

# Il trattamento precoce della sclerosi multipla con farmaci ad elevata efficacia: analisi dei vantaggi e dei potenziali eventi avversi

**Giuseppe Santuccio**

Centro Sclerosi Multipla, S.C. Neurologia e Stroke Unit, Ospedale San Carlo Borromeo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica a genesi autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale. L'età di esordio è in genere fra i 20 e i 45 anni, ma vi sono molti casi in età pediatrica-adolescenziale così come oltre i 50 anni.

È considerata la prima causa di disabilità non traumatica nel giovane adulto. La patologia è sostenuta sia dai linfociti T (immunità cellulare), sia dai linfociti B (immunità umorale). Il loro *target* è rappresentato dalla guaina mielinica che nel cervello e nel midollo spinale è formata dagli oligodendrociti.

Il processo infiammatorio cronico che ne consegue determina non solo demielinizzazione ma anche perdita degli oligodendrociti, degenerazione assonale e morte neuronale, che si traduce clinicamente in progressione della disabilità. Si tratta, quindi, di una pato-

logia infiammatorio-degenerativa che colpisce non solo la sostanza bianca ma anche la sostanza grigia, come evidenziato da molti studi sia *in vivo* con l'ausilio di molteplici tecniche di risonanza magnetica (RM), sia *post-mortem* <sup>(1)</sup>. Molte evidenze in letteratura dimostrano ormai chiaramente che il processo di degenerazione assonale e di morte neuronale avviene fin dall'inizio della malattia, seppur in misura molto variabile nel singolo paziente <sup>(2)</sup>. Queste evidenze hanno condotto negli ultimi anni a sottolineare ed enfatizzare l'opportunità di iniziare una terapia modificante il decorso di malattia (DMT, *disease-modifying therapy*) fin dall'esordio, obiettivo che può essere raggiunto se si riesce a porre diagnosi di SM il più precocemente possibile. I nuovi criteri diagnostici ci consentono di raggiungere questo obiettivo con livelli di sensibilità e di specificità molto elevati <sup>(3)</sup>.

## Attuale scenario terapeutico

Dal 1996 in avanti, anno di approvazione della prima DMT per la SM (IFN $\beta$ -1b), sono stati approvati dalle Agenzie regolatorie dei farmaci di tutto il mondo, *in primis* Food and Drug Administration americana (FDA) ed European Medicines Agency europea (EMA), numerosi trattamenti per la SM. Dopo il primo, alla fine degli anni '90, sono stati approvati i farmaci iniettivi: IFN $\beta$ -1a e glatiramer acetato. Negli anni 2000 si è reso disponibile il farmaco immunosoppressivo mitoxantrone, molto efficace nelle forme aggressive di malattia ma con potenziali eventi avversi gravi come la tossicità miocardica e la leucemia mieloide acuta.

In tempi più recenti sono entrati in commercio numerosi trattamenti per la SM; di seguito ecco un elenco con data di uscita in Italia:

- **2007** - il primo anticorpo monoclonale endovena (ev): natalizumab;
- **2011** - il primo farmaco orale: fingolimod;
- **2014** - i farmaci orali teriflunomide e dimetilfumarato;
- **2015** - anticorpo monoclonale ev anti-CD-52 alemtuzumab;
- **2018** - anticorpo monoclonale ev anti-CD 20 ocrelizumab;
- **2019** - farmaco orale anti-linfociti B e T cladribina;
- **2021** - i farmaci orali siponimod e ozanimod;
- **2022** - anticorpo monoclonale anti-CD 20 sottocute (sc) ofatumumab e farmaco orale ponesimod.

Tutti questi farmaci sono stati posizionati dalle Agenzie regolatorie in farmaci di prima e seconda linea in considerazione dell'efficacia e dei potenziali eventi avversi:

- **Prima linea:** farmaci ad efficacia moderata con eventi avversi potenzialmente non gravi. Possono essere utilizzati fin dal momento della diagnosi. Comprendono gli interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato.
- **Seconda linea:** farmaci ad elevata efficacia e con potenziali eventi avversi gravi. Possono essere utilizzati solo se il paziente non risponde ad un trattamento di prima linea oppure se presenta elevata attività di malattia fin dall'esordio. Sono fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina, ofatumumab.

Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida EMA e AIFA per ogni sin-

golo trattamento.

