

Dlaczego tak rzadko rozpoznajemy i leczymy postać pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego?

Why do we so rarely recognise and treat the primary progressive form of multiple sclerosis?

Zakład Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Waldemar Broła, Zakład Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, al. IX Wieków Kielc 19A, 25–516 Kielce, tel.: +48 41 390 22 59, e-mail: wbroła@wp.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0013>

ORCID iD

Waldemar Broła <https://orcid.org/0000-0002-7955-3454>

Streszczenie

Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego przebiega z systematycznym narastaniem niesprawności już od początku choroby, najczęściej bez nakładających się rzutów. Szacuje się, że stanowi ona 10–15% wszystkich przypadków stwardnienia rozsianego, występuje ze zbliżoną częstością u obu płci, a objawy pojawiają się w starszym wieku, najczęściej po 40. roku życia. Jej pierwszą manifestacją są zazwyczaj objawy piramidowe i mielopatia. Najbardziej typowymi objawami są postępujące zaburzenie chodu i czynności zwieraczy. Rzadziej występują objawy zespołu mózdkowego, zespoły pniowe, zaburzenia widzenia i zaburzenia poznawcze. Przebieg kliniczny z charakterystyczną symptomatologią wynikającą z lokalizacji zmian przede wszystkim w rdzeniu kręgowym i późniejsze wystąpienie pierwszych objawów powodują, że ta postać stwardnienia rozsianego wymaga wnikliwej diagnostyki różnicowej. Należy ją różnicować przede wszystkim z chorobami powodującymi niedowład kończyn dolnych (mielopatią związaną z niedoborem witaminy B₁₂, stwardnieniem zanikowym bocznym, ataksją rdzeniowo-mózdkową, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, encefalopatią Wernickego, boreliozą i guzami rdzenia kręgowego). W rozpoznaniu pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego należy się kierować aktualnymi kryteriami diagnostycznymi McDonalda z 2017 roku. Znajomość tych kryteriów i świadomość odmienności w stosunku do najczęstszej postaci rzutowo-remisyjnej mogą być pomocne w przyspieszeniu rozpoznania i wdrożeniu skutecznego leczenia. Mimo że w ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości terapii, jest to postać choroby wciąż mało znana i zbyt rzadko rozpoznawana.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, postać pierwotnie postępująca, rozpoznanie, leczenie

Abstract

The primary progressive form of multiple sclerosis is characterised by a systematic increase in disability from the onset of the disease, usually without overlapping relapses. It is estimated that it accounts for 10–15% of all cases of multiple sclerosis, occurs with similar frequency in both sexes, and its symptoms appear at an older age, usually after 40. The initial manifestation usually consists of pyramidal symptoms and myelopathy. The most typical symptoms include progressive gait and sphincter function impairment. Symptoms of cerebellar syndrome, truncal syndromes, as well as visual and cognitive disturbances are less common. The clinical course with characteristic symptomatology resulting from the location of the changes primarily in the spinal cord, followed by the occurrence of initial symptoms, means that this form of multiple sclerosis requires careful differential diagnosis. It should be differentiated primarily from diseases causing lower limb paresis (myelopathy associated with vitamin B₁₂ deficiency, amyotrophic lateral sclerosis, spinal cerebellar ataxia, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, Wernicke's encephalopathy, Lyme disease, and spinal cord tumours). The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis should be guided by the current 2017 McDonald diagnostic criteria. Understanding these criteria and being aware of the differences from the most common relapsing-remitting form of multiple sclerosis can be helpful in speeding up the diagnosis and implementing effective treatment. Even though new treatment options have emerged in recent years, primary progressive multiple sclerosis is still little known and too rarely recognised.

