



# Strategie leczenia stwardnienia rozsianego – terapia eskalacyjna i indukcyjna

Treatment strategies for multiple sclerosis – escalation and induction therapies

Natalia Wolanin<sup>1, A–D</sup>, Maciej Kamieniak<sup>1, C–D</sup>, Piotr Jarosz<sup>1, B–C</sup>, Izabela Kobiąłka<sup>1, B–C</sup>, Kamil Kośmider<sup>1, B–C</sup>, Véronique Petit<sup>2, E</sup>, Konrad Rejdak<sup>2, F</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Wolanin N, Kamieniak M, Jarosz P, Kobiąłka I, Kośmider K, Petit V, Rejdak K. Strategie leczenia stwardnienia rozsianego – terapia eskalacyjna i indukcyjna. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/130448

## ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Stwardnienie rozsiane (SM) jest najczęstszą chorobą demielinizacyjną. Objawy będące wynikiem destrukcji osłonek mielinowych w OUN są bardzo różnorodne. Przyczyna choroby nie jest w pełni poznana. Leczenie dzieli się na objawowe, leczenie rzutów i modyfikujące przebieg SM. Postać oraz aktywność SM determinują wybór modelu leczenia modyfikującego przebieg choroby. Wyróżniamy dwie główne strategie leczenia: eskalacyjną i indukcyjną. Celem pracy jest omówienie tych strategii oraz nowości w tym zakresie.

**Opis stanu wiedzy.** Strategia eskalacyjna polega na rozpoczęciu terapii lekami pierwszej linii o znanym i najbardziej bezpiecznym profilu działania, a w przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi na to leczenie włącza się leki drugiej. Strategia indukcyjna natomiast bywa stosowana u chorych z dużą aktywnością choroby lub jej agresywnym przebiegiem. Polega na rozpoczęciu terapii od silnych immunosupresantów w celu zahamowania postępu choroby, a następnie podtrzymuje się efekty leczenia stosując bezpieczniejsze leki. Do leków modyfikujących przebieg SM zalicza się m.in.: interferony beta, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod, natalizumab, mitoksantron, alemtuzumab czy okrelizumab.

**Podsumowanie.** Leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno być dobrane indywidualnie do pacjenta. Ważne jest szybkie jego włączenie, ponieważ terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, a także dlatego, że SM diagnozowane jest u młodych dorosłych i szybko może prowadzić do niepełnosprawności. Mimo coraz większych możliwości leczenia modyfikującego przebieg SM, nadal potrzebne są dalsze badania nad nowszymi lekami oraz nad skutecznością poszczególnych strategii leczenia.

## Słowa kluczowe

stwardnienie rozsiane, immunomodulacja, terapia eskalacyjna, terapia indukcyjna, leczenie stwardnienia rozsianego

## ■ Abstract

**Introduction and objective.** Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease. The symptoms resulting from the destruction of the myelin sheaths in the CNS are very diverse. The cause of the disease is not fully understood. Treatment can be divided into symptomatic, relapse treatment and MS modifying treatment. The type and activity of MS determine the choice of a disease-modifying treatment model. There are two main treatment strategies: escalation and induction. The aim of the study is to discuss these strategies and new developments in this area.

**State of knowledge.** The escalation strategy consists in initiating therapy with first-line drugs with a known and safest profile of action, and in the absence or obtaining an insufficient response to this treatment, second line drugs are introduced successively. The induction strategy, on the other hand, is sometimes used in patients with high disease activity or its aggressive course. It consists in starting the therapy with strong immunosuppressants in order to inhibit the progress of the disease, and then the effects of the treatment are maintained using safer drugs. The drugs modifying the course of MS include interferons beta, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, alemtuzumab, or ocrelizumab.

**Conclusion.** Disease-modifying treatments should be individualized for each patient. It is important to activate it quickly, because treatment is most effective in the first years of the disease, and also because MS is diagnosed in young adults and can quickly lead to disability. Despite the increasing possibilities of MS modifying treatments, more research is still needed on newer drugs and the effectiveness of treatment strategies.

## Key words

immunomodulation, multiple sclerosis, escalation therapy, induction therapy, multiple sclerosis

Adres do korespondencji: Natalia Wolanin, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin, Polska  
e-mail: natalia.wolanin@op.pl

Nadesłano: 08.09.2020; zaakceptowano do publikacji: 13.11.2020; publikacja online: 13.11.2020

## WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM) to choroba demielinizacyjna o podłożu autoimmunologicznym. Dochodzi w niej do

