

Amyotrofická laterální skleróza: aktuální doporučení k diagnostice a terapii

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., MUDr. Adam Betík

Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Neuromuskulární centrum ERN, Brno

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je fatální rychle progredující neurodegenerativní onemocnění postihující primárně motoneurony mozku a/nebo míchy. V posledních letech byla publikována řada nových doporučení týkajících se diagnostiky ALS včetně přístupu ke genetickému testování těchto pacientů, a také terapie, resp. obecně komplexního managementu tohoto onemocnění a jeho komplikací a komorbidit. Cílem tohoto sdělení je sumarizace zmíněných doporučení a nejdůležitějších aktuálních poznatků o tomto mimořádně závažném onemocnění.

Klíčová slova: amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu, genetické testování, frontotemporální demence, elektromyografie, gastrostomie, neinvazivní ventilace, dříve vyslovené přání.

Amyotrophic lateral sclerosis: new guidelines on diagnostics and management

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal, rapidly progressive neurodegenerative disease that primarily affects motor neurons in the brain and/or spinal cord. In recent years, a number of new recommendations have been published regarding the diagnosis of ALS, including the approach to genetic testing of these patients, as well as the therapy or general comprehensive management of this disease and its complications and comorbidities. The aim of this article is to summarize these recommendations and the most important current knowledge about this very serious disease.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, genetic testing, frontotemporal dementia, electromyography, gastrostomy, noninvasive ventilation, living will.

Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je fatální neurodegenerativní onemocnění, které se manifestuje rychle progredující slabostí kosterních svalů v důsledku degenerace motorických neuronů mozku a/nebo míchy (Goutmann et al., 2022). Jde tedy o jedno z tzv. onemocnění motoneuronu (motor neuron diseases). Klinicky se ALS nejčastěji projevuje čistě motorickou smíšenou parézou (kombinující projevy degenerace centrálního a periferního motoneuronu), případně parézou periferní nebo centrální. Onemocnění začíná v jedné oblasti těla (obvykle na některé

z končetin, asi v 20–25 % případů v bulbární oblasti či vzácně ve svalectech trupu) a postupně progreduje, šíří se do dalších oblastí těla a pozvolna generalizuje (Goutman et al., 2022a). Onemocnění bylo původně považováno za čistě motorické, v posledních letech narůstá evidence o překryvu onemocnění s dalšími neurodegenerativními chorobami, především pak s frontotemporální demencí (FTD), která je plně vyjádřena asi u 10–15 % ALS pacientů. Dalších asi 35 % pacientů s ALS podle recentních prací vykazuje mírnější kognitivní poruchy (Strong et al., 2018; Pender et al., 2020; Abrahams, 2023), které zahrnují např. deficit

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1525/2023 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Pracoviště autorů je součástí European Reference Network for Neuromuscular Diseases - Project ID N° 870177.

Cit. zkr.: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):217-224

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.069>

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2024

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

vlckova.eva@fnbrno.cz

verbální fluence či dalších jazykových funkcí, exekutivní dysfunkci nebo poruchy sociální kognice. Nejčastější změnou chování je apatie (Abrahams, 2023). K častým komorbiditám onemocnění patří také úzkost, deprese a poruchy spánku (Goutmann et al., 2022a; Abrahams, 2023).

Patofyziologie ALS je pravděpodobně komplexní a nadále není plně objasněna. Nepochybný je podíl genetické predispozice: přibližně 5–10 % případů je familiárních a dosud bylo u nich identifikováno více než 40 genů zodpovědných za rozvoj tohoto onemocnění. Mutace v některém z genů identifikovaných jako příčina familiárních forem onemocnění jsou prokazovány také přibližně u 15 % pacientů se sporadickým výskytem onemocnění. Zbýlých 85 % pacientů se sporadickou formou onemocnění však podobnou monogenní příčinu ALS nesdílí a jde u nich zřejmě o výsledek interakce více genů menšího významu a faktorů prostředí. Mezery v plném porozumění patofyziologii onemocnění jsou zřejmě jednou z příčin absence vysoce účinné léčby modifikující průběh ALS (Goutman et al., 2022).

Onemocnění je vzácné: recentní metaanalýza velkého počtu epidemiologických studií prokazuje globální incidenci 1,59 a prevalenci 4,42 na 100 000 obyvatel (Xu et al., 2020) s určitými regionálními rozdíly. Výskyt však narůstá s věkem a je poněkud vyšší u mužů: při dožití 85 let je celoživotní pravděpodobnost rozvoje ALS asi 1 : 250–300 u mužů a 1 : 400 u žen. Přežití pacientů je obecně udáváno mezi 2 a 3 roky od stanovení diagnózy, existují však velmi výrazné rozdíly mezi jednotlivými pacienty. Recentní poznatky založené na velkých souborech dat z existujících registrů umožnily vytvoření predikčních modelů, které dokážou pravděpodobně přežití stanovit významně přesněji (Westeneng et al., 2018; Roche et al., 2012). Klíčovými faktory v predikci přežití jsou m. j. věk, výskyt frontotemporální demence, genetická výbava a také klinický fenotyp: přežití je nejkratší u pacientů s respirační a následně bulbární formou onemocnění, prognosticky málo příznivé jsou také formy kombinující současnou degeneraci centrálního a periferního motoneuronu. Naopak u forem s izolovaným postižením periferního (progresivní svalová atrofie) a zejména centrálního

motoneuronu (primární laterální skleróza) je přežití výrazně delší a poslední jmenovaná forma dokonce nezkracuje délku života (ale snižuje jeho kvalitu) (Goutmann et al., 2022a).