Keywords: multiple sclerosis, primary progressive form, diagnosis, treatment

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłe postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznaną etiologię i zmiennym przebiegu (Thompson *et al.*, 2018b). Choroba rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20. a 40. rokiem życia i jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełności młodych osób. Liczba chorych na całym świecie przekracza 2,8 mln, z których około 800 tys. żyje w Europie (Walton *et al.*, 2020). Szacuje się, że w Polsce na SM choruje około 54 tys. osób, a chorobowość wynosi około 134/100 000 (Kapica-Topczewska *et al.*, 2018; Wnuk *et al.*, 2021). W początkowym okresie choroby około 85% przypadków stanowi postać rzutowo-remisyjna (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), która po pewnym czasie przechodzi w postać wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) ze stałą progresją niepełności (Confavreux i Vukusic, 2006; Kantarci i Weinschenker, 2005; Lublin *et al.*, 2014). U około 10–15% chorych obserwuje się systematyczne narastanie niepełności już od początku choroby, najczęściej bez nakładających się rzutów (postać pierwotnie postępująca – *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) (Miller i Leary, 2007). O ile SPMS jest naturalną konsekwencją RRMS, o tyle PPMS początkowo różni się zdecydowanie zarówno od SPMS, jak i RRMS. Różnice są na tyle istotne, że niektórzy autorzy uważają, że może to być odmienna choroba demielinizacyjna (Antel *et al.*, 2012). Dla PPMS istnieją odrębne kryteria diagnostyczne, inny jest też obraz neuropatologiczny i odmienny obraz zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) (Miller i Leary, 2007; Montalban, 2005; Sastre-Garriga *et al.*, 2005). Dominującym objawem neurologicznym jest narastający spastyczny niedowład kończyn dolnych, a zmiany w badaniu MRI dotyczą głównie rdzenia kręgowego (Ontaneda, 2019). Według danych uzyskanych w badaniu MAGNIMS objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego są początkiem choroby u 89% pacjentów (Filippi *et al.*, 2016). W PPMS atrofia istoty szarej rdzenia kręgowego jest większa i zaczyna się wcześniej niż w RRMS. Wynik pomiaru atrofi rdzenia kręgowego koreluje z niepełnością i może służyć do oceny progresji choroby (Kolind *et al.*, 2015). Wciąż jest to postać choroby mało znana wśród lekarzy, zbyt rzadko rozpoznawana i jeszcze rzadziej leczona. Szacuje się, że w Polsce na PPMS cierpi około 10% pacjentów z SM (Broła *et al.*, 2019). Z tych szacunków wynika, że leczeniem powinno być objęte ponad 5 tys. osób, tymczasem okrelizumab, jedyny lek o udokumentowanej skuteczności w PPMS, w ramach programu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przyjmuje około 700 osób (Dane NFZ z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych).

KRYTERIA ROZPOZNANIA PPMS

Do rozpoznania PPMS konieczne jest stwierdzenie progresji objawów choroby w czasie 12 miesięcy oraz spełnienie

2 z 3 warunków: rozsianie w przestrzeni w mózgowiu (≥ 1 ognisko w co najmniej 1 obszarze typowym), rozsianie w przestrzeni w rdzeniu kręgowym (≥ 2 ogniska w T2 w rdzeniu kręgowym) lub dodatni wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podwyższony wskaźnik IgG) (Thompson *et al.*, 2018a) (tab. 1).

Jak wynika z powyższych kryteriów, do rozpoznania PPMS wcale nie jest konieczne występowanie zmian w mózgowiu. Wystarczy udokumentowanie postępu choroby w ciągu roku w obserwacji retro- lub prospektywnej oraz spełnienie pozostałych dwóch warunków. Bardzo istotnym elementem rozpoznania PPMS jest stwierdzenie przynajmniej dwóch ognisk demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym i wykrycie odchyłań w płynie mózgowo-rdzeniowym. Natomiast zmiany w mózgowiu nie są charakterystyczne dla tej postaci, rzadko ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu, a do rozpoznania wystarczy obecność zaledwie jednego ogniska w miejscu typowym dla SM. Zmiany w mózgowiu są zazwyczaj owalne, niewielkie i zlokalizowane głównie podkorowo, a u ponad 40% chorych w początkowym stadium nie występuje wzmocnienie kontrastowe (Geraldès *et al.*, 2018; Sastre-Garriga *et al.*, 2005). Poszukiwanie zmian w mózgowiu w powtarzanych badaniach MRI, bez wykonania badania rdzenia szyjnego i piersiowego, jest częstą przyczyną opóźnienia rozpoznania PPMS.

