Negativní prognostické faktory u roztroušené sklerózy

MUDr. Jiří Piťha
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z., Teplice

Roztroušená skleróza je heterogenní onemocnění s variabilní prognózou. Volba optimální léčby v počátečních stadiích onemocnění zásadně ovlivňuje jeho další průběh. Je snaha nalézt co nejideálnější prognostické faktory, které by odlišily pacienty s rizikem vyšší klinické aktivity a progrese disability s nutností zavést razantnější léčbu. Mezi tyto ukazatele patří demografické a klinické faktory, vstupní nález na magnetické rezonanci, některé laboratorní biomarkery a faktory zevního prostředí. Více informací přináší komplexní posouzení prognózy na základě multivariačních predikčních modelů. Recentní systematická review sice uvádějí, že většina prognostických faktorů je vystavena vysokému riziku zkreslení, přičemž chybí externí validace a analýza dopadů, což však nijak nesnižuje jejich důležitost v klinické praxi.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, negativní prognóza, magnetická rezonance, biomarkery.

Negative prognostic factors in multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a heterogeneous disease with a variable prognosis. The choice of optimal treatment in the initial stages of the disease fundamentally affects its further course. It is an effort to find the most ideal prognostic factors that would differentiate patients at risk of higher clinical activity and progression of disability with the need to introduce more vigorous treatment. These indicators include demographic and clinical factors, magnetic resonance imaging findings, some laboratory biomarkers, and environmental factors. More information is provided by a comprehensive assessment of the forecast based on multivariate prediction models. Although a recent systematic review states that most of these prognostic factors are at high risk of bias and lacking external validation and impact analysis, this does not diminish their importance in clinical practice.

Key words: multiple sclerosis, poor prognosis, magnetic resonance imaging, biomarkers.

Úvod

Přirozený průběh relaps remitující roztroušené sklerózy (RRRS) je extrémně variabilní. Predikce individuální prognózy je velmi náročná. Nemožnost spolehlivě určit další vývoj choroby má zásadní důsledky v procesu rozhodování při nasazení léků modifikujících onemocnění (DMD). Stratifikace rizik v období stanovení diagnózy do kategorií závažnosti (mírné střední nebo vysoké) by mohlo lépe umožnit ošetřujícím lékařům a lidem s RS rozhodovat o strategii léčby.

V raných fázích onemocnění jsou k dispozici dvě léčebné strategie: indukční a eskalační (Comi et al., 2017). Indukční strategie spočívá v nasazení velmi účinných léků již na počátku nemoci. Při eskalační léčbě se zahajuje terapie méně účinnými léky s nižším rizikem závažných nežádoucích účinků a v případě potřeby se léčba posiluje silnějšími DMD. Indukční strategie nabízí včasnou kontrolu onemocnění, ale může být spojena s většími léčebnými riziky, eskalace je spojena s nebezpečím nedostatečného zvládnutí zánětu, který bylo možné potlačit. Protože RRMS výrazně ovlivňuje jednotlivce v produktivním věku, včetně žen s potenciálem otěhotnět, je třeba učinit pragmatická rozhodnutí, která souvisí s volbou správné léčebné strategie. Z mnoha důvodů proto existuje potřeba hledat spolehlivé prediktivní nástroje, které lze využít ke stanovení rizika možného těžšího rozvoje onemocnění a snížené kvality života (Langer-Gould et al., 2006; Koch-Henriksen et Sørensen, 2010).

