

Kliniczne czynniki ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu u chorych z izolowanym zespołem objawów klinicznych

Ellen M. Mowry,¹ Mila Pesic,¹ Barbara Grimes,² Serina R. Deen,¹ Peter Bacchetti,² Emmanuelle Waubant¹

¹Department of Neurology, Multiple Sclerosis Center, University of California, San Francisco, Stany Zjednoczone

²Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Ellen M. Mowry
Department of Neurology,
Multiple Sclerosis Center,
University of California, San
Francisco, 350 Parnassus
Avenue, Suite 908, San
Francisco, CA 94117, USA

e-mail: ellen.mowry@ucsf.edu

J Neurol (2009) 256: 1061-1066

Neurologia po Dyplomie 2010;
5 (4): 41-46

STRESZCZENIE

Celem pracy jest określenie czynników ryzyka pojawienia się drugiego rzutu w ciągu roku od wystąpienia pierwszego incydentu demielinizacji (early demyelinating event, IDE), co wskazywałoby na rozwój stwardnienia rozlanego (SM). Badaniu poddano pacjentów z izolowanym zespołem objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS) lub stwardnieniem rozlanym będących pod opieką centrum SM przy Uniwersytecie Kalifornijskim w San Francisco. W analizie czynników ryzyka wystąpienia drugiego rzutu w ciągu roku od IDE stosowano jedno- i wieloczynnikowe modele Coxa. Spośród 330 chorych ze stwardnieniem rozlanym lub CIS u 111 w ciągu roku od IDE wystąpił drugi rzut choroby. Wykazano istotny związek między większym ryzykiem drugiego rzutu choroby w ciągu roku a narodowością/rasą inną niż biała (HR=2,39, 95% PU [1,58, 3,60], $p < 0,0001$) i młodszym wiekiem (HR dla każdej różnicy o 10 lat = 1,51, 95% PU [1,28, 1,80], $p < 0,0001$). Zajęcie mniejszej liczby układów w przebiegu IDE było również związane z większym ryzykiem wczesnego wystąpienia drugiego rzutu (HR dla każdej różnicy o jeden układ mniej = 1,31, 95% PU [1,06, 1,61], $p = 0,011$). Powyższe wyniki były zbliżone po włączeniu do leczenia IDE kortykosteroidów oraz leków modyfikujących przebieg choroby. Narodowość/rasa inna niż biała, młodszy wiek oraz mniejsza liczba zajętych układów w przebiegu IDE były istotnie statystycznie związane z dużym ryzykiem drugiego incydentu demielinizacji w ciągu roku. Ponieważ szybka konwersja do SM wiąże się z gorszym rokowaniem, wczesna identyfikacja i leczenie tych chorych może mieć istotne znaczenie dla chorego.

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozlane, epidemiologia, badania kliniczne, choroby demielinizacyjne

Wprowadzenie

Wraz z pojawieniem się leków modyfikujących przebieg choroby (disease-modifying therapies, DMT), które znalazły zastosowanie w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (relapsing remitting multiple sclerosis, R-R MS), badacze zajmujący się tą dziedziną wkładają coraz więcej wysiłku w poprawę wykrywalności choroby w jej wczesnej fazie.¹ Co więcej, wielu ekspertów zaleca wczesne włączenie DMT po wystąpieniu pierwszego incydentu demielinizacji (IDE) u chorych z grupy dużego ryzyka konwersji do SM, a nie oczekiwanie na kolejne objawy kliniczne oraz pojawianie się zmian w badaniu MR.² W praktyce jednak u wielu chorych nie stosuje się leków modyfikujących przebieg choroby po wystąpieniu pierwszego rzutu. Wynika to z długiego oczekiwania na konsultację u neurologa, niepewności co do rozpoznania oraz oporu samego chorego przed wdrożeniem leczenia drogą parenteralną.