U większości chorych PPMS rozpoczyna się narastającym niedowładem kończyn dolnych będącym następstwem zmian demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym. Typowym zespołem początkowym w PPMS jest zespół poprzeczne-go uszkodzenia rdzenia kręgowego obserwowany w około 80–85% przypadków (Miller i Leary, 2007). Rzadziej występują objawy zespołu mózdkowego, zespoły pniowe, zaburzenia widzenia i zaburzenia poznawcze (Tremlett *et al.*, 2005) (tab. 2).

Objawy PPMS pojawiają się na ogół znacznie później niż w RRMS, najczęściej po 40. roku życia (Miller i Leary, 2007; Ontaneda, 2019). W tej postaci choroby w początkowym okresie rzadko obserwuje się typowe dla RRMS objawy (zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia czucia, niedowład połowiczny). W odróżnieniu od RRMS PPMS występuje prawie z jednakową częstością u mężczyzn i kobiet (Miller i Leary, 2007; Ontaneda, 2019).

Kryteria McDonalda 2017

1. Progresja objawów choroby w ciągu roku stwierdzana prospektywnie lub retrospektywnie
2. Spełnienie 2 z 3 warunków:
 - A. rozsianie w przestrzeni w mózgowiu* (≥ 1 ognisko w co najmniej 1 obszarze typowym: okołokomorowo/korowo-podkorowo/podnamiotowo)
 - B. rozsianie w przestrzeni w rdzeniu kręgowym (≥ 2 ogniska w sekwencji T2)
 - C. pozytywny wynik płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podwyższony wskaźnik IgG)

* Bez różnicowania zmian asymptomatycznych i symptomatycznych.

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne PPMS wg McDonalda 2017 (Thompson *et al.*, 2018a)

Zespół	Objawy	Częstość
Zespół rdzeniowy	<ul style="list-style-type: none"> • Spastyczny niedowład kończyn dolnych • Spastyczny niedowład połowiczny • Niezgrabność, sztywność, powłóczenie nogami • Szybkie męczenie się podczas wykonywanej pracy lub ćwiczeń 	80–85%
Postępujący zespół mózdkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Nasilone drżenie zamiarowe • Hypotonia mięśni • Problemy z równowagą • Dysmetria, dysdiadochokineza • Ataksja chodu 	10%
Zespół pniowy	Trudności z polykaniem, chrypka, zawroty głowy, nudności i wymioty, oczopląs	1–2%
Zaburzenia widzenia	Postępujące osłabienie ostrości wzroku	1%

Tab. 2. Najczęstsze objawy PPMS

Parametr	RRMS	PPMS
Częstość występowania	85–90%	10–15%
Wiek pierwszych objawów	30 lat	40 lat
Kobiety/mężczyźni	2–3:1	1:1
Główne objawy	Zapalenie nerwu wzrokowego (25%), objawy pniowe (20%), rdzeniowe (45%)	Objawy rdzeniowe (85%), objawy pniowe i mózdkowe (15%)
Zmiany w MRI:		
• mózgowie	+++	+
• wzmocnienie Gd+	+++	+
• rdzeń kręgowy	++	+++
• wczesny zanik rdzenia	Nie	Tak
• zmiany korowe (późne)	Umiarkowane	Nasilone
Prążki oligoklonalne	~90%	~80%
Odpowiedź na leczenie interferonem beta	Tak	Nie
Odpowiedź na leczenie okrelizumabem	Tak	Tak

Tab. 3. Różnicowanie postaci SM (zmodyfikowane, wg Miller i Leary, 2007)

Charakterystyczną cechą PPMS jest postępujący przebieg choroby ze stopniowym narastaniem niesprawności, bez dających się wyodrębnić rzutów. Jednak doniesienia, oparte na dobrze zebranych, pogłębionych wywiadzie i obserwacji pacjentów biorących udział w dużym badaniu klinicznym, wskazują, że rzuty mogą występować nawet u 5–25% chorych z PPMS (Calabresi, 2017; Montalban *et al.*, 2017; Wolinsky *et al.*, 2020).