destrukcji osłonek mielinowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zmiany demielinizacyjne w przebiegu SM pojawiają się w różnym czasie i w różnych lokalizacjach (są rozsiane w czasie i przestrzeni), zarówno w obrębie mózgu, jak i rdzenia kręgowego, co wiąże się z bogatą symptomatologią i dużą zmiennością objawów. Zalicza się do nich spastyczność, ból, zmęczenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia oddawania moczu i stolca, ataksję czy zaburzenia psychiczne. Jest to najczęstsza z chorób prowadząca do niepełnosprawności wśród młodych dorosłych [1]. Rozpoznawana jest zazwyczaj u osób pomiędzy 20. a 40. rokiem życia [2]. Zwykle wyróżniane są trzy postaci SM: rzutowo-remisyjna (RRSM), pierwotnie postępująca (PPSM) oraz wtórnie postępująca (SPSM). Niektórzy autorzy wyróżniają również postać pierwotnie postępującą z rzutami (PRSM). Najczęściej stwierdzaną formą SM jest postać rzutowo-remisyjna [3]. Większość chorych wraz z postępem choroby wymaga wdrożenia leczenia objawowego, jednak u coraz większej liczby pacjentów możliwe jest włączenie także leczenia modyfikującego przebieg SM [4]. Do niedawna jedynie postać RRSM mogła zostać zakwalifikowana do takiej terapii, jednak w 2017 roku rejestrację w USA uzyskał okrelizumab – pierwszy lek mający zastosowanie również w postaci PPSM [5].

## CEL PRACY

Celem pracy jest omówienie diagnostyki oraz oceny niepełnosprawności pacjentów z SM oraz przedstawienie strategii leczenia. Praca oparta jest na literaturze naukowej dotyczącej choroby, a przede wszystkim przedstawia nowości w leczeniu modyfikującym przebieg SM, przedstawiając terapię eskalacyjną i indukcyjną.

## DIAGNOSTYKA STWARDNIENIA ROZSIANEGO I OCENA NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI PACJENTÓW

### Diagnostyka SM

Poza wywiadem oraz badaniem neurologicznym w diagnostyce SM wykorzystuje się obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz badania laboratoryjne. Kryteria rozpoznania SM zostały opracowane w 2001 roku przez McDonalda, a ich ostatnie modyfikacja miała miejsce w 2017 roku [6] (tab. 1).

Badanie MRI pozwala na zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u 90% chorych. Wykorzystywane jest zarówno w diagnostyce, jak i w monitorowaniu przebiegu choroby, jednak na jego podstawie nie jest możliwe postawienie jednoznacznego rozpoznania [7]. W obrazach T2 zależnych obszary, w których zachodzą procesy patologiczne z obrzękiem tkanek, widoczne są jako jasne pola. Dodatkowo modyfikacja sekwencji T2 zależnej, jaką jest FLAIR (ang. *fluid-attenuated inversion recovery*), pozwala na dokładniejsze obrazowanie zmian około- i przykomorowych, które są typowe dla SM. W diagnostyce i monitorowaniu leczenia wykorzystuje się również ocenę po podaniu dożylnie środka cieniującego zawierającego gadolin. Obszar ulegający wzmocnieniu po podaniu kontrastu (Gd+) ocenia się w sekwencji T1 zależnej. Stwierdzenie zmian Gd+ świadczy o aktywnym procesie demielinizacyjnym, ponieważ utrzymują się one krótko (ok. 6–8 tygodni) [8]. Wśród badań laboratoryjnych

**Tabela 1.** Kryteria rozpoznania SM wg McDonalda w modyfikacji z 2017 r. [6]

Objaw kliniczny	Wymagane badania dodatkowe
≥ 2 rzuty* z objawami z ≥ 2 różnych ognisk	brak
≥ 2 rzuty z objawami z 1 ogniska	MRI: co najmniej 1 ognisko hiperintensywne w sekwencji T2 zależnej w ≥ 2 typowych** lokalizacjach (udowadnia rozszanie w przestrzeni)
1 rzut z objawami z ≥ 2 ognisk	MRI: współistnienie ognisk aktywnych (Gd+) i nieaktywnych LUB wykazanie nowych ognisk w kolejnym badaniu MRI (udowadnia rozszanie w czasie) LUB wystąpienie kolejnego rzutu
1 rzut z objawami z 1 ogniska (CIS, ang. <i>clinically isolated syndrome</i> )	MRI: współistnienie ognisk aktywnych (Gd+) i nieaktywnych LUB wykazanie nowych ognisk w kolejnym badaniu MRI (udowadnia rozszanie w czasie) ORAZ co najmniej 1 ognisko hiperintensywne w sekwencji T2 zależnej w ≥ 2 typowych lokalizacjach (udowadnia rozszanie w przestrzeni) LUB wystąpienie kolejnego rzutu

\* Wystąpienie nowego objawu lub nasilenie istniejącego > 24 h, powodujące pogorszenie o ≥ 1 pkt w skali EDSS

\*\* Zmiany zlokalizowane podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo lub w rdzeniu kręgowym

wykorzystywanych w diagnostyce SM wyróżnia się badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) na obecność prążków oligoklonalnych oraz ocenę indeksu IgG. Badanie PMR na obecność prążków oligoklonalnych jest dość czułe i daje wynik pozytywny u ok. 90% chorych na SM, jest jednak mało swoiste [7]. Immunoglobuliny te, obecne też w innych chorobach układu nerwowego, są produkowane przez komórki plazmatyczne wewnątrz OUN, nie pochodzą zaś z surowicy [9].

