

## Specialiștii Cochrane România cer eliminarea Plaquenil și Kaletra din tratamentul bolnavilor infectați cu COVID-19

Reprezentanții **Cochrane România, organizație prestigioasă – reper internațional în medicina bazată pe dovezi** –, solicită **modificarea protocolului terapeutic** pentru tratarea pacienților internați și diagnosticați cu COVID-19. Specialiștii în medicina bazată pe dovezi susțin că atât **Lopinavir - Ritonavir**, cu denumirea comercială **Kaletra**, cât și **Hidroxiclorochina**, cunoscută sub numele de **Plaquenil**, au un număr crescut de efecte adverse, iar presupusele beneficii în urma tratamentului lipsesc, conform studiilor publicate recent. Specialiștii spun că **în condițiile unor dovezi discordante**, medicina bazată pe dovezi ne sugerează să analizăm eficiența unei terapii pe baza trialurilor randomizate și a meta-analizelor de trialuri randomizate.

În acest context, specialiștii **Cochrane România** solicită **eliminarea de urgență a acestor două medicamente** și modificarea Ordinului nr. 487/23.03.2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-COV-2.

Hidroxiclorochina, cunoscută ca **Plaquenil**, a fost folosită în protocoalele de tratamente pentru COVID-19 din întreaga lume, însă de la începutul pandemiei au început să apară **studii clinice randomizate care demonstrează efectele** pe care le are asupra mortalității, dar și asupra gravității bolii. Concret, în urma a **17 sinteze sistematice și cinci studii clinice randomizate** făcute în perioada iulie – octombrie 2020, nu au fost găsite dovezi definitive care să arate că Hidroxiclorochina sau Plaquenil ar fi scăzut mortalitatea în rândul pacienților, ci – din contră – **a fost remarcată o creștere a mortalității**. Profesorul Cristian Băicuș, membru al consiliului consultativ Cochrane România și medic la Spitalul Colentina din București, precizează că, **având în vedere lipsa efectelor benefice importante pentru pacient**, precum și prezența unor efecte adverse de necontestat, nu este recomandată administrarea în cazul pacienților cu COVID-19.

*„Este posibil ca Hidroxiclorochina să reducă durata simptomelor cu câteva zile. La cei neinternați, nu reduce riscul de spitalizare”,* a precizat prof. dr. Cristian Băicuș. Un alt argument adus de medic este că Hidroxiclorochina a dispărut din protocoalele de tratament din multe țări.

Aceeași concluzie este desprinsă și în cazul terapiei bazate pe Lopinavir-Ritonavir sau **Kaletra**, o parte dintre studiile observaționale care au fost făcute pe pacienți diagnosticați cu COVID-19 au raportat că tratamentul ar scurta durata bolii, însă în același timp alte **studii similare nu au arătat beneficii ale terapiei**.

Astfel, în perioada ianuarie – octombrie 2020 au fost identificate trei studii randomizate care compară **eficacitatea tratamentului cu Kaletra față de cel standard**, adică fără medicamente antivirale. Cel mai recent studiu, publicat în revista Lancet la începutul lunii, a inclus aproximativ **1.600 de pacienți**, la care nu au fost identificate niciun fel de beneficii în urma tratamentului.

**„Mai mult, comitetul de siguranță al studiului a oprit înrolarea de noi pacienți pe brațul de Lopinavir-Ritonavir în contextul absenței beneficiilor și, de asemenea, a oprit terapia cu Lopinavir-Ritonavir la pacienții din studiu după analiza preliminară a datelor”,** a explicat conf. dr. Ionuț Nistor, director executiv al Centrului Metodologic de Cercetare Medicală și Medicină bazată pe dovezi de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași.

Un alt studiu, care a fost publicat în luna martie a acestui an în The New England Journal of Medicine, a inclus 200 de pacienți tratați cu Kaletra sau cu terapie standard, mortalitatea la 28 de zile fiind similară între cele două grupuri. **Pacienții tratați cu Kaletra au raportat frecvent efecte adverse gastro-intestinale.** Din această cauză, cercetătorii au fost nevoiți să întrerupă studiul în cazul a 13 pacienți. **„Prin prisma evidențelor disponibile până în prezent și mai ales după publicarea ultimului studiu randomizat din data de 5 octombrie 2020, considerăm urgentă modificarea protocolului de tratament al pacienților spitalizați pentru COVID-19”,** a completat conf. dr. Ionuț Nistor.

Regăsiți în continuare opiniile argumentate științific de conf. dr. Ionuț Nistor și prof. dr. Cristian Băicuș, care susțin problemele expuse anterior, precum și un comentariu al directorului Cochrane România.

