



Dato 30-08-2021  
Sagsnr. 05-0600-1117

## Anbefalinger vedrørende revaccination mod COVID-19 af personer med svært nedsat immunforsvar



Personer med svært nedsat immunforsvar (immunsuppression) kan have utilstrækkelig effekt af vaccination mod COVID-19, ligesom de kan have nedsat effekt af andre vacciner.<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Samtidig har personer med svært nedsat immunforsvar en øget risiko for et alvorligt og langvarigt forløb med COVID-19.

Denne retningslinje giver anbefaling til, hvilke grupper, der på baggrund af svært nedsat immunforsvar bør tilbydes revaccination med en 3. dosis COVID-19 vaccine. Retningslinjen er udarbejdet i samarbejde med en faglig arbejdsgruppe.<sup>7</sup>

### Personer med svært nedsat immunforsvar omfattet af denne retningslinje

I nedenstående tabel fremgår de sygdomme og tilstande, hvor det vurderes, at der efter færdiggvaccination forsat må forventes nedsat eller manglende effekt af vaccination mod COVID-19. Personer med disse sygdomme og tilstande anbefales derfor revaccination.

Både dansk og international forskning viser, at det fortrinsvis drejer sig om personer med visse typer ondartede blod- og knoglemarvsygdomme (hæmatologiske kræftformer), som fx kronisk leukæmi, lymfom (lymfekræft) og sygdommen myelomatose, samt patienter, der er transplanterede.<sup>8, 9, 10, 11, 12</sup> Desuden er der tale om patienter med immundefekter, udvalgte personer i behandling for alvorlige systemiske gigttilfælde, samt andre sygdomme eller behandlinger, der rammer den del af immunforsvaret, der skal reagere på en vaccine.<sup>13, 14</sup>

1: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00395-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00395-0)

2: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779852>

3: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab438/6276888>

4: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34133951/>

5: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0282>

6: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237179/>

7: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Personer-med-oeget-risiko-ved-COVID-19>

8: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00395-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00395-0)

9: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>

10: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252830/>

11: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00336-6](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00336-6)

12: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00389-5](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00389-5)

13: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>

14: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3910058](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3910058)



**Tabel: Sygdomme og tilstande med svær immunsuppression og forventet nedsat immun-respons ved vaccination mod COVID-19**

### Sygdom/tilstand

- Akut leukæmi eller kronisk myelomonocytær leukæmi
- Myelodysplastisk syndrom
- Kronisk lymfatisk leukæmi
- Myelomatose
- Lymfom
- Myelofibrose
- Aplastisk anæmi
- T-celle large granular leukæmi
- Allogent knoglemarvstransplanterede
- Primær immundefekt
- HIV-infektion med udtalt immundefekt (CD4 < 200)
- Kræftsygdom med aktiv kemoterapi i 2021. Personer, som alene har modtaget stråleterapi eller anden aktiv anticancer-behandling er således ikke omfattet.
- Behandling med et af følgende lægemidler i løbet af 2021:
  - Rituximab (behandling inden for 6 mdr. før 1. COVID-19 vaccinedosis)
  - Ocrelizumab (behandling inden for 6 mdr. før 1. COVID-19 vaccinedosis)
  - Alemtuzumab
  - ATG
  - Ciclosporin
  - Tacrolimus
  - Mycophenolat
  - Immunglobulin substitution
  - Sphingosin-1-phosphat receptor inhibitorer
- Transplantation, herunder organtransplantation, knoglemarvstransplantation, stamcelletransplantation og kunstig hjertepumpe
- Stamcelletransplantation. Der tilbydes et fuldt nyt vaccinationsregime, dvs. 2 doser mRNA-vaccine, til disse patienter 2-3 måneder efter stamcelletransplantationen
- Hæmodialyse eller peritonealdialyse



Ud over personer omfattet af listen ovenfor, vil der være særligt sårbare patienter med visse alvorlige reumatologiske lidelser, fx vaskulitis, sclerodermi eller Systemisk Lupus Erythematosus, som efter en individuel vurdering kan tilbydes en 3. dosis eller et nyt, fuldt vaccinationsregime.

Patienter med solide kræftformer som fx bryst-, lunge-, prostata- og tyktarmskræft kan forventes at være beskyttet mod et alvorligt forløb med COVID-19, når de er færdigvaccineret med to doser mRNA-vaccine.<sup>15,16,17,18,19</sup> Personer med let nedsat immunforsvar, herunder personer i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som fx methotrexat eller prednisolon (binyrebarkhormon), kan ligeledes forventes at være dækket ind af vaccination mod COVID-19. Nogle af disse grupper kan dog have et lavere niveau af antistoffer i blodet, såvel som den cellulære immunitet, kan være lavere end for personer med et normalt immunforsvar.<sup>20,21,22,23,24</sup>

Sundhedsstyrelsen følger løbende udviklingen på området og vurderer løbende, om der er behov for at tilpasse anbefalingerne.