### Ocena niepełnosprawności pacjentów z SM

W ocenie nasilenia objawów stosowana jest Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Extended Disability Status Scale), która została opracowana przez Kurtzkiego [10, 11]. Jest to 10-punktowa skala, w której 3 pkt stanowią granicę, kiedy funkcjonowanie chorego nie jest upośledzone mimo nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, 7 pkt oznacza konieczność poruszania się na wózku inwalidzkim, 9 – całkowitą niezdolność do poruszania się, a 10 – zgon pacjenta. Ocenie poddawane są m.in.: układ piramidowy, układ mózdzkowy, funkcje pnia mózgu, układ czuciowy, funkcje zwieraczy, układ wzrokowy i wyższe funkcje mózgowe. Niepełnosprawność ruchowa stanowi jeden z czynników wpływających na niekorzystną ocenę jakości życia pacjentów z SM [12].

### Leczenie modyfikujące przebieg SM

SM pozostaje chorobą, której nie można wyleczyć, mimo coraz większego rozwoju współczesnej nauki. Sama przyczyna choroby nie jest w pełni poznana. Możliwe jest jednak włączenie leczenia modyfikującego przebieg choroby. Większość z tego typu leków jest skuteczna w leczeniu RRSM. Główne efekty takiej terapii to zmniejszenie ilości i ciężkości rzutów. W przypadku postaci postępujących możliwości terapeutyczne poza leczeniem objawowym są póki co bardzo ograniczone. Leki modyfikujące przebieg choroby dzieli się na immunomodulujące i immunosupresyjne. Immunomodulatory są to leki zmieniające pracę układu immunologicznego czy też przywracające jego prawidłową funkcję. Według tej definicji immunosupresanty również będą należeć do grupy immunomodulatorów, jednak ich działanie jest już bardziej specyficznie określone – polega ono na wytłumieniu systemu immunologicznego [13, 14].

### Definicja terapii eskalacyjnej i indukcyjnej

Terapia eskalacyjna w leczeniu modyfikującym przebieg SM pozostaje wciąż wiodącym modelem. Polega ona na początkowym stosowaniu leków o bardziej bezpiecznym profilu, a w razie niesatysfakcjonujących efektów terapii zmianie ich na leki z drugiej linii. Do leków pierwszej linii zaliczane są m.in.: interferony beta (IFN  $\beta$ ), octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid. W przypadku stwierdzenia braku skuteczności leczenia w następnej kolejności aplikowane są leki takie jak fingolimod, natalizumab, alemtuzumab czy okrelizumab. Wśród leków stosowanych w terapii eskalacyjnej do immunomodulatorów zaliczamy IFN  $\beta$ , octan glatirameru czy teryflunomid, natomiast działanie immunosupresyjne mają fingolimod, natalizumab, fumaran dimetylu czy okrelizumab [15]. Podstawową zaletą tej strategii jest umożliwienie wielu pacjentom utrzymania remisji bez wdrażania bardziej agresywnego leczenia. Jednak u części pacjentów takie zachowawcze podejście może skutkować stosowaniem przez długi czas leków niewykazujących w ich przypadku satysfakcjonujących efektów, dlatego bardzo istotne jest dokładne monitorowanie efektów leczenia [16–18].

Terapia indukcyjna natomiast opiera się na rozpoczęciu leczenia silnymi immunomodulatorami, a następnie podtrzymywaniu uzyskanego efektu lekami o bardziej bezpiecznym profilu. Pomyśl na takie prowadzenie terapii został zaczerpnięty z leczenia onkologicznego. Podobnie leczone są też niektóre inne choroby autoimmunologiczne [19]. Celem terapii indukcyjnej jest zapobieganie powstawania nieodwracalnych zmian w OUN i transformacji choroby w SPSM [18, 20]. Taka strategia pozwala na szybsze i trwalsze osiągnięcie remisji, ale do jej wad należy narażenie pacjentów na działania niepożądane immunosupresantów [16]. Istotą tego modelu jest możliwie krótkie stosowanie silnej immunosupresji, jednak wystarczające do uzyskania zadowalającej kontroli nad aktywnością choroby, a następnie zmiana leczenia polegająca na wprowadzenia słabszych immunomodulatorów w celu utrzymania efektów leczenia [21]. Lekami stosowanymi w początkowej fazie są m.in.: mitoksantron, alemtuzumab czy kladrybina, a następnie terapia kontynuowana jest przy pomocy leków takich jak IFN  $\beta$ , octan glatirameru, fumaran dimetylu czy teryflunomid. Pacjenci leczeni według tej strategii mogą wymagać ponownego podawania silnych immunosupresantów, a taki model oznaczany jest skrótowo PIRT (ang. *pulsed immune reconstitution therapy*) [22]. W rekonstytucji układu immunologicznego stosowane leki mogą wykazywać działanie wybiórcze, wpływając na adaptacyjny układ odpornościowy i modulując mechanizmy swoiste odpowiedzi immunologicznej, lub też działać niewybiórczo zarówno na adaptacyjny, jak i na wrodzony układ immunologiczny, czyli mechanizmy odpowiedzi nieswoistej. Do leków powodujących rekonstruując wybiórczą zalicza się kladrybinę, natomiast niewybiórczo działają mitoksantron czy alemtuzumab. Terapia rekonstrucyjna daje szansę na uzyskanie długotrwałej remisji nawet bez konieczności podawania leków modyfikujących przebieg choroby [15].