Podstawowym problemem, który pojawia się przy rozważaniu korzyści z wczesnego rozpoczęcia leczenia, jest trudność w identyfikacji chorych zagrożonych największym ryzykiem konwersji do SM w niedalekiej przyszłości. W wielu badaniach klinicznych określano czynniki predykcyjne postępu niesprawności w obserwacji długoterminowej (tj. 10 do 20 lat od zachorowania),³ czynniki ryzyka kolejnego rzutu w klinicznie pewnym stwardnieniu rozsianym⁴⁻⁶ oraz zmian w obrazie rezonansu magnetycznego mózgowia (MR) czy w innych badaniach dodatkowych wskazujących na ryzyko konwersji do SM.⁷⁻¹¹ Niewiele natomiast doniesień dotyczy oceny czynników ryzyka wczesnego wystąpienia rzutu u chorego z CIS.¹²⁻¹³

Autorzy doniesienia postanowili przeanalizować potencjalne czynniki predykcyjne zwiększonego ryzyka wystąpienia drugiego incydentu demielinizacji w ciągu roku od rozpoznania stwardnienia rozsianego. Celem pracy było potwierdzenie wyników badań opublikowanych w poprzednim doniesieniu autorów,¹³ które obecnie przeprowadzono na większej grupie pacjentów. Istnieją dowody wskazujące na gorsze odległe rokowanie u chorych, u których doszło do wczesnego nawrotu choroby,¹⁴⁻¹⁷ dlatego identyfikacja pacjentów z grupy największego ryzyka może pomóc klinicytom w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia modyfikującego przebieg choroby.

Metody

Badanie zostało zaaprobowane przez komisję etyczną ds. badań na ludziach przy Uniwersytecie Kalifornijskim w San Francisco (UCSF) i zostało przeprowadzone zgodnie z postanowieniami deklaracji helsińskiej. Dane kliniczne i demograficzne uzyskane od wszystkich chorych, będących pod opieką ośrodka dla pacjentów z SM, zostały wprowadzone do bazy danych Microsoft SQL (retrospektywnie przy pierwszej wizycie chorego, a następnie prospektywnie przy kolejnych wizytach). Wizyty kontrolne odbywały się co 6 miesięcy, a także dodatkowo w razie rzutu choroby. Baza danych obejmowała wszystkich pacjentów z CIS i SM, których obserwowano przez rok od zachorowania, między styczniem 2000 a czerwcem 2007 roku.^{13,18}

Dla potrzeb analizy pod kątem rasy/narodowości chorych podzielono na dwie grupy: rasy białej, pochodzenia innego niż hiszpańskie (określaną dalej jako rasa biała) oraz inną niż biała (pozostali). Rzut definiowany był jako pojawienie się nowych lub nawracających objawów neurologicznych wynikających z zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, trwających co najmniej 48 godzin, występujących po upływie co najmniej 30 dni od poprzedniego rzutu. Zaostrzenia choroby nie spełniające kryteriów rzutu nie były brane pod uwagę. Na podstawie wywiadu oraz badania przedmiotowego rzuty u poszczególnych chorych były klasyfikowane jako dotyczące rdzenia kręgowego, pnia mózgu lub mózdzku, nerwu wzrokowego oraz mózgowia. Jeśli objawy kliniczne wskazywały na zajęcie co najmniej dwóch z wymienionych struktur, rzut definiowano jako wieloogniskowy. Określano także liczbę zaję-

tych w przebiegu IDE układów (np. ruchowy, czuciowy, zwieracze) (możliwy zakres 1-7).¹⁹ Brano pod uwagę także terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby. Uznawano, że choroby przyjmuje DMT, jeżeli terapia trwała nieprzerwanie przez co najmniej 90 dni. Przyjęto takie okno czasowe, ponieważ w tym przedziale czasowym leczenie modyfikujące przebieg choroby osiąga pełną skuteczność terapeutyczną.^{20, 21}