### Viden om immunrespons blandt personer med svært nedsat immunforsvar

Vaccinernes beskyttende effekt beror på aktivering af immunforsvaret og der dannes specifikke neutraliserende antistoffer og et cellulær immunrespons, der består af såkaldte hukommelseceller, som beskytter mod virus.<sup>25</sup> De fleste vaccinerede personer vil danne antistoffer mod COVID-19, som fx kan måles vha. en antistoftest. Det er endnu ikke fastslået, hvilket niveau af antistoffer i blodet, der beskytter mod COVID-19.<sup>26,27</sup> Den cellulære immunitet er sværere at måle og der findes færre videnskabelige studier, der undersøger betydningen af den cellulære immunitet efter COVID-19 vaccination.

15: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00395-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00395-0)

16: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078907/>

17: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8179248/>

18: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00441-4](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00441-4)

19: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>

20: <https://gut.bmj.com/content/early/2021/04/25/gutjnl-2021-324789>

21: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851176/>

22: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035003/>

23: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989162/>

24: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>

25: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03738-2>

26: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109072>

27: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8>



Det tyder på, at personer med svært nedsat immunforsvar har betydeligt nedsat effekt af vaccination mod COVID-19, både hvad angår antistofrespons og cellulær immunitet. Samtidig har personer med svært nedsat immunforsvar en øget risiko for et alvorligt og langvarigt forløb med COVID-19.<sup>28</sup> Udenlandske studier har vist, at personer med svært nedsat immunforsvar udgjorde ca. 40-44% af de færdiggvaccinerede personer, der blev indlagt med gennembrudssygdom, men studierne er små.<sup>29, 30</sup>

Sundhedsstyrelsen foretog i juli 2021 en systematisk litteraturgennemgang vedr. behov for booster-doser. Gennemgangen viste, at personer med svært nedsat immunforsvar har et utilstrækkeligt immunrespons mod COVID-19 efter færdiggvaccination og derfor kan have nedsat eller manglende effekt af vaccination mod COVID-19. Der er nogen evidens for, at en 3. dosis vaccine oveni de to doser, der gives for at færdiggøre det primære vaccinationsprogram, kan øge disse patienters immunrespons og derigennem medvirke til at forebygge alvorlige sygdomsforløb med COVID-19. Man kan således tale om, at disse personer skal revaccineres med en 3. dosis for at opnå tilstrækkelig effekt af primærvaccinationen. Se yderligere i bilag 1.

### Sikkerhed og bivirkninger

Fra godkendelsesgrundlaget og efterfølgende erfaring fra udrulning af vaccinationsprogrammer med mRNA vaccinerne Comirnaty® og Spikevax® ved vi, at den umiddelbare reaktion på vaccination, som fx lokal reaktion på indstiksstedet eller almene symptomer som fx feber, utilpashed og influenzalignende symptomer, er større efter 2. dosis med mRNA vacciner end efter 1. dosis. Dette skyldes, at immunsystemet efter 1. dosis allerede har udviklet en vis immunitet mod ny coronavirus, og at immunsystemet derfor kan reagere kraftigere og hurtigere ved 2. dosis. Der er endnu ikke myndighedsvurderede data tilgængelige om sikkerheden efter en 3. dosis, men man kan forestille sig, at reaktionen vil være mere udtalt efter 3. dosis, da man stimulerer immunsystemet yderligere.

Når man vaccinerer personer, der ikke har rejst et tilstrækkeligt immunrespons på primærvaccination, er det dog ikke sikkert, at reaktionen efter 3. dosis vil være væsentlig anderledes end efter 2. dosis.

I de studier, der foreligger, blev 3. dosis vaccine tolereret godt blandt personer der har svært nedsat immunforsvar. Et studie viste en let øget reaktion i form af fx ømhed ved indstiksstedet, træthed, muskelsmerter, hovedpine og feber, sammenlignet med placebo.<sup>31</sup> Der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger efter administration af 3. dosis vaccine.<sup>32, 33, 34</sup>

28: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Personer-med-oeget-risiko-ved-COVID-19>

29: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259776v1>

30: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34245907/>

31: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462>

32: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2108861>

33: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782538>

34: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0282>



## Vaccinationsregime

Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke godkendelse af mRNA vaccinerne Comirnaty® eller Spikevax® til brug for revaccination. Ordination af doser ud over det anbefalede 2-dosis vaccinationsregime, ligger derfor udenfor godkendelsesgrundlaget og er således off-label. Sundhedsstyrelsen vurderer dog, at fordelene ved vaccination klart opvejer de mulige risici ved en 3. dosis vaccine for disse personer med svært nedsat immunforsvar.

