekor vizsgálni szükséges és célszerű megmutatni szakembernek (D). A nyomási fekélyvel küzdő beteget megfelelő speciális matracra kell fektetni (A).

V.1.4.20 Komplementer kezelések

Az SM-es betegeket informálni kell arról, hogy az alábbi módszerek hasznosak lehetnek, de egyértelmű ajánlásokhoz még **nincs elég bizonyíték** (A):

- reflexológia és masszázs
- halolajok
- mágneses terápia
- neuráalterápia
- masszázs és testmozgás
- thai chi
- multimodális terápia.

Ha a beteg ki akar próbálni valamilyen alternatív gyógymódot, javasolni kell neki, hogy értékelje a módszer **kockázatait és előnyeit**, a költségek és a megterhelés oldaláról is (D). A beteget támogatni kell, hogy beszéljen a szóba jövő alternatív módszerről, és tájékoztassa a kezelőorvosát is, ha úgy dönt, hogy él az alternatív gyógymóddal (D).

V.2 Az EFNS irányelvei a sclerosis multiplex vonatkozásában

V.2.1 A relapszusok kezelése sclerosis multiplexben az EFNS irányelve alapján

Az irányelv (6) **relapszus-kezelésre** vonatkozó – finanszírozási szempontból jelentőséggel bíró – ajánlásait a következőkben mutatjuk be.

Számos I. szintű tanulmány és meta-analízis eredménye alapján **egyértelmű** a bizonyíték arra, hogy a **glükokortikoidok** az SM relapszusainak kezelésében **előnyösek**. Így a relapszusok kezelésében ajánlott az **intravénás** vagy **orális metilprednizolon** naponta legalább 500 mg dózisban 5 napig (A szintű ajánlás). Az iv. metilprednizolon (naponta 1x1 g 3 napig) alternatív terápiaként jön szóba. Az iv. metilprednizolon (naponta 1x1 g 3 napig, majd fokozatosan csökkenő dózisú orális adagolás) továbbá az akut opticus neuritis kezelési lehetőségeként is szóba jön (B szintű ajánlás).

Nincs bizonyíték arra, hogy az **iv.** és az **orális metilprednizolon-kezelés** között lényeges **különbség** lenne klinikai hatásosság vagy mellékhatások vonatkozásában, de a hosszan tartó orális kezeléshez a mellékhatások gyakoribb előfordulása társulhat. Sőt, az elérhető klinikai vizsgálatokba bevont betegek alacsony száma miatt az iv. és az orális adagolás között akár bizonyos hatásosságbeli különbség sem zárható ki. Az eddigi kontrollált, randomizált vizsgálatok nem vizsgálták kielégítően a glükokortikoid alkalmazandó fajtáját, annak optimális dózisát és azt, hogy a kezdeti lökésterápia után szükséges-e a fokozatos dóziscsökkentés. Mindez új randomizált vizsgálatok iránti igényt vet fel, ahol az egyes glükokortikoidok kockázat/előny arányát, mellékhatásait, alkalmazási módját vizsgálnák az SM relapszusainak kezelésében.

Jelenleg **nincs elegendő adat** a betegek olyan **alcsoportjának azonosítására**, akik **nagyobb valószínűséggel reagálnak a metilprednizolon-kezelésre**, ugyanakkor a kezelés **hatásosabb** lehet azokban a betegekben, akiknél klinikailag, MR-rel vagy likvorvizsgálattal (emelkedett MBP-koncentráció a likvorban, MBP: myelin basic protein) **magasabbnak** bizonyul a **betegség aktivitása** (C szintű ajánlás). A klinikai vizsgálatoknak nem volt célja azt tárgyalni, hogy a beteget járó- vagy fekvőbetegként kezelték, de megfontolandó, hogy az **első metilprednizolon-kezelést fekvőbetegként** kapja a beteg.

Azon betegeknél, akik **nem reagálnak** a randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatokban használt dózisban adott metilprednizolon-kezelésre, **magasabb dózis** (akár 2 g naponta, 5 napig) alkalmazását kell megfontolni (C szintű ajánlás).

Azoknál a gyulladássos demielinizációs kórképben – beleértve az SM-et is – szenvedő betegeknél, akik **nem reagálnak a metilprednizolon-kezelésre**, hasznos lehet a **plazmacsere**, azonban erre a kezelt betegeknek csak kb. 1/3-a fog reagálni. Ezt a kezelési módszert szigorúan a betegek azon **szűk körére** kell korlátozni, akiknek **súlyos relapszusai** vannak (B szintű ajánlás). Hasznos lenne olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, amelyben célzottan a plazmacsere hatását vizsgálnák súlyos relapszusokkal küzdő és a metilprednizolon-kezelésre nem reagáló betegeknél.

Intenzív interdiszciplináris **rehabilitációs program** mérlegelendő az iv. metilprednizolon-terápia után, mivel egy vizsgálat szerint ez valószínűleg tovább segíti a felépülést (B szintű ajánlás).

Nem támasztja alá elegendő **adat** az **iv. immunglobulin** monoterápiában való alkalmazását relapszusokban. Az iv. immunglobulin-terápia a relapszusok kezelésében metilprednizolon mellé kombinálva, valamint akut opticus neuritis monoterápiájaként **nem hatásos** (A szintű ajánlás). Szintén **nem hatásos a natalizumab monoterápiaként** a relapszusokban.

V.2.2 Neurológiai képkeltő eljárások a sclerosis multiplex kezelésében az EFNS irányelve alapján

Az irányelv (7) **neurológiai képkeltő eljárásokra** vonatkozó – finanszírozási szempontból jelentős – ajánlásait az alábbiakban mutatjuk be.

V.2.2.1 Ajánlások az SM-re utaló klinikailag izolált szindrómát (CIS) mutató betegek MR-vizsgálata vonatkozásában

Az SM-re utaló **klinikailag izolált szindrómát** – tipikusan SM-re jellemző neurológiai tüneteket – mutató betegek tekintetében – az SM-hez hasonló tüneteket okozó alternatív diagnózisok megfelelő kizárása után – az alábbi ajánlások fogalmazhatók meg:

Konvencionális agyi MR-felvételt (cMRI) kell készíteni (duál-echo, pre- és poszt-kontraszt T1-súlyozott képek) a lehető leghamarabb minden olyan betegnél, aki a központi idegrendszert érintő **izolált demielinizációs szindrómát** mutat. A vizsgálatnak nem csak a léziók **térbeli disszeminációjának** bizonyítása a célja, hanem az **egyéb** lehetséges neurológiai **kórállapotok kizárása** is. Ilyen betegekben 3 vagy több T2-hiperintenzív lézió – a Nemzetközi Panel (International Panel, IP) által hangsúlyozott képi jellemzők mellett – és 2 vagy több Gd-halmozó lézió érzékeny **prediktorai** a klinikailag **definitív sclerosis multiplex** (CDMS) 7-10 éven belüli kifejlődésének (B szintű ajánlás).

Az **SM-re gyanús betegekben** a T2-súlyozott agyi MR-felvételen 3 vagy több fehérállományi lézió nem diagnosztikus értékű, különösen akkor nem, ha a lokalizációjuk és a megjelenésük nem demielinizációra jellemző. Ilyen esetekben az IP kritériumai alkalmazandók. Az **incidentális fehérállományi** léziók **nem ritkák** még a normál fiatal populációban sem, azonban a kor előrehaladtával (50 év fölött) ezek a léziók **progressziót** is jelezhetnek.

Szteroidkezelés esetén (amely drámaian szupprimálja a Gd-halmozást mint a gyulladás egyik lehetséges markerét) **cMRI-t** kell végezni a **kezelés előtt** vagy legalább **egy hónappal a kezelés befejezése után**.

A **gerincvelői cMRI** akkor hasznos, ha az agyi MR normális vagy bizonytalan, valamint nem specifikus agyi T2-abnormalitások esetén (különösen 50 év felett), mivel – ellentétben az aggyal – a gerincvelőben ritkán fejlődnek ki léziók pusztán a kor előrehaladtával. **Gerincvelői szindróma** esetén ajánlott a **gerincvelői MR-vizsgálat** elvégzése az SM-hez hasonló kórállapotok (pl. kompresszív léziók) kizárása végett.

Akut opticus neuritisben a látóideg MR-vizsgálata hasznos lehet az alternatív diagnózisok kizárására. Ilyen esetben **STIR-szekvenciák** (STIR: short tau inversion recovery) alkalmazandók.