Recentně bylo publikováno několik doporučení k diagnostice a terapii tohoto onemocnění. Většina zmiňovaných doporučení využívá pro identifikaci klíčových otázek metodiku PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2015) a pro tvorbu příslušných doporučení a hodnocení jejich síly a kvality dostupné evidence systém GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (Guyatt et al., 2008), případně EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) (Teutsch et al., 2009) nebo jejich kombinaci. Popsané přístupy jsou v současnosti považované za zlatý standard tvorby doporučených postupů a všechna publikovaná doporučení lze tedy pokládat za vysoce validní. Cílem tohoto přehledného článku je sumarizace nejdůležitějších informací týkajících se aktuálního vývoje diagnostiky a terapie onemocnění ALS, která z uvedených doporučení vyplývají.

Doporučení pro diagnostiku ALS

Obecná klinická či klinicko-elektrofyzilogická diagnostická kritéria

Z hlediska diagnostiky nadále platí kritéria ElEscorial (Brooks, 1994), resp. jejich revidovaná verze (Brooks et al., 2000). Tato kritéria jsou založena především na klinickém obraze onemocnění s průkazem čistě motorické smíšené parézy ve více klinických oblastech (bulbární, cervikální, thorakální a lumbosakrální) s doplňkovým významem elektromyografie (EMG). Podle počtu postižených oblastí je dle těchto kritérií diagnóza stanovena na úrovni možné, pravděpodobné či jisté. V r. 2008 bylo publikováno Awaji doporučení k těmto revidovaným ElEscorial kritériím, které významně posílilo roli elektrodiagnostiky a postavilo na roveň význam klinických a EMG nálezů (de Carvalho et al., 2008). Podmínkou pro stanovení průkazu postižení v dané oblasti je dle těchto kritérií současný průkaz reinervačních a denervačních změn a/nebo fascikulací, a to nejméně v 1 svalu bulbární či thorakální oblasti a ve 2 svalectech ob-

lasti cervikální či lumbosakrální (inervovaných z různých kořenů a periferních nervů). Identický přístup přetrvává i v recentně publikovaných tzv. Gold Coast kritériích (Shefner et al., 2020), v nichž však došlo k redukci počtu postižených oblastí požadovaných pro stanovení diagnózy (nově jsou postačující současné změny periferního a centrálního motoneuronu v 1 oblasti nebo změny periferního motoneuronu ve 2 hodnocených oblastech). Vypuštěna byla také stratifikace míry diagnostické jistoty: nově diagnóza stanovena je, nebo není. Podobně jako u všech předchozích kritérií však platí nadále klíčové podmínky zahrnující postupnou progresi a šíření deficitu do dalších oblastí těla a vyloučení jiných diagnostických možností vysvětlujících klinický stav pacienta. Srovnání nejnovějších Gold Coast kritérií s dosud využívanými ElEscorial/Awaji kritérii je uvedeno v tabulce 1.

Gold Coast kritéria prokázala dobrou diagnostickou validitu s vyšší senzitivitou oproti předchozím kritériím při zachování specifity, a to bez ohledu na trvání onemocnění, funkční stav pacientů či oblast iniciální klinické manifestace (bulbární, končetinová či atypické fenotypy) (Hannaford et al., 2021; Vucic et al., 2021). Tuto skutečnost potvrzuje i recentní review (Timmins et al., 2024), které prokazuje, že Gold Coast kritéria umožňují zařazovat do klinických studií až o 50 % více pacientů, kteří zatím nesplní podmínky stanovení jisté diagnózy dle kritérií ElEscorial. Z uvedených důvodů je doporučováno zvážit jejich použití v praxi i klinických studiích (Hannaford et al., 2021; Vucic et al., 2021). Z dalších diagnostických metod narůstá význam genetického testování (viz níže). Ostatní diagnostické metody (zobrazovací vyšetření mozku a míchy, tedy zejména MRI, ev. PET, stanovení hladiny neurofilament v séru či mozkomíšním moku, další elektrofyziologické metody kromě EMG) mají v klinické praxi zatím jen pomocný, zejména diferenciálně-diagnostický význam (Goutmann et al., 2022a) a jejich nálezy samy o sobě neumožňují stanovení diagnózy ALS podle platných kritérií.

Doporučení pro genetické testování ALS pacientů

Specifickou otázkou úzce spojenou i s recentním pokrokem v otázce modifikace průběhu onemocnění prostřednictvím cílených

genových terapií je genetické testování pacientů. Tuto problematiku shrnují recentní guidelines expertního panelu pro genetické testování a poradenství u ALS (Roggenbuck et al., 2023), která poskytují silné doporučení, aby bylo všem pacientům s ALS nabídnuto genetické testování minimálně v rozsahu hodnocení expanze počtu repetitivních GGGGCC v genu *C9orf72* a sekvenování genů *SOD1*, *FUS*

a *TARDBP* (úroveň doporučení A). Obsahují také řadu metodických návodů k testování a reportování genetických vyšetření u těchto pacientů. Síla a kvalita průkazu k dalším doporučením poskytovaným tímto panelem je již významně nižší, např. pro testování dalších genů silně a spolehlivě asociovaných s ALS dle databáze ClinGen jde pouze o doporučení úrovně D (expert opinion), podobně jako při-

padné budoucí rozšíření základního panelu genů o ty, pro které bude schválena cílená genová terapie (Roggenbuck et al., 2023). Také doporučení týkající se genetického poradenství jsou většinou jen střední či slabá (úroveň B či C). Genetické poradenství by dle těchto guidelines mělo být nabídnuto všem pacientům s ALS (C), a to optimálně ještě před nabídkou genetického testování (C) a součas-

Tab. 1. Srovnání nejnovějších (Gold Coast) a dříve užívaných diagnostických kritérií ALS