Nasilenie i ustępowanie objawów pierwszego rzutu było oceniane przez odpowiednio przeszkolony personel, tak jak to zostało uprzednio opisane.^{8,13} Jako łagodny IDE określano wartość 0-1 w skali punktowej (od 1 do 3 zajętych układów [functional system, FS], lecz nie więcej niż 1, albo ostrość wzroku równą lub większą niż 20/40 oraz 0-1,5 punktu w skali EDSS). Umiarkowane nasilenie oznaczało wartość FS co najmniej 2, lecz nieprzekraczającą tej liczby, przy zajęciu jednego lub dwu układów, albo wartość 4 i więcej przy zajęciu jednego układu lub ostrość wzroku w zakresie 20/50-20/190 oraz 2,0-2,5 punktu w skali EDSS. Ciężki IDE rozpoznawano, gdy przekroczone były powyższe wartości. Ustępowanie objawów IDE było oceniane za pomocą najmniejszej liczby punktów w skali EDSS oraz liczbą FS, osiągniętych pomiędzy 2 a 12 miesiącem od początku rzutu. Za całkowite wyzdrowienie uznawano brak jakichkolwiek dolegliwości i objawów w badaniu neurologicznym, liczbę FS=0 oraz liczbę punktów w skali EDSS=0. Częściowe ustąpienie definiowano jako obecność subiektywnych dolegliwości, nieupośledzających codziennego funkcjonowania, 1 punkt przy zajęciu przynajmniej jednego układu lub ostrość wzroku równa lub większa niż 20/40, 1,0-1,5 punktów w skali EDSS. W przypadku odchyień nie spełniających powyższych kryteriów uznawano, że objawy ustąpiły w stopniu nieznacznym.

Zwiększenie ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu było analizowane za pomocą modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Ilorazy zagrożeń (hazard ratio, HR) określano za pomocą 95% przedziałów ufności (PU) oraz wartości *p*. Aby móc porównać otrzymane wyniki z poprzednim badaniem,¹³ w analizie uwzględniono jedynie te rzuty, które wystąpiły w ciągu roku od początku choroby. Oceniano następujące czynniki predykcyjne: płeć, rasa/narodowość, wiek zachorowania, nasilenie objawów IDE i ich ustępowanie, lokalizacja ognisk demielinizacyjnych, charakter jedno- lub wieloogniskowy objawów, leczenie steroidami, terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz wyniki obrazowania MR na początku badania (prawidłowe *vs* co najmniej jedna zmiana hiperintensywna w T2). Czynniki te zostały tak dobrane, aby możliwe było porównanie z poprzednim badaniem.¹³ Ponieważ stosowanie DMT zmieniało się z upływem czasu, traktowano ten czynnik jako zmienną zależną od czasu. W poszczególnych podgrupach (pacjenci włączeni do poprzedniego badania *vs* niewłączeni) oceniano wzajemne oddziaływanie wieku, płci oraz stosowania DMT. Analiza proporcjonalnych zagrożeń nie wykazała istotnych odchyień. Czynniki predykcyjne zobrazowano za pomocą krzywych Kaplana-Meiera z zastosowaniem zmiennych dychotomicznych (dla ułatwienia prezentacji danych), podczas gdy pierwotne zmienne przedstawiano w sposób porządkowy lub ciągły.

TABELA 1. CECHY CHARAKTERYSTYCZNE PIERWSZEGO EPIZODU DEMIELINIZACJI

Cecha	n=330
Lokalizacja, n (%) ^a	
Rdzeń kręgowy	175 (53)
Pień mózgu/mózdzek	110 (33)
Nerw wzrokowy	86 (26)
Mózgowie	10 (3)
Nasilenie objawów, n (%)	
Łagodne	134 (41)
Umiarkowane	139 (42)
Ciężkie	57 (17)
Ustępowanie objawów, n (%) ^b	
Całkowite	150 (46)
Częściowe	118 (37)
Nieznaczne	54 (17)

^a Łączna liczba przekracza 100%, ponieważ u 48 chorych (15%) objawy miały charakter wieloogniskowy.

^b Dane dotyczące niektórych przypadków są niepełne.

Przeprowadzono także analizy czułości, co miało na celu wykluczenie chorych, którzy byli uprzednio oceniani.