Követő MR-vizsgálatok elvégzése szükséges a betegség **időbeli disszeminációjának** igazolására. A klinikai epizód (és az alap-MR-vizsgálat) után 3 hónappal megjelenő Gd-halmozó léziók vagy a klinikai epizód (és az alap-MR-vizsgálat) után 6 hónappal megjelenő új T2- vagy Gd-halmozó léziók megjelenése erős **előrejelzője** a definitív SM közeli jövőben történő kifejlődésének (A szintű ajánlás). A követő felvételeket ugyanazzal a géppel, **azonos felvételi paraméterekkel**, azonos pozicionálással kell elkészíteni, hogy a pontos **összehasonlítás** elvégezhető legyen.

Az első kettő utáni további ismételt felvételeket egyeztetni kell neurológussal, figyelembe véve a betegek számára megfelelő klinikai körülményeket (rutinszerűen nem ajánlott, mivel a betegség hosszabb távon valószínűleg klinikailag manifesztálódik).

A **nem konvencionális MR-technikák** lényeges és kritikus információt nyújthatnak klinikailag izolált szindrómában (CIS), továbbá a kezelés monitorozásával a gyulladásra, az axonok védelmére és a demielinizációra/remielinizációra kifejtett hatás pontosabban megítélhető, ennek ellenére a nem konvencionális MR-technikák használata a klinikai gyakorlatban jelenleg **nem ajánlott**. Az összes nem konvencionális MR-technikát megfelelően össze kell hasonlítani a cMRI-vel szenzitivitásban és specificitásban a szöveti károsodás észlelése, valamint az SM és a rokkantság kifejlődésének előrejelzése vonatkozásában. Jelenleg ezek a kvantitatív technikák csoportok szintjén mutatnak különbségeket, de egyéni szintjén nem teszik lehetővé következtetés levonását.

SM-re gyanús alattomos neurológiai **progresszió** esetén az abnormális **likvorlelet gyulladással** jelekkel és **immun-eltérésekkel** együtt további fontos lelet a diagnosztikus gyanú megerősítésére.

V.2.2.2 Ajánlások az igazolt SM diagnózisú betegek MR-vizsgálata vonatkozásában

Az **SM igazolt diagnózisa** esetén a következő ajánlások fogalmazhatók meg:

A **cMRI-felvételeket** (duál-echo és poszt-kontraszt T1-súlyozott képek) standardizált protokollok mentén, a beteget mindig precízen pozicionálva kell elkészíteni, hogy a **későbbi követő** felvételeket könnyen lehessen értékelni. A poszt-kontraszt T1-súlyozott felvételeket a kontrasztanyag beadása után 5-7 perccel kell elkészíteni. Figyelembe véve a klinikai tünetek és a cMRI-vizsgálatok klinikai rokkantság romlását előrejelző ereje közötti **gyenge korrelációt**, az MR surveillance-szerű használata a kezeléssel kapcsolatos döntések céljára általánosságban nem ajánlott. Sorozat-MR felvételek készítése megfontolandó, ha ilyen jellegű diagnosztikai szempont merül fel.

A **gerincvelő** ismételt MR-vizsgálata csak akkor javasolható, ha váltakozó folyamat (pl. mechanikus kompresszió) kifejlődése vagy atípusos tünet megjelenése indokolja.

Bár klinikai vizsgálati adatokon alapuló előzetes elemzés felvetette, hogy az MR-rel detektált betegségaktivitás jelenléte és mértéke **csoportszinten meghatározhatja az IFN- β -választ** (interferon béta) a relapsusráta és a kialakult rokkantság vonatkozásában, azonban **nincs validált módszer** a betegség-módosító terápia monitorozására **egyéni szinten**.

A cMRI-ből származó mérési eredmények nem adnak teljes képet az SM patológiai folyamatairól. Bár a cMRI kétségtelenül javította az SM-terápiák hatásának mérését, valamint – legalábbis részben – segített megérteni az SM kifejlődését, ugyanakkor **pontosság** és **specifitás** tekintetében csak **korlátozottan** nyújt információt az SM patológiájáról, és a klinikai mérési eredményekkel gyenge a korrelációja. Ez arra utal, hogy ha egy adott kezelés képes a cMRI-vel mért adatokat befolyásolni, ez nem jelenti azt, hogy ez a kezelés szükségszerűen képes lesz a klinikai rokkantság fokozódását is megelőzni, különösen az egyes betegek egyéni szintjén.

A T1-hipointenzív léziók mérése megterhelő, és az agyi és gerincvelői atrófiát a klinikai gyakorlatban továbbra is a kórfejlődés bevezető stádiumában veszik figyelembe, így szükséges a standardizálásuk beszerzés és utófeldolgozás vonatkozásában. Viszont ezeket a méréseket végpontként be kell vonni a betegség-módosító szerek vizsgálataiba, hogy a rokkantságért felelős mechanizmus további tisztázást nyerhessen.

A **nem konvencionális MR-technikák** alkalmazása az igazolt SM diagnózisú betegek monitorozásában a klinikai gyakorlatban jelenleg **nem javasolható**. Az összes ilyen technika kiértékelése továbbra is szükséges szenzitivitás és specifitás irányában a szövetkárosodás SM-ben való észlelése és ennek időbeli változása tekintetében.

Az **MT-MR-t** (magnetization transfer MR) be kell vonni új klinikai vizsgálatokba, hogy további betekintést kaphassunk a kórkép patofiziológiájába és e technika SM értékelésében megmutatózó értékébe. A **DT-MR** és a **¹H-MRS** (MR spectroscopy) szerepét és eredményeit multicentrikus vizsgálatokban szükséges kiértékelni.

V.2.3 Az anti-interferon-béta antitestek mérése a sclerosis multiplex kezelése során az EFNS irányelve alapján

Az irányelv (8) **anti-IFN- β -antitestek** (IFN- β : interferon-béta) **mérésével** kapcsolatos – finanszírozási szempontból lényeges – ajánlásait az alábbiakban mutatjuk be.

A **kötő ellenanyagokat** (binding antibody, **BAB**) mérő módszerek megbízhatóan használhatók az **anti-IFN- β -antitestek szűrésére**, még a **neutralizáló ellenanyagok** (neutralizing antibody, **NAB**) mérését **megelőzően** (A szintű ajánlás).

A kötő és neutralizáló anti-IFN- β -antitestek mérését erre **szakosodott laboratóriumokban** kell elvégezni (A szintű ajánlás).

A NAB mérését validált CPE-módszerrel (CPE: cytopathic effect) vagy MxA-termelést (MxA: IFN- β indukálta géntermék, az I. osztályú IFN-ok specifikus markere) mérő módszerrel szükséges elvégezni, a tesztserum sorozathígításával. A NAB-titert a Kawade-formula szerint kell kiszámítani (A szintű ajánlás).

A **NAB** jelenlétének tesztelését a terápia során **12 és 24 hónap elteltével kell elvégezni** (A szintű ajánlás).

Ha a beteg az említett periódus során **NAB-negatív marad**, akkor a **NAB-méréseket el lehet hagyni**, a betegség aktivitásának fokozódásakor azonban folytatni kell a méréseket (B szintű ajánlás).

NAB jelenléte esetén a méréseket **3-6 hónap elteltével meg kell ismételni** (A szintű ajánlás).

Ha a **NAB a 3-6 hónapos** intervallummal megismételt mérések során is **magas titerben** fennmarad, akkor az **IFN- β -kezelést meg kell szakítani** (A szintű ajánlás).

VI Betegszám, éves költségvetési kiadás

VI.1 A sclerosis multiplex hazai előfordulása

Az SM prevalenciája változatos, 25-224/100 000 között mozog, egyes felmérések szerint 62-65/100 000. Így Magyarországon az SM-ben szenvedő **betegek számát** mintegy **6-8 000**-re becsülhetjük. Az incidencia kb. 3-5/100 000, azaz **évente** országosan **3-500 új eset** diagnosztizálására kerül sor. Nőkben a betegség kb. kétszer gyakoribb, mint férfiakban. Leginkább **20 és 40 éves életkor között** jelentkezik, 15 év alatt és 50 év fölött ritka az előfordulása. (3)

VI.2 A sclerosis multiplex előfordulása és kezelésének finanszírozási vonzata az OEP adatai alapján

Az egészségbiztosítónak – értelemszerűen – azon személyekről van információja, akik TB-finanszírozott vagy TB-támogatott ellátást vettek igénybe, és ezen ellátásokról az OEP-hez a vonatkozó adat beérkezett. Ilyen módon tehát az OEP konkrétan azon SM-es betegekről rendelkezik adatokkal, akik gyógyszert vagy gyógyászati segédeszközt váltottak ki, vagy járó-, illetve fekvőbeteg-ellátó intézményben vettek igénybe egészségügyi szolgáltatást. A továbbiakban áttekintjük a sclerosis multiplex kezelésében érdemi jelentőséggel bíró ellátási formák vonatkozó adatait.