W Polsce dostępne są dwa programy lekowe uwzględniające leczenie modyfikujące przebieg SM. Pierwszy program leczenia stwardnienia rozsianego obejmuje kryteria włączenia pacjentów do leczenia IFN  $\beta$ , octanem glatirameru, fumaranem dimetylu czy teryflunomidem. Drugi to program leczenia stwardnienia rozsianego wprowadzany po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM lub pierwotnie postępującej

postaci stwardnienia rozsianego, którego kryteria określają możliwości włączenia terapii fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem, okrelizumabem lub kladrybiną. W przypadku fingolimodu i natalizumabu leczenie może zostać włączone, gdy stwierdzono brak odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii lub też przebieg choroby spełnia kryteria szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby. W przypadku alemtuzumabu należy uwzględnić także kryteria wykluczające możliwość jego stosowania, takie jak ciężkie aktywne zakażenia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu, dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatie czy inne choroby autoimmunologiczne. Okrelizumab poza postacią rzutowo-remisyjną może być stosowany w postaci pierwotnie postępującej. Do włączenia kladrybiny, ze względu na jej wpływ na układ immunologiczny, konieczne jest monitorowanie liczby limfocytów w morfologii [23].

### LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO

#### Interferony beta

Interferony (IFN) to glikoproteiny produkowane przez ludzki organizm i pełniące w nim funkcję cytokin. IFN  $\beta$  stanowią jedną z ich podgrup i są produkowane przez fibroblasty. Zarówno IFN  $\beta$ -1a, jak i 1b znalazły zastosowanie jako leki modyfikujące przebieg SM dla postaci rzutowo-remisyjnej. Były to pierwsze substancje zarejestrowane jako immunomodulatory w przebiegu SM. Ich działanie polega m.in. na zmniejszeniu odpowiedzi zapalnej limfocytów T, a także zmniejszeniu liczby komórek dendrytycznych i ograniczeniu funkcji komórek prezentujących antygen w organizmie [24]. IFN przyczyniają się do zmniejszenia częstości rzutów o 34%. Wykazano także ich korzystny wpływ na aktywność choroby ocenianą w MRI [25]. IFN  $\beta$ -1a przyczynia się także dodatkowo do spowolnienia stopnia niepełnosprawności [25, 26]. Podawane są one pozajelitowo. IFN  $\beta$ -1b aplikowany jest podskórnie co drugi dzień, natomiast IFN  $\beta$ -1a może być podawany zależnie od preparatu podskórnie 3 razy na tydzień lub domięśniowo 1 raz na tydzień. Pegylowany IFN  $\beta$ -1a aplikowany jest raz na 2 tygodnie podskórnie [27]. Wśród działań niepożądanych towarzyszących terapii interferonami najczęściej występują objawy grypopodobne czy odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia. Mogą wystąpić także: niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, podwyższone stężenie aminotransferaz, ból głowy, depresja czy objawy ze strony przewodu pokarmowego.

#### Octan glatirameru

Octan glatirameru (GA, ang. *glatiramer acetate*) to syntetyczny lek immunomodulujący oraz neuroprotektynny. Jego działanie opiera się na licznych mechanizmach, m.in. wchodzi on w reakcję krzyżową z białkiem zasadowym mieliny (MBP). Prawdopodobnie przyczynia się także do aktywacji limfocytów T regulatorowych, ograniczając tym samym aktywację autoreaktywnych limfocytów [24]. Ocenia się, że GA zmniejsza częstość rzutów o 29–33% i przyczynia się do zmniejszenia liczby zmian Gd+ w badaniu MRI o 29–46%. Badania nie wykazały natomiast wpływu na redukcję progresji niepełnosprawności przy stosowaniu GA [25, 28]. Lek podaje się podskórnie, jeden raz dziennie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu podania. Objawy



grypopodobne pojawiają się rzadziej niż przy stosowaniu interferonów. Mogą wystąpić także objawy ze strony układu pokarmowego, zawroty głowy czy zaburzenia depresyjne.

### Fumaran dimetylu

Fumaran dimetylu jest estrem metylowym kwasu fumarowego. Należy do leków o właściwościach immunomodulujących i działa stymulująco na odpowiedź Th2-zależną [19]. Podawany jest on, w przeciwieństwie do IFN  $\beta$  i GA, doustnie, 2 razy dziennie. W badaniach jego skuteczności wykazano spadek rocznego wskaźnika rzutów o 44–53% oraz zmniejszenie aktywności choroby ocenianej w badaniu MRI [27, 29, 30]. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fumaranu dimetylu zalicza się m.in.: objawy skórne, takie jak świąd, wysypka, czy rumień, objawy z przewodu pokarmowego, np. biegunkę, nudności, bóle brzucha, wymioty, niestrawność, wzrost AST i ALT, a także białkomocz czy obecność ciał ketonowych w moczu.