Wyniki

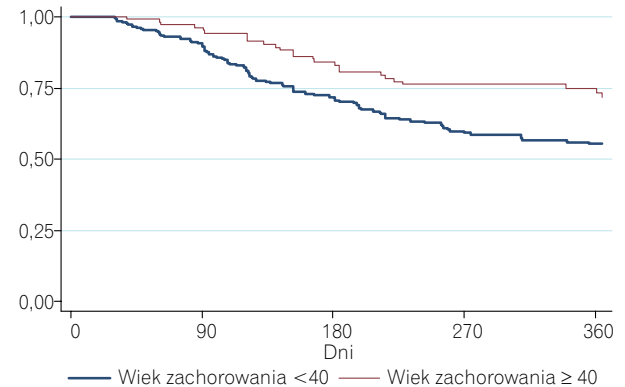
PACJENCI I RZUTY

Do badania włączono 330 pacjentów (w tym 224 kobiety), którzy byli pod opieką centrum SM przy UCSF w ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów sugerujących proces demielinizacyjny. Średni czas obserwacji wynosił 759 ± 575 dni (mediana 633 dni, zakres 23-2692 dni). Średni wiek w chwili wystąpienia IDE wynosił 34 ± 12 lat. Dwieście sześćdziesiąt siedem chorych (80,9%) należało do rasy białej, spośród pozostałych 21 (6%) stanowili Afroamerykanianie, 15 (5%) – Azjaci, 14 (4%) – osoby pochodzenia hiszpańskiego lub Latynosi, a 13 (4%) było przedstawicielami innych ras (brak danych). Na początku badania u wszystkich 301 spośród 323 pacjentów, którym wykonano badanie MR, stwierdzano obecność zmian sugerujących proces demielinizacyjny.

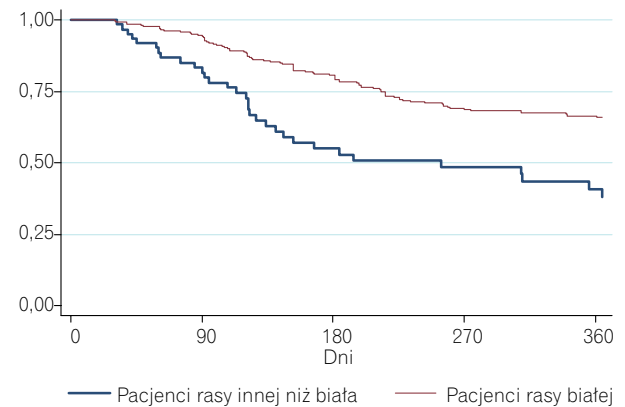
Analiza obrazu klinicznego wykazała, że większość z IDE (85%) miała charakter jednoogniskowy. Lokalizację, nasilenie i wycofywanie się objawów rzutu przedstawia tabela 1. W ciągu roku u 111 pacjentów (34%) wystąpił drugi rzut. Spośród 219 chorych, u których w ciągu roku nie obserwowano rzutu, przez co najmniej rok obserwowano 134 (61%). Średni czas trwania obserwacji pozostałych 85 pacjentów wynosił 174 ± 94 dni.

Stu pięćdziesięciu trzech chorych (46%) z powodu IDE było leczonych kortykosteroidami w dużych dawkach. Leczenie modyfikujące przebieg choroby włączono w trakcie obserwacji u 54% pacjentów ($n=177$) (Avonex 29%, Rebif 10%, Copaxone 8%, Betaseron 6%, inne 1%). U 105 chorych rozpoczęto leczenie w ciągu roku od IDE. Jednak tylko u 9 chorych, któ-

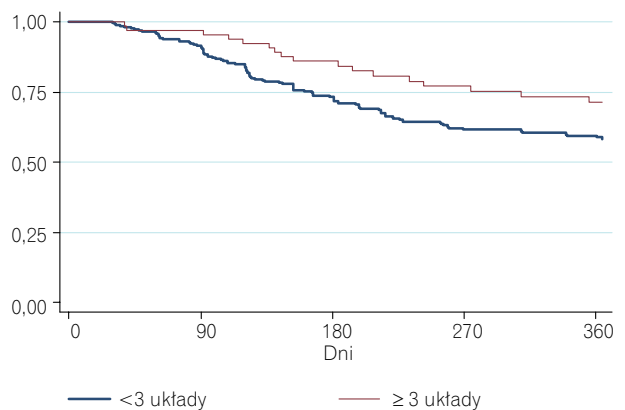
A Przeżycie bez nawrotu w ciągu pierwszego roku według wieku



B Przeżycie bez nawrotu w ciągu pierwszego roku według rasy



C Przeżycie bez nawrotu w ciągu pierwszego roku według liczby zajętych układów



RYCINA. Krzywe obrazujące przeżycie bez nowego rzutu z uwzględnieniem wieku (a), rasy (b) i liczby zajętych układów (c).