A **neurológiai járóbeteg-szakellátásban sclerosis multiplex** (BNO: G35H0) **fődiagnózissal** megjelent betegek adatait a 8. táblázat mutatja. Az így nyert betegszám egyúttal **megfelelő pontosságú becslést** is ad az **SM-es betegkör nagyságára** is, amennyiben feltételezzük, hogy az SM-es betegek naptári évenként legalább egyszer felkeresik – a sclerosis multiplexszel összefüggésben – a neurológiai szakrendelést.

8. táblázat: A neurológiai járóbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett esetek adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Esetszám	Pontszám	Finanszírozási összeg (Ft)
2007	6 277	20 926	39 197 468	54 068 729
2008	6 377	19 860	35 932 112	50 680 161
2009	6 867	21 898	39 662 946	46 616 315

Forrás: OEP Adattárház

A **szemészeti járóbeteg-szakellátásban sclerosis multiplex** (BNO: G35H0) **fődiagnózissal** megjelent betegek adatait a 9. táblázat mutatja. Az SM ellátásában gyakran szükséges a szemészeti szakorvosi vizsgálat elvégzése.

9. táblázat: A szemészeti járóbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett esetek adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Esetszám	Pontszám	Finanszírozási összeg (Ft)
2007	250	332	568 032	786 941
2008	235	311	500 576	703 472
2009	257	360	622 975	739 730

Forrás: OEP Adattárház

Az **SM-es betegek** SM-ben **releváns** egyes **laboratóriumi vizsgálatainak** adatait a 10. táblázat mutatja. A laboratóriumi adatok számításakor figyelembe vett releváns **OENO-kódok és vizsgálatok** az alábbiak:

22701	Haemoglobin kimutatása liquorban kémiai módszerrel
22741	Liquor összfehérje meghatározása
22743	Liquor albumin meghatározása
22761	Liquor direkt spektrofotometria
22781	Liquor sejtszám meghatározása
25065	Punktátum, liquor, genny tenyésztése, csak aerob
26390	Escherichia AG kimutatása liquorban
26391	Neisseria AG kimutatása liquorban
26392	Haemophilus AG kimutatása liquorban

10. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek SM-ben releváns egyes laboratóriumi vizsgálatainak adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Esetszám	Pontszám	Finanszírozási összeg (Ft)
2007	70	103	28 482	26 295
2008	82	106	31 116	25 268
2009	87	127	38 020	26 045

Forrás: OEP Adattárház

Az **SM-es betegek** SM-ben **releváns** egyes **MR-vizsgálatainak** adatait a 11. táblázat mutatja. Az MR-adatok számításakor figyelembe vett releváns **OENO-kódok** és **vizsgálatok** az alábbiak:

34914	Agykoponya natív MR vizsgálat
34915	Agykoponya MR vizsgálat natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg
34924	Gerinc MR vizsgálata natív gerinc
34925	Gerinc MR vizsgálata iv. kontrasztanyag adását követőleg
34926	Gerinc MR vizsgálata natív plusz iv. kontrasztanyag adását követőleg

11. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek SM-ben releváns egyes MR-vizsgálatainak adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Esetszám	Pontszám	Finanszírozási összeg (Ft)
2007	1 781	3 067	53 958 160	73 657 158
2008	1 877	3 070	56 217 916	78 998 537
2009	2 155	3 518	68 291 438	83 993 467

Forrás: OEP Adattárház

Az **aktív fekvőbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex** (BNO: G35H0) **fődiagnózissal** jelentett és SM-ben **releváns HBCs-be sorolt** esetek adatait a 12. táblázat mutatja. Az aktív fekvőbeteg-adatok számításakor figyelembe vett releváns **HBCs-kódok** az alábbiak:

01M 014A	Sclerosis multiplex komplex vizsgálattal
01M 014B	Sclerosis multiplex speciális kivizsgálással

12. táblázat: Az aktív fekvőbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett és SM-ben releváns HBCs-be sorolt esetek adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Esetszám	Súlyszám	Finanszírozási összeg (Ft)
2007	161	219	213	24 954 282
2008	192	269	273	31 403 905
2009	228	261	278	32 750 062

Forrás: OEP Adattárház

A **krónikus fekvőbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex** (BNO: G35H0) **fődiagnózissal** jelentett esetek adatait a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat: A krónikus fekvőbeteg-szakellátásból sclerosis multiplex (BNO: G35H0) fődiagnózissal jelentett esetek adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Esetszám	Finanszírozási összeg (Ft)
2007	2	2	62 400
2008	4	5	225 120
2009	5	5	120 960

Forrás: OEP Adattárház

Az **SM-es betegek** által kiváltott, **SM kezelésére** használt egyes – a terápiaiban kulcsfontosságú és/vagy emelt, kiemelt támogatású – **gyógyszerek** forgalmának adatait összesítve a 14. táblázat, hatóanyagankénti bontásban pedig a 15. táblázat mutatja. Az gyógyszeradatok számításakor figyelembe vett releváns **ATC-kódok** és **hatóanyagok** az alábbiak:

H02AB02	dexamethason
H02AB04	metilprednizolon
H01AA	ACTH
L01DB07	mitoxantron
L03AB07	interferon beta-1a
L03AB08	interferon beta-1b
L03AX13	glatiramer acetate
L04AA23	natalizumab
M03BX01	baclofen
M03BX02	tizanidin
M03BX04	tolperisone

A specifikus károsodások tüneti kezelésére használt egyéb, itt nem említett gyógyszerekre nem térünk ki.

14. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által kiváltott, SM kezelésére használt egyes gyógyszerek forgalmának adatai összesítve, 2007-2009. (DOT: terápiás napok száma)

Év	Betegszám	Vényszám	DOT	TB-támogatás (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)
2007	3 593	33 264	1 249 299	4 824 812 211	4 835 099 333
2008	3 758	32 382	1 336 391	4 912 246 609	4 925 436 157
2009	4 090	35 453	1 546 747	5 812 285 529	5 828 335 945

Forrás: OEP Adattárház

15. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által kiváltott, SM kezelésére használt egyes gyógyszerek forgalmának adatai hatóanyagok szerint, 2007-2009. (DOT: terápiás napok száma)

Év	Hatóanyag	Betegszám	Vényszám	DOT	TB-támogatás (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)
2007	ACTH	1	1	0	0	27 111
	dexamethason	17	34	29	3 279	74 163
	metilprednizolon	737	1 392	127 586	2 139 186	2 831 505
	interferon béta-1a	777	7 780	337 725	1 983 268 570	1 983 268 570
	interferon béta-1b	411	4 050	122 502	1 023 819 779	1 023 819 779
	glatiramer-acetát	666	7 099	195 115	1 783 481 418	1 783 481 418
	baclofen	968	6 397	219 335	19 543 995	25 340 306
	tizanidin	415	2 284	40 480	5 059 005	6 942 697
	tolperisone	1 011	4 227	206 528	7 496 979	9 313 783
2008	ACTH	1	1	0	0	27 297
	dexamethason	11	20	83	8 943	44 961
	metilprednizolon	705	1 327	119 951	1 986 544	2 616 163
	interferon béta-1a	866	7 330	382 949	2 094 911 472	2 097 150 972
	interferon béta-1b	522	4 419	158 046	1 142 511 164	1 143 881 921
	glatiramer-acetát	756	6 414	222 860	1 636 724 564	1 638 666 464
	baclofen	990	6 446	210 060	23 655 365	27 424 682
	tizanidin	414	2 194	37 755	5 314 444	6 432 008
	tolperisone	1 020	4 231	204 687	7 134 114	9 191 689
2009	dexamethason	5	6	165	8 943	18 482
	metilprednizolon	683	1 205	113 084	1 803 784	2 342 614
	interferon béta-1a	985	8 398	477 117	2 547 354 222	2 550 438 972
	interferon béta-1b	598	4 758	186 060	1 324 736 940	1 326 421 740
	glatiramer-acetát	832	6 613	261 268	1 860 634 432	1 863 139 432
	natalizumab	13	78	2 340	40 839 639	42 281 235
	baclofen	1 086	7 237	237 445	22 622 483	26 167 623
	tizanidin	427	2 523	43 490	6 205 430	7 412 278
	tolperisone	1 066	4 635	225 778	8 079 655	10 113 569

Forrás: OEP Adattárház

Megjegyzendő, hogy a dexametazon és az ACTH a fentebb részletesen idézett szakmai irányelvek konkrét ajánlásai között nem szerepel. Mitoxantron-kiváltás a 3 év alatt nem történt az SM-es betegkör részéről.

Az **SM-es betegek** által kiváltott összes – tehát diagnózistól függetlenül számolt – **gyógyászati segédeszköz** adatai a 16. táblázatban, az SM diagnózissal (BNO: G35H0) kiváltott gyógyászati segédeszközök adatai pedig a 17. táblázatban szerepelnek.

16. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által kiváltott összes gyógyászati segédeszköz adatai diagnózistól függetlenül, 2007-2009.