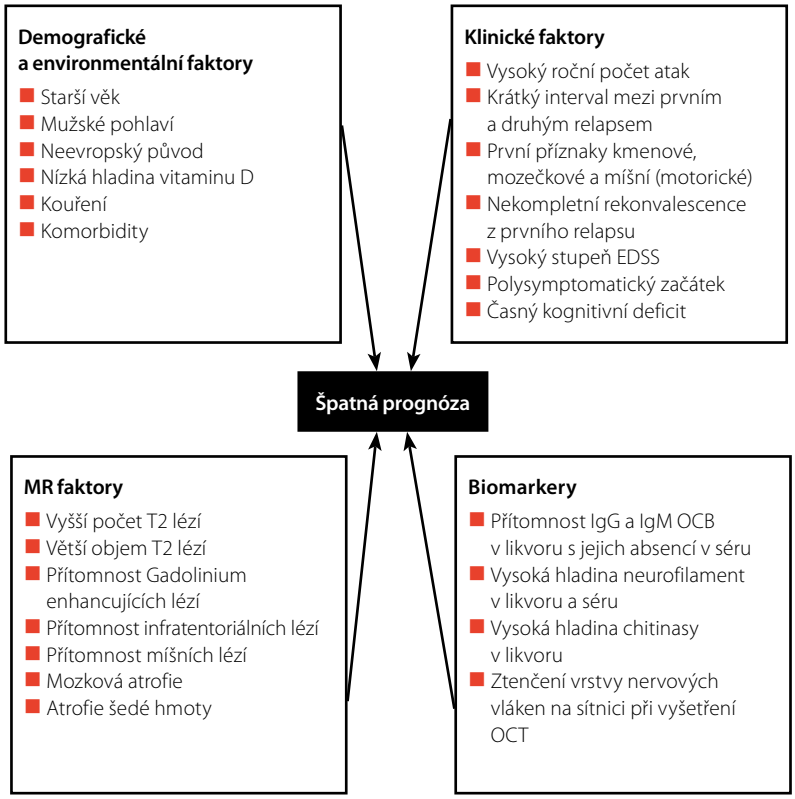
U primárně progresivní roztroušené sklerózy (PPRS), u které jsou terapeutické možnosti omezené, jde zejména o stanovení, zda se jedná o aktivní či neaktivní fázi choroby. V případě aktivního onemocnění je třeba všemi možnými prostředky průběh onemocnění zvrátit a snažit se docílit utlumení autoimunitního zánětu (Lublin, 2014).

Existuje snaha nalézt markery terapeutické odpovědi. Tak např. Rio skóre je založeno na

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piťha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z.
Duchcovská 53, 415 28 Teplice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 448–452
Článek přijat redakcí: 31. 7. 2020
Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2020

Obr. 1. *Přehled negativních prognostických faktorů u roztroušené sklerózy (podle Rotstein et Montalban, 2019)*



EDSS – Expanded Disability Status Scale; OCT – optická koherenční tomografie; OCB – Oligoclonals Bands (oligoklonální pásy); IgG – imunoglobulin G; IgM – imunoglobulin M

vyhodnocení klinických parametrů a nálezu na MR (magnetická rezonance) k posouzení suboptimální léčebné odpovědi po nasazení interferonu beta během prvního roku léčby. Modifikované Rio skóre je zjednodušená verze, která zohledňuje i EDSS (Expanded Disability Status Scale) a upřesňuje položky relapsů a MR aktivity s cílem identifikovat pacienty, u kterých bude i nadále přetrvávat aktivita onemocnění a kteří se v následujících letech stávají suboptimálními respondenty (Rio et al., 2009). Průkaz neutralizačních protilátek proti interferonu beta a natalizumabu predikuje horší terapeutickou odpověď (Bertolotto, 2015).

Prognostické faktory u relaps remitující roztroušené sklerózy

V popředí zájmu je sledování demografických, klinických a laboratorních faktorů. Přehled nejdůležitějších prognostických faktorů je patrný z obrázku 1. Největší pozornost je upřena k analýze MR mozku a míchy a k hledání vhodných biochemických a imunologických biomarkerů.

Demografické faktory

Ačkoliv je RRRS častější u žen, horší prognóza souvisí s mužským pohlavím a vyšším věkem manifestace prvních příznaků (Guillemin et al., 2017). Systematická analýza však zjistila, že důkazy spojené s prvním faktorem jsou slabé, zatímco predikce spojená se starším věkem závisí na jeho definici (Langer-Gould et al., 2006). Rychlejší progrese byla pozorována u některých etnik, např. afroameričanů, hispánských američanů a severoafričanů (Ventura et al., 2017).