#### **Prof. dr. Lucian Pușcașiu, director al Cochrane România:**

„Demersul conf. dr. Ionuț Nistor și prof. dr. Cristian Băicuș se înscrie în preocupările actuale generale de găsimă a celor mai bune soluții de management al infecției cu COVID-19 **și se adresează unei terapii care a fost intens popularizată, dar și politizată.**”

Recomandările prezentate de distinșii noștri colegi sunt rezultatul analizei celor mai bune dovezi disponibile în literatură și sperăm ca ele să aibă impactul scontat în ceea ce privește terapia pacienților cu COVID-19.

Cochrane România salută și sprijină inițiativa colegilor noștri, care astfel contribuie încă odată la realizarea țelului pe care l-am propus: **accesul la cele mai bune și de încredere dovezi medicale**, care să vină în ajutorul celor mai corecte decizii, în scopul unei sănătăți cât mai bune.”

Inițiativă susținută de:

- **Prof. dr. Lucian Pușcașiu, director Cochrane România**
- **Conf. dr. Ionuț Nistor, director executiv al Centrului Metodologic de Cercetare Medicală și Medicină bazată pe dovezi de la UMF Iași**

- **Prof. dr. Cristian Băicuș, membru al consiliului consultativ Cochrane România, Director al Unității de Epidemiologie Clinică RECIF București**

### **Conf. dr. Ionuț Nistor, despre terapia cu Lopinavir-Ritonavir (Kaletra)**

Terapia bazată pe Lopinavir-Ritonavir a fost sugerată drept potențial eficientă ca medicație antivirală împotriva infecției cu virusul SAR-COV-2. Lopinavir este un inhibitor de proteaza HIV-1, iar în combinație cu Ritonavir, timpul de înjumătățire plasmatică al acestui medicament crește. Studiile *in vitro* efectuate cu Lopinavir au arătat o activitate inhibitorie împotriva SARS-COV, SARS-COV-2 și Middle East respiratory syndrome (MERS).

Studii observaționale efectuate pe pacienți diagnosticați cu COVID-19 au raportat că terapia cu Lopinavir-Ritonavir ar fi asociată cu o scurtare a duratei bolii (1) sau a numărului de zile febră(2). În același timp, studii similare observaționale nu au arătat beneficii ale terapiei cu Lopinavir-Ritonavir (3, 4).

În condițiile unor dovezi discordante, medicina bazată pe dovezi sugerează să analizăm eficiența unei terapii pe baza trialurilor randomizate și a meta-analizelor de trialuri randomizate.

Din acest motiv, am hotărât să facem o sinteză a dovezilor existente în acest moment privind eficacitatea Lopinavir-Ritonavir în COVID-19, făcând apel la cel mai înalt nivel al dovezii, și anume sintezele sistematice de studii clinice randomizate. Pe 14 octombrie 2020 am căutat pe PubMed/Medline/Cochrane Library sintezele sistematice/meta-analizele privind tratamentul cu Lopinavir-Ritonavir/tratamentul în general al COVID-19/infecției cu SARS-CoV-2, apărute în ultimele 10 luni (ianuarie - 14 octombrie 2020).

În urma căutării active au fost identificate trei studii randomizate care compară eficacitatea Lopinavir-Ritonavir față de tratamentul standard.

Cel mai recent studiu a fost publicat pe 5 octombrie 2020 în revista Lancet(5), este parte a studiului Recovery și a inclus 1.616 pacienți din 176 de centre din UK. Datele acestor pacienți au fost comparate cu datele a 3.424 de pacienți care au primit terapie standard. Autorii studiului nu au identificat diferențe semnificative între pacienții care au primit lopinavir-ritonavir în comparație cu grupul standard atunci când au fost evaluat impactul pe mortalitate la 28 de zile, evitarea ventilației mecanice sau timpul de spitalizare. Lipsa beneficiilor utilizării Lopinavir-Ritonavir a fost prezentă în toate subgrupele de pacienți. Mai mult, comitetul de siguranță al studiului a oprit înrolarea de noi pacienți pe brațul de Lopinavir-Ritonavir în contextul absenței beneficiilor și de asemenea a oprit terapia cu Lopinavir-Ritonavir la pacienții din studiu după analiza preliminară a datelor.

Rezultatele acestui studiu randomizat, multicentric, cu număr mare de pacienți incluși indică faptul că tratamentul cu Lopinavir-Ritonavir nu este eficient pentru pacienții spitalizați și diagnosticați cu COVID-19. Puterea statistică a lotului studiat elimină orice dubiu legat de un efect benefic asupra mortalității.

Al doilea studiu identificat, a fost publicat în revista The New England Journal of Medicine (NEJM), în martie 2020, este un studiu randomizat în care 200 de pacienți au fost tratați cu Lopinavir-Ritonavir sau cu terapie standard (6).