Év	Betegszám	Vényszám	TB-támogatás (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)
2007	2 110	12 519	212 118 886	231 497 577
2008	2 099	12 829	231 748 844	247 001 652
2009	2 115	14 092	297 966 516	311 886 738

Forrás: OEP Adattárház

17. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek által SM diagnózissal (BNO: G35H0) kiváltott gyógyászati segédeszközök adatai, 2007-2009.

Év	Betegszám	Vényszám	TB-támogatás (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)
2007	825	2 130	93 169 799	96 988 314
2008	902	2 221	103 908 495	107 586 386
2009	941	2 632	141 975 599	144 940 422

Forrás: OEP Adattárház

A sclerosis multiplexben szenvedő betegek részletezett **ellátásainak** – járó-, valamint aktív és krónikus fekvőbeteg-szakellátás, gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás – **összesített költségeit** a 18. táblázat, az egyes ellátási formák költségeinek **egymáshoz viszonyított arányát** a 19. táblázat mutatja be.

18. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek járó-, valamint aktív és krónikus fekvőbeteg-szakellátásának, gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátásának TB-költségei (Ft), 2007-2009.

Ellátási forma	2007	2008	2009
Járóbeteg-szakellátás	128 539 123	130 407 438	131 375 557
Aktív fekvőbeteg-szakellátás	24 954 282	31 403 905	32 750 062
Krónikus fekvőbeteg-szakellátás	62 400	225 120	120 960
Gyógyszer	4 824 812 211	4 912 246 609	5 812 285 529
Gyógyászati segédeszköz	93 169 799	103 908 495	141 975 599
Összesen	5 071 537 815	5 178 191 567	6 118 507 707

Forrás: OEP Adattárház

19. táblázat: A sclerosis multiplexes betegek járó-, valamint aktív és krónikus fekvőbeteg-szakellátásának, gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátásának TB-költségei egymáshoz viszonyítva (%), 2007-2009.

Ellátási forma	2007	2008	2009
Járóbeteg-szakellátás	2.53	2.52	2.15
Aktív fekvőbeteg-szakellátás	0.49	0.61	0.54
Krónikus fekvőbeteg-szakellátás	0.00	0.00	0.00
Gyógyszer	95.14	94.86	95.00
Gyógyászati segédeszköz	1.84	2.01	2.32
Összesen	100.00	100.00	100.00

Forrás: OEP Adattárház

VII A finanszírozási protokoll algoritmusa

VII.1 Az ellátás igénybevételének jelenlegi rendje

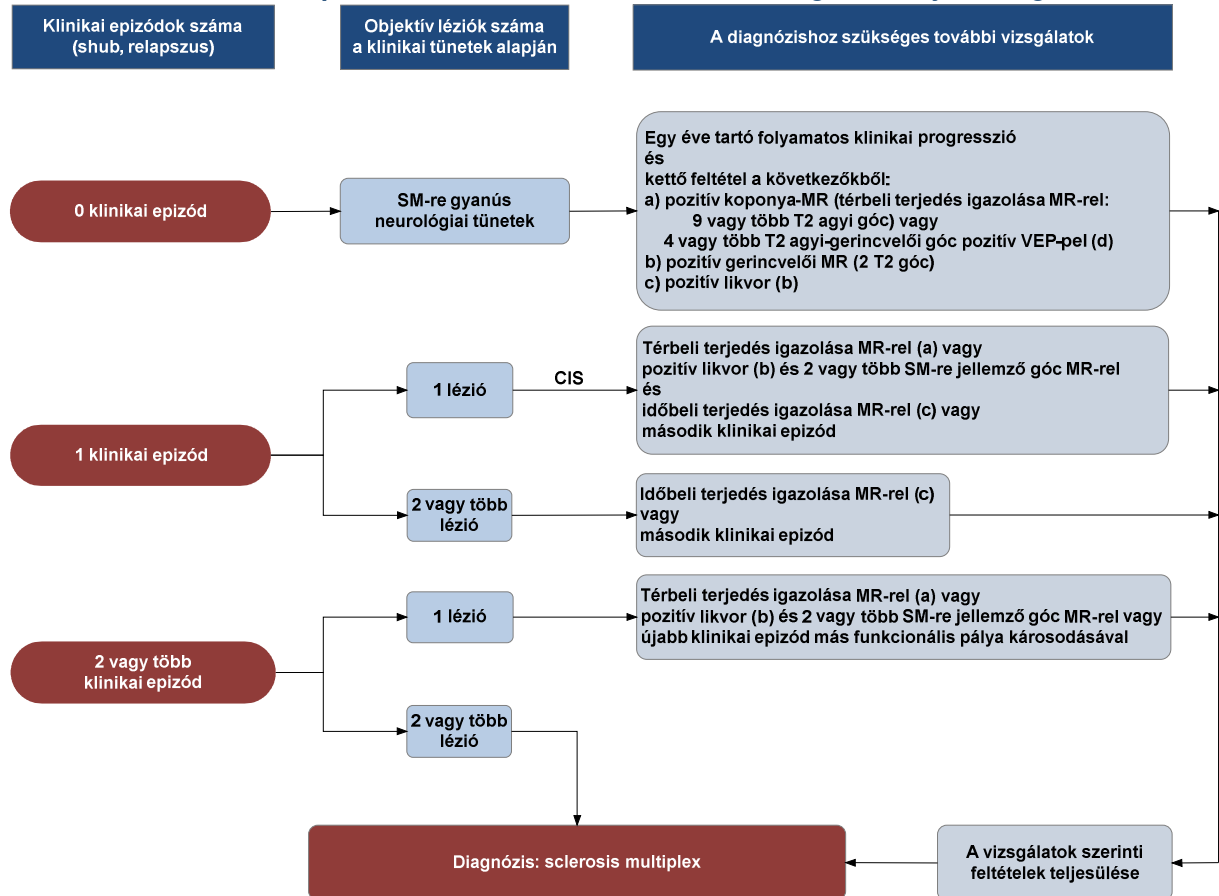
A biztosított az ellátást az egyébként irányadó általános szabályok szerint veheti igénybe, azaz az alapellátásban a háziorvosánál, továbbá a szakellátás keretében járó- és fekvőbeteg-intézményben kaphat ellátást.

A háziorvos elsősorban a már kezelésbe vett betegek gondozásában, állapotuk figyelemmel kísérésében játszik szerepet, másodsorban a „kapuőri” funkciójában az új betegek kiemelésében és szakellátásra irányításában. A háziorvos jogosult továbbá – tüneti kezelés részeként – egyes gyógyszerkészítmények – szakorvosi javaslat alapján történő – rendelésére. **(I. progresszivitási szint)**

Orvosszakmai szempontból a kezelés központja a neurológiai járóbeteg-szakrendelés és a fekvőbeteg-szakellátás, ahol a terápia beállítása zajlik. Az emelt és kiemelt, indikációhoz kötötten rendelhető gyógyszerek felírása, valamint az emelt támogatással rendelhető tüneti szerek tekintetében a háziorvos felé a javaslat megtétele is itt történik. **(II. progresszivitási szint)**

VII.2 A tervezett finanszírozás rendje és algoritmus

8. ábra: A sclerosis multiplex McDonald-kritériumok szerinti diagnosztikájának algoritmus



a) A térbeli disszemináció bizonyításának teljesítenie kell a Barkhof (1997) és Tintoré (2000) szerinti kritériumokat

b) Pozitív likvorlelet oligoklonális csíkokkal, ill. emelkedett likvor-IgG-indexszel

c) MR-kritériumok időbeli terjedéséhez: kontrasztanyagot halmozó góc vagy T2-hiperintenzív góc legalább 3 hónappal a klinikai shub után más lokalizációban, mint a megelőző shubnál vagy új kontrasztanyag-felvevő vagy T2-hiperintenzív góc egy második MR-nél 3 hónap elteltével

d) Patológiás vizuális kiváltott válaszok, amelyek az SM-re jellemzőek (P100 latencia-megnyúlás jó konfiguráció esetén)

9. ábra: Sclerosis multiplexben az akut relapszus diagnosztikájának és gyógyszeres kezelésének algoritmus