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Mimo jasno sprecyzowanych kryteriów rozpoznanie PPMS często następuje duże trudności. Początkowe objawy są niecharakterystyczne. RRMS zwykle rozpoczyna się ostrym epizodem neurologicznym, który trudno zignorować, natomiast początek PPMS jest znacznie bardziej stopniowy i podstępny; inne są również objawy początkowe (tab. 3). Późniejszy wiek pojawiania się pierwszych objawów wymaga różnicowania z wieloma chorobami i zmianami

związanymi z wiekiem (Kapica-Topczewska *et al.*, 2020). Wiąże się z to koniecznością wnikliwej obserwacji pacjenta przez okres 12, a czasem nawet 24 miesięcy i koniecznością wykonania wielu badań dodatkowych. Dlatego czas od pierwszych objawów do rozpoznania choroby jest ponad dwukrotnie dłuższy niż w RRMS (Broła *et al.*, 2019). W tym czasie przeprowadza się szeroką diagnostykę różnicową. PPMS należy różnicować przede wszystkim z chorobami powodującymi niedowład kończyn dolnych. Konieczne jest wykonanie badań wykluczających mielopatię związaną z niedoborem witaminy B₁₂, stwardnienie zanikowe boczne (*sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA), ataksje rdzeniowo-mózdkowe, NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorder*), encefalopatię Wernickego, boreliozę oraz mielopatię zapalną i uciskową (guzy kanału kręgowego, przepuklinę jądra miążdżystego, zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe) (tab. 4).

Klasyczne objawy PPMS rozpoczynają się trudnościami w chodzeniu, osłabieniem siły mięśniowej kończyn dolnych i spastycznością mięśni. Stopniowe pojawienie się tych objawów u osób po 40. roku życia jest na ogół tłumaczone zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa. Towarzyszą im często bóle nóg i stóp, ból pleców i skurcze mięśni, wrażenie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa (objaw Lhermitte'a), prowadzące do problemów z chodzeniem. Często dołączają się problemy z utrzymaniem równowagi, zawroty głowy i drętwienia kończyn. Wyraźne zmniejszenie dystansu, który chory może pokonać bez odpoczynku, związane z osłabieniem siły mięśniowej kończyn dolnych, i pojawianie się bólu w dolnym odcinku kręgosłupa są najczęściej przyczyną pierwszego kontaktu z lekarzem (Broła *et al.*, 2017).

Brak dobrze zebranego wywiadu i rzetelnego badania neurologicznego powoduje kaskadę niepotrzebnych badań i często nieskutecznych interwencji medycznych. Z reguły pierwszym badaniem w tych przypadkach jest badanie MRI kręgosłupa lędźwiowego, które oczywiście nie pomoże w rozpoznaniu SM, a w razie współistnienia zmian zwyrodnieniowych narazi pacjenta na jego opóźnienie. Pacjenci korzystają wówczas z różnych form fizykoterapii, leczenia farmakologicznego i często przechodzą niepotrzebne operacje neurochirurgiczne.

Rozstrzygającym badaniem jest MRI odcinka szyjnego i piersiowego rdzenia kręgowego. Zmiany w rdzeniu są szczególnie ważne w rozpoznaniu PPSM, zwłaszcza że nie obserwuje się w nim nieswoistych, związanych z wiekiem zmian (w przeciwieństwie do MRI mózgu) (Salter *et al.*, 2018). Stwierdzenie w płynie mózgowo-rdzeniowym obecności prążków oligoklonalnych i/lub podwyższonego wskaźnika IgG potwierdza rozpoznanie.

