

Tomaž Omerzu<sup>1</sup>

# Uporaba kliničnih bioloških označevalcev pri oblikovanju prognoze bolnikov z multiplo sklerozo

## *Use of Clinical Biomarkers in Prognostication of Patients With Multiple Sclerosis*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, klinični biološki označevalci, prognostični dejavniki, napredovanje bolezni

Multipla skleroza je kronična, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja. Zanja sta značilna zelo raznolika klinična slika in potek bolezni. Kljub napredku sodobne medicine trenutno poteka bolezni pri posameznih bolnikih z gotovostjo žal še ne moremo napovedati, nam pa lahko predviden potek bolezni pogosto osvetlijo in nakažejo klinični biološki označevalci. V članku predstavljamo vse pomembnejše klinične biološke označevalce, ki so nam lahko v pomoč pri oblikovanju prognoze in potencialno tudi pri odločitvah o zdravljenju. Vseeno se moramo ob tem zavedati tudi omejitve uporabe bioloških označevalcev pri posameznem bolniku.

### ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, clinical biomarkers, prognostic factors, progression of disease

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system. It is characterized by a very diverse clinical picture and course of the disease. Despite the progress of modern medicine, the course of the disease in individual patients cannot be predicted with certainty at this stage, but (clinical) biomarkers can often illuminate and indicate the expected course of the disease. In the article, we discuss the most important clinical biomarkers that can help us determine the prognosis and potentially also help in the treatment decisions. However, it is also necessary to acknowledge the limitations of biomarkers in individual patients.

<sup>1</sup> Asist. dr. Tomaž Omerzu, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; omerzu.tomaz@gmail.com

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja (1). Njen potek je pri bolnikih zelo raznolik, zato v vsakdanjem kliničnem okolju pogosto predstavlja velik izziv. V sodobni medicini je na voljo veliko zdravil za zdravljenje MS, kar nam omogoča personalizirano zdravljenje. Da bi bili pri zdravljenju uspešni, moramo poleg upoštevanja bolnikovih želja, življenjskega sloga in pridruženih bolezni upoštevati tudi pričakovan potek bolezni. Kljub temu da slednjega pri posamezniku ne moremo z gotovostjo napovedati, so nam lahko v pomoč klinični biološki označevalci. Veliko obstoječega znanja na področju kliničnih bioloških označevalcev smo pridobili iz raziskav spremljanja naravnega poteka bolezni (2).

## FENOTIPSKA PRIMERJAVA POTEKA RECIDIVNO-REMITENTNIH IN PROGRESIVNIH OBLIK MULTIPLE SKLEROZE

Weinshenkerjeva raziskava je primerjala potek recidivno-remitentne multiple skleroze (RRMS) s potekom progresivne oblike bolezni in izsledki kažejo, da je pri prvi prognoza ugodnejša (3). Pomembne podatke smo pridobili tudi iz ene izmed opazovalnih raziskav Confavreuxa in sodelavcev o naravnem poteku bolezni. Slednja je razkrila, da je progresivna oblika bolezni povezana z zgodnejšo obliko nepovratne funkcionalne prizadetosti v primerjavi z bolniki, pri katerih se bolezen začne kot RRMS. Raziskava potrjuje tudi, da je, ko se enkrat razvije nepopravljiva funkcionalna prizadetost, časovni potek napredujoče invalidnosti primerljiv v obeh oblikah MS (4).

Izsledki raziskav Weinshenkerja in Kremenchutzkyja ter sodelavcev kažejo, da večina nezdravljenih in veliko zdravljenih bolnikov z RRMS sčasoma preide v sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS), pri kateri znaki funkcionalne pri-

zadetosti napredujejo brez prisotnosti zagonov MS (3, 5). Raziskava Kremenchutzkyja in sodelavcev je razkrila, da na prognozo najbolj neugodno vpliva ravno progresivna oblika MS. V raziskavi Confavreuxa in sodelavcev pa so ugotovili, da starost bolnika ob pojavu kliničnih znakov na prognozo vpliva bolj kot začetni potek MS – RRMS ali progresivna oblika MS (6).