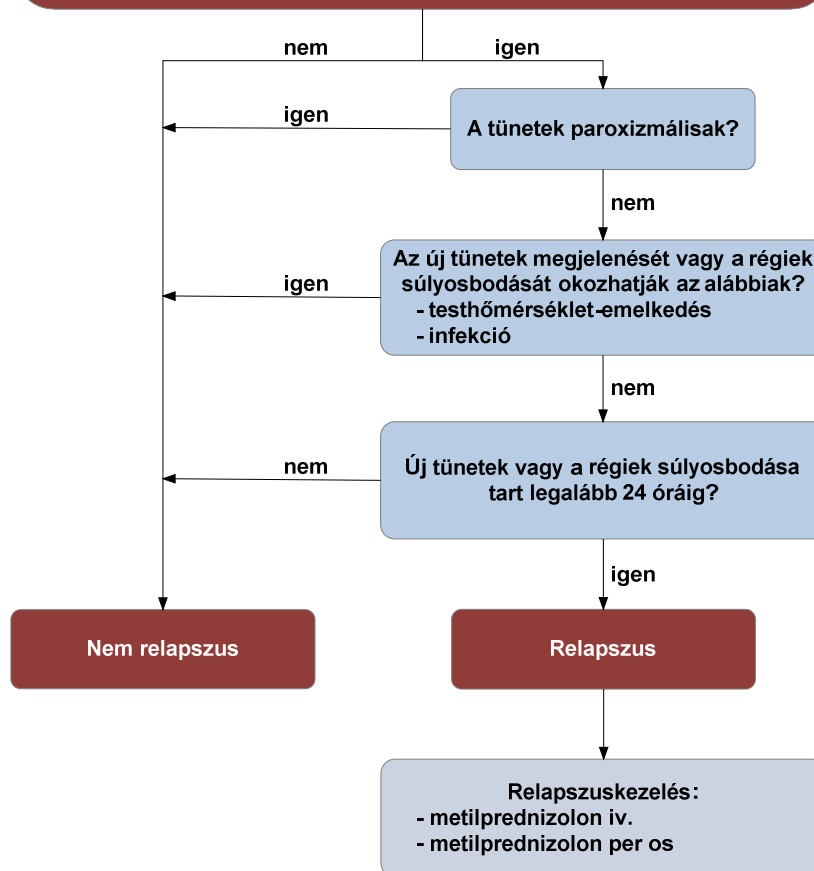
A relapszus diagnózisa

A terápia során bármikor:

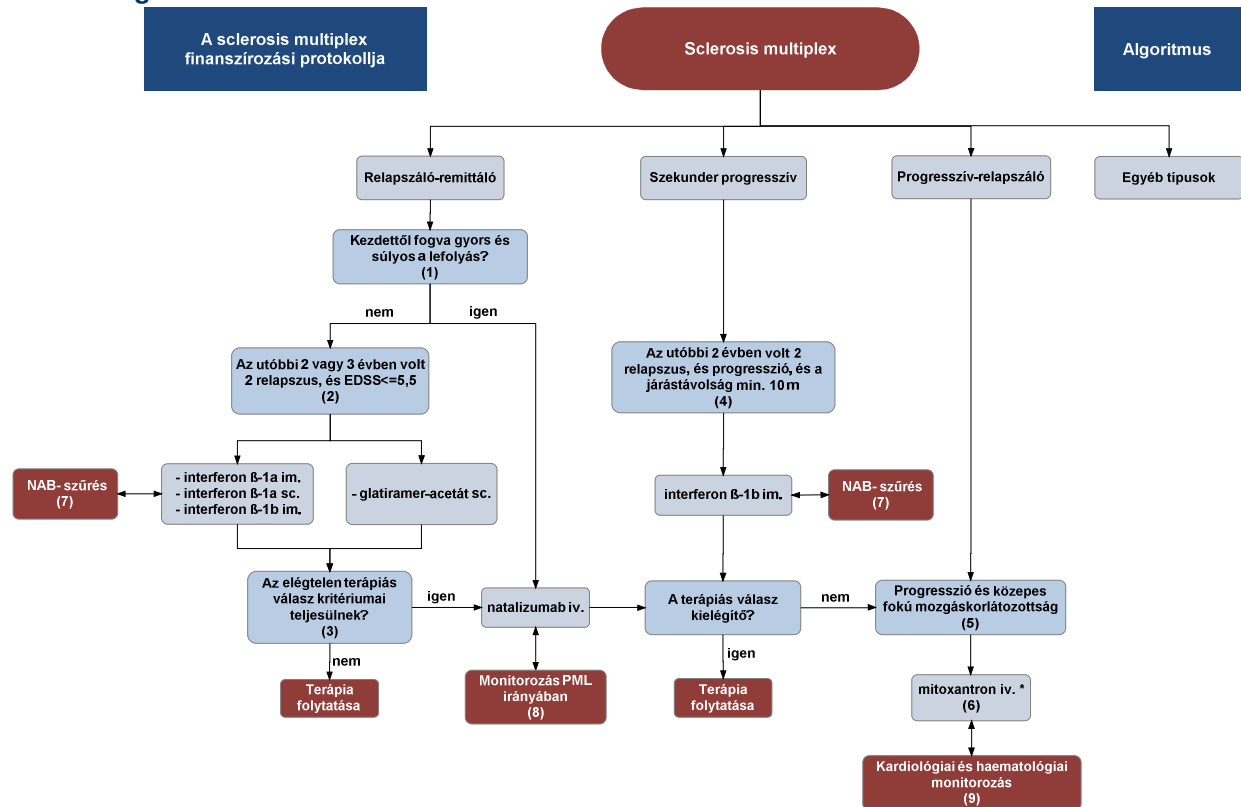
- új neurológiai tünetek megjelenése
- régi tünetek súlyosbodása

A beteg állapota az új neurológiai tünetek megjelenésekor vagy a régi tünetek súlyosbodásakor

A beteg állapota legalább 30 napja stabil vagy javuló?



10. ábra: A sclerosis multiplex progressziójának/aktivitásának csökkentését célzó gyógyszeres kezelés algoritmus



* Ezen hatóanyag támogatott készítménye alkalmazási előírásában felsorolt indikációk között sem a sclerosis multiplex, sem a kezeléséhez kapcsolódó kórállapot, körfolyamat nem szerepel. E készítmény az alkalmazási előírástól eltérő ("off label") gyógyszeralkalmazás szabályainak szigorú betartása mellett használható.

Az algoritmusban szereplő, számmal jelölt mezők **tartalmát** és a vonatkozó **feltételeket** az alábbiakban részletezzük:

- (1) Relapsáló-remittáló SM-ben kezdettől fogva gyors és súlyos a betegség lefolyása, ha az alábbi feltételek teljesülnek:
 - a) 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt.
 - b) Friss MR-felvételen 1-nél több Gd-dúsulással járó lézió vagy megnövekedett T2-góctérfogat észlelhető.
- (2) Relapszó-remittáló SM-ben interferon- β vagy glatiramer-acetát alkalmazásának feltételei:
 - a) 18 év feletti életkor.
 - b) A gyógyszer alkalmazási előírása szerint az utóbbi 2 vagy 3 éven belül legalább 2 jelentős klinikai relapszus volt.
 - c) A beteg állapota a Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála szerint legfeljebb 5,5 (EDSS $\leq 5,5$, a járástávolság segítség nélkül legalább 100 m).

- (3) Relapszáló-remittáló SM-ben az interferon- β - vagy glatiramer-acetát-kezelésre adott terápiás válasz akkor tekinthető elégtelennek, ha az alábbi feltételek teljesülnek:
 - a) Az utóbbi egy évben legalább 1 shub volt.
 - b) Friss MR-felvételen legalább 9 T2-hiperintenzív lézió vagy 1-nél több Gd-halmozással járó lézió észlelhető.

- (4) Szekunder progresszív SM-ben interferon- β -1b alkalmazásának feltételei:
 - a) 18 év feletti életkor.
 - b) Az utóbbi 2 évben legalább 2, mozgáskorlátozottságot okozó relapszus volt.
 - c) A járástávolság legalább 10 m.
 - d) A neurológiai tünetek progressziója észlelhető.

- (5) Relapszáló-remittáló, szekunder progresszív és progresszív-relapszáló SM-ben a mitoxantron alkalmazásának feltételei:
 - a) 18-55 éves életkor.
 - b) Progresszió: 18 hónap alatt legalább 1-pontos növekedés az EDSS-en.
 - c) Közepes fokú mozgáskorlátozottság: az EDSS 3,0 és 6,0 között.
 - d) Interferon- β -, glatiramer-acetát- vagy natalizumab-kezelés nem hozott kielégítő terápiás eredményt.