### Teryflunomid

Teryflunomid jest aktywnym metabolitem leflunomidu, czyli leku stosowanego w terapii m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów. Jest to immunomodulator o właściwościach przeciwwzapalnych. Jego działanie opiera się prawdopodobnie na ograniczeniu proliferacji limfocytów [24]. Podawany jest, podobnie jak fumaran dimetylu, doustnie. Teryflunomid zmniejsza częstość rzutów o 31–36%, natomiast ryzyko progresji niesprawności spada o 30% w skali roku przy jego stosowaniu. Dodatkowo zmniejsza się również aktywność choroby oceniana w badaniu MRI [27, 31, 32]. Działania niepożądane związane ze stosowaniem teryflunomidu to m.in.: nudności, biegunka, wzrost ALT, łysienie, zakażenia dróg oddechowych i moczowych czy parestezje.

### Fingolimod

Fingolimod to analog fosforanu-1 sfingozyny (S1P) i czynnościowy antagonistą jego receptora. Receptory S1P znajdują się na limfocytach i odpowiadają za kontrolę ich przebywania w węzłach chłonnych. Fingolimod, powodując zmniejszoną ekspresję receptora S1P, wpływa na zatrzymanie limfocytów w węzłach chłonnych. Dotyczy to głównie limfocytów naiwnych i centralnych komórek pamięci, do których zalicza się także limfocyty autoreaktywne, biorące udział w procesie demielinizacyjnym w przebiegu SM, dlatego też lek ten nie wywiera zwykle istotnego wpływu na funkcję immunologiczną limfocytów [24]. Fingolimod podawany jest doustnie jeden raz dziennie, co stanowi jego zaletę w porównaniu do większości leków modyfikujących przebieg choroby podawanych parenteralnie. W badaniach klinicznych stwierdzono spadek rocznego wskaźnika rzutów o 54% w porównaniu do placebo. Badanie to wykazało także zmniejszenie ryzyka postępu niesprawności o 32%, jednak w badaniu porównującym jego działanie z interferonem  $\beta$ -1a podawanym domięśniowo nie stwierdzono większej skuteczności fingolimodu w tym zakresie. Fingolimod przyczynia się również do istotnego spadku aktywności choroby w badaniu MRI [32, 34, 35]. Przeciwwskazaniem do stosowania leku są zespoły niedoboru odporności, zakażenia przewlekłe czy ciężkie aktywne zakażenia, a samo jego stosowanie może przyczynić się do aktywacji latentnego zakażenia wirusem VZV i wystąpienia półpaśca. Dodatkowo fingolimod może powodować bradykardię oraz blok przedsionkowo-komorowy II, a rzadziej także III stopnia. Wśród działań niepożądanych wymienia

się także obrzęk płamki żółtej czy zaburzenia układu oddechowego.

### Natalizumab

Natalizumab to przeciwciało monoklonalne, które jako pierwsze zostało zarejestrowane do terapii SM. Zapobiega ono migracji limfocytów do OUN, blokując podjednostkę  $\alpha 4$  integryny i uniemożliwiając adhezję białych krwinek do endotelium [24, 35, 36]. Podawany jest on dożylnie w odstępach 4-tygodniowych. Badania wykazały w przypadku jego stosowania spadek częstości rzutów o 68%, spadek tempa progresji niesprawności o nawet 42% i zmniejszenie liczby nowych ognisk ulegających wzmocnieniu kontrastowemu w badaniu MRI o 92% [37]. Działania niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu to reakcje uczuleniowe, bóle głowy, gorączka, nawracające zakażenia dróg moczowych. Bardzo niebezpiecznym powikłaniem może być także postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa związana z zakażeniem wirusem JC, dlatego konieczne są kontrolne badania poziomu przeciwciał przeciwko temu wirusowi.

### Okrelizumab

Okrelizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD20, czyli antygenu charakterystycznego dla dojrzałych limfocytów B. Jest to pierwszy zarejestrowany lek, którego skuteczność wykazano nie tylko dla postaci rzutowo-remisyjnej, ale także dla postaci pierwotnie postępującej. Badania wykazały spadek częstości rzutów o 46% i zmniejszenie aktywności choroby w badaniu MRI o nawet 90%. Podawany jest on dożylnie w 6-miesięcznych odstępach. Działania niepożądane to w większości reakcje związane z podaniem leku, ale także zwiększone ryzyko zakażeń. Stwierdzono również wzrost ryzyka zachorowań na choroby nowotworowe [5, 24, 36].

### Mitoksantron

Lek ten pierwotnie stosowany był w onkologii, szczególnie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego, a następnie wykazano jego działanie immunosupresyjne. Mitoksantron działa na limfocyty dojrzałe, zdolne do proliferacji, nie wpływając na populację limfocytów prekursorowych. Zmniejsza także zdolność migracji monocytów do OUN [24]. Do badań kwalifikowano chorych z RISM w wysoką aktywnością choroby (co najmniej 2 rzuty bez powrotu funkcji neurologicznych lub z pogorszeniem w skali EDSS o więcej niż 2 pkt w przeciągu ostatnich 12 miesięcy oraz aktywnym procesem demielinizacyjnym wykazanym w badaniu MRI) lub SPSM. Pacjenci kwalifikowani byli do dwóch grup i otrzymywali mitoksantron (20 mg) z metyloprednizolonem (1 g) dożylnie lub sam metyloprednizolon (1 g) raz w miesiącu przez okres 6 miesięcy. W grupie otrzymującej mitoksantron u 90% badanych nie wykazano obecności nowych aktywnych ognisk Gd+ w badaniu MRI, natomiast w grupie kontrolnej brak aktywności choroby w MRI wykazano u 31% badanych. Nie stwierdzono wystąpienia rzutu choroby w trakcie trwania leczenia u 66% pacjentów otrzymujących immunosupresant, natomiast w grupie kontrolnej – u 33%. Po obliczeniu rocznego wskaźnika rzutów okazało się, że w grupie kontrolnej wyniósł on 3,0 (czyli miał wartość taką jak przed włączeniem leczenia), natomiast u pacjentów leczonych mitoksantronem wyniósł on 0,7 [38]. W 2008 i 2011 roku zostały opublikowane dwa badania przedstawiające wyniki leczenia strategią indukcyjną z wykorzystaniem octanu glatirameru oraz IFN  $\beta$