Klinické faktory

Některé klinické parametry poskytují důležité prognostické informace. V jedné z největších longitudinálních studií, která zahrnovala 28 000 pacientoroků byla četnost relapsů v prvních dvou letech onemocnění a doba mezi první a druhou atakou důležitým prediktorem dlouhodobého postižení. Pacienti, kteří prodělali tři nebo více relapsů v prvních dvou letech choroby, dosáhli skóre EDSS 6,0 v průměru o 7,6 let dříve než ti, kteří měli jen jeden relaps.

Dalšími negativními prediktivními ukazateli byla polysymptomatická manifestace a menší míra rekonvalescence u prvních příznaků choroby s klinicky významným reziduálním nálezem (Scalfari et al., 2010). Další průběh onemocnění může predikovat i iniciální lokalizace klinického postižení. Motorická symptomatologie a/nebo postižení sfinkterů event. mozečku a vyšší stupeň EDSS predikuje horší prognózu (Amato et al., 1999; Trojano et al., 1995). Nedoceněným negativním prognostickým ukazatelem je časný vývoj kognitivní poruchy (Eijlers et al., 2018). Na horším průběhu onemocnění se mohou podílet i některé komorbidity, např. deprese, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a plicní choroby (Marrie, 2019).

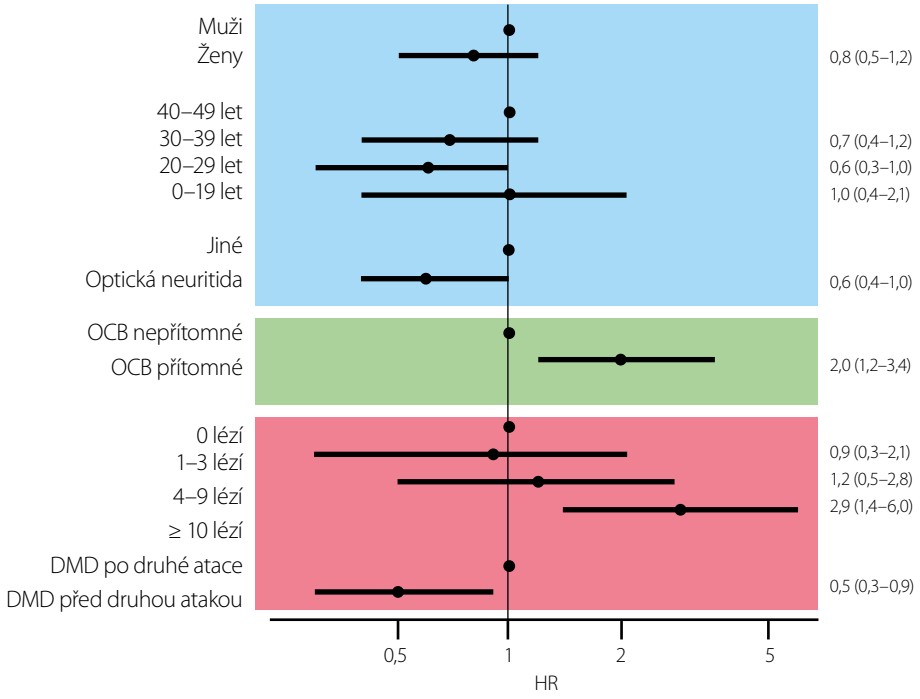
Magnetická rezonance

Konvenční vyšetření MR samo o sobě nemusí korelovat s predikcí disability, ale řada parametrů má vyšší vypovídající hodnotu, než klinické vyšetření. Studie, zabývající se léčbou optické neuritidy, byla první prospektivní studií, která prokázala, že počet T2 lézí v iniciální fázi RS predikuje konverzi z CIS (klinicky izolovaný syndrom) do klinicky definitivní RS (CDMS) (Clinically Definite Multiple Sclerosis) (Optic Neuritis Study Group, 2008). Fisniku a kol. ukázali, že objem T2 lézí u CIS predikuje EDSS po dobu nejméně dvaceti let (Fisniku et al., 2008). Přítomnost gadolinium enhancujících lézí předpovídá konverzi z CIS do CDMS, ačkoli metaanalýza ukázala, že počet takových lézí nepredikuje změny ve skóre EDSS po 1–2 letech (Kappos et al., 1999).