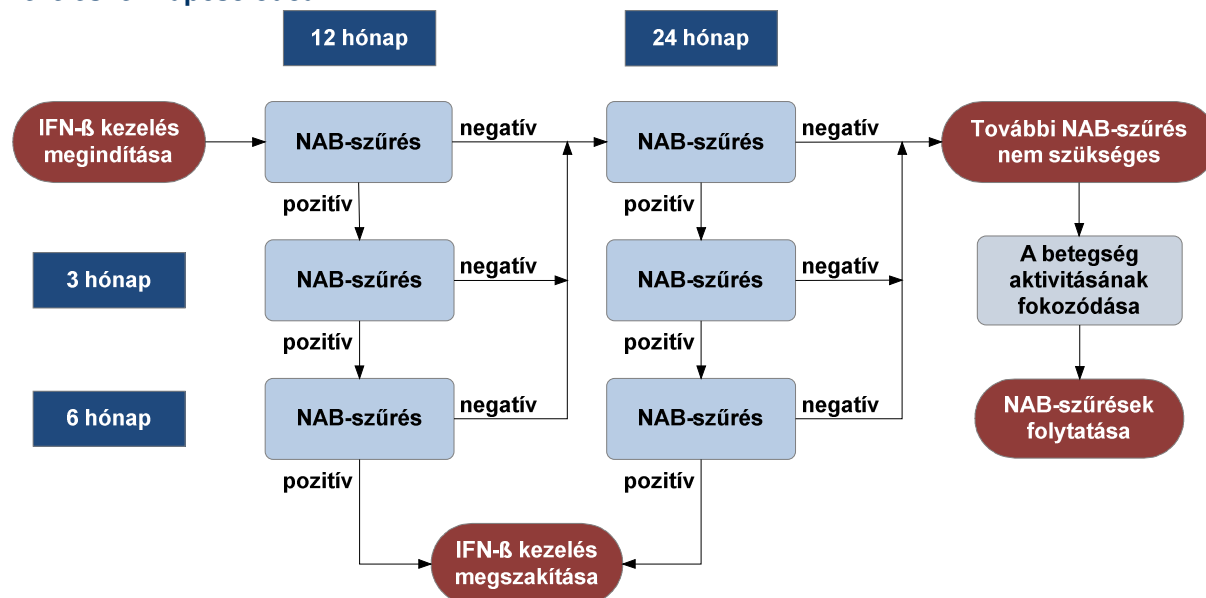
- (6) A mitoxantron támogatott készítménye alkalmazási előírásában felsorolt indikációk között sem a sclerosis multiplex, sem a kezeléséhez kapcsolódó kórállapot, kórfolyamat nem szerepel. E készítmény az alkalmazási előírástól eltérő ("off label") gyógyszeralkalmazás szabályainak szigorú betartása mellett használható.

- (7) Interferon- β -kezelés során a neutralizáló ellenanyagok (NAB) szűrését el kell végezni, amit külön algoritmus ír le.

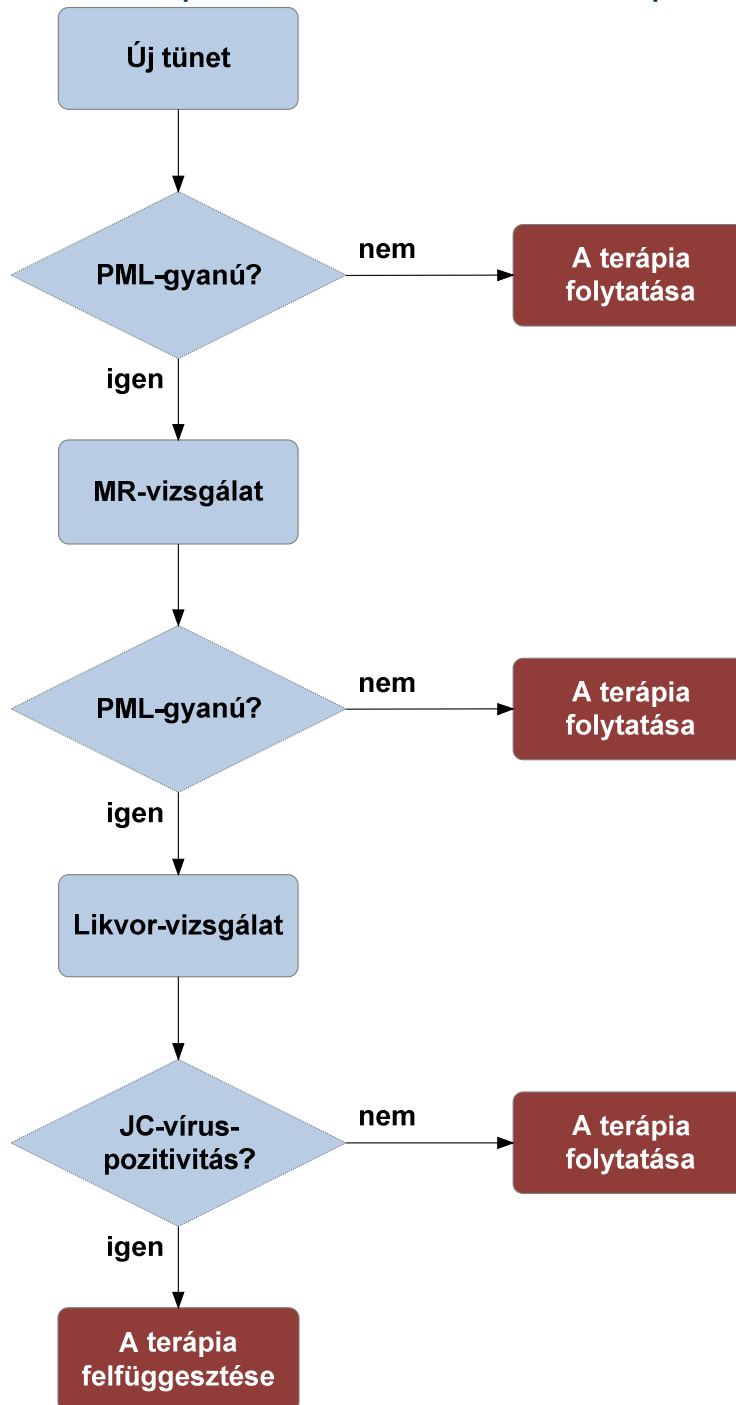
- (8) Natalizumab-kezelés során szükséges a betegek folyamatos monitorozása, és új neurológiai tünetek fellépésekor a progresszív multifokális leuko-enkefalopátia lehetőségét ki kell zárni. A PML irányában való monitorozást külön algoritmus írja le.

- (9) A mitoxantron az alábbi – az „off label” gyógyszeralkalmazás szabályainak betartásán túli – feltételek teljesítése mellett alkalmazható:
- 3-havonta iv. infúzióban 12 mg/m² dózisban adandó.
 - A terápia megkezdése előtt kötelező a balkamra-funkció, ejekciós frakció (EF) vizsgálata. Ha az EF < 50 %, a mitoxantron nem alkalmazható.
 - Minden egyes kezelés előtt az EF és a rutin hematológiai paraméterek vizsgálata kötelező.
 - 100 mg/m² kumulatív dózis elérése után kardiológiai monitorozás kötelező.
 - A maximálisan adható kumulatív dózis 140 mg/m².

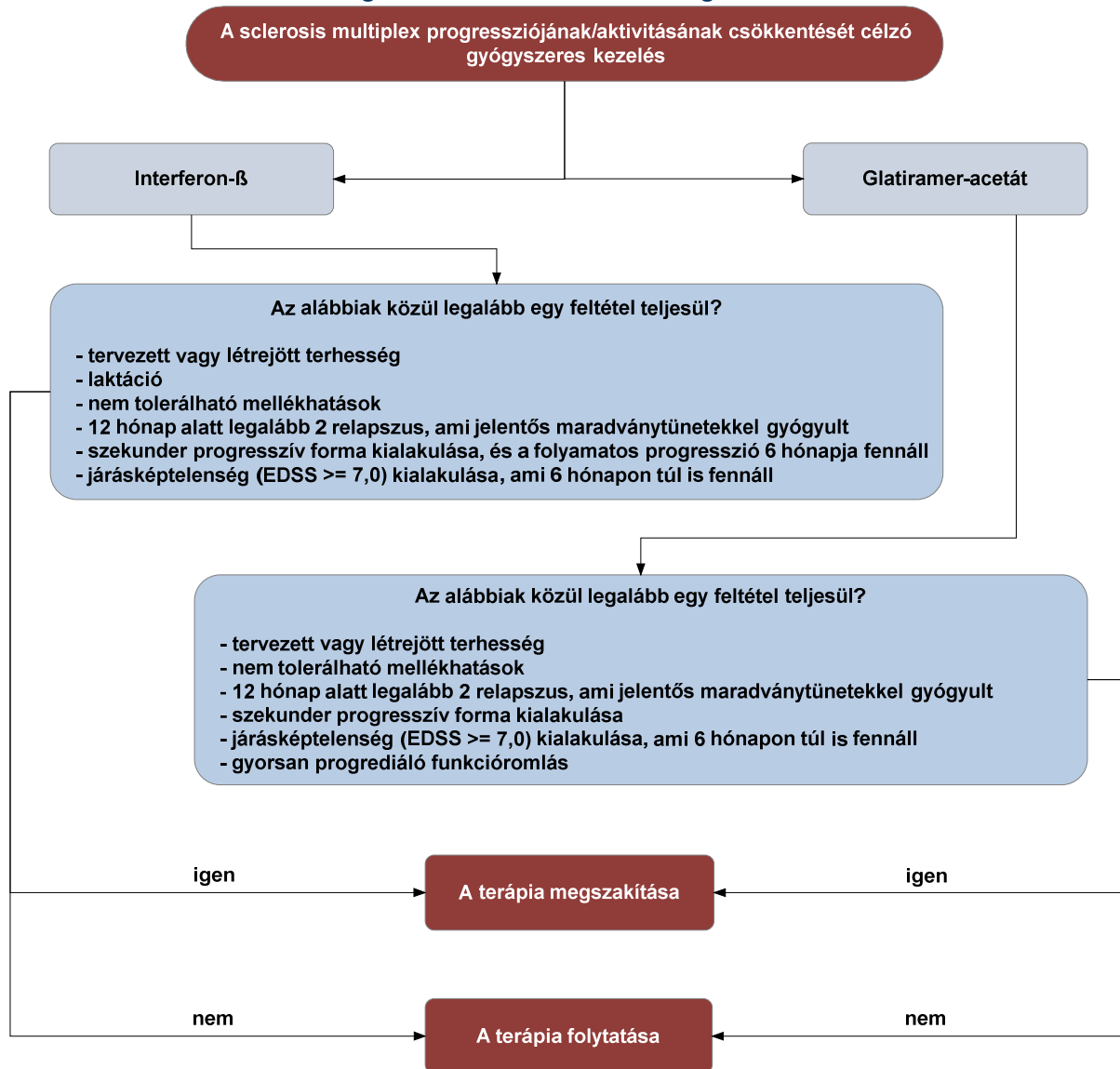
11. ábra: A neutralizáló antitestek szűrésének algoritmus a sclerosis multiplexben az interferon- β kezeléshez kapcsolódóan