*Commento: l'attuale classificazione delle DMT in prima e seconda linea da parte delle Agenzie regolatorie limita il clinico nella decisione terapeutica che gli sembra più appropriata nel singolo paziente.*

### Razionale per l'utilizzo precoce dei farmaci ad elevata efficacia

Da quanto argomentato sopra risulta evidente che il neurologo che si occupa di sclerosi multipla deve porsi l'obiettivo di iniziare precocemente una DMT al fine di contrastare e ritardare il più possibile la progressione della disabilità, sia fisica che cognitiva, nel singolo paziente. Nella scelta del trattamento nel paziente con nuova diagnosi di SM, che definiremo *naïve*, il neurologo esperto deve prendere in considerazione tutti gli elementi prognostici a sua disposizione che sono attualmente riconosciuti dalla comunità scientifica internazionale, sia positivi che negativi: età all'esordio, sesso, numero di ricadute nei primi 2 anni di malattia, entità del recupero dalle ricadute, esordio con sintomi midollari o del tronco encefalico, carico lesionale encefalico elevato all'esordio (>10 lesioni), presenza di lesioni midollari all'esordio, disturbi cognitivi <sup>(4)</sup>. Altri elementi prognostici che potrebbero essere introdotti nel prossimo futuro nella pratica clinica sono il dosaggio plasmatico dei neurofilamenti <sup>(5)</sup> e la misura dell'atrofia cerebrale con tecniche avanzate di risonanza magnetica (RM), entrambi *biomarkers* di degenerazione neuroassonale. Data l'importanza dell'argomento, vale la pena citare il recente studio di Cagol *et al.*, studio di coorte osservazionale, longitudinale, condotto su 516 pazienti di Centri SM della Svizzera, con dati acquisiti dal

2012 al 2019 <sup>(6)</sup>, i cui *key point* sono riportati di seguito:

- lo studio ha dimostrato un'associazione fra l'atrofia cerebrale al basale e il rischio di progressione indipendente dalle ricadute (PIRA, *progression independent of relapse activity*). Ciò suggerisce che le misurazioni trasversali (*cross-sectional*) del volume cerebrale sono utili per identificare i pazienti più a rischio di neurodegenerazione.
- L'attività di malattia misurata con RM longitudinalmente (nuove lesioni in T2) è risultata correlata ad un incremento di tassi di perdita diffusa di tessuto cerebrale, sia della sostanza bianca che della grigia, in particolare con un'associazione più forte con l'atrofia del talamo.
- L'associazione fra PIRA e atrofia cerebrale rende necessario identificare la presenza di progressione insidiosa di malattia nei pazienti SM con ricadute ed investigare nuovi approcci terapeutici per prevenire la perdita irreversibile di tessuto cerebrale.

Il neurologo dovrebbe essere libero di scegliere il trattamento a suo parere più idoneo per ogni suo singolo paziente, basandosi fondamentalmente sulle sue caratteristiche individuali e senza sottostare alle limitazioni prescrittive imposte dalle Autorità regolatorie per motivi di *safety* ma anche di farmaco-economia. In altre parole, se un paziente presenta uno o più fattori prognostici negativi si dovrebbe iniziare un trattamento ad elevata efficacia fin dall'esordio della malattia. L'intervento precoce con terapie ad elevata efficacia (*high-efficacy disease modifying therapy*, HE-DMTs)

potrebbe rappresentare la migliore strategia per ritardare il danno neurologico irreversibile e quindi la progressione della disabilità. È un argomento di grande interesse nella comunità scientifica della SM, alla luce anche delle recenti evidenze degli ultimi anni <sup>(7)</sup>. Vi sono, infatti, diversi studi osservazionali retrospettivi condotti su singole o multiple coorti di pazienti di vari Paesi europei selezionate dai registri di malattia nazionali e internazionali (danese, svedese, norvegese, *MSBase* europeo, Registro italiano SM); tali studi hanno dimostrato che i farmaci ad elevata efficacia iniziati precocemente hanno determinato una riduzione significativa della disabilità nel medio-lungo termine rispetto a quelli a moderata efficacia. Fra i diversi studi sull'argomento, ne meritano di essere menzionati quattro:

- **He A, et al; MSBase study group (Lancet Neurol. 2020)** <sup>(8)</sup>: studio osservazionale retrospettivo dai registri *MSBase* e registro SM svedese. Sono stati selezionati due gruppi di pazienti che hanno iniziato terapie ad elevata efficacia (mitoxantrone, rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab), un gruppo entro 2 anni dall'esordio e l'altro tra 4-6 anni dall'esordio (totale 544 pazienti divisi a metà fra i due gruppi). Obiettivo dello studio è stato valutare la progressione della disabilità in un *follow-up* di 6-10 anni dall'esordio di malattia utilizzando la scala EDSS. Nei pazienti che hanno iniziato precocemente con tali farmaci, l'EDSS media si è mantenuta stabile (2,2 basale, 2,2 a 6 anni, 2,3 da 6 a 10 anni); nei pazienti che hanno iniziato tardivamente, l'EDSS è risultata incrementata (2,1 basale, 2,9 a 6 anni, 3,5 da 6 a 10 anni). La differenza è risultata statisticamente significativa sia a 6 che a 10 anni (differen-

za a 10 anni fra i 2 gruppi -0,98%). Lo studio ha dimostrato che il trattamento ad elevata efficacia iniziato entro 2 anni dall'esordio della malattia è associato ad una minore disabilità dopo 6-10 anni rispetto a quando viene iniziato più tardivamente.

- **Spelman T, et al (JAMA Neurol. 2021)** <sup>(9)</sup>: studio retrospettivo che ha utilizzato come fonte i registri SM nazionali, mettendo a confronto due differenti strategie di trattamento in Danimarca e Svezia. In Danimarca prevaleva la strategia di *escalation treatment* con la quasi totalità dei pazienti *naïve* che ha iniziato un trattamento di efficacia moderata (92%), contro il 65,5% dei pazienti *naïve* della Svezia, dove invece il 34,5% ha iniziato un trattamento ad elevata efficacia. I risultati dello studio hanno dimostrato che i pazienti svedesi avevano un tasso di progressione della disabilità a 24 settimane dall'inizio della terapia significativamente inferiore rispetto ai pazienti danesi durante un periodo di osservazione dai 3 ai 7 anni (*endpoint* primario), e che meno pazienti svedesi raggiungevano la soglia di disabilità clinicamente evidente rispetto ai pazienti danesi (EDSS 3). Gli Autori hanno concluso affermando che i dati dello studio evidenziano un'associazione tra la differenza di scelta della strategia di trattamento all'esordio e gli *outcome* di disabilità.

- **Iaffaldano P, et al; Italian MS Register (Ther Adv Neurol Disord. 2021)** <sup>(11)</sup>: Studio retrospettivo osservazionale di coorte del Registro Italiano Sclerosi Multipla: lo studio è stato condotto dai colleghi del gruppo del Registro Italiano SM. Gli Autori hanno confrontato l'effetto di un inizio precoce *versus* un inizio ritardato delle HE-DMTs sulla disabilità

nel lungo termine in una vasta popolazione di pazienti SM-RR *naïve* che avevano iniziato la terapia entro il primo anno dall'esordio della malattia, e che sono stati seguiti longitudinalmente per 10 anni. Lo studio ha dimostrato una forte associazione fra l'inizio precoce delle HE-DMTs e una minore progressione della disabilità.

- **Simonsen CS, et al (Front Neurol. 2021;12)** <sup>(10)</sup>: in questo studio retrospettivo gli Autori hanno utilizzato il registro di malattia norvegese e hanno messo a confronto due coorti di pazienti: pazienti in terapia con farmaci ad elevata efficacia (HE-DMTs) *vs* pazienti in terapia con farmaci a moderata efficacia (ME-DMTs), con l'obiettivo di valutare il loro impatto sul parametro NEDA-3: assenza di ricadute, assenza di progressione, assenza di attività di malattia alla RM. Il 68% dei pazienti che hanno iniziato HE-DMT hanno mantenuto il NEDA al primo anno, contro il 36% dei pazienti ME-DMT; al secondo anno il 52,4% dei pazienti HE-DMT ha mantenuto il NEDA contro il 19,4% dei pazienti ME-DMT.

In entrambi i casi i risultati sono stati statisticamente significativi.

Gli studi sovraccitati, tutti retrospettivi con dati raccolti dai pazienti di vari registri europei, l'ultimo dal registro italiano sclerosi multipla, sono quindi da un lato rappresentativi della realtà della malattia, ma dall'altro soggetti a vari *bias* di selezione dei pazienti, sebbene ormai in questo tipo di studi vengano adottate delle misure statistiche per limitare i *bias*, in particolare lo strumento del *propensity score* per rendere omogenee le coorti di pazienti messe a confronto nelle loro principali caratteristiche. Attualmente sono in corso due grandi studi prospettici internazionali randomizzati:

# STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA  
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



Leggi il QRcode del tuo store e scarica l'app sul tuo dispositivo!



Collegati al sito della rivista [www.smilejournal.it](http://www.smilejournal.it), oppure scarica l'app e sfoglia la rivista sul tuo dispositivo!

MediMay  
COMMUNICATION

**1. TREAT-MS** (*TRaditional versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis trial*)<sup>(12)</sup>. Studio prospettico randomizzato controllato in corso negli Stati Uniti. Lo studio, iniziato nel 2018, arruola 900 pazienti da 45 Centri SM, con SM-RR ed età 18-60 anni. I pazienti sono suddivisi in due gruppi, quelli considerati a basso rischio e quelli ad alto rischio di sviluppare una forma aggressiva di malattia. I partecipanti di ogni gruppo verranno randomizzati 1:1 per ricevere o terapie ad elevata efficacia (ocrelizumab, alemtuzumab, rituximab, ofatumumab, natalizumab e cladribina) o terapie tradizionali di prima linea (iniezioni ed orali, compresi inibitori della sfingosina). L'obiettivo dello studio è valutare se i pazienti che iniziano precocemente con un farmaco ad elevata efficacia avranno maggiori benefici nella prevenzione della disabilità, oppure se conviene iniziare con un farmaco meno aggressivo ed adottare una strategia di *escalation* solo se insorge attività di malattia. Questo studio aiuterà anche ad identificare eventuali *biomarker* nel breve termine fortemente predittivi di disabilità nel lungo termine.

**2. DELIVER-MS** (*Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS*)<sup>(13)</sup>. Come il TREAT-MS, si tratta di uno studio prospettico randomizzato, iniziato nel 2019, che prevede di arruolare 800 pazienti *naïve* che verranno suddivisi in due gruppi: il primo, *early high effective*, riceverà farmaci ad elevata efficacia per la SM come terapia iniziale, il secondo gruppo, *escalation*, riceverà qualsiasi altro farmaco approvato per la SM come terapia iniziale. L'obiettivo dello studio è valutare se iniziare con HE-DMT migliora la prognosi dei pazienti SM (sostanzial-

mente stesso del TREAT-MS). Interessante notare che l'*endpoint* primario dello studio è se l'approccio HE-DMT risulterà più efficace dell'approccio *escalation therapy* nella riduzione della perdita dell'intero volume cerebrale, quindi dell'atrofia (tramite metodiche di RM) dal basale al mese 36. L'atrofia cerebrale globale è stata selezionata quale migliore predittore nel breve termine della disabilità clinica nel lungo termine. L'età sembra essere un fattore cruciale per l'efficacia della strategia ET-HE: una metanalisi del 2017 dei *trial* clinici randomizzati della SM ha evidenziato che le HE-DMTs hanno una maggiore efficacia delle ME-DMTs nei pazienti fino a 40,5 anni. Da questo studio si evince come un trattamento ad elevata efficacia andrebbe iniziato in giovane età per avere il massimo vantaggio possibile e ritardare la progressione della malattia, soprattutto come primo approccio dopo la diagnosi di SM<sup>(14)</sup>.

### Strategie di sequenziamento e valutazione della sicurezza nel trattamento precoce con farmaci ad elevata efficacia

Nella scelta del trattamento una questione importante è la valutazione della sicurezza (*safety*) dei farmaci a più elevata efficacia, in particolare dei farmaci depletivi che possono avere un potenziale impatto negativo sul sistema immunitario nel medio-lungo periodo: anti-CD20 ocrelizumab e ofatumumab, anti-CD52 alemtuzumab, anti-B e T cladribina. In questo senso sono fondamentali gli studi osservazionali di *follow-up* nel *post-marketing* e la farmacovigilanza dei vari Paesi. La questione della *safety* apre un capitolo importante: se dai 2 studi randomizzati in corso emergerà chiaramente la superiorità

del trattamento precoce con farmaci ad elevata efficacia e verranno sviluppate di conseguenza delle linee guida standardizzate a livello internazionale *evidence-based*, qual è la miglior strategia di sequenziamento degli ET-HE per bilanciare al meglio il rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente? Un approccio potrebbe essere quello di iniziare una ET-HE con farmaci sequestranti come natalizumab, fingolimod e ozanimod perché in caso di sospensione abbiamo un ripristino rapido del sistema immunitario.

Con natalizumab abbiamo il problema della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nei pazienti positivi agli anticorpi anti-JC virus, ma è esperienza di tutti che tale anticorpo monoclonale ha un'efficacia elevatissima e i pazienti negativi agli anticorpi anti-JC virus possono essere trattati in totale sicurezza. Fingolimod è molto ben tollerato e può essere utilizzato nei pazienti giovani senza comorbidità, in particolare cardiovascolari, ma non è efficace quanto natalizumab e gli anticorpi anti-CD20.

Un farmaco che per le sue caratteristiche si presta molto bene ad essere utilizzato nei pazienti *naïve* è certamente la cladribina: i dati di efficacia e di sicurezza che provengono dagli studi registrativi dimostrano che il trattamento è molto efficace e privo di reazioni avverse gravi<sup>(15)</sup>. Il farmaco viene somministrato in due cicli annuali di 2 mesi per 5 giorni al mese. Alcune caratteristiche peculiari rendono il farmaco adatto da utilizzare come ET-HE nel paziente *naïve*: cladribina inibisce selettivamente la replicazione dei linfociti T e B attivi e proliferanti del sistema immunitario, l'immunità innata rimane intatta.

Il farmaco elimina sia i linfociti T che i linfociti B in maniera transitoria, entrambe le sottopopolazioni linfocita-

rie tornano entro valori di riferimento al termine del trattamento, i B della memoria un po' più lentamente. I casi di linfopenia grave sono rari; allo stato attuale non sono emerse reazioni avverse gravi significative.

Dagli studi registrativi si evidenzia che l'efficacia di cladribina si manteneva fino a 4 anni dall'ultimo ciclo. Gli studi di *post-marketing* serviranno a valutare sia la sicurezza che l'efficacia nel tempo, ovvero per quanti anni il farmaco sarà in grado di mantenere la malattia in remissione, senza la necessità di trattare il paziente con un'altra DMT. Il rapporto rischio-beneficio delle HE-DMTs è più favorevole quando i farmaci vengono iniziati ad un'età più giovane. Nel paziente *naïve* giovane ci aspettiamo un maggiore effetto terapeutico delle HE-DMTs in quanto agiscono contro l'elevata attività pro-infiammatoria di un sistema immunitario molto attivo

tipico dei soggetti giovani. Al contrario, il fenomeno dell'immunosenesenza che si verifica con l'aumentare dell'età rende il sistema immunitario più debole ed espone i pazienti più anziani ad un rischio incrementato di infezioni e di tumori, soprattutto se utilizziamo farmaci depletivi dei linfociti<sup>(16)</sup>. La prevalenza di pazienti SM con età avanzata sta aumentando in tutto il mondo e si pone chiaramente un problema di come trattare questi pazienti, considerato che spesso hanno diverse comorbidità e, come detto, il loro sistema immunitario va incontro ad immunosenescenza. Appare ragionevole supporre che questa coorte di pazienti più anziani non debba essere candidata a terapie ad elevata efficacia. Per semplificare illustriamo 3 scenari:

- paziente anziano con una lunga storia di SM e che ha accumulato una disabilità consistente: non avrà al-

cun beneficio da HE-DMTs;

- paziente anziano con SM stabile e in terapia con ME-DMTs: occorrerà valutare se proseguire o meno il trattamento anche in considerazione di eventuali comorbidità;
- paziente con esordio tardivo di SM: appare ragionevole iniziare una ME-DMT e non una HE-DMT (tranne in casi in cui la malattia sia aggressiva).

## Conclusioni

Nei pazienti affetti da sclerosi multipla l'intervento precoce con farmaci ed elevata efficacia fin dalle fasi iniziali della malattia potrebbe rappresentare la migliore opzione per ritardare il più possibile il danno irreversibile che si accumula nel sistema nervoso centrale e, di conseguenza, la progressione della disabilità, sia direttamente correlata alle ricadute che indipendente da essa ■

## Bibliografia

1. Lucchinetti. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17(2):210-8.
2. Criste G, Trapp B, Dutta R. Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:101-13.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
4. Tintore M, Rovira À, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(Pt 7):1863-74.
5. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain.* 2021;144(10):2954-63.
6. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):682-92.
7. Filippi M, Danesi R, Derfuss T, et al. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2022;269(3):1670-7.
8. He A, Merkel B, Brown JW, et al; MS-Base study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-16.
9. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-204.
10. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, et al. Early high efficacy treatment in multiple sclerosis is the best predictor of future disease activity over 1 and 2 years in a Norwegian population-based registry. *Front Neurol.* 2021;12:693017.
11. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, et al; Italian MS Register. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211019574.
12. ClinicalTrials.gov. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial (TREAT-MS).
13. ClinicalTrials.gov. Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS (DELIVER-MS).
14. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol.* 2017;8:577.
15. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-604.
16. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(6):329-42.