Mortalitatea la 28 de zile a fost similară între cele două grupuri, lipsa beneficiilor observându-se și pe ameliorarea parametrilor clinici, iar numărul de efecte adverse gastro-intestinale fiind mai frecvente în grupul tratat cu Lopinavir-Ritonavir. Cercetătorii au fost nevoiți să întrerupă studiul în cazul a 13 pacienți din cauza efectelor adverse gastro-intestinale prezentate.

Un studiu de calitate metodologică scăzută și realizat pe un număr de 84 de pacienți sugerează ca terapia cu Lopinavir-Ritonavir sau arbidol prezintă beneficii minore în îmbunătățirea stării clinice a pacienților spitalizați și având forme moderat spre severe de COVID-19, în comparație cu terapia standard (7).

Date similare sunt descrise și în sintezele sistematice disponibile până în prezent (8-10).

Prin prisma evidențelor disponibile până în prezent și mai ales după publicarea ultimului studiu randomizat din data de 5 octombrie 2020, considerăm urgentă modificarea protocolului de tratament al pacienților spitalizați pentru COVID-19.

În prezent, potrivit ordinului nr. 487 din 23 martie 2020, modificat ulterior prin Ordinul nr. 1.418 din 7 august 2020, în protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2 este inclusă terapia cu Lopinavir și terapia cu Hidroxiclorochină.

Având în vedere absența beneficiilor dovedite atât pentru Lopinavir-Ritonavir cât și a Hidroxiclorochinei, și a decelării unui risc asociat prezenței în număr crescut al efectelor adverse considerăm necesară modificarea de urgență a ordinului MS și modificarea protocolului terapeutic.

1. Yan D, Liu XY, Zhu YN, Huang L, Dan BT, Zhang GJ, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of lopinavir/ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2020;56(1).
2. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390-6.
3. Lecronier M, Beurton A, Burrell S, Haudebourg L, Deleris R, Le Marec J, et al. Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):418.
4. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhanda S, et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf.* 2020;43(8):809-21.
5. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020.

6. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.
7. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y)*. 2020.
8. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Medicine*. 2020;17(9):e1003293.
9. Vargas M, Servillo G, Einav S. Lopinavir/ritonavir for the treatment of SARS, MERS and COVID-19: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(16):8592-605.
10. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2020;370:m2980.

### **Prof. dr. Cristian Băicuș, despre tratamentul cu Hidroxiclorochina**

Studiile de laborator au sugerat că Hidroxiclorochina și Clorochina au activitate in vitro împotriva SARS-CoV-2. Pe 20 martie 2020 a fost publicat online primul studiu mic, observațional al lui Raoult, și după cum se știe, acesta a dus multe discuții științifice și politice. Hidroxiclorochina a fost în protocoalele de tratament pentru COVID-19 de pe întreg mapamondul, administrarea sa fiind susținută de apariția altor studii observaționale, unele de dimensiuni mari. În timpul relativ scurt de la declanșarea pandemiei au început să apară, însă, studii valide (studii clinice randomizate) care, chiar dacă unele dintre ele au fost clasificate cu risc moderat de erori sistematice (bias), oricum sunt mai corecte decât cele observaționale, multe retrospective. Hidroxiclorochina a dispărut, treptat, din multe dintre protocoalele de tratament, numai în România continuă să reziste la loc fruntaș, fiind enumerat printre antivirale de către lideri de opinie și ministrul Sănătății.

Din acest motiv, am hotărât să facem o sinteză a dovezilor existente în acest moment privind eficacitatea Hidroxiclorochinei în COVID-19, făcând apel la cel mai înalt nivel al dovezii, și anume sintezele sistematice de studii clinice randomizate. Pe 9 octombrie 2020 am căutat pe PubMed/Medline sintezele sistematice/meta-analizele privind tratamentul cu Hidroxiclorochină/tratamentul în general al COVID-19/infecției cu SARS-CoV-2, apărute în ultimele 3 luni (iulie-10 octombrie 2020). Pentru a acoperi și perioada de timp scursă de la trimiterea spre publicare a sintezelor până astăzi, pe data de 10 octombrie 2020 am efectuat o căutare pentru a vedea dacă au mai apărut studii clinice randomizate în ultimele 3 luni (iulie-10 octombrie), neincluse în sintezele respective.

Ca efecte, am studiat în primul rând pe cel asupra mortalității, dar și gravității bolii (evitarea internării în terapie intensivă) și al duratei, ca fiind efecte importante pentru pacient.