Doporučení Awaji (de Carvalho et al., 2008) k revidovaným kritériím EIEscorial (Brooks, 2000)	Kritéria Gold Coast (Shefner et al., 2020)
PODMÍNKY PRO STANOVENÍ DIAGNÓZY	
1. Průkaz degenerace dolního motoneuronu (LMN) klinickým, elektromyografickým nebo neuropatologickým vyšetřením* 2. Průkaz degenerace horního motoneuronu (UMN) klinickým vyšetřením* 3. Progresivní šíření symptomů v rámci jedné oblasti [§] a/nebo na další oblasti [§] , stanovené na základě anamnézy, klinického vyšetření a/nebo elektromyograficky 4. Absence vylučujícího kritéria, kterým je klinický, elektrofyzilogický, radiologický či jiným způsobem dokumentovatelný průkaz jiného onemocnění, které by mohlo vysvětlit postižení LMN nebo UMN [†]	1. Progresivní motorické postižení dokumentované anamnézou nebo opakovaným klinickým vyšetřením, přičemž původně byly motorické funkce normální 2. Přítomnost dysfunkce UMN* a LMN* alespoň v jedné oblasti těla [§] (pokud je postižena jen jedna oblast těla, je podmínkou současná dysfunkce UMN i LMN ve stejné oblasti) nebo dysfunkce dolního motorického neuronu v nejméně 2 oblastech těla 3. Provedená vyšetření [†] vylučují jiná onemocnění
VYSVĚTLUJÍCÍ POZNÁMKY	
*Klinické známky postižení UMN: ■ klonus ■ zachovalé reflexy na oslabených a atrofických končetinách ■ rozšíření reflexogenní zóny ■ zvýšený svalový tonus (spasticita) ■ patologické reflexy (Babinski, Hoffman) ■ pseudobulbární symptomatika ■ vyšší masseterový či dávivý reflex, „snout“ reflex ■ nucené zívání ■ chybějící kožní břišní reflexy § Známky postižení LMN: 1. klinické = slabost, atrofie, fascikulace nebo 2. elektrofyzilogické = současný průkaz: A. reinervačních změn na základě: a. změn parametrů MUPs: vyšší amplituda a trvání, většinou současně vyšší počet fází nebo b. sníženého náboru MUPs, tj. rychlé pálení redukováného počtu MUPs nebo c. průkazu nestabilních a komplexních MUPs (při použití filtrů v rozmezí 500 Hz-5 kHz) a B. denervačních změn (fibrilací, pozitivních ostrých vln) nebo C. fascikulací (především komplexní morfologie) 3. neuropatologické = u živého pacienta nervovou či svalovou biopsií s průkazem neurogenních (a nikoli myogenních) změn, ev. potvrzení diagnózy posmrtně (autopsie)	* Známky dysfunkce UMN = alespoň 1 z možností: ■ zvýšené šlachookosticové reflexy vč. přítomnosti těchto reflexů na oslabených a atrofických svaích, nebo rozšíření reflexogenní zóny ■ Přítomnost patologických reflexů (např. Hoffman, Babinski, „snout reflex“) ■ zvýšený svalový tonus (spasticita) ■ zpomalení, slabost a porucha koordinace volných pohybů, kterou nelze přičíst postižení LMN či Parkinsonskému syndromu § Známky postižení LMN: 1. klinické = slabost + atrofie, nebo 2. elektrofyzilogické = současný průkaz: A. reinervačních změn s vyšší amplitudou a/nebo prodloužením trvání MUPs a zvýšeným výskytem polyfází (nestabilita MUPs je považována za podpůrný, nikoli povinný nálezy) a B. denervačních změn, včetně a. fibrilací a/nebo POV nebo b. fascikulací
§ Hodnocené oblasti: bulbární, cervikální, thorakální a lumbosakrální. Průkaz postižení LMN v dané oblasti vyžaduje klinický nebo EMG záchyt změn alespoň ve 2 končetinových svaích inervovaných z různých nervových kořenů a periferních nervů, v bulbární oblasti a ve svaích trupu postačuje průkaz změn v 1 svalu. † Volba diagnostických metod zaměřených na vyloučení jiných onemocnění závisí na klinickém obrazu a může zahrnovat EMG, MRI nebo jiné zobrazovací vyšetření, laboratorní vyšetření vč. vyšetření mozkomíšního moku nebo jiné metody dle potřeby (biopsie periferního nervu nebo svalu apod.).	
DIAGNOSTICKÉ KATEGORIE	
Definitivní ALS Klinické nebo elektrofyzilogické známky postižení UMN a LMN ve 3 oblastech Pravděpodobná ALS Klinické nebo elektrofyzilogické známky postižení UMN a LMN ve 2 oblastech, alespoň některé známky postižení UMN jsou rostrálnější než LMN Možná ALS Klinické nebo elektrofyzilogické zn. postižení: ■ UMN a LMN (současně) jen v jedné oblasti nebo ■ UMN ve 2 a více oblastech ■ UMN a LMN ve 2 oblastech, žádné známky postižení UMN nejsou rostrálnější než postižení LMN	Tento typ kategorií není v nových kritériích nadále používán. Kritéria stanovení diagnózy umožňují nebo neumožňují, bez další specifikace míry diagnostické jistoty.
ALS – amyotrofická laterální skleróza; EMG – elektromyografie; LMN – dolní motoneuron (lower motor neuron); MRI – magnetická rezonance; MUP – potenciál motorické jednotky při vyšetření jehlovou EMG (motor unit potential); POV – pozitivní ostré vlny; UMN – horní motoneuron (upper motor neuron)	

ně poté znovu s výsledky tohoto testování (C). S ohledem na neúplnou penetranci a variabilní expresivitu řady genetických variant by rodokmen měl zahrnovat alespoň 3 generace (B) a kromě ALS, resp. onemocnění motoneuronu v širším smyslu, by měl zahrnovat také výskyt frontotemporální demence, resp. obecně výskyt kognitivních a psychiatrických poruch a extrapyramidových onemocnění (B). Genetické poradenství by mělo být striktně personalizované a zahrnovat informace o typu dědičnosti, penetranci a rizicích postižení pro konkrétního pacienta a jeho potomky, a také o limitech genetického testování (B–C) a skutečnosti, že případný negativní výsledek není vyloučením genetického rizika (D). Souhrn nejdůležitějších aktuálních doporučení ke genetickému testování pacientů s ALS obsahuje tabulka 2.