Četné důkazy nasvědčují tomu, že topografie lézí je nezávislým prediktorem u pacientů s CIS. Mozečkové a kmenové léze jsou spojeny s vyšším rizikem konverze do CDMS s dlouhodobější disabilitou, než je tomu u lézí v jiných mozkových regionech. U pacientů s optickou neuritidou infratentoriální a míšní léze byly prediktivní pro disabilitu s mediánem sledování šest let. Přítomnost míšních lézí u CIS předpovídá konverzi do RRRS (Tintore et al., 2015).

Mozková atrofie byla pozorována v nejranějších stadiích RRRS, dokonce u subjektů s radiologicky izolovaným syndromem. Celková atrofie mozku, ale zejména korová atrofie koreluje s progresí dlouhodobé disability (Horakova et al., 2009). Míra zvětšení komorového systému se zdá být ještě silnějším prediktivním faktorem onemocnění pro střednědobé sledování, než je rychlost atrofie celého mozku (Lukas et al., 2010).

Obr. 2. *Prognostické faktory rizika rozvoje relaps remitující roztroušené sklerózy, EDSS 3: multivariační analýza (podle Tintore et al., 2015)*



Modrá barva označuje prognostický faktor s nízkým významem; zelená středně významný prognostický faktor; červená prognostický faktor s velkým významem. DMD – léky modifikující onemocnění; EDSS – Expanded Disability Status Scale; OCB – oligoklonální pásy; CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizika

Větší vypovídací hodnotu pro predikci klinické progrese má hodnocení kombinace mozkové atrofie s počtem a objemem lézí a s klinickým nálezem, tedy škála hodnotící tíži onemocnění více globálně (Magnetic Resonance Disease Severity Scale – MRDSS) (Bakshi et al., 2008).

Optická koherenční tomografie (OCT)

OCT je poměrně snadná technika k měření axonální a neuronální vrstvy sítnice. RNFL (Retinal Nerve Fibre Layer – tloušťka vrstvy neuronálních vláken sítnice) koreluje s vizuálními funkcemi u RS, ale i neurodegeneraci CNS (centrálního nervového systému). U 879 pacientů s RS bez anamnézy optické neuritidy byla základní hodnota RNFL < 88 µm. Během jednoho roku došlo u této kohorty nemocných k dvojnásobnému zvýšení progrese disability a dalšímu zhoršení během dalších dvou let (Martinez-Lapiscina et al., 2016) Ačkoliv jiné studie zahrnovaly pacienty s různou dobou trvání RS, ztenčování vrstvy sítnice RNFL bylo dokumentováno i u nemocných s CIS s horší prognózou onemocnění. Progrese RNFL v časných fázích onemocnění byla asociována s rychlejším rozvojem kognitivní dysfunkce (Toledo et al., 2008).

Prognostické biomarkery

Biomarkery, jako je hladina vitaminu D, mohou mít prognostický význam již v časné fázi RS. Byla referována inverzní souvislost mezi hladinami vitaminu D v séru a rizikem recidivy po šesti měsících. Nižší koncentrace 25(OH)D je asociována s vyšším ročním počtem relapsů a dokonce i s větším počtem gadolinium enhancujících T2 lézí na MR (Simpson et al., 2010).

Přítomnost oligoklonálních pásů třídy IgM v mozkomíšním moku je předpokládaným biomarkerem pro budoucí relaps a konverzi RRRS do sekundární progrese, ale vyžaduje další ověření (Perini et al., 2006; Villar et al., 2003).