U.S Food and Drug Administration (FDA) har den 12. august 2021 nødgodkendt en 3. dosis Comirnaty® og Spikevax® til personer med nedsat immunforsvar.<sup>35</sup> Det fremgår, at der anvendes samme vaccinetype og dosis som vi i Danmark har anvendt til primærvaccination. Pfizer/BioNTech oplyser d. 16. august 2021, at de har indsendt fase 1 data til FDA vedr. sikkerhed og immunrespons ved en booster-vaccination 8-9 måneder efter 2. dosis til personer med normal immunrespons.<sup>36</sup> Det fremgår også af meddelelsen fra Pfizer, at firmaet forventer at ansøge om godkendelse af booster-doser (3. dosis) for personer på 16 år og ældre. Sundhedsstyrelsen følger løbende med i data og vil tilpasse anbefalingerne ved behov.

Revaccination vil som udgangspunkt gives med samme vaccinetype som primærvaccination (dvs. samme vaccinetype som de immunsupprimerede fik ved 2. stik). Dosis er den samme som ved primærvaccination, dvs. 0,3 mL fortyndet vaccine for Comirnaty® og 0,5 mL vaccine for Spikevax®. Hos personer som tidligere har reageret anafylaktisk, kan der undtagelsesvis gives anden mRNA vaccinetype.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det er overvejende sandsynligt, at man immunologisk vil booste immuniteten med en vaccine, der benytter samme antigen.<sup>37</sup>

Revaccination af målgruppen omfattet af denne retningslinje planlægges til tidligst 1 måned og senest ca. 9 måneder efter 2. dosis mRNA-vaccine. For personer, hvor der er gået mere end 9 måneder siden sidste dosis, gives 3. dosis hurtigst muligt.

Det er ikke fastlagt, hvilket niveau af antistoffer i blodet, der beskytter mod COVID-19 og Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke antistofmåling for at vurdere immunresponsen hverken før eller efter 3. dosis.

Ved stamcelletransplantation ophæves virkningen af tidligere vaccinationer. Personer, som har fået en stamcelletransplantation bør derfor tilbydes et nyt, fuldt vaccinationsregime (2 doser mRNA-vaccine) 2-3 måneder efter transplantationen. Behandlende læge på hæmatologisk afdeling visiterer patienten til vaccination jf. nedenstående visitationsgang.

En række danske lægevidenskabelige selskaber har udgivet faglige anbefalinger om tidspunkt af vaccination, behov for evt. pausering af medicin mv. for deres respektive patientgrupper. Disse beskrives i kapitel 3 i *Sundhedsstyrelsens Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19 i det generelle vaccinationsprogram*<sup>38</sup> og i selskabernes egne faglige retningslinjer.

35: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>

36: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-submission-initial-data-us-fda>

37: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

38: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>



## Håndtering og organisering

### *Ordination og visitation*

Den behandlende læge på sygehus visiterer udvalgte patienter med svært nedsat immunforsvar omfattet af denne retningslinje (tabel side 2) til en 3. dosis COVID-19 vaccination. De udvalgte patienters CPR-numre indsendes via regionen (som ikke foretager yderligere visitation) til Statens Serum Institut. Herefter oprettes vaccinationsforløb og patienten inviteres via eBoks til 3. dosis vaccine. Efter lokale aftaler, kan vaccination også foregå på den enkelte af-delning el.lign., hvorved den ordinerende læge selv opretter og journalfører vaccinationen i Det Danske Vaccinationsregister (DDV).<sup>39</sup>

Det forudsættes, at patienten har et aktivt forløb på en sygehusafdeling for sygdommen/ tilstanden. Der forventes ikke at være patienter med svært nedsat immunforsvar, som følges i almen praksis eller i speciallægepraksis.

Der er ikke noget til hinder for, at en læge kan uddelegere at stille indikation for vaccination til en medhjælp, også selvom behandlingen foretages uden for godkendelsesgrundlaget, så længe det vurderes at være fagligt forsvarligt, og medhjælpen er instrueret tilstrækkeligt efter de almindelige regler om delegation af lægeforbeholdt virksomhed.

### *Vaccination*

Vaccination kan foregå på regionalt vaccinationscenter. Selve indgivelsen af vaccinen kan foregå efter samme procedurer og på delegeret medhjælp som beskrevet i *Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19 i det generelle vaccinationsprogram*.

Observation og håndtering af eventuelle akutte bivirkninger, herunder anafylaktiske straksreaktioner, håndteres som for den øvrige befolkning og som beskrevet i kapitel 6 i *Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19 i det generelle vaccinationsprogram*.