po początkowej terapii mitoksantronem. W pierwszym z nich pacjenci otrzymywali mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> dożylnie raz w miesiącu przez okres 3 miesięcy, a następnie octan glatirameru 20 mg dziennie podskórnie przez 12 miesięcy lub tylko 20 mg dziennie octanu glatirameru przez 15 miesięcy. Badania MRI wykonano kolejno w 6, 9, 12 i 15 miesiącu. U pacjentów, u których terapia octanem glatirameru poprzedzona była podawaniem mitoksantronu, wykazały one w 6. i 9. miesiącu redukcję zmian Gd+ o 89% większą niż u pacjentów przyjmujących tylko octan glatirameru, natomiast w 12. i 15. miesiącu redukcja zmian Gd+ była większa o 70%. Średnie wskaźniki rzutów wyniosły 0,16 w grupie badanych leczonych mitoksantronem i 0,32 w grupie kontrolnej [39]. W badaniu z IFN β pacjenci otrzymywali mitoksantron (20 mg) z metyloprednizolonem (1 g) jeden raz w miesiącu przez okres 6 miesięcy, a po 3 miesiącach włączano interferon beta-1b. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali interferon beta-1b przez okres 3 lat, z czego przez pierwsze pół roku leczenia przyjmowali dodatkowo 1 g metyloprednizolonu dożylnie raz w miesiącu. W grupie leczonej także mitoksantronem czas, w którym stwierdzano progres niesprawności o 1 pkt w skali EDSS, był wydłużony w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmniejszył się także roczny wskaźnik rzutów oraz liczba nowych zmian wykrytych w badaniu MRI [40]. Działania niepożądane związane ze stosowaniem mitoksantronu to najczęściej nudności i odwracalna supresja szpiku kostnego. Ze względu na mielotoksyczność graniczną wartość neutrofilii, przy której można podać lek, to 1500/mm<sup>3</sup>. Inne stwierdzone efekty uboczne terapii mitoksantronem to kardiotoxyczność oraz zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej białaczki i raka jelita grubego [24].

### Alemtuzumab

Alemtuzumab to przeciwciało monoklonalne anti-CD52. Antygen ten obecny jest głównie na dojrzałych limfocytach T i B, a w mniejszym stopniu także na monocytach, makrofagach i eozynofiliach [24]. W trzech badaniach porównywano skuteczność alemtuzumabu z IFN β-1a. Interferon podawano podskórnie w dawce 44 μg 3 razy w tygodniu przez 2 lata, natomiast alemtuzumab 12 mg dziennie przez 5 dni dożylnie, a następnie powtarzano aplikację w takiej samej dawce przez 3 dni po roku. W badaniach brało udział odpowiednio 334, 581 i 638 pacjentów z RRSM. W grupach stosujących alemtuzumab stwierdzono dłuższy czas progresji niesprawności, mniejsze roczne wskaźniki rzutów i większy odsetek pacjentów, u których w okresie obserwacji nie stwierdzono rzutu [16, 41]. Alemtuzumab jest zalecany w leczeniu agresywnych postaci choroby jako lek pierwszej linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek trzeciej linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków [27]. Wśród jego działań niepożądanych wyróżnia się reakcje związane z podaniem leku, choroby autoimmunologiczne, takie jak choroba Gravesa-Basedowa czy małopłytkowość immunologiczna, nefropatie oraz zwiększone ryzyko wystąpienia niektórych chorób nowotworowych, takich jak nowotwory tarczycy, czerniaki i chłoniaki [24].

### Kladrybina

Kladrybina to lek z grupy antymetabolitów purynowych. Jako analog nukleozydu deoksyadenozyny po wewnątrzkomórkowych transformacjach hamuje elongację DNA, a w ostateczności indukuje apoptozę. Takie zastosowanie ma przede wszystkim w leczeniu nowotworów hematologicznych,

udowodniono jednak także liczne korzyści z terapii u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze względu na wybiórcze oddziaływanie leku na limfocyty [42]. Główne wskazanie leku to postać rzutowa stwardnienia rozsianego, w przypadku której leczenie kladrybiną składa się na wybiórczą terapię rekonstruktoryjną układu immunologicznego [43]. Wysoka efektywność czyni kladrybinę dobrym wyborem w leczeniu agresywnych postaci choroby, ale – jako że daje niewiele efektów niepożądanych i zapewnia wygodne dawkowanie – lek ten sprawdza się także w terapii indukcyjnej [44]. Kladrybina podawana jest zazwyczaj we wlewie kroplowym, natomiast w terapii SM stosować ją można także doustnie. Do działań niepożądanych zalicza się mielotoksyczność, objawiającą się głównie leukopenią i limfocytopenią, a rzadziej także neutropenią, niedokrwistością czy małopłytkowością [45].