Dalšími prognostickými biomarkery jsou lehké řetězce neurofilament (NfL). Jejich hladina v séru koreluje s aktivitou na MR, stupněm postižení a mírou atrofie mozku. Ukazují se jako vhodný prognostický biomarker pro rozvoj klinicky definitivní RS ze stadia CIS a přechodu z radiologicky izolovaného syndromu do CIS. Recentní německá longitudinální studie sledovala hodnoty NfL v séru u 814 pacientů s CIS/RRRS během čtyřletého období. Výchozí hladiny NfL byly vyšší u pacientů s > 9 T2 lézemi, gadolinium enhancujími lézemi nebo nedávnými relapsy. NfL pouze slabě korelovaly s EDSS (Bittner et al., 2020).

Jiným markerem neuroaxonálního poškození je gliový fibrilární kyselý protein. Protein chitinase-3-like-1, který je detekován v mozkomíšním moku je nezávislým rizikovým faktorem pro přechod z CIS k RS. Jeho vysoké hladiny jsou asociovány s rychlejší progresí onemocnění (Ziemssen et al., 2019).

Faktory životního prostředí

Faktory životního prostředí jsou středem našeho zájmu, protože jsou potenciálně ovlivnitelné. Bylo prokázáno, že kouření zkracuje čas do nástupu sekundární progrese (Ramanujam et al., 2015). Přestože se zdá, že obezita zvyšuje šance na rozvoj RS, její role při určování prognózy však musí být ještě upřesněna (Manouchehrinia et al., 2018).

Komplexní hodnocení prognózy

Existuje několik málo predikčních modelů, zabývajících se rizikem horší prognózy u RS. Tak např. Tintore a spol. ve své studii identifikovali a stratifikovali základní demografické, klinické, radiologické a biologické charakteristiky, které by mohly předpovídat vývoj roztroušené sklerózy a akumulaci postižení pomocí multivariačního přístupu založeného na velké kohortě pacientů s CIS (1 058 subjektů). Hodnotili vliv výchozích prognostických faktorů na riziko rozvoje klinicky definitivní RS dle diagnostických kritérií McDonalda z r. 2001 (McDonald et al., 2001) a akumulace postižení (Expanded Disability Status Scale score - EDSS 3,0) na základě univariačních [poměr rizika (HR) s 95 % intervaly spolehlivosti (CI)] a multivariačních (upravený HR s 95 % CI) regresních modelů. Nakonec bylo zahrnuto 1 015 pacientů sledovaných průměrně 81 měsíců. Poměr žen a mužů byl 2 : 1. Ženy vykazovaly podobné riziko vývoje RS a akumulace disability ve srovnání s muži. Každá mladší dekáda manifestace prvních příznaků onemocnění byla spojena s větším rizikem rozvoje RS se sníženým rizikem rozvoje disability. Pacienti s optickou neuritidou měli nižší riziko RS [poměr rizika (HR) 0,6 (0,5–0,8)] a progrese postižení [poměr rizika 0,5 (0,3–0,8)]. Přítomnost oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku, bez jejich korelátů v séru zvýšila riziko RS [upravený HR 1.3 (1,0–1,8)] a disability [upravený HR 2,0 (1,2–3,6)] nezávisle na jiných faktorech. Přítomnost 10 nebo více mozkových lézí na MR zvýšila riziko RS [upravený HR 11,3 (6,7–19,3)] a disability [upravený HR 2,9 (1,4–6,0)]. Léčba DMD před druhou atakou snížila riziko RS [upravený HR 0,6 (0,4–0,9)] a akumulace disability [upravený HR 0,5 (0,3–0,9)] (obrázek 2).