MOŻLIWOŚCI LECZENIA CHORYCH Z PPMS

Przez wiele lat nie było żadnych możliwości leczenia PPMS. Przełom przyniosły dopiero wyniki badania ORATORIO opublikowane w 2017 roku, które stały się podstawą

Choroby wymagające różnicowania z PPMS	
Inne typy przebiegu SM	Przed wszystkim SPMS
Spektrum <i>myelitis optica</i>	Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego
Mielopatie zapalne	<ul style="list-style-type: none"> • HTLV-1 • HIV • Kiła • Borelioza • Bruceloza • Schistosomatoza
Mielopatie z ucisku	<ul style="list-style-type: none"> • Spondyloza szyjna zwyrodnieniowa • Przepuklina jądra miążdżystego • Guzy kanału kręgowego (wewnątrz- i zewnątrzrdzeniowe)
Zaburzenia metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór witaminy B₁₂ • Encefalopatia Wernickego (niedobór witaminy B₁) • Niedobór miedzi • Fenylketonuria
Choroby zapalne i autoimmunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • ADEM • Toczeń rumieniowaty układowy • Neurosarkoidoza • Zapalenie naczyń • Choroba Sjögrena
Choroby dziedziczne	<ul style="list-style-type: none"> • Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe • Choroba Friedreicha • Rodzinna parapareza spastyczna • Leukodystrofia – adrenoleukodystrofia, choroba Krabbe, adrenomielon neuropatia
Mielopatie toksyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrucie tlenkiem azotu • Laryryzm (mielopatia po spożyciu nasion groszku <i>Lathyrus</i> i nieodwracalne spastyczne porażenie kończyn dolnych)
Choroby naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • Malformacje tętnico-żylnie • Zespół CADASIL
Choroba neuronu ruchowego	
Zespoły paranowotworowe	
<p>ADEM – <i>acute disseminated encephalomyelitis</i>, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia; CADASIL – <i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>, mózgowia autosomalna dominująca arteriopatja z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią; HIV – <i>human immunodeficiency virus</i>, ludzki wirus niedoboru odporności; HTLV-1 – <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus</i> lub <i>human T-lymphotropic virus</i>, ludzki wirus T-limfotropowy typu 1.</p>	

Tab. 4. Diagnostyka różnicowa PPMS

rejestracji okrelizumabu – pierwszego i jak dotąd jedyne leku skutecznego w terapii PPMS (Montalban *et al.*, 2017). Badania OPERA I i II potwierdziły jego wysoką skuteczność również w leczeniu postaci rzutowych (Hauser *et al.*, 2017). Okrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z białkiem CD20, zlokalizowanym na powierzchni limfocytów B w różnych stadiach rozwoju. Limfocyty B, produkujące cytokiny prozapalne, uczestniczące w prezentacji antygenów i wytwarzające przeciwciała przeciwko mielinie, odgrywają istotną rolę w patomechanizmie SM. Redukcja ich liczby lub ograniczenie ich aktywności mogą korzystnie wpłynąć na przebieg SM (Summary of product characteristics Ocrevus).

Okrelizumab wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami SM (RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub

radiologicznych oraz dorosłych pacjentów z wczesną PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (Kułakowska *et al.*, 2023).

Od 1 listopada 2019 roku preparat jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego II linii dla osób z RRMS i PPMS. Od 1 lipca 2023 roku okrelizumab jest dostępny również w I linii leczenia RRMS w ramach programu lekowego (Program lekowy B.29).

Lek zalecany jest dla pacjentów młodszych (wiek ≤55 lat), u których w obrazowaniu metodą MRI wykazano aktywną chorobę. W przypadku starszych pacjentów z PPMS i bez aktywności choroby najwłaściwsze może być leczenie objawowe. Pacjenci w starszym wieku (>55 lat) są bardziej narażeni na działania niepożądane i rozpoczęcie leczenia w tym wieku musi być poprzedzone analizą potencjalnego ryzyka i korzyści związanych z podawaniem leków modyfikujących przebieg choroby oraz ich długotrwałym stosowaniem (Kułakowska *et al.*, 2023).

Lek podaje się co 6 miesięcy we wlewie dożylnym. Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg. Kolejne dawki to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy (Summary of product characteristics Ocrevus).