### U których pacjentów należy rozważyć włączenie terapii indukcyjnej?

Celem wdrożenia leczenia modyfikującego przebieg SM jest przede wszystkim zapobieganie powstawaniu nieodwracalnych deficytów neurologicznych oraz prewencja konwersji do postaci wtórnie postępującej. Trudno oszacować naturalny przebieg choroby, jednak wieloletnie obserwacje pozwoliły wyróżnić pewne czynniki rokownicze. Niekorzystnie rokują: późniejszy wiek zachorowania, wysoki wskaźnik rzutów w pierwszych latach choroby czy obecność nasilonych zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI. Cięższy przebieg choroby obserwowany jest u mężczyzn, jednak zarówno mężczyźni, jak i kobiety osiągają stopień niepełnosprawności uniemożliwiający samodzielne poruszanie się w podobnym wieku [46, 47]. Strategię indukcyjną należy rozważyć u pacjentów z postacią RRSM w wieku poniżej 40 lat z wysoką aktywnością choroby stwierdzoną zarówno klinicznie, jak i w badaniach MRI. Klinicznie wysoka aktywność choroby jest stwierdzana, gdy w ciągu roku występują co najmniej 2 rzuty choroby, zaś podczas rzutu pacjent otrzymuje 4 lub więcej punktów w skali EDSS oraz w ciągu roku następuje pogorszenie wyniku skali EDSS o co najmniej 2 pkt. Za wysoką aktywnością choroby stwierdzaną w badaniu MRI przemawia stwierdzenie co najmniej 2 nowych zmian ulegających wzmocnieniu kontrastowemu [16].

### POTENCJALNE TERAPIE REMIELINIZACYJNE

Jako że wszystkie terapie stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego jedynie hamują lub opóźniają przebieg choroby, żadna z nich nie odwraca jej skutków demielinizacyjnych prowadzących do neurodegeneracji. Remielinizacja jest zatem atrakcyjnym celem badań klinicznych. Szuka się skutecznego zastosowania leków już istniejących, ale i bada nowe, takie jak opicinumab [48].

Opicinumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw LINGO-1, który jest inhibitorem różnicowania oligodendrocytów i regeneracji aksonalnej [49]. Wstępne badania dowodzą, że lek jest względnie bezpieczny i dobrze tolerowany [50]. Jakkolwiek opicinumab w badaniach przedklinicznych wykazywał spory potencjał remielinizacyjny, wyniki badań drugiej fazy nie są jednoznaczne co do jego efektów terapeutycznych i konieczne jest prowadzenie dalszych prac badawczych [49, 51].



## PODSUMOWANIE

Mimo że etiopatogeneza SM nie została w pełni poznana i niemożliwe jest wyleczenie tej choroby, współczesna medycyna oferuje terapie, które w znaczący sposób mogą wpłynąć na spowolnienie jej postępu. Leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno być dobrane indywidualnie do pacjenta. Aktualnie dostępnych jest coraz więcej leków modyfikujących przebieg choroby o różnych mechanizmach działania. Pozwala to coraz skuteczniej dobierać właściwe leczenie u pacjentów z SM. Należy jednak dokładnie rozważyć korzyści, które oferuje pacjentowi leczenie w zestawieniu z możliwymi skutkami ubocznymi, a wybierając strategię eskalacyjną, skrupulatnie obserwować efekty leczenia i odpowiednio szybko reagować w przypadku niesatysfakcjonujących efektów terapii. Ważne jest szybkie włączenie leczenia, ponieważ terapia najskuteczniejsza jest w pierwszych latach choroby, a także dlatego że stwardnienie rozsiane diagnozowane jest u młodych dorosłych i szybko może prowadzić do niepełnosprawności. Potrzebne są dalsze badania zarówno nad nowymi lekami, jak i nad skutecznością strategii leczenia. Dodatkowym kierunkiem dla nowych badań są wspomniane potencjalne terapie remielinizacyjne. Są one nadzieją dla pacjentów, u których znaczny postęp choroby ogranicza korzyści, które mogą oni osiągnąć tylko i wyłącznie z zahamowania postępu SM.