12. ábra: A progresszív multifokális leuko-enkefalopátia irányában történő monitorozás algoritmus a sclerosis multiplexben a natalizumab-kezeléshez kapcsolódóan



13. ábra: Az interferon- β - és a glatiramer-acetát-kezelés megszakítása



Az immunmoduláló kezelés megszakításának és módosításának általános szempontjai:

- Ha **időarányosan legalább annyi shub** jelentkezik a kezelés **első 2 éves** periódusa alatt, mint az immunmoduláló kezelés elindítása előtt, vagy **egy év alatt** egy súlyos **relapszus** lép fel, a **felépülés részleges**, vagy MR-felvételen **Gd-halmozó** vagy szaporodó **T2-gócok** észlelhetők (ilyen esetekben indokolt **más kémiai szerkezetű** immunmoduláló szerre váltás egyedi mérlegelés alapján).
- Ha interferon-kezelés esetén **elégtelen terápiás válasz** emelkedett **neutralizáló-antitest-titerrel** párosul a szérumban (indokolt **más kémiai szerkezetű** immunmoduláló szerre váltás).
- Ha az immunmoduláló kezelés alatt a **beadás módjával** összefüggő **mellékhatás** mutatkozik – és egyébként a **kezelés hatásos** – indokolt lehet **másik immunmoduláló szerre** váltani.
- Ha **egyéb, nem tolerálható mellékhatás** miatt szükséges megszakítani az adott béta-interferon-terápiát, **másik béta-interferon-készítmény** adása **nem indokolt**. Ilyen esetekben **glatiramer-acetát** adása mérlegelhető. **Glatiramer-acetát-kezelés** során fellépő **mellékhatás** esetén **interferonokra** való átállás jöhet szóba.

A járó- és a fekvőbeteg-szakellátás, valamint a gyógyászati segédeszközök vonatkozásában a finanszírozási protokoll nem fogalmaz meg külön – a jelenleg hatályostól eltérő – előírást.

VIII A finanszírozási sarokpontok megvalósíthatósága és eredményei

VIII.1 Ellenőrzési pontok

Mivel a sclerosis multiplex kezelésére fordított kiadások legnagyobb része a **gyógyszeres kezelésre** fordítódik, így a gyógyszeres kezelés vonatkozásában szükséges megállapítani a finanszírozási alapfeltételeket. A szakmai irányelvek alapján – figyelembe véve az egészségbiztosító szempontjait – megállapíthatóak a **gyógyszeres kezelés egymást követően finanszírozható lépcsői**, amelyek betartása a TB-támogatás alapját és feltételét jelentik. E feltételek teljesülése esetén az SM kezelésére használt készítmények emelt vagy kiemelt támogatással, indikációhoz kötötten rendelhetőek.

Az ellenőrzési sarokpontok

A finanszírozási ellenőrzés során elsősorban azt szükséges vizsgálni, hogy a kezelőorvosok betartották-e a kihirdetett finanszírozási eljárásrend szerinti terápiás lépcsőket.

A legfontosabb ellenőrzési sarokpontok a következők:

- Igazolható-e a sclerosis multiplex (BNO: G35H0) **klínikailag határozott diagnózis**a?
- Teljesülnek-e az adott terápiás lépcső alkalmazásának feltételei **progressziócsökkentő** kezelés esetén?
- Teljesülnek-e az akut relapszus diagnosztikus kritériumai **relapszuskezelő** terápia esetén?

Természetesen – figyelemmel az aktuális ellenőrzés prioritásaira – az említett szempontokon kívül **egyéb szempontok vizsgálatára is kiterjedhet az ellenőrzés**.

A **dokumentáció tartalmi és formai megfelelőségének vizsgálata** az ellenőrzés részét képezi.

A finanszírozási feltételek betartása, a sarokpontok megvalósulása bizonyos mértékig **informatikai úton**, továbbá **helyszíni ellenőrzés** során ellenőrizhetőek.

VIII.2 A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

A finanszírozási eljárásrend hatását a következő indikátorokkal kívánjuk mérni:

- azon betegek arányának alakulása, akiknél a **finanszírozási eljárásrend** szerinti terápiás utak a kapcsolódó kritériumokkal együtt maradéktalanul megvalósulnak
- az SM ellátására fordított **finanszírozási és ártámogatási összegek** ellátási formák szerinti alakulása.

IX A költségvetési hatások elemzése

Az SM ellátására fordított összeg legnagyobb részét, kb. **95 %-át a gyógyszerek** igénylik, míg kb. **2,5 %-át a járóbeteg-szakellátás**, kb. **2 %-át a gyógyászati segédeszközök**, és kb. **0,5 %-át a fekvőbeteg-szakellátás** (18. és 19. táblázat).

A 20. táblázat mutatja – a 2007-2009-es időszak viszonylatában – a sclerosis multiplex kezelésében használt, az SM-es betegek által kiváltott egyes **gyógyszerekhez** tartozó betegszámot, a DOT-ban mért mennyiséget és a TB-támogatás összegét, valamint ezek előző évhez viszonyított %-os változását.

Fentebb utaltunk rá, hogy a **dexametazon** és az **ACTH** a szakmai irányelvek ajánlásai között nem szerepel. Emiatt és marginális költségvonzatuk miatt részletesen nem tárgyaljuk őket. **Mitoxantron**-kiváltás a 3 év alatt az SM-es betegek részéről nem történt.

A **tüneti szerként** alkalmazott **baclofen**, **tizanidin** és **tolperisone** költségei nagyságrendileg eltörpülnek a progressziócsökkentő gyógyszerek értékei mellett. E három szer esetén mind a betegszám, mind a DOT-forgalom, mind a támogatás összege **természetes ingadozást** mutat, kirívó értékek nem láthatók.

A **relapszusok** kezelésére szolgáló **metilprednizolont** kiváltó betegek száma csökkent, a gyógyszer mennyiség és a kifizetett TB-támogatás ezzel együtt szintén csökkent. Ezzel párhuzamosan a **progresszió csökkentésére** használt **interferonok** esetében mind a betegszám, mind a forgalom, mind a **TB-támogatás összege** emelkedett, ez utóbbi növekedés **több száz millió Ft-ot** jelent. A **glatiramer-acetát** esetén a betegszám szintén emelkedett, ugyanakkor a költségek növekedése nem olyan látványos, mint az interferonoknál. A **natalizumab** a minimális betegszámhoz viszonyítva korántsem elhanyagolható támogatási összeget igényelt, lévén, hogy a **legdrágább SM-gyógyszerről** van szó.

A **gyógyszerköltségekről összességében** elmondható, hogy a 2007-2008-as időszakban kismértékben, míg a 2008-2009-es időszakban jelentősen **emelkedett a TB-támogatás összege**.

20. táblázat: Az SM-es betegek által kiváltott egyes SM-gyógyszerekhez tartozó betegszám, mennyiség DOT-ban és TB-támogatás, valamint ezek előző évhez viszonyított %-os változása, 2007-2009.

Év	Hatóanyag	Betegszám	Betegszám-változás (%)	DOT	DOT-változás (%)	TB-tám. (Ft)	TB-tám. változás (%)
2007	ACTH	1	-	0	-	0	-
2008	ACTH	1	0.0	0	-	0	-
2009	ACTH	0	-100.0	0	-	0	-
2007	dexamethason	17	-	29	-	3 279	-
2008	dexamethason	11	-35.3	83	181.8	8 943	172.7
2009	dexamethason	5	-54.5	165	100.0	8 943	0.0
2007	metilprednizolon	737	-	127 586	-	2 139 186	-
2008	metilprednizolon	705	-4.3	119 951	-6.0	1 986 544	-7.1
2009	metilprednizolon	683	-3.1	113 084	-5.7	1 803 784	-9.2
2007	interferon beta-1a	777	-	337 725	-	1 983 268 570	-
2008	interferon beta-1a	866	11.5	382 949	13.4	2 094 911 472	5.6
2009	interferon beta-1a	985	13.7	477 117	24.6	2 547 354 222	21.6
2007	interferon beta-1b	411	-	122 502	-	1 023 819 779	-
2008	interferon beta-1b	522	27.0	158 046	29.0	1 142 511 164	11.6
2009	interferon beta-1b	598	14.6	186 060	17.7	1 324 736 940	15.9
2007	glatiramer acetate	666	-	195 115	-	1 783 481 418	-
2008	glatiramer acetate	756	13.5	222 860	14.2	1 636 724 564	-8.2
2009	glatiramer acetate	832	10.1	261 268	17.2	1 860 634 432	13.7
2007	natalizumab	0	-	0	-	0	-
2008	natalizumab	0	-	0	-	0	-
2009	natalizumab	13	-	2 340	-	40 839 639	-
2007	baclofen	968	-	219 335	-	19 543 995	-
2008	baclofen	990	2.3	210 060	-4.2	23 655 365	21.0
2009	baclofen	1 086	9.7	237 445	13.0	22 622 483	-4.4
2007	tizanidin	415	-	40 480	-	5 059 005	-
2008	tizanidin	414	-0.2	37 755	-6.7	5 314 444	5.0
2009	tizanidin	427	3.1	43 490	15.2	6 205 430	16.8
2007	tolperisone	1 011	-	206 528	-	7 496 979	-
2008	tolperisone	1 020	0.9	204 687	-0.9	7 134 114	-4.8
2009	tolperisone	1 066	4.5	225 778	10.3	8 079 655	13.3

Forrás: OEP Adattárház

A járóbeteg-szakellátás költségigénye minimálisan növekedett. A fekvőbeteg-szakellátás költségei 2007-ről 2008-ra jelentősen, 2008-ról 2009-re minimálisan emelkedtek. A **gyógyászati segédeszközökre** kifizetett ártámogatás összege a 2007-2009-es időszak alatt jelentősen növekedtek. (18. és 19. táblázat).

X Jogszabály-harmonizációra vonatkozó javaslatok

A törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló **32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet módosítását az alábbiak szerint tartjuk indokoltnak.** Az egyes indikációs pontok javasolt szövege után szereplő készítmények a 2010. június 1-jétől érvényes OEP-közleményből (14) származnak.

2. számú melléklet

A kiemelt, indikációhoz kötött támogatási kategóriába (EÜ100) tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre

Eü100 34/a

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

Relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben 18 év felett a külön jogszabályban foglalt finanszírozási protokoll alapján.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:	SZAKKÉPESÍTÉS:	JOGOSULTSÁG:
Kijelölt intézmény	Neurológia	Írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot): G35H0

AVONEX 30 MIKROGRAMM POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ (BIO-SET TARTOZÉKKAL) 4 adag/üveg

AVONEX 30 MIKROGRAMM/0,5 ML OLDATOS INJEKCIÓ 4x

BETAFERON 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
12 x (1 db injekciós üveg + 1 db előre töltött fecskendő + 1 db túvel felszerelt adapter + 2 db alkoholos törölő)

BETAFERON 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
15x port tartalmazó injekciós üveg + 15x oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő

BETAFERON 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
15x(1 db injekciós üveg+1 db előre töltött fecskendő+1 db tűvel felszerelt adapter+2 db alkoholos törlő)

COPAXONE 20 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐBEN
28x1 ml

EXTAVIA 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
15x(injekciós üveg+előretöltött fecskendő)

REBIF 44 MIKROGRAMM OLDATOS INJEKCIÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐBEN
12x0,5 ml előretöltött fecskendő

Eü100 34/b

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

Relapszusokkal járó, szekunder progresszív formájú sclerosis multiplexben 18 év felett a külön jogszabályban foglalt finanszírozási protokoll alapján.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:	SZAKKÉPESÍTÉS:	JOGOSULTSÁG:
Kijelölt intézmény	Neurológia	Írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot): G35H0

BETAFERON 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
12 x (1 db injekciós üveg + 1 db előre töltött fecskendő + 1 db tűvel felszerelt adapter + 2 db alkoholos törlő)

BETAFERON 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
15x port tartalmazó injekciós üveg + 15x oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő

BETAFERON 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
15x(1 db injekciós üveg+1 db előre töltött fecskendő+1 db tűvel felszerelt adapter+2 db alkoholos törlő)

EXTAVIA 250 MIKROGRAMM/ML POR ÉS OLDÓSZER OLDATOS INJEKCIÓHOZ
15x(injekciós üveg+előretöltött fecskendő)

Eü100 53.

TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:

A nagyon aktív, valamint a kezdettől fogva gyors és súlyos lefolyású relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben a külön jogszabályban foglalt finanszírozási protokoll alapján.

A JAVASLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A GYÓGYSZERT RENDELŐ ORVOS MUNKAHELYÉRE ÉS SZAKKÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK:

MUNKAHELY:	SZAKKÉPESÍTÉS:	JOGOSULTSÁG:
Kijelölt intézmény	Neurológia	Írhat

ELFOGADHATÓ BNO KÓDOK (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot): G35H0

TYSABRI 300 MG KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x15 ml

XI Hivatkozásjegyzék

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Multiple sclerosis: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2004
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf>
2. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. NICE clinical guideline 8. Issue date: November 2003
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf>
3. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A sclerosis multiplex kezeléséről (1. módosított változat). *Egészségügyi Közlöny, LIX. évfolyam 21. szám, 3178-3196. o. (pdf.: 274-292. o.)*
<http://www.eum.hu/egeszseggpolitika/minosegfejlesztes/neurologia>
4. Simó Magdolna: A sclerosis multiplex és kezelési irányelvei. *Orvosképzés, LXXXIII. évfolyam, 2008; 5: 335-418; 355-357. oldal*
5. Lublin FD, Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology 1996; 46: 907–11.*
6. F. Sellebjerg, D. Barnes, G. Filippini, R. Midgar, X. Montalban, P. Rieckmann, K. Selmaj, L. H. Visser and P. S. Sørensen: EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology 2005, 12: 939–946*
http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2005_treatment_of_multiple_sclerosis_relapses.pdf
7. M. Filippi, M. A. Rocca, D. L. Arnold, R. Bakshi, F. Barkhof, N. De Stefano, F. Fazekas, E. Frohman and J. S. Wolinsky: EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology 2006, 13: 313–325*
http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2006_use_of_neuroimaging_in_the_management_of_ms.pdf
8. P. S. Sørensen, F. Deisenhammer, P. Duda, R. Hohlfeld, K.-M. Myhr, J. Palace, C. Polman, C. Pozzilli and C. Ross for the EFNS Task Force on Anti-IFN- β Antibodies in Multiple Sclerosis: Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology 2005, 12: 817–827*
http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2005_use_of_anti-IFN-b_antibody_measurements_in_ms.pdf
9. Kiterjesztett Rökkantsági Állapot Skála (EDSS)

- https://www.doki.net/tarsasag/smcentrumok//docview.aspx?r_id=3235353731&web_id=&mode=1
10. Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis
<http://www.themultiplesclerosis.com/edss.htm>
 11. Expanded Disability Status Scale
<http://www.mult-sclerosis.org/expandeddisabilitystatusscale.html>
 12. McDonald et al. (2001): Recommended diagnostic criteria for MS. *Annals of Neurology* 50:121–7
 13. Onkotrone 2 mg/ml oldatos injekció. Alkalmazási előírás
http://www.ogyi.hu/dynamic/kiseroirat/ah_0000015233_20090812084037.doc
 14. Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre. Érvényesség kezdete: 2010.06.01. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár közleménye
http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER/INDIK%C3%81CI%C3%93HOZ%20K%C3%96T%C3%96TTEN/E%C3%9C%20%C3%81MOGAT%C3%81SI%20LISTA%202010_06_01.PDF