Autoři konstatovali četná metodická úskalí, zejména nedostatek odpovídajících validací, pokud jde o diskriminaci a kalibraci. Pouze dva systémy bodování byly externě validovány několikrát (Rio a modifikované Rio skóre). Jejich přesnost však byla velmi variabilní a pohybovala se v rozmezí od 65 % do 91 %. U RS chybí validované prediktivní nástroje a je nutné další externí ověření stávajících. Před přenosem do klinické praxe je rovněž třeba prokázat klinickou užitečnost (Havas et al., 2020)

Další review zahrnula studie týkající se vývoje nebo validace predikčních modelů pro RRRS u dospělých. Sběr dat se řídil kontrolním seznamem pro kritické hodnocení a extrakci dat pro systematické kontroly. Byla též analyzována použitelnost a metodologické hodnocení kvality pomocí predikčního modelu rizika nástroje pro hodnocení zkreslení. Do analýzy bylo zařazeno 30 studií. Riziko bias bylo ve všech studiích hodnoceno jako vysoké. Jediným nejčastěji zahrnutým prediktorem bylo výchozí EDSS (n = 11). Objem nebo počet lézí T2 a atrofie mozku byly zachovány v sedmi studiích. Pět studií zahrnovalo externí validaci a žádná nezahrnovala analýzu dopadu. Přestože bylo hlášeno několik predikčních modelů pro RRMS, většina z nich je vystavena vysokému riziku zkreslení a chybí externí validace a analýza dopadů (Brown et al., 2020).

Prognostické faktory u primárně progresivní roztroušené sklerózy

Stanovení prognózy u PPRS se opírá zejména o parametry MR. Jedna z mála studií analyzovala údaje zobrazení mozku a krční míchy v rámci predikce dlouhodobé klinické progrese ve srovnání s pouhým klinickým hodnocením. U 54 pacientů byly na začátku a po 15 měsících získány konvenční a difuzní tenzorové mozkové skeny a T1 vážené snímky krční míchy. Klinické hodnocení bylo provedeno po 5 a 15 letech u 49 pacientů. Byly získány údaje o „lesion load", atrofii mozku a míchy, průměrné difuzivitě a hodnotách frakční anizotropie z mozkové normálně vypadající bílé a šedé hmoty. Pomocí lineárních regresních modelů byly prověřovány klinické a zobrazovací proměnné jako nezávislé prediktory 15leté změny postižení (měřeno na rozšířené stupnici stavu postižení). Po 15 letech mělo 90 % pacientů progresi postižení. Integrace klinických a zobrazovacích proměnných po 15 měsících předpovídala změny postižení po 15 letech lépe, než pouhé klinické faktory po 5 letech. Integrace klinických a zobrazovacích parametrů umožňuje identifikaci pacientů s PPRS, u nichž je riziko dlouhodobé progrese onemocnění o čtyři roky dříve než při samotném klinickém hodnocení (Rocca et al., 2017).

Dalším prediktivním markerem klinické progrese u této formy RS jsou chronické aktivní, pomalu se zvětšující léze v bílé hmotě mozkové. Ukázalo se, že takové léze se mohou objevit i v místech již existujících a zdánlivě neaktivních lézí, či zcela nově. Jejich přítomnost pak velmi dobře koreluje s progresivním zhoršováním onemocnění pacienta. Pochopitelnou komplikací při identifikaci takovýchto lézí je náročnost na sledování, které musí být dobře metodicky ošetřeno a pacient musí být sledován dlouhodobě. Zajímavostí je, že tyto pomalu se zvětšující léze se obvykle objevují ve zdánlivě klinicky neaktivních a již existujících T2 ložiscích. Sledováním tohoto MRI markeru je tak dle dostupných údajů možné predikovat progresi u pacienta, který se konvenčními metodami jeví jako stabilizovaný. Tato metoda byla poprvé použita k predikci progrese u pacientů s PPRS a to konkrétně na souboru pacientů ze studie ORATORIO s ocrelizumabem (zařazeno bylo 732 pacientů) (Elliot et al., 2019).

Podobně jako u RRRS může přinést užitečné informace stanovení hladin ke stanovení neuroaxonálního postižení. Ostatní biomarkery nebyly podrobněji u PPRS analyzovány.