TABELA 2. WYNIKI ANALIZY WIELOCZYNNIKOWEJ DLA CZYNNIKÓW RYZYKA WCZESNEGO WYSTĄPIENIA DRUGIEGO RZUTU

Czynnik ryzyka	Iloraz zagrożeń	95% PU	p
Wiek (różnica o 10 lat mniej)	1,46	1,22, 1,74	<0,0001
Rasa/przynależność etniczna (inna niż biała vs biała)	2,06	1,34, 3,17	0,0010
Liczba zajętych układów (różnica o 1 mniej)	1,32	1,05, 1,67	0,020
Leczenie glikokortykosteroidami	0,87	0,58, 1,32	0,51
Leczenie DMT	1,01	0,48, 2,16	0,97

DMT – leki modyfikujące przebieg choroby.

rzy w ciągu roku doznali drugiego rzutu, terapia lekami modyfikującymi chorobę trwała 90 dni (tzn. rzut wystąpił w trakcie leczenia).

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z RYZYKIEM WCZESNEJ KONWERSJI DO SM

W modelu Coxa z użyciem jednej zmiennej, ze znaczącym ryzykiem wystąpienia drugiego rzutu choroby w ciągu roku od IDE związane były:

- rasa inna niż biała (HR=2,39, 95% PU [1,58, 3,60], $p < 0,0001$),
- młodszy wiek (HR dla każdej różnicy o 10 lat mniej =1,51, 95% PU [1,28, 1,80], $p < 0,0001$),
- zajęcie mniejszej liczby układów podczas pierwszego incydentu demielinizacji (HR dla każdej różnicy o jeden układ mniej =1,31, 95% PU [1,06, 1,61], $p=0,011$).

Częściowe wycofanie się objawów IDE w porównaniu z całkowitym wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia drugiego rzutu (HR=0,76, 95% PU [0,50, 1,14], $p=0,180$). Niepełne wycofanie się objawów w porównaniu z całkowitym wydawało się związane z jeszcze mniejszym ryzykiem (HR=0,57, 95% PU [0,31, 1,04], $p=0,069$), aczkolwiek przedziały ufności w znacznym stopniu się pokrywały. Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie wpływało na ryzyko wystąpienia w ciągu roku drugiego rzutu (HR=0,98, 95% PU [0,48, 2,01], $p=0,96$), lecz zmienna ta budziła wiele wątpliwości. Ciężkość nasilenia objawów pierwszego rzutu, płeć, lokalizacja zmian, nieprawidłowy obraz MR w porównaniu z wynikiem prawidłowym, początek wielogniskowy oraz leczenie IDE kortykosteroidami nie wpływały istotnie na ryzyko wczesnego wystąpienia drugiego rzutu.

W analizie wieloczynnikowej leczenie IDE kortykosteroidami czy DMT, rasa inna niż biała, młodszy wiek oraz mniejsza liczba układów zajętych w przebiegu IDE stanowiły istotne i niezależne czynniki predykcyjne zwiększonego ryzyka wystąpienia drugiego rzutu w ciągu pierwszego roku (tab. 2).

Przeprowadzono także analizę czułości, z wyłączeniem 176 chorych uwzględnionych we wcześniejszym badaniu.¹³ Ocenie poddano jedynie 154 pacjentów, których obserwację rozpoczęto po 1 stycznia 2005 roku. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że rasa inna niż biała (HR=2,11, 95% PU [1,10, 4,03], $p=0,025$) i młodszy wiek (HR dla różnicy o 10 lat mniej =1,69, 95% PU [1,33, 2,14], $p < 0,0001$) nadal stanowiły bardzo istotne czynniki zwiększonego ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu. Mniejsze p dla rasy innej niż

biała odzwierciedla mniejszą liczbę chorych, co wpływa również na większy przedział ufności. Natomiast liczba zajętych układów nie stanowiła istotnego czynnika ryzyka, obserwowano jedynie pozytywny trend (HR dla każdej różnicy o jeden układ mniej =1,16, 95% PU [0,90, 1,51], $p=0,25$). Niepełne wycofanie się objawów IDE w porównaniu z całkowitym wciąż wskazywało na mniejsze ryzyko kolejnego rzutu w ciągu roku (HR=0,48, 95% PU [0,20, 1,17], $p=0,11$).