## PIŚMIENNICTWO

- Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014; 72(3–4): 132–141. doi: 10.1159/000360528
- Benito-León J. Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology.* 2011; 36(3): 148–149. doi: 10.1159/000325368
- Klocke S, Hahn N. Multiple sclerosis. *Ment Health Clin.* 2019; 9(6): 349–358. doi: 10.9740/mhc.2019.11.349
- Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016; 80(4): 499–510. doi: 10.1002/ana.24747
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756286418773025. doi: 10.1177/1756286418773025
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Kamińska J, Koper OM, Piechal K, et al. Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017; 71: 551–563.
- Sciotte NL. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: the role of conventional imaging. *Neurol Clin.* 2011; 29(2): 343–356. doi: 10.1016/j.ncl.2011.01.005
- Rudick RA, Whitaker JN. Cerebrospinal fluid tests for multiple sclerosis. In: Scheinberg P, red. *Neurology/neurosurgery update series.* 1987; 7.
- Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 1955; 5(8): 580–583.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33(11): 1444–1452.
- Bejer A, Ziemba J. Quality of life of patients with multiple sclerosis and degree of motor disability – preliminary report. *Med Og Nauk Zdr.* 2015; 21(4): 402–407. doi: 10.5604/20834543.1186914
- Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD008933. Published 2013 Jun 6. doi: 10.1002/14651858.CD008933.pub2
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9): CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2
- Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31(3): 233–243. doi: 10.1097/WCO.0000000000000561
- Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol.* 2018; 174(6): 449–457. doi: 10.1016/j.neurol.2018.04.004
- Fenu G, Lorefice L, Frau F, et al. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2015; 14(1): 26–34. doi: 10.2174/1871523014666150504122220
- Freedman MS, Selchen D, Prat A, et al. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci.* 2018; 45(5): 489–503. doi: 10.1017/cjn.2018.17
- Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(6): 658–665. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.010
- D'Amico E, Ziemssen T, Cottone S. Induction therapy for the management of early relapsing forms of multiple sclerosis. A critical opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(15): 1553–1556. doi: 10.1080/14656566.2017.1367383
- Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, et al. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2018; 3(5). doi: 10.1186/s40893-018-0037-7
- Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1756286419836913. doi: 10.1177/1756286419836913
- Załączniki do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępne na stronie: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> (dostęp: 11.11.2020).
- Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Front Immunol.* 2019; 10: 1564. doi: 10.3389/fimmu.2019.01564
- Kułakowska A, Drozdowski W. Leczenie interferonami beta i octanem glatirameru a spowolnienie progresji niesprawności u chorych na stwardnienie rozsiane. *Pol Przegl Neurol.* 2014; 10(4): 145–156.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) [published correction appears in *Ann Neurol.* 1996 Sep; 40(3): 480]. *Ann Neurol.* 1996; 39(3): 285–294. doi: 10.1002/ana.410390304
- Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol.* 2016; 12(2): 80–95.
- Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. *Mult Scler Int.* 2019; 2019: 7151685. doi: 10.1155/2019/7151685
- Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, et al. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(4): 339–346. doi: 10.1586/14737175.2015.1025755
- Bomprezzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015; 8(1): 20–30. doi: 10.1177/1756285614564152
- Oh J, O'Connor PW. Teriflunomide in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014; 7(5): 239–252. doi: 10.1177/1756285614546855
- Aly L, Hemmer B, Korn T. From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(6): 874–891. doi: 10.2174/1570159X14666161208151525
- Bartosik-Psujek H, Selmaj K. Fingolimod w leczeniu stwardnienia rozsianego – aspekty praktyczne. *Pol Przegl Neurol.* 2015; 11(1): 36–43.
- Ziemssen T, Medin J, Couto CA, et al. Multiple sclerosis in the real world: A systematic review of fingolimod as a case study. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(4): 355–376. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.007
- Vollmer BL, Nair KV, Sillau S, et al. Natalizumab versus fingolimod and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 6: 252–262.
- Palasik W. Leki biologiczne w leczeniu stwardnienia rozsianego. Przegląd aktualnych osiągnięć. Biological treatment in multiple sclerosis. Review current development. *Post N Med.* 2013; 10: 715–719.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 899–910. doi: 10.1056/NEJMoa044397

38. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62: 112–8.
39. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(5): 663–670. doi: 10.1177/1352458507085759
40. Edan G, Comi G, Le Page E, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(12): 1344–1350. doi: 10.1136/jnnp.2010.229724
41. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? *CNS Drugs*. 2013; 27(6): 403–409. doi: 10.1007/s40263-013-0065-y
42. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, et al. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(12): 1266–1271. doi: 10.1136/jnnp-2017-317411
43. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(4): 874–887. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4
44. Robles-Cedeno R, Ramio-Torrenta L. Cladribine en el tratamiento de la esclerosis multiple recurrente [Cladribine in the treatment of relapsing multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 2018; 67(9): 343–354.
45. Comi G, Hartung HP, Kurukulasuriya NC, et al. Cladribine tablets for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(1): 123–136. doi: 10.1517/14656566.2013.754012
46. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualn Neurol*. 2009; 9(2): 91–97.
47. Stankiewicz JM, Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 7(1): e636. doi: 10.1212/NXI.0000000000000636
48. Kremer D, Göttle P, Flores-Rivera J, et al. Remyelination in multiple sclerosis: from concept to clinical trials. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32(3): 378–384. doi: 10.1097/WCO.0000000000000692
49. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(3): 189–199. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30377-5
50. Ruggieri S, Tortorella C, Gasperini C. Anti lingo 1 (opicinumab) a new monoclonal antibody tested in relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(11): 1081–1089. doi: 10.1080/14737175.2017.1378098
51. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019; 18(9): 845–856. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30137-1