Wprowadzenie okrelizumabu do leczenia PPMS było przełomem, a objęcie go refundacją przez NFZ dało nadzieję pacjentom, dla których dotychczas nie było żadnej alternatywy. Jednak mimo refundacji leku już od 2019 roku wciąż niewielu polskich pacjentów z PPMS objętych jest leczeniem. Według danych NFZ na koniec 2023 roku okrelizumab przyjmowało niewiele ponad 1500 osób, spośród których było tylko około 700 chorych z PPMS (Dane NFZ z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych). Przyczyną tego zjawiska jest przede wszystkim niedostateczna znajomość symptomatologii PPMS oraz długi okres diagnostyki różnicowej związany z późniejszym wiekiem występowania choroby. PPMS ma zdecydowanie szybszy przebieg niż RRMS, dlatego bardzo ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia, najlepiej jeszcze przez 55. rokiem życia. Należy dążyć do jak najwcześniejszego rozpoznania PPMS (wg kryteriów McDonalda z 2017 roku), a u osób spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29 – do niezwłocznego rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby, co pozwoli pacjentom dłużej zachować sprawność i dobrą jakość życia.

Dane z ostatnich 10 lat obserwacji leczenia okrelizumabem prezentowane na kongresie ECTRIMS-ACTRIMS 2023 w Mediolanie wskazują, że wczesne wdrożenie wysoko skutecznego leczenia ma zasadnicze znaczenie dla ograniczenia kumulowania się niepełnosprawności (Weber *et al.*, 2023). Efekty te widoczne były zarówno u pacjentów z badań OPERA (populacja pacjentów z RMS), jak i ORATORIO (populacja pacjentów z PPMS), które pokazują znaczące

zmniejszenie ryzyka progresji niepełnosprawności (Weber *et al.*, 2023). Po 10 latach leczenia 8 na 10 pacjentów z PPMS od początku leczonych okrelizumabem było wolnych od ciężkiej niepełnosprawności i nie wymagało korzystania z wózka inwalidzkiego (Weber *et al.*, 2023).

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: WB.

Piśmiennictwo

- Antel J, Antel S, Caramanos Z *et al.*: Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol* 2012; 123: 627–638.
- Brola W, Sobolewski P, Flaga S *et al.*: Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów. *Aktualn Neurol* 2017; 17: 5–14.
- Brola W, Sobolewski P, Żak M *et al.*: Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 33: 33–38.
- Calabresi PA: B-cell depletion – a frontier in monoclonal antibodies for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 280–282.
- Confavreux C, Vukusic S: Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129: 606–616.
- Dane NFZ z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych. Available from: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [cited: 29 December 2023].
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O *et al.*; MAGNIMS Study Group: MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292–303.
- Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F *et al.*; MAGNIMS study group: The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 199–213.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G *et al.*; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators: Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234.
- Kantarci OH, Weinshenker BG: Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17–38.
- Kapica-Topczewska K, Brola W, Fudala M *et al.*: Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 21: 51–55.
- Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M *et al.*: The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 102051.
- Kolind S, Seddigh A, Combes A *et al.*: Brain and cord myelin water imaging: a progressive multiple sclerosis biomarker. *Neuroimage Clin* 2015; 9: 574–580.
- Kułałowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A *et al.*: Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2023; 19: 163–189.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA *et al.*: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
- Miller DH, Leary SM: Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 903–912.
- Montalban X: Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 261–266.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L *et al.*: ORATORIO Clinical Investigators: Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.
- Ontaneda D: Progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 736–752.
- Program lekowy B.29. Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35). Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.
- Salter A, Thomas NP, Tyry T *et al.*: A contemporary profile of primary progressive multiple sclerosis participants from the NARCOMS Registry. *Mult Scler* 2018; 24: 951–962.
- Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M *et al.*: Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology* 2005; 65: 633–635.
- Summary of product characteristics Ocrevus. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf [cited: 29 December 2023].
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F *et al.*: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J *et al.*: Multiple sclerosis. *Lancet* 2018b; 391: 1622–1636.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V: The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005; 65: 1919–1923.
- Walton C, King R, Rechtman L *et al.*: Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020; 26: 1816–1821.
- Weber MS, Kappos L, Hauser SL *et al.*: The patient impact of 10 years of ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: long-term data from the phase III OPERA and ORATORIO studies. P302. Presented at the 9th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting, 11–13 October 2023, Milan, Italy.
- Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J *et al.*: Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Mult Scler Relat Disord* 2021: 103162.
- Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B *et al.*: Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 998–1009.