Doporučení pro terapii a péči o pacienty s ALS

K tématu léčby a managementu ALS bylo recentně publikováno doporučení Evropské neurologické akademie (EAN) vytvořené ve spolupráci s Evropskou referenční sítí pro neuromuskulární onemocnění (ERN NMD) (Van Damme et al., 2024). Guidelines obsahují komplexní recentní informace k možnostem modifikace průběhu onemocnění i symptomatické léčbě kromě kognitivní dysfunkce, které se věnují samostatně publikované přehledy (Pender et al., 2020; Abrahams, 2023).

Léky a postupy modifikující průběh ALS

K otázce modifikace průběhu onemocnění poskytují aktuální guidelines silné doporučení pro léčbu riluzolem (Rilutek, Riluzol), který by měl být pacientům nasazen při stanovení diagnózy a podáván doživotně v dávce 50 mg 2x denně. Kritéria explicitně zmiňují doživotní podávání léku a nepodmiňují pokračování terapie hodnotou funkční vitální kapacity (FVC) nad 60 % predikované hodnoty pro odpovídající věk a výšku ani trváním onemocnění. Tyto podmínky jsou však nadále uvedeny jako součást indikačních omezení úhrady léku na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL, 2024). Souhrn údajů o přípravku (SPC) (SÚKL, 2024) zmiňuje pouze neúčinnost léku v pokročilých stádiích one-

Tab. 2. Doporučení pro genetické testování pacientů s ALS (dle Roggenbuck et al., 2023)

Doporučení	Úroveň doporučení
Všem pacientům nabídnout testování expanze repetice GGGGCC v genu <i>C9orf72</i>	A
Všem pacientům nabídnout sekvenování genů <i>SOD1</i> , <i>FUS</i> a <i>TARDBP</i>	A
Všem pacientům nabídnout testování dalších genů silně a spolehlivě asociovaných s ALS dle databáze ClinGen	D
V budoucnu rozšířit testování na geny, pro které bude schválena cílená genová terapie	D

ALS – amyotrofická laterální skleróza; *C9orf72* – chromosome 9 open reading frame 72; *SOD1* – superoxiddismutáza 1; *FUS* – Fused in Sarcoma; *TARDBP* – TAR DNA-Binding Protein 43

Tab. 3. Souhrn aktuální evidence k použití jednotlivých léků či postupů modifikujících průběh onemocnění ALS dle Van Damme et al., 2024 (se zohledněním výsledků později publikovaných studií)

Lék/postup modifikující průběh onemocnění	Doporučení EAN/ ERN-NMD
Riluzol (Rilutek, Riluzol)	Silné doporučení pro (u všech ALS pacientů)
Tofersen (Qalsody)	Silné doporučení pro (u nosičů mutace v <i>SOD1</i>)
Edaravon (Radicut, Radicava)	Silné doporučení proti (podpořené negativními výsledky studie fáze III s orálním edaravonem)
AMX0035 (Relyvrio)	Slabé doporučení proti (podpořené negativními výsledky studie fáze III)
Buněčná terapie (transplantace kmen. buněk)	Silné doporučení proti

ALS – amyotrofická laterální skleróza; EAN – Evropská neurologická akademie; ERN-NMD – Evropská referenční síť pro neuromuskulární onemocnění; *SOD1* – superoxiddismutáza

mocnění. Vzhledem k přetrvávající platnosti omezení úhrady léku na pacienty do 5 let trvání onemocnění a s hodnotou FVC nad 60 % je v českých podmínkách nutné pro pokračování medikace u pacientů s nízkou FVC a/nebo delším trváním onemocnění požádat v případě zájmu o pokračování léčby o schválení úhrady revizního lékaře. V případě výskytu nežádoucích účinků je vhodné zvážit snížení dávky, a pokud tento krok nepovede ke zlepšení, pak případně i vysazení léku. K dispozici jsou různé formy léku vč. tekutých, které mohou být podávány do perkutánní endoskopické gastrostomie. V České republice (ČR) však tyto formy nejsou běžně dostupné a bylo by nutné požádat zdravotní pojišťovnu o jejich úhradu.

Podobně silné doporučení pro podávání léku platí i pro podávání tofersenu (Qalsody) u pacientů s prokázanou patogenní mutací v genu pro superoxiddismutázu (*SOD1*). Pacienty je však nutné upozornit na intratekální podání léku, které může pro některé z nich představovat významnou zátěž, a také na skutečnost, že podávání léku může být spojeno s potenciálně závažnými nežádoucími účinky. Zejména u pacientů s pomalu progredujícími formami onemocnění je proto důležité důsledně vydiskutovat přínosy a rizika této terapie.

Pro ostatní léky a postupy modifikující průběh ALS poskytují recentní guidelines silné či slabé doporučení proti jejich použití,

i když toto doporučení je ve všech případech označeno jako dočasné, dokud nebudou k dispozici případné nové studie s potenciálem doporučení modifikovat. Silné doporučení proti použití dané terapie platí pro léčbu kmenovými buňkami a také pro edaravon. V případě edaravonu zmiňují Van Damme et al. možnost přehodnocení doporučení na základě studie fáze III s perorální formou přípravku, která nebyla v době přijetí guidelines k publikaci v r. 2023 ještě dokončena. V mezidobí však byly v I/2024 zveřejněny výsledky této studie, které byly negativní (Ferrer, 2024), což dále podporuje negativní doporučení pro užívání tohoto preparátu.

