Úskalí terapie rychle progredující roztroušené sklerózy

MUDr. Pavel Hok^{1,2}, prof. MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.³, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA^{1,2}

¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

²Neurologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

³RECETOX, Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity a AKIMED, Brno

Na příkladu kazuistiky mladé pacientky s roztroušenou sklerózou demonstrujeme tři úskalí současné péče o toto onemocnění: otázku přesné diagnostiky v ne zcela jednoznačných případech, problematiku volby vhodné imunomodulační terapie dosud neléčeného pacienta a otázku bezpečnosti terapie a s ní souvisejících profylaktických opatření. V práci diskutujeme vybrané pasáže aktuálně platných doporučení a ukazujeme výhody mezioborové spolupráce, jejímž výsledkem je v tomto případě personalizované očkovací schéma pro aktivní imunizaci proti viru varicella-zoster.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, imunomodulační terapie, aktivní imunizace, fingolimod, varicella-zoster virus.

The pitfalls of treating rapidly evolving multiple sclerosis

In this case report of a young female patient with multiple sclerosis, we demonstrate three pitfalls of current treatment in patients with this condition: the issue of accurate diagnosis in ambiguous cases; the choice of appropriate immunomodulatory therapy in a previously untreated patient; and the safety of treatment and related prophylactic measures. The paper discusses selected sections of the current guidelines and demonstrates the advantages of interdisciplinary cooperation which, in this particular case, resulted in a personalized vaccination scheme for active immunization against the varicella-zoster virus.

Key words: multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, active immunization, fingolimod, varicella-zoster virus.

Úvod

Neléčená roztroušená skleróza (RS) zpravidla v průběhu několika let vede k akumulaci neurologického deficitu a postupnému nárůstu disability (Confavreux et Vukusic, 2014). Časně zahájení terapie může tento proces zpomalit. Imunomodulační léčba (v anglické terminologii tzv. *disease modifying therapy*, DMT) RS je proto dle doporučení Evropského výboru pro léčbu a výzkum roztroušené sklerózy (*European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS*) indikována již v okamžiku první demyelinizační příhody u pacientů s abnormálním nálezem na magnetické rezonanci (MR) charakteru lézí podporujících diagnózu RS. V případě relabujících-remitujících RS (RRRS) je terapie

indikována, pokud je prokázána klinická aktivita (relapsy) nebo radiologická aktivita onemocnění (aktivní, nové nebo zvětšující se léze). Volba preparátu u aktivní RRRS závisí na zdravotním stavu a komorbiditách pacienta, závažnosti, resp. aktivitě onemocnění, bezpečnostním profilu léčiva a v neposlední řadě na dostupnosti terapie (Montalban et al., 2018). Konkrétněji se vyjadřuje Americká akademie neurologie (*American Academy of Neurology, AAN*), která v případě vysoce aktivní RRRS doporučuje zahájit terapii alemtumabem, fingolimodem nebo natalizumabem (Rae-Grant et al., 2018). V českém prostředí je při volbě optimální léčby často limitující dostupnost léku, resp. jeho úhrada z veřejného zdravotního pojištění (Dufek, 2014), nicméně u výše zmíně-

ných léčiv umožňují úhradová kritéria stanovená Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) zahájit terapii u pacientů s „rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI“ (SÚKL, 2019). V případě těchto vysoce účinných přípravků je nicméně důležité zvážit a ošetřit také potenciální rizika terapie, včetně oportunních infekcí (Montalban et al., 2018; Rae-Grant et al., 2018). Jedním z potenciálních rizik je rozvoj život ohrožující encefalitidy vyvolané virem varicella-zoster (VZV) (SÚKL, 2019). U přípravku fingolimod je doporučeno vyšetření protilátek proti VZV a v případě nedostatečného titru je

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Hok, pavel.hok@upol.cz

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(2): 142–145

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2019

Obr. 1. Vstupní MR vyšetření mozku (sekvence FLAIR v axiálních a sagitálních řezech) **Obr. 2.** Kontrolní MR vyšetření mozku po třech měsících od prvních příznaků (sekvence FLAIR v axiálních a sagitálních řezech); šipka označuje novou lézi

indikována aktivní imunizace. V následující kazuistice popisujeme příklad zahájení imunomodulační terapie přípravkem fingolimod u pacientky s nově diagnostikovanou vysoce aktivní RRRS bez protektivních anti-VZV protilátek.

Kazuistika

Čtyřicetiletá pacientka, studentka vysoké školy, dosud bez neurologické zátěže, sledovaná pro leidenskou mutaci, s pozitivní rodinnou anamnézou stran revmatoidní artritidy u otce a migrény u matky, byla primárně ošetřena na ambulanci Oční kliniky pro zhruba týden trvající poruchu zraku na levém oku charakteru rozmazaného vidění. Týden před rozvojem obtíží prodělala horečnatý infekční dýchací cest, který byl v době primárního vyšetření již odeznělý. Oftalmologem byl diagnostikován relativní aferentní pupilární deficit a porucha konvergence levého bulbu. Při jinak normálním očním nálezu a poruše vizu na 6/12 vlevo byla konstatována levostranná retrobulbární neuritida a pacientka byla odeslána k akutnímu neurologickému vyšetření.

Při vstupním neurologickém vyšetření nebyly zjištěny žádné další subjektivní obtíže ani objektivní ložiskové příznaky. Akutně provedené CT mozku bylo s normálním intrakraniálním nálezem, jako vedlejší nálezy byly popsány mírné slizniční změny v paranazálních dutinách. Následující den se pacientka s doporučením dostavila do ambulance Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění (dále jen Centrum) Neurologické kliniky a s nálezem prodloužené latence vlny P100 vlevo při vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů (VEP) byla přijata ke komplexnímu došetření na standardní oddělení Neurologické kliniky.

Za této hospitalizace pacientka absolvovala lumbální punkci, laboratorní odběry v rámci skrínungu revmatologických onemocnění a nativní MR vyšetření mozku, které prokázalo ojedinělá demyelinizační ložiska v bílé hmotě, mimochodem již vstupně splňující kritérium diseminace v prostoru (Thompson et al., 2018) pro přítomnost alespoň jednoho ložiska periventrikulárně a alespoň jednoho ložiska juxta-

kortikálně (obrázek 1). Základní vyšetření likvoru bylo v normě, laboratorně byla zjištěna snížená hladina tyreotropního hormonu (TSH) a volného trijodtyroninu (FT3). Žádnou abnormitu neprokázalo triplexní sonografické vyšetření mozkových tepen ani vyšetření optickou koherenční tomografií (OCT) papily zrakového nervu (RNFL). Pacientka byla přeléčena intravenózně (i.v.) celkem 5 g methylprednisolonu a po parciální regresi obtíží byla propuštěna s doporučením pokračovat v perorální terapii methylprednisolonom v sestupném dávkování (vstupně 32 mg 1x denně s postupným vysazováním během šesti týdnů). Současně byl likvor odeslán do referenční laboratoře ke stanovení intratékální syntézy oligoklonálních imunoglobulinů.

Při plánované kontrole v Centru s odstupem jednoho měsíce od dimise již byla pacientka bez subjektivních obtíží. Likvorologické a serologické vyšetření neprokázalo kvantitativně ani kvalitativně metodou izoelektrické fokusace (IEF) intratékální syntézu oligoklonálních páسů (OCB) imunoglobulinů a vyloučilo přítomnost běžných původců neuroinfekcí, protilátek proti aquaporinu 4 (anti-AQP4) a dodatečně také protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (anti-MOG). Současně byl zjištěn nízký (negativní) titr protilátek proti VZV. Revmatologický skrínung neprokázal systémovou autoimunitu a endokrinologickým vyšetřením byla diagnostikována nodózní struma s nesuspektním solitárním uzlem. Pacientka absolvovala v době kontroly rovněž plánované MR vyšetření krční míchy, které nedetekovalo závažné změny. Jako vedlejší nálezy byly popsány paradoxní kyfóza.

Proběhlá epizoda byla vyhodnocena jako klinicky izolovaný syndrom, ale vzhledem k přetrvávající diagnostické nejistotě nebylo konstatováno vysoké riziko konverze do definitivní RS. Z tohoto důvodu bylo indikováno časně kontrolní MR vyšetření mozku, které pacientka podstoupila s odstupem 2,5 měsíce od vstupního vyšetření (tedy asi tři měsíce od rozvoje obtíží). Toto vyšetření prokázalo nové demyelinizační ložisko velikosti 9 mm frontálně vlevo (obrázek 2) a na základě tohoto nálezu ošetřující lékař indikoval kontrolní vyšetření mozkomíšního moku, které pacientka následně absolvovala za krátké rehospitalizace. Ve stejném období bylo také provedeno kontrolní oftalmologické vyšetření, při kterém již byla patrná regrese poruchy zraku

Obr. 3. Kontrolní MR vyšetření mozku po šesti měsících od zahájení imunomodulační léčby (sekvence FLAIR v sagitálním řezu); šipka označuje novou lézi

ad integrum. Dobrý efekt kortikoidů prokázalo také kontrolní OCT, kde nebyly patrné žádné známky atrofie zrakového nervu. V objektivním nálezu přetrvávala pouze porucha konvergence levého bulbu.

K další kontrole v Centru za účelem kompletnosti výsledků pacientka přichází po necelých pěti měsících od rozvoje první demyelinizační příhody. Ani tentokrát likvorologické vyšetření neprokázalo intratékální syntézu imunoglobulinů, nicméně pacientka si nově stěžovala na kvadraparestezie trvající již asi měsíc, avšak s relativně náhlým rozvojem. Neurologické vyšetření neodhalilo nový deficit, ale s přihlédnutím k předchozí aktivitě na MR bylo doporučeno přeléčení 3 g i. v. methylprednisolonu. Vzhledem k tomu, že i přes dosavadní extenzivní diagnostiku nebyla zjištěna jiná etiologie, stav byl na základě tohoto klinického vývoje a zobrazovacích vyšetření podle platných kritérií klasifikován jako definitivní RRRS (Thompson et al., 2018). V této situaci bylo pacientce doporučeno zahájení imunomodulační terapie a s pacientkou byly důkladně konzultovány možnosti léčby, včetně zahájení terapie 2. linie podle indikačních kritérií rychle progredující RRRS, která pacientka splňovala. Po seznámení s bezpečnostním profilem a účinností dostupných léčiv pacientka upřednostnila perorální preparát 2. linie fingolimod, ačkoliv byla upozorněna na nutnost přerušení léčby v případě plánované gravidity, riziko tzv. rebound fenoménu při vysazení léčby a povinné očkování proti VZV infekci, které bylo nutné v tomto případě koordinovat s indikovaným přeléčením pulzem kortikoidů.

Možný postup byl proto konzultován s imunologem (V.T.), který doporučil s přihlédnutím

k individuálnímu zdravotnímu stavu pacientky následující očkovací schéma: (1) zahájení vakcinace nejdříve deset dnů po poslední dávce kortikoidů, pakliže nejsou známky infektu; (2) kontrolní protilátky proti VZV současně s 2. dávkou vakcíny s odstupem čtyř týdnů; (3) zahájení imunomodulační terapie nejdříve za 10–14 dnů po 2. dávce, pokud nastane sérokonverze; (4) v případě manifestní infekce VZV nasazení antivirotik.

Bezprostředně po přeléčení kortikoidy byla pacientka již bez subjektivních obtíží, avšak vzhledem k poruše konvergence přetrvávalo EDSS skóre 1,0. S ohledem na časné zahájení terapie bylo zajištěno interní kardiologické vyšetření, skrínig latentních infekcí (skiagram hrudníku a paranazálních dutin, anti-JCV pro zvažovaný natalizumab, sérologické vyšetření infekčních hepatitid a vyloučení tuberkulózy metodou IGRA) a onkologický skrínig dle zvyklostí centra (dermatologické a gynekologické vyšetření).

S odstupem 11 dnů po poslední dávce i. v. kortikoidů pacientka přichází k zahájení vakcinace živou atenuovanou vakcínou proti VZV. Nebyly shledány kontraindikace a aplikace proběhla bez komplikací. Pacientka byla při dimisi důkladně poučena o možných projevech manifestní infekce. Ke druhé dávce se dostavila s odstupem jednoho měsíce a opakovanou dávku rovněž dobře tolerovala. Serologicky byla již po 1. dávce potvrzena sérokonverze ve třídě IgM a za další dva týdny pacientka již vytvořila dostatečnou protektivní hladinu anti-VZV protilátek ve třídě IgG. Současně byly vyloučeny kontraindikace terapie fingolimodem (latentní infekce, aktivní malignita, interní a zejména kardiologické komorbiditity) a zároveň byla potvrzena pozitivita indexu anti-JCV 0,91. Za této konstelace byl fingolimod shledán jako optimální volba a po schválení indikačním seminářem byla s odstupem tří týdnů od poslední imunizace zahájena terapie fingolimodem za kontinuální šestihodinové monitorace EKG. Během titrace nebyla registrována srdeční arytmie ani jiné nežádoucí účinky. Mimo imunomodulační terapii byla zahájena také substituce vitamínem D v dávce 2 000 IU 1x týdně.

Během následujících 12 měsíců sledování až dosud pacientka zůstává klinicky stabilní s EDSS 1,0. Terapii od nasazení výborně toleruje a je s léčbou spokojená. Při kontrolách v zimním období udávala opakovaně pouze lehčí katarý dýchacích cest a únavu spojenou s náročným

studiem. Laboratorně byl sledován očekávaný pokles počtu cirkulujících lymfocytů. Kontrolní OCT po třech měsících terapie neprokázalo makulární edém. Kontrolní MR mozku a krční míchy s odstupem šesti měsíců od zahájení terapie (cca 12 měsíců od první klinické epizody) prokázalo sice jedno nové ložisko v prodloužené míše (obrázek 3), které nebylo patrné na poslední MR čtyři měsíce před zahájením imunomodulační terapie, ale pravděpodobně bylo korelátem 2. klinické ataky. Při dosud poslední kontrole na MR s odstupem dalších šesti měsíců zůstává již nález zcela stacionární.

Diskuze

Kazuistika demonstruje několik zásadních úskalí péče o pacienty s RS. V první řadě je to otázka pečlivé diagnostické rozvahy. Imunomodulační léčba, a to zejména 2. linie, může být spojena se závažnými nežádoucími účinky (Montalban et al., 2018). Chybně stanovená diagnóza může osobu stigmatizovat a vést k iatrogenizaci pacienta. V našem případě se jako problematický jevil opakovaně negativní nález v mozkomíšním moku spolu s osobní anamnézou genetické poruchy koagulace a nově zjištěnou endokrinopatií. Poslední revize McDonaldových kritérií sice připouští průkaz OCB v mozkomíšním moku namísto průkazu diseminace v čase, avšak jedná se pouze o kritérium doplňující, takže negativita OCB diagnózu RS nevylučuje. Naopak je před stanovením diagnózy RS nutné vyloučit jiné onemocnění, které by potíže lépe vysvětlovalo. Proto je vhodné pacienty s nejasnou diagnózou pečlivě sledovat a opakovaně vyšetřovat (Thompson et al., 2018). Jako klíčový moment pro stanovení diagnózy se v našem případě ukázal vývoj v klinickém obraze (relaps) i v zobrazovacích metodách (nové ložisko).

Další nastíněnou problematikou je indikace imunomodulační terapie 2. linie u dosud naivních pacientů. Značná část pacientů je v dnešní době diagnostikována správně již po 1. demyelinizační příhodě, takže primárně je zahájena terapie 1. linie a k účinnější terapii část těchto pacientů dospěje až v rámci eskalace. Možnost indikovat okamžitě terapii 2. linie tak může být (nezaslouženě) poněkud opomíjená. Aktuální úhradová kritéria SÚKLu tuto variantu připouštějí u přípravků fingolimod, dimethyl fumarát, natalizumab a alemtuzumab. Podmínkou je rychle progredující RS s alespoň

dvěmi relapsy v posledním roce (tíže nespecifikována) a současně alespoň jedna léze vychytávající gadolinium nebo zvětšení objemu T2 lézí (SÚKL, 2019). U alemtuzumabu jsou aktuální kritéria o něco přísnější (zduřazněno významné zvýšení zátěže T2 lézí a odstup MR od poslední vyšetření tři až šest měsíců). Nutno podotknout, že tato možnost nasazení jako léku první volby není v úhradových kritériích uvedena ani u jednoho z nejnovejších preparátů, tj. cladribinu a ocrelizumabu.

Poslední zamyšlení se týká otázky očkování u pacientů s RS. Nedávná doporučení AAN v této problematice uvádí toto: Očkování podle místních standardů je obecně u pacientů s RS doporučeno, pokud nejsou specifické kontraindikace (například probíhající imunomodulační terapie). Pacienti by měli být informováni o rizicích spojených s léčbou a o možnostech očkování již při zvažování imunomodulační terapie. Stav imunizace pacientů by měl být vyhodnocen a pacienti by měli být očkováni podle specifických doporučení alespoň 4–6 týdnů před samotným zahájením

imunomodulační léčby. Pacienti v současnosti na imunomodulační léčbě nebo krátce po jejím ukončení by neměli být očkováni živými atenuovanými vakcínami. Tyto je možné podat jen v případě vysokého rizika infekce, pokud nejsou k dispozici inaktivované vakcíny. Očkování by mělo být odloženo u pacientů s relapsem do jeho odeznění (často týdny) (Farez et al., 2019).

V případě atenuované vakcíny proti VZV je látka kontraindikována po dobu užívání imunosuprese včetně vysokodávkovaných kortikoidů. Není však uveden minimální odstup od ukončené kortikoterapie. Po podání imunoglobulinů je nutné dodržet odstup tří měsíců (substitučně podané imunoglobuliny mohou neutralizovat vakcinační antigeny). Také mezi očkováním a zahájením imunosupresivní terapie (kam patří fingolimod) je nutné dodržet odstup několik týdnů (SÚKL, 2019). Námi aplikované schéma tyto požadavky zohledňuje, ale je potřeba každou situaci posoudit přísně individuálně. V případě suspektního rozvoje manifestní infekce vakcinačním kmenem VZV je vhodné zvážit zahájení

antivirotické terapie. Před zahájením imunomodulační terapie je na místě ověřit, zda skutečně došlo k sérokonverzi.

Závěr

Péče o pacienty s roztroušenou sklerózou vyžaduje personalizovaný přístup. Přestože nám klinická doporučení často poskytnou cenné vodítko, nezdírká narážíme na unikátní situace, ve kterých obecně míněné doporučené postupy nelze šablonovitě aplikovat. Zejména u RS tak platí, že do rozhodování je vhodné aktivně zapojit pacienta, což ovšem znamená poskytnout mu o všech možnostech a důsledcích rozhodnutí dostatek informací. V neposlední řadě jsme touto kazuistikou demonstrovali výhody mezioborové spolupráce, a to především přínos konzultace s klinickým imunologem v případě individualizovaného plánování vakcinace u pacientů s RS.

Autoři děkují pacientce za její laskavý souhlas s publikováním této kazuistiky.

LITERATURA

1. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 343–369.
2. Dufek M. Léčba roztroušené sklerózy v České republice – možnosti a realita. *Neurol. praxi* 2014; 15(1): 31–35.
3. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, Holler-Managan Y, Kachuck NJ, Jeffery D, Beilman M, Gronseth G, Michelson D, Lee E, Cox J, Getchius T, Sejvar J, Narayanaswami P. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2019; 93(13): 584–594.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96–120.
5. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J,

- Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90(17): 777–788.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace o základní úhradě LEMTRADA, 12MG INF CNC SOL 1X1,2ML. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194394&tab=prices>.
7. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace o základní úhradě TECFIDERA, 240MG CPS ETD 56. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194769&tab=prices>.
8. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace o základní úhradě TYSABRI, 300MG INF CNC SOL 1X15ML. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027184&tab=prices>.
9. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informace o základní úhradě GILENYA, 0,5MG CPS DUR 28. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168462&tab=prices>.
10. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC – Souhrn údajů o přípravku GILENYA, 0,5MG CPS DUR 28. [cit. 2019–10–27]. Do-

stupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168462&tab=texts>.

11. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC – Souhrn údajů o přípravku LEMTRADA, 12MG INF CNC SOL 1X1,2ML. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194394&tab=texts>.
12. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC – Souhrn údajů o přípravku TYSABRI, 300MG INF CNC SOL 1X15ML. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027184&tab=texts>.
13. Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC – Souhrn údajů o přípravku VARILRIX, INJ PSO LQF 1X0,5ML IV. [cit. 2019–10–27]. Dostupný z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0010277&tab=texts>.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173.