Ocena interakcji pomiędzy wiekiem a rasą/narodowością w dwóch podgrupach nie wykazała istnienia znaczących powiązań. Z drugiej strony, analiza interakcji leczenia modyfikującego przebieg choroby oraz dwu kohort wykazała istotną statystycznie różnicę ($p=0,019$). W obecnie analizowanej grupie stosowanie DMT było związane z większym ryzykiem drugiego rzutu w ciągu roku (HR=2,65, 95% PU [1,04, 6,76], $p=0,041$), podczas gdy leczenie DMT w uprzednio analizowanej kohorcie było związane z mniejszym ryzykiem wczesnego drugiego rzutu (HR=0,41, 95% PU [0,13, 1,36], $p=0,14$).

Omówienie

Przedstawione wyniki potwierdzają, że ryzyko konwersji do SM u chorych z CIS jest znacznie większe u osób rasy innej niż biała, u których doszło do zachorowania w młodszym wieku oraz u których w przebiegu IDE doszło do zajęcia mniejszej liczby układów.

W uprzednio publikowanych badaniach wykazano, że u Afroamerykanów progresja choroby jest na ogół szybsza i/lub stopień niesprawności może być większy niż u osób rasy kaukaskiej. Sugeruje to, że przebieg w tej grupie choroby może być bardziej agresywny, aczkolwiek poszczególne czynniki predykcyjne nie zostały w pełni określone.²²⁻²⁵ Do obecnej analizy włączono nie tylko Afroamerykanów, ale także Azjatów, osoby pochodzenia hiszpańskiego i Latynosów oraz osoby innego niż biała pochodzenia rasowego/etnicznego. Wykazano, że narodowość/rasa inna niż biała jest związana z większym ryzykiem wczesnego wystąpienia drugiego rzutu niezależnie od wieku czy stosowanego leczenia. To niepokojące stwierdzenie oznacza, że aktywność choroby w pierwszym roku od zachorowania jest związana z gorszym rokowaniem odległym.¹⁴⁻¹⁷ Ponieważ w niektórych badaniach odsetek Afroamerykanów leczonych lekami modyfikującymi

postęp choroby, jest zbliżony do odsetka osób rasy białej,^{24,25} nie zostało ustalone czy wczesne (tj. po pierwszym epizodzie demielinizacji) włączenie DMT łączy się z różnicami rasowymi. W terapii SM udokumentowane zostały inne różnice rasowe.²⁶ Konieczne są dalsze badania w celu określenia, czy u pacjentów w badanej grupie, rasy innej niż biała, choroba będzie przebiegała bardziej agresywnie. Dalszych badań wymaga także zagadnienie różnic we włączaniu leczenia.

Stwierdzenie, że wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka wczesnego nawrotu zgodne jest z wynikami poprzednich badań, które wykazały, że nowe zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu gadoliny częściej pojawiają się u ludzi młodszych niż w starszym wieku.^{27,28} Mniejsze ryzyko wczesnego wystąpienia drugiego rzutu po przebyciu IDE u starszych pacjentów może być związane z tymi samymi czynnikami (genetycznymi, biologicznymi lub obydłwoma), które odpowiedzialne są za różnice w wieku zachorowania. Ponieważ u młodszych pacjentów ryzyko wczesnego nawrotu jest większe, konieczność pilnego włączenia leczenia u chorego w wieku 25 lat może być bardziej nagła niż u chorego w wieku lat 55. Ryzyko wczesnego nawrotu jest bowiem 4-krotnie większe u młodszego pacjenta. Dotychczas nie prowadzono jednak badań, oceniających możliwość opóźnienia wystąpienia drugiego rzutu lub profilaktyki rzutu poprzez podawanie DMT w grupie chorych dużego ryzyka.

Większa liczba zajętych układów czy też częściowe lub nieznaczne wycofywanie się objawów IDE związane jest z mniejszym ryzykiem rzutu. Być może u pacjentów z bardziej nasilonymi zmianami demielinizacyjnymi lub występującymi jednocześnie, w porównaniu z chorymi o łagodniejszym przebiegu, dochodzi do czasowego spowolnienia procesu chorobowego. Alternatywnie, zajęcie większego obszaru ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu IDE lub niepełne wycofywanie się objawów może prowadzić do maskowania kolejnych niewielkich zaostreżeń, zwłaszcza gdy mają one podobną lokalizację anatomiczną.

Jedna obserwacja jest dość zaskakująca. W odniesieniu do całej grupy chorych podawanie DMT nie wpływa istotnie na ryzyko wczesnego wystąpienia drugiego rzutu, natomiast istnieje związek pomiędzy tym czynnikiem predykcyjnym a czasem, kiedy chorzy zgłosili się po raz pierwszy (styczeń 2000 – styczeń 2005 *vs* styczeń 2005 – styczeń 2007). W tej ostatniej podgrupie stosowanie DMT było związane ze zwiększonym ryzykiem (HR) dla wczesnego wystąpienia drugiego rzutu. Obserwacje te sugerują, że istnieją czynniki, które nie zostały ujęte w badaniu, a które różnią te grupy. Mogą one być wynikiem różnic między populacjami pacjentów lub odmienności w zalecanych schematach leczenia. Powyższe różnice mogą sprawić, że lekarze będą selektywnie kwalifikować chorych do wczesnego włączenia terapii, być może z zastosowaniem dodatkowych danych klinicznych i wyników badań diagnostycznych, takich jak MR mózgu, które nie były ujęte w pracy autorów. Na przykład jeżeli klinicysta zamierza włączyć DMT choremu z nasilonymi zmianami w MR, może to prowadzić do fałszywego wniosku, że ryzyko nawrotu wzrasta po podjęciu leczenia, podczas gdy chory ten już znajdował

się w grupie podwyższonego ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu.^{7,9-11} Dotyczy to niewielkiej liczby pacjentów, tylko u dziewięciu (trzech w grupie wcześniejszej i sześciu w późniejszej) leczonych DMT w ciągu pierwszego roku od IDE doszło do wystąpienia drugiego rzutu.

Badanie autorów ma pewne ograniczenia. Ponieważ oceniana grupa chorych nie była duża, potrzebne są badania z udziałem większej liczby pacjentów. Pozwoliłoby to na dokładniejszą ocenę zmiennych oraz przeanalizowanie większej liczby czynników predykcyjnych w większej liczbie modeli wieloczynnikowych. Należałoby poddać ocenie większą liczbę osób rasy innej niż biała. Mogłoby to przyczynić się do ustalenia, czy pochodzenie rasowe predysponuje pacjentów do zwiększonego ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu. Ponieważ badaniem objęto grupę chorych leczonych w ośrodku autorów, większość z nich miała wykonywane obrazowanie MR podczas pierwszej wizyty. Jednak ze względu na brak standaryzowanych protokołów obrazowania oraz fakt, że nie wszystkie zdjęcia są przechowywane w radiologicznej bazie danych UCSF, dokonanie szczegółowej oceny wszystkich wyników nie było możliwe. Pomocne byłoby przeprowadzenie badania z udziałem dużej grupy chorych, o zróżnicowanym pochodzeniu rasowym, z oceną obejmującą stan kliniczny oraz wyniki badań obrazowych wykonywanych w długoterminowej obserwacji. Pozwoliłoby to na potwierdzenie obserwacji autorów oraz ustalenie czy wynik badania MR może być zmienną towarzyszącą w szacowaniu ryzyka wczesnego wystąpienia drugiego rzutu. Włączenie badań genetycznych, takich jak ocena haplotypu HLA oraz ekspresji genów, mogłoby także przyczynić się do lepszej identyfikacji chorych z grupy największego ryzyka wczesnego nawrotu. Pozwoliłoby to także lepiej zrozumieć mechanizmy, za pomocą których dotychczas poznane czynniki, jak rasa inna niż biała czy młodszy wiek, przyczyniają się do zwiększenia ryzyka u poszczególnych pacjentów.