Slabé doporučení proti používání léku pak aktuální guidelines poskytují pro preparát označovaný jako AMX0035 (distribuo- vaný pod komerčním názvem Relyvrio a obsahující kombinaci fenylbutyrátu sodného a kyseliny tauroursodeoxycholové). I zde guidelines akcentují dočasnost vydaného doporučení do zveřejnění výsledků studie fáze III. Ty firma Amylyx publikovala v III/2024, a to opět s negativním výsledkem (Amylyx, 2024). Také toto doporučení je tak možné hodnotit jako jednoznačně negativní. Lék byl současně stažen z trhu také v USA, kde byl původně na základě výsledků studie fáze II předběžně podmínečně schválen Food and Drug Administration a komerčně distribuován. Dostupné léky a postupy modifikující průběh onemocnění jsou shrnuty v tabulce 3.

INZERCE

Tab. 4. Přehled nejčastějších klinických projevů či komorbidit ALS a jejich doporučený management dle recentně publikovaných EAN/ERN guidelines (Van Damme et al., 2024) a/nebo publikovaných doporučení ke kognitivní dysfunkci (Abrahams, 2023)

Symptom či komorbidita	Doporučený management
ŘEČ, VÝŽIVA, POLYKÁNÍ	
Řeč, komunikační obtíže	Hodnotit kvalitu přímé (face-to-face) i nepřímé (telefon, e-mail) komunikace logopedem. Nabídnout možnosti alternativní a augmentativní komunikace (AAC) podle potřeb pacienta, a to od jednoduchých metod (mazací tabulky, abeceda) přes využití tzv. řečových asistentů AAC na počítači, tabletu či mobilním telefonu až po pokročilé technologie (eye-tracker).
Chrapot	Logopedická péče.
Výživa obecně	Identifikovat příčiny ev. redukce váhy a sníženého příjmu tekutin a/nebo pevné stravy. Při zjištění redukce váhy a/nebo polykacích potíží doporučit pacientovi režimová opatření (změna konzistence stravy/tekutin, polohování k jídlu, použití pomůcek, doplňky stravy).
Poruchy polykání (enterální či parenterální výživa)	Diskutovat výhledovou možnost zavedení gastrostomie pravidelně již od časných fází ALS a vysvětlovat výhody jejího časného zavedení, a naopak nevýhody/rizika zavedení pozdního. U pacientů s rozvíjející se respirační insuficiencí je vhodné nejprve zavést gastrostomii. U pacientů indikovaných ke gastrostomii má být zavedení bezodkladné, v rámci ev. čekání na zákrok je ke zvažování zavedení nasogastrické sondy. Pokud nelze zavést gastrostomii, je možné zvážit parenterální výživu.
Sialorrhea	Při výběru možných řešení brát v úvahu komorbiditu a nežádoucí účinky. Informovat pacienta, že některé nápoje (sladké, kyselé, mléko, džusy apod.) mohou stimulovat salivaci. Jako léky 1. volby zvážit anticholinergní léky (amitriptylin, atropin, glykopyrolát, oxybutinin, scopolamin apod.). Zejména u pacientů s pseudobulbárními příznaky zvážit kombinaci dextrometorfanu a chinidinu (DMQ, v ČR nedostupné ani jako IPL). Při silné sialorrhei a absenci efektu/intoleranci farmakoterapie zvážit aplikaci botulotoxinu do slinných žláz (pouze cestou center). Při absenci efektu všech zmíněných možností zvážit radioterapii. Chirurgické postupy se nedoporučují. Není evidence k efektu odsávaček (mohou zvyšovat produkci slin).
Zácpa	Aktivně se dotazovat na přítomnost zácpy. Zjistit, zda byla přítomna již před rozvojem ALS. Identifikovat možné příčiny, např. opioidy, anticholinergika, NIV (vyšší střevní plynatost), imobilizace, dehydratace, nedostatečný příjem vlákniny, oslabení břišního lisu. Doporučit vlákninu a příjem tekutin, při nedostatečném efektu laxativa. Zajistit možnost pravidelného využití toalety. Zdůraznit význam mobilizace pacienta/fyzioterapie.
RESPIRAČNÍ SYMPTOMY	
Laryngospasmus	Identifikovat možné příčiny, např. kontakt tekutin nebo slin s hlasivkami, kouření, gastroezofageální reflux, silné pachy, emoce, alkohol, ostrá jídla, chladný vzduch. Příčiny léčit a/nebo doporučit pacientovi, aby se vyhnul spouštěčům, pokud je to možné. Informovat pacienty/pečovatele, že jde o „self-limited“ příznak. Doporučit následující manévry: rychlé napřímení horní poloviny těla – nádech nosem – opakované polknutí – pomalý výdech přes jen mírně pootevřený rt. V krizích užít jednorázově benzodiazepiny (např. sublingválně). Při častém výskytu ev. jejich pravidelné užívání.
Nedostatečná účinnost kašle	Zvážit augmentační techniky (manuálně asistovaný kašel, techniky tzv. stohování dechu vč. případného využití ambuvaku pro jeho podporu v rámci tzv. lung volume recruitment), při nedostatečné účinnosti zvážit kašlacího asistenta (cough assist), případně odsávačku.
Vysoká hustota hlenů	Zrevidovat aktuální medikaci (zejména ev. léky na sialorrheu), instruovat pacienta o vlivu hydratace, dietních opatření, polohování, ev. odsávání. Zvážit zvlhčování vzduchu, nebulizaci, betablokátory, mukolytika (acetylcystein, guaifenezin) či jejich kombinaci.
Respirační insuficience	Neinvasivní ventilace (NIV) má být nabídnuta všem ALS pacientům se subjektivními či objektivními symptomy a/nebo laboratorními známkami respirační insuficience, a to bez ohledu na současnou bulbární dysfunkci. Invasivní ventilace (IV) má být s pacientem diskutována v rámci plánování péče v pokročilých stádiích onemocnění. Je doporučeno vyhnout se neplánované (emergentní) IV. Elektrická stimulace bránice není u pacientů s ALS indikována. U pacientů, kteří nechtějí/netolerují NIV/IV nebo u nichž tyto postupy již nejsou efektivní, zvážit pro snížení dušnosti opioidy a/nebo benzodiazepiny (pokud dušnost vyvolává úzkost).
MOTORICKÉ SYMPTOMY A BOLEST V OBLASTI TRUPU A/NEBO KONČETIN	
Svalové křeče	Zvážit symptomatickou léčbu pomocí blokátorů sodíkových kanálů (chinin, mexiletin, karmabazepin), gabapentinu, pregabalínu či baklofenu, volba podle komorbidit.
Svalová slabost	V závislosti na potřebách, preferencích a možnostech pacienta zvážit cvičební programy za účelem udržení rozsahu pohybu v jednotlivých kloubech, prevence kontraktur, snížení ztuhlosti a diskomfortu a zlepšení kvality života a zlepšení/udržení schopnosti sebeobsluhy. Pokud lze, zapojit do cvičebních aktivit rodinu a/nebo pečovatele pacienta.
Spasticita, svalová ztuhlost	Zvážit nefarmakologické přístupy (fyzioterapie) nebo farmakoterapii (kanabinoidy, baklofen, tizanidin ev. gabapentin). Pokud nejsou tyto postupy účinné a/nebo tolerované, nebo jsou kontraindikované, lze u pacientů s fokální spasticitou zkusit aplikaci botulotoxinu.
Únava	Identifikovat a léčit možné příčiny únavy (vč. respirační insuficience, deprese, úzkosti, nespavosti, sialorrhei, malnutrice, dehydratace, bolesti, spasticity, infekcí, zácpy, jaterního postižení, anémie, leukopenie, nežádoucích účinků léků vč. riluzolu atd.). Zvážit efekt vysazení léků, které mohou mít únavu jako nežádoucí účinek (riluzol).
Bolest	Aktivně se dotazovat na výskyt bolesti a identifikovat a léčit její příčiny (křeče, spasticitu...). Doporučit pacientům/pečovatelům preventivní postupy (fyzioterapii, polohování, mobilizaci) a ev. dlahy. U kloubní bolesti zvážit steroidní injekci. Ev. neuropatickou bolest léčit v souladu s příslušnými guidelines (gabapentin, pregebalin, SNRI či TCA, opioidy).
PSYCHICKÉ A KOGNITIVNÍ PORUCHY	
Emoční labilita	Zvážit SSRI, TCA, ev. DMQ (v ČR není dostupný ani jako IPL) i s ohledem na komorbiditu. Odlišit demenci a/nebo depresi od emoční lability.
Úzkost	Identifikovat a řešit možné příčiny (neoptimální přijetí diagnózy a vyrovnání se s ní, dechové potíže, bolest, obavy ze smrti či ztráty funkčních schopností a soběstačnosti, komunikační problémy apod.). Nabídnout psychologickou péči. Zvážit anxiolytika či SSRI, ev. (při jejich neúčinnosti či kontraindikaci) SNRI. V pokročilých stádiích onemocnění (nebo pokud není psychoterapie možná nebo akceptovaná) zvážit farmakoterapii jako léčbu 1. volby.
Deprese	Zhodnotit, zda má pacient nějaké známky deprese. Zvážit psychoterapii a/nebo farmakoterapii (při zohlednění komorbidit – např. výskyt zácpy, insomnie, sialorrhei apod.).
Nespavost	Identifikovat a léčit možné příčiny, např. úzkost, respirační insuficience, bolest, křeče, emoční vypětí, depresi, spánkovou apnoei, nedostatečnou pohyblivost ve spánku, noční močení, syndrom neklidných nohou, ztuhlost. Při přetrvávání zvážit nefarmakologické intervence (relaxační techniky), ev. při neúčinnosti nízké dávky TCA, případně hypnotika. Při asociaci s úzkostí nebo depresí SSRI nebo quetiapin. Při přetrvávání vyšetření v centru pro poruchy spánku.
Kognitivní poruchy	Aktivně testovat již od časných fází vývoje onemocnění cca jednou za 4–6 měsíců (u presymptomatických nosičů rizikových mutací a 12–24 měsíců), vyšetřovat klinickým psychologem či neuropsychologem, optimálně s využitím cílených diagnostických nástrojů (ECAS). Poskytovat rodinám/pečovatelům podporu a poradenství pro zvládání kognitivních a behaviorálních změn pacienta.

AAC – alternativní a augmentativní komunikace; ALS – amyotrofická laterální skleróza; DMQ – dextrometorfan a chinidin; ECAS – Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen; IPL – individuálně připravovaný léčebný přípravek; IV – invazivní ventilační podpora; NIV – neinvasivní ventilace; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TCA – tricyklická antidepresiva

Obecná organizace péče o ALS pacienty a přístup k řešení jednotlivých symptomů a komorbidit

Recentní doporučení EAN (Van Damme et al., 2024) v tomto směru modifikuje starší NICE guidelines (National Institute for Health and Care Excellence) (NICE, 2019) a poskytují silné doporučení pro poskytování specializované multidisciplinární péče o ALS pacienty. Multidisciplinární péče by měla být poskytována týmem zdravotníků specializovaných na péči o ALS pacienty, zahrnujícím neurologa, plicního lékaře, nutričního specialistu, fyzioterapeuta, rehabilitačního lékaře, klinického psychologa či neuropsychologa, logopeda, paliativního lékaře a specializované sestry. Součástí týmu má být také sociální pracovník a optimálně také personál zajišťující domácí návštěvy pacientů. Je doporučeno zajistit komplexní zhodnocení zdravotního stavu a potřeb pacienta multidisciplinárním týmem každých 3–6 měsíců v závislosti na rychlosti progresu onemocnění. Pacientům, kteří již nemohou navštěvovat zdravotnické zařízení, by měla být péče poskytována formou domácích návštěv. V obou případech by návštěvy měly být předem plánovány. Multidisciplinární péče by měla zahrnovat zhodnocení a management širokého spektra oblastí, které mohou být u pacientů s ALS narušeny (hmotnost, příjem tekutin a tuhé stravy, polykání, slabost či ztuhlost svalů, křeče, mobilita pacienta, schopnost provádění běžných denních činností, slinění, řeč a komunikační schopnosti, respirační funkce včetně účinnosti kašle, bolest, další symptomy, např. zácpa, kognitivní funkce, chování, otázky terminální péče, potřeba informací a podpory ze strany pacienta a/nebo jeho pečujících osob, sociální potřeby pacienta a/nebo jeho pečujících). Součástí multidisciplinární péče má být také pravidelné hodnocení škály ALSFRS-R umožňující souhrnné hodnocení funkčního stavu pacienta.