Systematická literární review měla za cíl analyzovat publikované prediktivní faktory na progresi EDSS u pacientů s PPRS. Systematická analýza literatury odhalila heterogenní údaje ze tří prospektivních a pěti retrospektivních kohortových studií. K ověření byl k dispozici věk při nástupu, pohlaví, typ prvních příznaků a časné změny EDSS. Analyzovaná kohorta 597 pacientů s PPRS (54 % žen) byla průměrně sledována 4,4 let s průměrnou změnou EDSS 0,35 za rok na základě 2 503 hodnocení EDSS. Nebyla zjištěna žádná významná souvislost mezi zkoumanými proměnnými a změnou EDSS. Žádná z analyzovaných proměnných nebyla prediktivní pro progresi onemocnění měřená roční změnou EDSS. Na otázku, zda je PPMS ve svém průběhu stále nepředvídatelná nebo dosažené výsledky mohou být ovlivněné omezením kohortního hodnocení nebo výběru prediktorů, nelze odpovědět. Jsou zapotřebí rozsáhlé systematické prospektivní studie s novými koncovými body (Stellmann et al., 2014).

Závěr

Ačkoliv systematická review, týkající se prognostických markerů u RS kritizují metodologické chyby a vyšší míru zkreslení u provedených studií, znalost míry rizika horší prognózy onemocnění je v klinické praxi zásadní. Umožňuje již v prvních fázích onemocnění odlišit pacienty se subklinicky vyšší aktivitou choroby a větším rizikem rychlé progrese disability. Včasné nasazení adekvátní léčby u konkrétního pacienta se zvážením rizika nežádoucích účinků oproti účinnosti terapie může zamezit rozvoji ireverzibilních, terapeuticky neovlivnitelných změn.

Na základě současných poznatků lze soudit, že nejvíce informací stran prognózy onemocnění poskytuje MR. Počet, velikost a lokalizace T2 lézí spolu s časnou mozkovou atrofií silně koreluje s horší prognózou onemocnění. Analýza časného klinického průběhu může zejména v korelaci s MR přinést další informace stran možného vývoje choroby. Nadějný je další výzkum v oblasti biomarkerů zejména NfL, které považujeme za tzv. zástupné markery, korelující s horší prognózou RS.

Zohlednění názoru pacienta na způsob vedení léčby předpokládá, že se nemocný bude mnohem více podílet na eliminaci všech známých negativních faktorů, zhoršujících průběh choroby.

LITERATURA

1. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. J Neurol Sci 1999; 168(2): 96–106.

2. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet 2017; 1;389: 1347–1356.

3. Bakshi R, Neema M, Healy BC, Liptak Z, Betensky RA, Buckle GJ, Gauthier SA, Stankiewicz J, Meier D, Egorova S, Arora A, Guss ZD, Glanz B, Khoury SJ, Guttmann CR, Weiner HL. Predicting clinical progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale. Arch Neurol 2008; 65(11): 1449–1453.

4. Bertolotto A. Evaluation of the impact of neutralizing antibodies on IFNβ response. Clin Chim Acta 2015; 449: 31–36.

5. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, Muthuraman M, Fleischer V, Salmen A, Luessi F, Berthele A, Klotz L, Meuth SG, Bayas A, Paul F, Hartung HP, Linker R, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Then Bergh F, Tackenberg B, Kuempfel T, Weber F, Zettl UK, Ziemann U, Tumani H, Groppa S, Mühlau M, Lukas C, Hemmer B, Wiendl H, Gold R, Zipp F; KKNMS consortium.Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. EBioMedicine 2020; 56: 102807.

6. Brown FS, Glasmacher SA, Kearns PKA, MacDougall N, Hunt D, Connick P, Chandran S. Systematic review of prediction models in relapsing remitting multiple sclerosis. PLoS One 2020; 26; 15(5): e0233575.

7. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Schoonheim MM, Geurts JJG. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. Brain 2018; 141(9): 2605–2618.