Podziękowania: Badanie było możliwe dzięki częściowemu wsparciu ze strony Clinical Research Fellowship Awards ośrodka badań nad stwardnieniem rozsianym, National Multiple Sclerosis Society Sylvia Lawry Fellowship Award, Nancy Davis Foundation oraz NMSS RG-369A. Analiza statystyczna mogła być przeprowadzona dzięki NIH/NCRR UCSF-CTSI (grant numer UL1 RR024131). Dr Waubant otrzymał środki na badania naukowe od Biogen Idec, Genentech Inc, Pfizer i Sanofi-Aventis oraz wynagrodzenie za jeden wykład od Teva i Biogen.

Konflikt interesów: nie zgłoszono.

Reproduced with kind permission from Springer Science+Business Media: Journal of Neurology, Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome, Volume 256, July 2009, 1061-1066. Ellen M. Mowry, Mila Pestic, Barbara Grimes, Serina R. Deen, Peter Bacchetti, Emmanuelle Waubant.

PIŚMIENNICTWO

1. Polman CH, Reingold SG, Edan G et al (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria"... Ann Neurol 58: 840-846
2. Frohman E, Havrdova E, Lublin F et al (2006) Most patients with multiple sclerosis or clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at time of diagnosis. Arch Neurol 63: 614-619
3. Ramsaransing GSM, DeKeyser J (2007) Predictive value of clinical characteristics for „benign” multiple sclerosis. Eur J Neurol 14: 885-889

4. Held U, Heigenhauser L, Shang C et al (2005) Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology* 65: 1769–1773
5. Hirst C, Ingram G, Pearson O et al (2008) Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurology* 255: 280–287
6. Young PJ, Lederer C, Eder K et al (2006) Relapses and subsequent worsening of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 67: 804–808
7. Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M et al (2000) Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR* 21: 1034–1038
8. Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N et al (2006) Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 66: 576–578
9. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE et al (1993) The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 116: 135–146
10. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP et al (1998) The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 121: 495–503
11. Brex PA, O’Riordan JI, Miszkiewicz KA et al (1999) Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 53: 1184–1190
12. Achiron A, Borak Y (2000) Multiple sclerosis—from probable to definite diagnosis. *Arch Neurol* 57: 974–979
13. West T, Wyatt M, High A et al (2006) Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology* 67: 809–813
14. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112: 1419–1428
15. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL et al (2004) Change in MS-related disability in a population-based cohort. *Neurology* 62: 51–59
16. Confavreux C, Vukosic S, Adeleine P (2003) Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 126: 770–782
17. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML et al (1999) A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci* 168: 96–106
18. Deen S, Bacchetti P, High A et al (2008) Predictors of the location of the multiple sclerosis relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1190–1193
19. Kurtzke J (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444–1452
20. Comi G, Filippi M, Wolinsky J (2001) European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 49: 290–297
21. Waubant E, Goodkin DE, Sloan R et al (1999) A pilot study of MRI activity before and during interferon beta-1a therapy. *Neurology* 53: 874–876
22. Cree BAC, Khan O, Bourdette D et al (2004) Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 63: 2039–2045
23. Kaufman MD, Johnson SK, Moyer D et al (2003) Multiple sclerosis: severity and progression rate in African Americans compared to whites. *Am J Phys Med Rehabil* 82: 582–590
24. Marrie RA, Cutter G, Tyry T et al (2006) Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology* 66: 1235–1240
25. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownscheidle CM et al (2003) Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler* 9: 293–298
26. Shabas D, Heffner M (2005) Multiple sclerosis management for low-income minorities. *Mult Scler* 11: 635–640
27. Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D et al (2005) Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 239: 95–99
28. Filippi M, Wolinsky JS, Sormani MP et al (2001) Enhancement frequency decreases with increasing age in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 56: 422–423