Konkrétní doporučení k managementu jednotlivých zdravotních problémů a symptomů, jejichž řešení je u pacientů s ALS doporučeno, shrnuje tabulka 4. Součástí multidisciplinární péče je také psychická a emocionální podpora pacientů a jejich blízkých. S pacienty by měla být pravidelně diskutována otázka porozumění jejich onemocnění a jeho vlivu na

běžné denní aktivity, problematika přijetí a vyrovnání se s diagnózou ALS a jeho prognózou, téma schopnosti pokračovat v práci a dalších běžných aktivitách, otázka přizpůsobení pacientů změnám v jejich životech a vývoji sebevnímání a změn jejich životních rolí v rodinném i pracovním prostředí, problematika vlivu onemocnění na sexualitu a intimitu, téma vlivu onemocnění na blízké pacientů či jejich pečovatele a v neposlední řadě otázka schopnosti a ochoty pečujících osob zajistit péči o pacienty vč. případné obsluhy doporučených pomůcek. V rámci této diskuze by pacientům i jejich pečovatelům měla být poskytnuta také informace o možných zdrojích psychické a emocionální podpory vč. patientských organizací, patientských skupin na sociálních sítích a dalších on-line diskuzních fórech, a také o odlehčovacích službách. V případě potřeby je vhodné pacientům a/nebo jejich blízkým zajistit psychologickou péči a/nebo pomoc v rámci sociálních služeb. Součástí psychologické a emocionální péče je také řešení úzkosti a/nebo deprese.

Specifickou problematikou je pak častá ko-incidence ALS s kognitivní dysfunkcí, a to v širokém spektru od mírného deficitu v některých kognitivních či behaviorálních funkcích po plně vyjádřenou FTD. Frontotemporální demence je m. j. nepříznivým prognostickým faktorem u onemocnění z ALS/FTD spektra. Je proto doporučeno po těchto poruchách aktivně pátrat a nabídnout jejich testování pacientům již v časných stádiích onemocnění. Optimální je hodnocení těchto funkcí klinickým psychologem či neuropsychologem, v případě jejich nedostupnosti pak ev. jiným certifikovaným členem multidisciplinárního týmu. K hodnocení kognitivních funkcí lze využít obecné nástroje pro kognitivní testování (např. Addenbrookský kognitivní test). V posledních 10 letech však byly vytvořeny i specifické standardizované nástroje umožňující cílenou diagnostiku kognitivních či behaviorálních poruch u ALS pacientů. Jedná se především o dotazník ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) (Abrahams et al., 2014). Vyšetření je vhodné opakovat přibližně každých 4–6 měsíců. Doporučeno je i testování presymptomatických nosičů vysoce rizikových mutací, a to cca 1× za 12–24 měsíců (Abrahams, 2023).

V souvislosti s imobilizací pacienta vystává také otázka prevence hluboké žilní trombózy. Pacienty je vhodné informovat, že k využití antikoagulačních preparátů v primární prevenci hluboké žilní trombózy není dostatečná klinická evidence. Pacientům by však měly být doporučeny nefarmakologické postupy snižující toto riziko, jako např. pasivní fyzioterapie, elevace končetin, používání kompresních punčoch či lymfatické masáže.

Péče v terminálním stadiu onemocnění (end-life care) a její plánování

Vedle všech zmiňovaných témat se aktuální guidelines věnují také otázce péče v terminálním stadiu onemocnění. Doporučují nabídnout pacientům možnost diskutovat jejich obavy a preference týkající se péče v tomto období ve všech nejvýznamnějších zlomových bodech péče (při stanovení diagnózy, při významné změně respiračních funkcí a/nebo v době, kdy by bylo indikované zavedení gastrostomie či neinvazivní ventilace) a podpořit je v plánování terminální péče. Pacient by však měl mít možnost vést podobný typ diskuze kdykoli si přeje (tedy i mimo tyto uzlové body). Při těchto rozhovorech je nezbytné zohlednit pacientovy komunikační a kognitivní schopnosti a copingové strategie. Je doporučeno diskutovat tato témata relativně časně v průběhu onemocnění, zejména pokud se ošetřující lékař domnívá, že je předpoklad zhoršení kognitivních a komunikačních schopností pacienta. Diskuze na toto téma mají zahrnovat m. j. pozdní komplikace onemocnění, které mohou vést k úmrtí pacienta a možnosti jejich řešení vč. neinvazivní i invazivní ventilační podpory, načasování zapojení paliativní péče, možnosti ukončení léčby vč. paliativní analgosedace a způsoby plánování terminální péče (Dříve vyslovené přání, ustavení zástupce pro rozhodování). V Dříve vysloveném přání je vhodné uvést, co by si pacient přál, nebo naopak nepřál, aby se stalo (přijetí do nemocnice apod.), vč. plánu, co by se mělo stát, pokud se např. objeví infekční onemocnění (respirační infekce) apod. Pacientům by měla být nabídnuta možnost případné změny jejich Dříve vysloveného přání v pozdějším průběhu onemocnění (zejména ve zlomových okamžicích péče, jako jsou indikace gastrostomie či podpory ventilace).

S blížícím se terminálním stadiem onemocnění by měla být pečovateli nabídnuta další podpora (psychologická, sociální i ošetrovatelská). Pacienti a jejich ošetrovatelé by v této fázi měli mít dostupnou paliativní péči a měli by mít k dispozici farmakologické prostředky (opioidy, benzodiazepiny, antimuskarinika) a všechny pomůcky potřebné pro tento typ péče.

Aktuální organizace péče o ALS pacienty v České republice

V souladu s výše uvedenými doporučeními je v českých podmínkách multidisciplinární péče o ALS pacienty poskytována sítí neuromuskulárních center. Tato síť zahrnuje aktuálně 11 center, z nichž 2 největší (Pražský Motol a Brno) jsou součástí Evropské referenční sítě (ERN) (Neuromuskulární sekce 2024). Neuromuskulární centra mají klíčovou roli v expertní diagnostice onemocnění a umožňují řešení specifických komplikací onemoc-

nění v rámci multidisciplinární péče. Vzhledem k počtu ALS pacientů a náročnosti péče o tuto specifickou skupinu pacientů je však pro management nezbytná spolupráce s praktickými lékaři a ambulantními neurology a psychology mimo centra, a to zejména v časných fázích onemocnění (kdy s ohledem na klinický stav pacientů není obvykle nutná většina modalit multidisciplinární péče). Velmi přínosné je také zapojení neziskových organizací, např. patientské organizace ALSA, z.s., nebo organizace Dech života, z.s., která poskytuje podporu pacientům na domácí umělé plicní ventilaci a jejich rodinám. V pokročilé fázi onemocnění pak hraje zcela klíčovou roli paliativní péče, pro kterou je v ČR k dispozici postupně se rozrůstající síť paliativních ambulancí a/nebo lůžkových i domácích hospiců (Goodbye, 2004).

Souhrn

Recentně publikované guidelines poskytují podrobné doporučení pro diagnostiku

a léčbu pacientů s ALS při zohlednění aktuální klinické evidence. Využití diagnostických doporučení umožňuje časnější stanovení diagnózy, což má význam zejména pro možnost zapojení pacientů v co nejčasnějších stádiích onemocnění do probíhajících klinických studií. Narůstá také význam genetické diagnostiky, a to zejména v souvislosti s nastupující možností cílené genetické terapie. Z hlediska léčby poskytují guidelines jednoznačné vyjádření ke všem nejvýznamnějším aktuálně dostupným terapeutickým možnostem a nabízejí podrobné doporučení k managementu jednotlivých projevů a komplikací onemocnění. Základem přístupu je vždy identifikace možných příčin daného symptomu/komplikace a zvážení možností ovlivnění těchto příčinných faktorů, následované zapojením specifických způsobů řešení příslušné komplikace. Jednoznačná shoda panuje na vhodnosti multidisciplinární péče o pacienty s ALS.

LITERATURA

1. Abrahams S. Neuropsychological impairment in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(11):655-667. doi: 10.1038/s41582-023-00878-z.
2. Abrahams S, Newton J, Niven E, et al. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(1-2):9-14. doi: 10.3109/21678421.2013.805784.
3. Amylyx Pharmaceuticals Announces FDA Approval of RELYVIO™ for the Treatment of ALS. Amylyx 2024 [Internet 7. 8. 2024]. Available from: <https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-fda-approval-of-relyvium-for-the-treatment-of-als>.
4. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial 'Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis' workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124(Suppl):96-107.
5. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1:293-299. doi: 10.1080/146608200300079536.
6. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):497-503. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
7. Evropská léčivá agentura (EMA): Souhrn údajů o přípravku Rilutek. EMA 2024 [Internet 10. 8. 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rilutek-epar-product-information_cs.pdf.
8. Ferrer reports top-line results from Phase III ADORE study in ALS. Ferrer 2024 [Internet 7. 8. 2024]. Available from: <https://www.ferrer.com/en/results-study-ADORE-ALS>.
9. Goodbye: Seznam hospiců v ČR [Internet 29. 10. 2024]. Available from: <https://goodbye.cz/seznam-hospicu/>.
10. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):465-479. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00414-2.
11. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022a;21(5):480-493. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00465-8.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
13. Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021;89(5):979-986. doi: 10.1002/ana.26045.
14. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
15. Neuromuskulární sekce: Seznam center. [Internet 29. 10. 2024]. Available from: <https://www.neuromuskularni-sekke.cz/index.php?pg=rady-nemocnym--seznam-center>
16. NICE Guideline: Motor neurone disease: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence 2019 [Internet 7. 8. 2024]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG42>.
17. Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(5):649-654. doi: 10.1097/WCO.0000000000000862.
18. Richards D, Morren JA, Pioro EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020;417:117054. doi: 10.1016/j.jns.2020.117054.
19. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2012;135(Pt 3):847-52. doi: 10.1093/brain/awr351.
20. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, et al. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(11):2074-2091. doi: 10.1002/acn3.51895.
21. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1975-1978. doi: 10.1016/j.clinph.2020.04.005. Závěrečná formulace.
22. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Přehled léčiv: Detail varianty léčivého přípravku RILUTEK (0027286 – 50MG TBL FLM 56): Ceny a úhrady. SUKL 2024 [Internet 10. 8. 2024]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0027286.
23. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(3-4):153-174. doi: 10.1080/21678421.2016.1267768.
24. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med.* 2009;11(1):3-14. doi: 10.1097/GIM.0b013e318184137c.
25. Timmins HC, Thompson AE, Kiernan MC. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2024. doi: 10.1097/WCO.0000000000001302. Epub ahead of print.
26. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol.* 2024;31(6):e16264. doi: 10.1111/ene.16264.
27. Vucic S, Ferguson TA, Cummings C, et al. Gold Coast diagnostic criteria: Implications for ALS diagnosis and clinical trial enrollment. *Muscle Nerve.* 2021;64(5):532-537. doi: 10.1002/mus.27392.
28. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):423-433. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30089-9. Konec formuláře
29. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(4):944-953. doi: 10.1007/s00415-019-09652-y.