## POSLABŠANJE, POVEZANO Z ZAGONI, IN NAPREDOVANJE, NEODVISNO OD ZAGONOV

Pomembne podatke o kliničnih bioloških označevalcih smo pridobili iz opazovalne in randomizirane klinične raziskave Novartis-Oxford MS (NO.MS). Analiza v omenjeni raziskavi je zajemala več kot 27.000 bolnikov, pri katerih so v različnih časovnih intervalih zajeli približno 200.000 ocen po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Bolniki so bili spremljani v daljšem časovnem obdobju (do 15 let). Na podlagi dolgoročnih podatkov in analize le-teh so ovrednotili in opredelili dva različna mehanizma, za katera so menili, da doprineseta k razvoju funkcionalne prizadetosti (7):

- poslabšanje, povezano z zagoni (angl. *relapse associated worsening*, RAW) – potrjeno poslabšanje invalidnosti v treh do šestih mesecih, ki se začne v 90 dneh od začetka zagona bolezni (tj. nepopolno okrevanje po zagonu), in
- napredovanje, neodvisno od zagonov bolezni (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) – potrjeno poslabšanje funkcionalne prizadetosti v treh do šestih mesecih bodisi brez predhodnega zagona bolezni bodisi z začetkom več kot 90 dni po začetku zadnjega zagona.

Izsledki omenjene raziskave nakazujejo, da je RAW doprinesel k napredovanju funkcionalne prizadetosti predvsem v zgodnjih fazah MS. Poleg tega je RAW najpomembnejše gonilo poslabšanja MS, ki se je začela

v otroštvu. Vsaj tako pomembna je ugotovitev, da je tudi PIRA mogoče odkriti zgodaj v poteku MS neodvisno od izhodiščnega fenotipa, na funkcionalno prizadetost pa izraziteje vpliva predvsem v kasnejših fazah. Kot glavna negativna prognostična dejavnika za napredovanje funkcionalne prizadetosti sta se izkazala že predobstoječa funkcionalna prizadetost in starost (7).

Iz omenjene raziskave je pomembna tudi ugotovitev, da je uporaba imunomodulatorne terapije (IMT) odložila napredovanje invalidnosti za več let, kar je pomembno predvsem v sklopu koncepta o zgodnji uvedbi IMT s ciljem najuspešnejšega in najučinkovitejšega zdravljenja MS (7).

### **KONCEPT NEURODEGENERACIJE IN POSTOPNEGA PRIKRITEGA NAPREDOVANJA BOLEZNI**

Na področju MS že dolgo poteka razprava o ključnem gonilu funkcionalne prizadetosti. Nekateri podatki zagovarjajo pomemben vpliv samih zagonov bolezni, medtem ko vse več podatkov govori v prid konceptu PIRA, povezanemu s »tihu«  
neurodegeneracijo osrednjega živčevja. S konceptom PIRA so skladni tudi podatki delovne skupine San Francisco MS-EPIC, ki je analizirala podatke bolnikov z RRMS ali s klinično izoliranim sindromom. Ugotovili so, da so bili zagoni MS povezani s prehodnim poslabšanjem funkcionalne prizadetosti, ne pa tudi s potrjenim napredovanjem funkcionalne prizadetosti (8).

V raziskavi Bischofa in sodelavcev so ugotovili, da je bila hitrejša atrofija vratne hrbtenjače povezana s krajšim časom do napredovanja bolezenskega procesa in s krajšim časom do prehoda v SPMS (9).

### **POMEN ZGODNIH SIMPTOMOV V POVEZAVI S PROGNOZO BOLEZNI**

Langer-Gould in sodelavci so sistematično pregledali in analizirali bolnike z RRMS in razkrili, da so bili s slabo prognozo najbolj povezani motnje mokrenja in/ali odvajanja

blata ob nastopu bolezenskega procesa ter nepopolno okrevanje po prvem zagonu MS. Ob tem sta dolgoročno izrazitejšo funkcionalno prizadetost pri bolnikih z RRMS napovedovala še kratko obdobje med prvima zagonoma bolezni in zgodnje napredovanje funkcionalne prizadetosti (10).

Nekoč so mislili, da so drugi simptomi in znaki MS ob nastopu bolezni povezani bodisi z ugodno prognozo (senzorični simptomi, vnetje optičnega živca) bodisi z neugodno prognozo (znaki okvare piramidnega sistema, znaki okvare možganskega debla in cerebelarni znaki) (2). Sodobnejše raziskave so ovrgle neodvisno vlogo omenjenih izhodiščnih simptomov/znakov pri prognozi (10).