8. Elliott C, Belachew S, J Wolinsky J, Hauser SL, Ludwig Kappos L, Barkhof F, Bernasconi C, Fecker J, Model F, Wei W, Arnold DL. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. Brain 2019; 142(9): 2787–2799.

9. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller. DH Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain 2008; 131(3): 808–17.

10. Guillemin, F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, Debouverie M, LORSEP Group. Older age at multiple sclerosisonset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. Neuroepidemiology 2017; 48: 179–187.

11. Havas J, Leray E, Rollot F, Casey R, Michel L, Lejeune F, Wiertlewski S, Laplaud D, Foucher Y. Predictive medicine in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord 2020; 40: 101928.

12. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, Rimes B, Seidl Z, Vaneckova M, Zivadinov R. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis: A 5-year longitudinal study. J Neurol Sci 2009; 282: 112–119.

13. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttmann CR, Weiner HK, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Lancet 1999; 353(9157): 964–969.

14. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol 2010; 9(5): 520–532.

15. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Arch Neurol 2006; 63(12): 1686–1691.

16. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol 2014; 72(Suppl. 1): 1–5.

17. Lukas C, Minneboo A, de Groot V, Moraal B, Knol DL, Polman Ch. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(12): 1351–1356.

18. Manouchehrinia A, Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J, Ramanujam R. Association of Pre-Disease Body Mass Index With Multiple Sclerosis Prognosis. Front Neurol 2018; 11(9): 232.

19. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: Past, present and future. Clin Invest Med 2019; 42(1): E5–E12.

20. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, Brandt AU, Pablo LE, Guerrieri S, Gonzalez I, Outteryck O, Mueller AK, Albrecht P, Chan W, Lukas S, Balk LJ, Fraser C, Frederiksen JL, Resto J, Frohman T, Cordano C, Zubizarreta I, Andorra M, Sanchez-Dalmau B, Saiz A, Bermel R, Klistorner A, Petzold A, Schippling S, Costello F, Aktas O, Vermersch P, Oreja-Guevara C, Comi G, Leocani L, Garcia-Martin E, Paul F, Havrdova E, Frohman E, Balcer LJ, Green AJ, Calabresi PA, Villoslada P; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol 2016; 15(6): 574–584.

21. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H P, Lublin F D, McFarland H F, Paty D W, Polman C H, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, A Thompson, van den Noort S, Weinshenker B Y, Wolinsky J S. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50(1): 121–127.

22. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol 2008; 65(6): 727–732.

23. Perini P, Ranzato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(8): 953–955.

24. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hillert J. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. JAMA Neurol 2015; 72(10): 1117–1123.

25. Rio J, Castil lo J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalbán X. Measures in the first year of therapy predict the response to inter-feron beta in MS. Mult Scler 2009; 15(7): 848–853.

26. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2019; 15(5): 287–300.

27. Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A, Montanari E, Bertolotto A, Laroni A, Bergamaschi R, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a 15-year study. Brain 2017; 140(11): 2814–2819.

28. Scalfari, A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long – term disability. Brain 2010; 133: 1914–1929.

29. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, Dwyer T, Gies P, van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 68(2): 193–203.

30. Stellmann JP, Neuhaus A, Lederer Ch, Daumer M, Heesen Ch. Validating Predictors of Disease Progression in a Large Cohort of Primary-Progressive Multiple Sclerosis Based on a Systematic Literature Review. PLoS One 2014; 9(3): e92761.

31. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Negrotto L, Galán I, Vidal-Jordana A, Castilló J, Palavra F, Simon E, Mitjana R, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain 2015; 138(7): 1863–1874.

32. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14(7): 906–912.

33. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, De Robertis F, Serio G, Livrea P. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(3): 300–306.

34. Ventura RE, Antezana AO, Bacon T, Kister I. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. Mult. Scler 2017; 23: 1554–1557.

35. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. Ann Neurol 2003; 53(2): 222–226.

36. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2019; 16: 272.