Am găsit pe PubMed 17 sinteze sistematice și 5 studii clinice randomizate apărute în perioada iulie-10 octombrie 2020, care urmăreau efectele descrise mai sus (deces, gravitate, durata bolii). Niciuna dintre sinteze sau studiile nou apărute nu au găsit vreun efect al Hidroxiclorochinei asupra mortalității, cu excepția a patru care au găsit o creștere a mortalității (6, 7, 13, 16), la fel ca și o alta care a inclus și studii observaționale (17). O meta-analiză a observat creșterea mortalității pentru combinația Hidroxiclorochină-Azitromicină (1), la fel ca și o alta care a inclus și studii observaționale (14). Niciuna dintre sinteze sau dintre studiile nou apărute nu au găsit un efect asupra gravității bolii. În general, heterogenitatea studiilor clinice randomizate a fost mică (toate studiile au dus la aceeași concluzie). Este posibil ca Hidroxiclorochina să reducă durata simptomelor cu câteva zile. La cei neinternăți, nu reduce riscul de spitalizare. În privința efectelor adverse, majoritatea studiilor/meta-analizelor nu au arătat că Hidroxiclorochina ar produce efecte adverse serioase, însă cum s-a constatat subraportarea efectelor adverse, este posibil ca creșterea mortalității observată în cinci dintre meta-analizele de studii clinice randomizate să fie rezultatul unor efecte adverse serioase. Hidroxiclorochina produce de circa 2-3 ori mai multe efecte adverse mai puțin grave.

Având în vedere lipsa de efecte benefice importante pentru pacient și existența efectelor adverse, nu recomandăm administrarea ei în COVID-19, și în niciun caz împreună cu Azitromicina.

#### Sinteze sistematice:

1. Kashour Z, Riaz M, Garbati MA et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Oct 8;dkaa403. doi: 10.1093/jac/dkaa403. Epub ahead of print. PMID: 33031488.
2. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med.* 2020 Sep 17;17(9):e1003293. doi: 10.1371/journal.pmed.1003293. PMID: 32941437.
3. Andrade KRC, Carvalho VKDS, Farinasso CM et al. Pharmacological therapies for patients with human coronavirus infections: a rapid systematic review. *Cien Saude Colet.* 2020 Sep;25(9):3517-3554. English, Portuguese. doi: 10.1590/1413-81232020259.14242020. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32876256.
4. Wang M, Wu T, Zuo Z et al. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2020 Sep 21;bmjspcare-2020-002554. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002554. Epub ahead of print. PMID: 32958501.
5. Pathak DSK, Salunke DAA, Thivari DP et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled

- Trials". *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep 1;14(6):1673-1680. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.033. Epub ahead of print. PMID: 32905939.
6. Zang Y, Han X, He M et al. Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020 Sep 6:1-8. doi: 10.1007/s00210-020-01964-5. Epub ahead of print. PMID: 32892293.
  7. Hussain N, Chung E, Heyl JJ et al. A Meta-Analysis on the Effects of Hydroxychloroquine on COVID-19. *Cureus*. 2020 Aug 24;12(8):e10005. doi: 10.7759/cureus.10005. PMID: 32983702.
  8. Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. Efficacy of various treatment modalities for nCoV-2019: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Aug 18:e13383. doi: 10.1111/eci.13383. PMID: 32810285.
  9. Elsayah HK, Elsayah MA, Elrazzaz MG, Elshafie AH. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Virol*. 2020 Aug 18:10.1002/jmv.26442. doi: 10.1002/jmv.26442. Epub ahead of print. PMID: 32808712.
  10. Rakedzon S, Khoury Y, Rozenberg G, Neuberger A. Hydroxychloroquine and Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review of a Scientific Failure. *Rambam Maimonides Med J*. 2020 Jul 31;11(3):e0025. doi: 10.5041/RMMJ.10416. PMID: 32792041.
  11. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: *BMJ*. 2020 Sep 11;370:m3536. PMID: 32732190.
  12. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, Iozzo P, Giarratano A, Einav S. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:176-190. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.06.019. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32683212
  13. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh M. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Jul 15:10.1002/jmv.26302. doi: 10.1002/jmv.26302. Epub ahead of print. PMID: 32667699.
  14. Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020 Sep;15(3):350-358. doi: 10.1007/s11481-020-09930-x. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32519281.
  15. Liu W, Zhou P, Chen K et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020 Jul 6;192(27):E734-E744. doi: 10.1503/cmaj.200647. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32493740.
  16. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):287-296. doi: 10.7326/M20-2496. Epub 2020 May 27. PMID: 32459529.

17. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis.". *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):589-596. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.017. Epub 2020 May 12. PMID: 32417708. Studii clinice randomizate apărute în ultimele 3 luni:
1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub ahead of print. PMID: 33031652.
  2. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Aug 14. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873. Epub ahead of print. PMID: 32828135.
  3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23:NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub ahead of print. PMID: 32706953
  4. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals Met al; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126.
  5. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020 Jul 16:M20-4207. doi: 10.7326/M20-4207. Epub ahead of print. PMID: 32673060.