Raziskava Weinshenkerja in sodelavcev, ki je analizirala progresivne oblike MS, je pokazala, da je izhodiščna polisimptomatska izraženost MS v primerjavi z monosimptomatsko izraženostjo povezana s pomembno krajšim časovnim intervalom do pojava SPMS (3).

### **NOSEČNOST**

MS prizadene predvsem ženske in ima največjo incidenco v rodnem obdobju. Obstaja teorija, ki nosečnost povezuje z večjim tveganjem za zagon MS, vendar doseđani podatki tega ne potrjujejo – nekateri celo govorijo o nasprotnem. Drugi podatki kažejo, da je nekoliko večja verjetnost za zagon oz. poslabšanje MS kmalu po porodu. Celokupna nosečnost in zgodnje poporodno obdobje ne predstavljata dodatnega tveganja za poslabšanje. Podatki iz raziskave Langer-Goulda in sodelavcev iz leta 2017 govorijo o povezavi med MS pri ženskah in zmerno povečano stopnjo poroda s carskim rezom ter nižjo porodno težo novorojenčkov (11).

### **DEMOGRAFSKI PODATKI**

Na pojavnost in potek MS ima po obstoječih podatkih vpliv tudi rasa. Veliko je epidemioloških podatkov o incidenci in

prevalenci pri različnih rasah, nekoliko manj pa je podatkov o klinični sliki in pričakovani prognozi MS v povezavi z raso. Po doslej znanih znanstvenih izsledkih se pri temnopoltih Američanih z MS bolezen pojavi pozneje kot pri belopoltih Američanih, statistično je pri prvih večja možnost razvoja motnje gibanja (12). Dodatno so ugotovili, da je pri temnopoltih Američanih z MS (12):

- večja verjetnost multifokalnih znakov in simptomov,
- večja verjetnost, da bodo imeli klinično prizadetost omejeno na optični živec in hrbtenjačo, in
- večja verjetnost za razvoj transverzalnega mielitisa v primerjavi z belopoltimi Američani z MS.

Podatki o vplivu spola na izraženost klinične slike oz. aktivnosti MS niso povsem skladni. Podatki ene izmed večjih raziskav na tem področju kažejo, da spol in starost ob začetku bolezni nista neodvisna prognostična dejavnika (12).

Izsledki raziskav kažejo, da bolniki z MS, ki zbolijo kasneje (po tridesetem letu), razvijejo funkcionalno prizadetost hitreje v primerjavi s tistimi, ki jim je bila MS diagnosticirana bolj zgodaj (12).

## **DRUGI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA PROGNOZO MULTIPLE SKLEROZE**

S sprožitvijo MS ali z vplivom na potek MS povezujemo številne dejavnike. Za nekatere obstaja nekoliko trdnejša povezava v primerjavi z drugimi. Ni prepričljivih dokazov, ki bi govorili v prid povezavi med MS (bodisi sprožitvijo bodisi z zagoni bolezni) in telesno poškodbo. Nekoliko drugače je s ponavljajočimi se pretresi možganov, kjer obstaja povezava s sprožitvijo MS. Dokazi govorijo tudi o povezavi kajenja cigaret s povišano stopnjo prehoda iz RRMS v SPMS. Debelost v otroštvu in adolescenci lahko prav tako poveča tveganje za MS (12).

## **ZAKLJUČEK**

MS v sodobnem kliničnem okolju še vedno predstavlja bolezen z zelo raznoliko klinično sliko in ne povsem predvidljivim potekom bolezenskega procesa. Pregled literature razkrije, da so nam na voljo številni klinični biološki označevalci, ki so lahko v ustreznem kliničnem kontekstu uporabni pri izbiri imunomodulatornega zdravlila in oceni pričakovane prognoze.

## LITERATURA

1. Yang J, Hamade M, Wu Q, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (11): 5877.
2. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122: 371–91.
3. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36 (Suppl 1): S6–11.
4. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343 (20):1430–8.
5. Kremenutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006; 129 (Pt 3): 584–94.
6. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain.* 2006; 129 (Pt 3): 595–605.
7. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022; 145 (9): 3147–61.
8. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019; 85 (5): 653–66.
9. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, et al. Spinal cord atrophy predicts progressive disease in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2022; 91 (2): 268–81.
10. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Arch Neurol.* 2006; 63 (12): 1686–91.
11. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwig K, et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 89 (6): 563–9.
12. Olek MJ, Howard J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. Post TW, ed [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2022 [citirano 2023 Jan 30]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults>