

**Magdalena Knetki-Wróblewska**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w połączeniu z chemioterapią

Immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in NSCLC

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska  
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,  
 Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy  
 Instytut Badawczy, Warszawa  
 e-mail:  
 magdalena.knetki-wroblewska@pib-nio.pl

## STRESZCZENIE

Ocena ekspresji PD-L1 stanowi istotny element kwalifikacji do leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku udokumentowania ekspresji < 50% można rozważyć zastosowanie chemioimmunoterapii. Obecnie w Polsce jedynym dostępnym schematem leczenia jest dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny w połączeniu z pembrolizumabem. W badaniach rejestracyjnych udokumentowano korzyść kliniczną niezależnie od typu histologicznego. W ostatnim czasie przedstawiono również interesujące wyniki badania dokumentującego wartość podwójnej blokady immunologicznej (nivolumab/ipilimumab) połączonej z dwoma cyklami chemioterapii. Przy kwalifikacji chorych do leczenia należy również zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych — notowano je u wysokiego odsetka chorych w badaniach rejestracyjnych

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, czynniki prognostyczne, czynniki predykcyjne, niedrobnokomórkowy rak płuca

## ABSTRACT

The assessment of PD-L1 expression is an important step in qualification for treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. In case of PD-L1 < 50% chemoimmunotherapy may be considered. Currently, platinum-based doublet chemotherapy in combination with pembrolizumab is the only treatment regimen available in Poland. Clinical benefit was documented in registration studies regardless of the histological type. Recently, interesting results of double immune blockade (nivolumab/ipilimumab) combined with two cycles of chemotherapy have also been presented. The risk of adverse events of chemoimmunotherapy, which were reported in many patients in registration studies, should be assessed carefully.

**Key words:** immunotherapy, prognostic factors, predictive factors, non-small cell lung cancer

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 283–287

## Wstęp

Wartość chemioimmunoterapii w pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oceniano w kilku badaniach z losowym doбором chorych. Niektóre z projektów zakładały kwalifikację pacjentów, niezależnie od typu histologicznego [1], inne były prowadzone jedynie u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca [2, 3] lub tylko u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca [4–6]. W tabeli 1 podano schematy leczenia stosowane w badaniach klinicznych z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu. W niniejszym opracowaniu omówiono wyniki wybranych badań, które stały się podstawą rejestracji chemioimmunoterapii u chorych z NDRP.

## Pembrolizumab

Wartość chemioimmunoterapii opartej na pembrolizumabie oceniono w dwóch badaniach o podobnej konstrukcji. Elementem różnicującym był typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) [7, 8].

W badaniu KEYNOTE-189 grupę 616 chorych (w dobrym stopniu sprawności, 0–1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca (96% rak gruczołowy), bez zaburzeń molekularnych w genach *EGFR* i *ALK* przydzielano w sposób losowy do chemioterapii (opartej na pochodnych platyny i pemetreksedzie, z możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedzie).

Tabela 1. Schematy leczenia stosowane w wybranych badaniach klinicznych z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu

	Typ histologiczny	Schemat leczenia
KEYNOTE-189 [4]	Rak niepłaskonabłonkowy	Pembrolizumab + DDP/CBDCA + Pem
IMpower130 [5]		Atezolizumab + CBDCA/nab-PXL
IMpower150 [6]		Atezolizumab + Bev + CBDCA/PXL
KEYNOTE-407 [2]	Rak płaskonabłonkowy	Pembrolizumab + CBDCA/PXL
IMpower151 [3]	Rak płaskonabłonkowy	Atezolizumab + CBDCA/PXL
CheckMate-9LA [1]	Niezależnie od typu histologicznego	NIWO/IPI + DDP/CBDCA + PXL/PEM

DDP — cisplatylna, CBDCA — karboplatyna, PEM — pemetreksed, nab-PXL — nabpaklitaksel, PXL — paklitaksel, NIWO — niwolumab, IPI — ipilimumab

dem) lub chemioimmunoterapii [4, 7]. Pembrolizumab stosowano w dawce 200 mg *i.v.* co 21 dni — 4 podania łącznie z chemioterapią, a następnie leczenie podtrzymujące do łącznej liczby 35 dawek leku (2 lata leczenia). W przypadku chorych zakwalifikowanych jedynie do chemioterapii i placebo – w przypadku potwierdzenia progresji choroby — możliwe było rozpoczęcie immunoterapii pembrolizumabem. Leczenie prowadzono do progresji według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności.

Po wstępnym okresie obserwacji (mediana 10,5 miesiąca) prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy oszacowano na 69% w grupie chorych, u których stosowano chemioimmunoterapię wobec 49,4% w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (iloraz ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,49; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,38–0,64;  $p < 0,001$ ). Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wyniosła odpowiednio 8,8 miesiąca i 4,9 miesiąca (HR: 0,52; 95% CI, 0,43–0,64;  $p < 0,001$ ) [7]. W 2020 roku opublikowano uaktualnione wyniki badania KEYNOTE-189 oparte na 5-letniej obserwacji (mediana czasu obserwacji — 23,1 miesiąca) [4]. W momencie przeprowadzania analizy większość chorych nie otrzymywała już żadnego z leków stosowanych w badaniu (86% w grupie chemioimmunoterapii, 97% w grupie chemioterapii). Wśród pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych jedynie do chemioterapii po udokumentowaniu progresji choroby 54% osób zakwalifikowano do immunoterapii (w tym 40% chorych do pembrolizumabu w ramach badania KEYNOTE-189). W obydwu grupach około 30% chorych zmarło, nie otrzymawszy innego leczenia systemowego. Potwierdzono korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii w pierwszej linii leczenia niepłaskonabłonkowego raka płuca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla chemioimmunoterapii i chemioterapii wyniósł odpowiednio 48,3 i 19,9%, mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — 22,0 i 10,7 miesiąca (HR: 0,56; 95% CI 0,45–0,70]), a mediany PFS — 9,0 i 4,9 miesiąca (HR: 0,48; 95% CI 0,40–0,58) [4]. Ko-

rzyść z zastosowania chemioimmunoterapii uzyskano we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym również u chorych z obecnością zmian wtórnych w wątrobie i w ośrodkowym układzie nerwowym. Analiza wobec stopnia ekspresji liganda dla cząsteczki programowanej śmierci 1 — PD-L1 (*programmed death ligand 1*) wykazała, że niezależnie od statusu tego biomarkera zastosowanie chemioterapii w połączeniu z pembrolizumabem pozwala na poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi i parametrów przeżycia PFS i OS. Należy jednak zwrócić uwagę, że chorzy z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  odnieśli niższą korzyść. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności chemioimmunoterapii w badaniu KEYNOTE-189 przedstawiono w tabeli 2.

Działania niepożądane związane z leczeniem obserwowano ogółem u 99,8% pacjentów w grupie badanej i u 99,0% chorych z ramienia kontrolnego, a w stopniu trzecim i wyższym — odpowiednio — u 67,2 i 65,8% chorych. W grupie chorych otrzymujących chemioterapię w połączeniu z pembrolizumabem częściej odnotowano przedwczesne zakończenie leczenia (wszystkie leki — 13,8 wobec 7,9%, co najmniej jeden z leków — 27,7 wobec 14,9%).

W badaniu KEYNOTE-407 grupę 559 chorych z płaskonabłonkowym NDRP w czwartym stopniu klinicznego zaawansowania przydzielano losowo do czterech cykli chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel lub nab-paklitaksel) lub chemioimmunoterapii, z leczeniem podtrzymującym pembrolizumabem/placebo do łącznej liczby 35 cykli (2 lata leczenia) [8].

Po wstępnym okresie obserwacji (mediana 7,8 miesiąca) zaobserwowano korzyść z zastosowania pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią. Mediany OS dla chemioimmunoterapii i chemioterapii wyniosły odpowiednio — 15,9 i 11,3 miesiąca (HR: 0,64; 95% CI 0,49–0,85;  $p < 0,001$ ), a mediany PFS — 6,4 i 4,8 miesiąca (HR: 0,56; 95% CI, 0,45–0,70;  $p < 0,001$ ) [8]. Opublikowano również uaktualnione wyniki omawianego projektu [2]. W momencie przeprowadzania analizy (mediana czasu obserwacji 14,3 miesiąca) 14,4% chorych spośród zakwalifikowanych do chemioimmunoterapii nadal otrzymywało leczenie w ramach badania KEY-

**Tabela 2. Wartość pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca [4, 7]**

	mPFS	PFS po 24 miesiącach (%)	PFS po 36 miesiącach (%)	mOS	OS po 24 miesiącach (%)	OS po 36 miesiącach (%)
Ogół chorych	9 vs. 4,9 miesiąca HR: 0,48	20,5 vs. 1,5	11,8 vs. 1,3	22 vs. 10,7 HR: 0,56	45,5 vs. 29,9	31,3 vs. 17,4
PD-L1 > 50%	11,1 vs. 4,8 HR: 0,36	32,6 vs. 0	19,9 vs. 1,7	NR vs. 10,1 HR: 0,59	51,9 vs. 39,4	43,7 vs. 30
PD-L1 1–49%	9,2 vs. 4,9 HR: 0,51	19 vs. 3,3	10,3 vs. 0	21,8 vs. 12,1 HR: 0,62	44,3 vs. 33	28,3 vs. 17,2
PD-L1 < 1%	6,2 vs. 5,1 HR: 0,64	9,2 vs. 0	4,8 vs. 0	17,2 vs. 10,2 HR: 0,52	38,5 vs. 15,5	23,3 vs. 5,3

HR (hazard ratio) — iloraz ryzyka; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PD-L1 (programmed death ligand 1) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1; PFS (progression free survival) — czas wolny od progresji choroby

**Tabela 3. Wartość pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca [2, 8]**

	mPFS	PFS po 24 miesiącach (%)	mOS	OS po 24 miesiącach (%)
Ogół chorych	8 vs. 5,1 HR: 0,57	18,6 vs. 6,3	17,1 vs. 11,6 HR: 0,71	37,5 vs. 30,6
PD-L1 > 1%	8,2 vs. 4,6 HR: 0,50	22,6 vs. 4,7	18,9 vs. 12,8 HR: 0,67	41,7 vs. 30,2
PD-L1 < 1%	6,3 vs. 5,9 HR: 0,67	11,8 vs. 9,3	15 vs. 11 HR: 0,79	29,6 vs. 32,6

HR (hazard ratio) — iloraz ryzyka; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PD-L1 (programmed death ligand 1) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1; PFS (progression free survival) — czas wolny od progresji choroby

NOTE-407 (w grupie z chemioterapią — 1,85%). Spośród chorych, u których potwierdzono niepowodzenie leczenia, część osób zakwalifikowano do kolejnych linii leczenia systemowego (w grupie poddanej pierwotnie chemioimmunoterapii — 32% pacjentów, w grupie poddanej chemioterapii — 59,4%, w tym u około połowy chorych zastosowano immunoterapię) [2]. Potwierdzono korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii w analizowanej populacji. W przypadku chorych z ekspresją PD-L1 < 1% nie uzyskano istotnej poprawy parametrów przeżycia. Dane przedstawiono w tabeli 3.

Podobnie jak w badaniu KEYNOTE-189 działania niepożądane obserwowano u większości chorych. W grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię w połączeniu z pembrolizumabem częściej prowadziły one do przedwczesnego zakończenia leczenia (wszystkie leki — 16,2 wobec 7,1%, co najmniej jeden z leków — 27,3 wobec 13,2%) [2].

### Niwolumab i ipilimumab

W badaniu CheckMate-9LA porównywano wartość chemioterapii (cztery cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny) wobec chemioimmunoterapii — obejmującej dwa cykle leczenia skojarzonego (niwolumab/

ipilimumab/chemioterapia) z następową immunoterapią (łącznie przez dwa lata lub do czasu utraty korzyści klinicznej) [1]. Udokumentowano korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii w odniesieniu do założonych punktów końcowych badania w całej analizowanej populacji. Odsetek obiektywnych odpowiedzi to odpowiednio 38 i 25%. Mediana PFS wyniosła 6,8 vs. 5 miesięcy (HR: 0,7), podczas gdy mediana OS — 14,1 vs. 10,7 miesiąca (HR: 0,69; 95% CI 0,55–0,87) [1]. W analizie podgrup nie wykazano przewagi chemioimmunoterapii nad chemioterapią w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego u chorych po 75. roku życia [HR: 1,21, 95% CI : 0,69–2,12] oraz u chorych niepalących [HR: 1,14 (0,66–1,97)]. W całej analizowanej populacji nie wykazano wartości predykcyjnej poziomu ekspresji PD-L1, korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii odnotowano we wszystkich podgrupach (dla chorych z ekspresją PD-L1 < 1% — HR: 0,62, dla chorych z ekspresją PD-L1 > 50% — HR: 0,66). Wyższą skuteczność chemioimmunoterapii opartej na niwolumabie i ipilimumabie wykazano u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca. Mediana PFS wyniosła 7 vs. 5,6 miesiąca (HR: 0,74; 95% CI 0,6–0,92), a mediana OS 17 vs. 11,9 miesiąca (HR: 0,69; 95% CI 0,55–0,87),

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem

Działania niepożądane	NIWO + IPI + CTH (n = 358)		Chemioterapia (n = 349)	
	Ogółem	Stopień 3.–4.	Ogółem	Stopień 3.–4.
Ogółem	92	47	88	38
Prowadzące do odstawienia leczenia	19	16	7	5
SAE	30	25,4	18	15

CTH (chemotherapy) — chemioterapia, NIWO — nivolumab, IPI — ipilimumab, SAE (serious adverse event) — poważne działania niepożądane

podczas gdy w przypadku raka płaskonabłonkowego — odpowiednio — 5,6 vs. 4,3 miesiąca (HR: 0,57; 95% CI 0,42–0,78) i 14,5 vs. 9,1 miesiąca (HR: 0,62; 95% CI 0,45–0,86) [1]. Niezależnie od typu histologicznego około 64% chorych pozostawała w obserwacji po upływie 12 miesięcy. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem podsumowano w tabeli 4. W grupie chorych poddanych chemioimmunoterapii najczęściej obserwowano nudności, biegunkę i zmiany skórne [1].

## Atezolizumab

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych IMpower150 oceniono wartość połączenia atezolizumabu z chemioterapią (karboplatyna/paklitaksel) i bewacyzumabem [3]. W grupie 356 chorych zakwalifikowanych do chemioimmunoterapii (ABCP) udokumentowano poprawę parametrów przeżycia (w odniesieniu do osób, u których zastosowano chemioterapię i bewacyzumab — BCP). Mediany PFS dla chorych bez zaburzeń molekularnych (co stanowiło pierwszorzędkowy punkt końcowy omawianego badania) wyniosły odpowiednio 8,3 oraz 6,8 miesiąca [HR: 0,62; 95% CI 0,52–0,74;  $p < 0,001$ ], a mediany OS — 19,2 i 14,7 miesiąca (HR: 0,78; 95% CI 0,64–0,96;  $p = 0,02$ ). Odnotowano korzyść kliniczną z zastosowania schematu ABCP również u chorych z zaburzeniami molekularnymi (w genach *EGFR* i *ALK*) oraz obecnością zmian przerzutowych w wątrobie [9]. W grupie chorych z mutacjami w genie *EGFR* korzyść uzyskali chorzy z częstymi mutacjami (del 19, L858R) w odniesieniu do OS (HR: 0,31; 95% CI 0,11–0,83). Stanowili oni jednak grupę nieliczną (26 chorych). Istnieje potrzeba gromadzenia danych dotyczących leczenia tej grupy pacjentów. W całej analizowanej grupie chorych obecność zmian wtórnych w wątrobie stwierdzono u około 13% pacjentów. Mediany OS u chorych w grupach ABCP i BCP wyniosły odpowiednio 13,3 i 9,4 miesiąca (HR: 0,52 [95% CI 0,33–0,82]) [9]. Leczenie według omawianego schematu wielolekowego obecnie (maj 2021 roku) nie jest w Polsce finansowane. Wartość atezolizumabu w połączeniu z chemioterapią oceniano również w populacji chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca. Nie

wykazano jednak przewagi chemioimmunoterapii nad chemioterapią w tej grupie pacjentów w odniesieniu do OS [3].

## Podsumowanie

Obecnie w ramach pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP w Polsce możliwa jest kwalifikacja chorych do leczenia pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią. Schemat chemioterapii warunkowany jest typem histologicznym nowotworu. Po czterech cyklach chemioimmunoterapii i udokumentowaniu korzyści klinicznej można rozważyć kontynuację leczenia (pembrolizumab co 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności). Korzyść kliniczną odnoszą przede wszystkim chorzy z rozpoznaniem raka gruczołowego. Dane dotyczące osób z innymi typami raka niepłaskonabłonkowego są ograniczone. Ekspresja PD-L1 stanowi czynnik brany pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia pierwszej linii, w przypadku udokumentowania ekspresji w  $< 50\%$  komórek możliwa jest kwalifikacja do chemioimmunoterapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego korzyść przy ekspresji  $< 1\%$  jest wątpliwa. Inne schematy chemioimmunoterapii w Polsce nie uzyskały jeszcze finansowania.

## Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 198–211, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30641-0).
2. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1657–1669, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015).
3. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac*

- Oncol. 2020; 15(8): 1351–1360, doi: [10.1016/j.jtho.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028), indexed in Pubmed: [32302702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302702/).
4. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
  5. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 924–937, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6), indexed in Pubmed: [31122901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/).
  6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288–2301, doi: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948), indexed in Pubmed: [29863955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863955/).
  7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
  8. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/nejmoa1810865](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865).
  9. Reck M, Mok T, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(5): 387–401, doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0), indexed in Pubmed: [30922878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922878/).