### *Information til patienten og pårørende samt journalføring*

Da doser, ordineret ud over primærvaccination, ikke er en del af vaccinerne aktuelle godkendelsesgrundlag, er der skærpet informations- og journalføringspligt. Det indebærer, at patienten skal informeres om virkninger, mulige bivirkninger, den faglige vurdering af risiko for komplikationer og bivirkninger og om, at der er tale om behandling uden for godkendt indikation, som derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Det skal journalføres, hvad patienten er oplyst om. Indikationen for vaccinationen (tilstand med et svært nedsat immunforsvar) skal endvidere journalføres.

<sup>39</sup>: <https://covid19.ssi.dk/vaccination/registrering-af-vacciner-i-ddv>



Informationen skal gives mundtligt, men kan suppleres af skriftligt materiale, der understøtter den mundtlige information. Sundhedsstyrelsens informationsmateriale henvendt udvalgte personer med svært nedsat immunforsvar, der udleveres på vaccinationsstedet er udarbejdet med formål at supplere den mundtlige information.

I de tilfælde, hvor vaccinationen foregår på afdelingen, påhviler det den ordinerende læge at oprette og journalføre vaccinationen i DDV, jf. ovenstående.

Pårørende til personer med svært nedsat immunforsvar bør opfordres til at blive vaccineret.

Den behandlende læge bør drøfte øvrige smitteforebyggende tiltag med patienten. Patienter med svært nedsat immunforsvar bør opfordres til at følge Sundhedsstyrelsens generelle råd om smitteforebyggelse, selv om de er færdigvaccinerede.<sup>40</sup>

Yderligere vedr. visitation, ordination samt skærpet informations- og journalføringspligt beskrives i Sundhedsstyrelsens notat *Implementering af tilbud om vaccination med en 3. dosis COVID-19 vaccine til udvalgte personer med svært nedsat immunforsvar*.<sup>41</sup>

### Monitorering

Der skal sikres monitorering af effekt og sikkerhed ved revaccination. Sundhedsdatastyrelsen arbejder på at sikre overvågningen. I overvågningen vil der være særlig fokus på gennembrudssygdom, dvs. hvorvidt vaccinerede bliver syge med COVID-19 (ikke blot hvorvidt de smittes med SARS-CoV-2).

40: <https://www.sst.dk/da/corona/forebyg-smitte/generelle-raad>

41: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Implementering-af-tilbud-om-vaccination-med-en-3-dosis-COVID-19-vaccine-til-udvalgte-personer>



### Bilag 1. Evidens for 3. dosis til personer med svært nedsat immunforsvar

Sundhedsstyrelsen foretog i juli 2021 en systematisk litteraturgennemgang vedr. behov for booster-doser til personer der var færdigvaccinerede. Der blev identificeret studier, som omfattede immunogenicitet (vaccinens evne til at udløse et immunrespons), sikkerhed og bivirkninger af COVID-19-vacciner hos patienter med svært nedsat immunforsvar (organtransplanterede patienter, patienter i hæmodialyse og cancerpatienter). Ikke alle artikler er endnu fagfællebedømt (peer-reviewed) <sup>42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49</sup>

Den systematiske litteraturgennemgang viste, at der er nogen videnskabelig evidens for, at en 3. COVID-19-vaccinedosis til organtransplanterede patienter øger antistofresponsen over for COVID-19. I studier, hvor patienter ikke havde noget påviseligt antistofrespons efter de 2 doser mRNA-vaccine, der indgår i primærvaccinationsserien, udviklede 33-50% et antistofrespons efter en tredje dosis. Litteraturen tyder på, at effekten af at få en 3. dosis var højst blandt de, der havde et nedsat immunrespons efter 2 doser (målt som niveauet af antistoffer i blodet), sammenlignet med personer, som helt manglede antistoffer i blodet efter 2. dosis COVID-19 vaccine.<sup>50</sup> Litteraturen tyder endvidere på, at patienter, som oplever gennembruds-infektioner efter en 3. dosis har et mildere forløb.

Blandt patienter i hæmodialyse blev antistofniveauet boostet af en 3. dosis hos de 2/3 patienter, som havde et utilstrækkeligt antistofrespons efter 2. dosis.<sup>51, 52</sup>

Lignende resultater blev fundet for patienter med lymfekræft (CLL, non-Hodgkin lymfom og myelomatose), hvor nogle patienter med et nedsat antistofrespons efter 2. dosis mRNA-vaccine, opnåede højere antistofniveauer efter 3. dosis, ligesom det cellulære respons blev boostet. 22,7% (n=5) af patienterne rejste hverken et antistof- eller et cellulært respons efter 3 doser vaccine.<sup>53</sup>

42: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782538>

43: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2108861>

44: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01594-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01594-4/fulltext)

45: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0282>

46: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.02.21259913v1>

47: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfab193/6289996>

48: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.18.21260669v1>

49: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1>

50: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782538>

51: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.02.21259913v1>

52: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195197/>

53: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.18.21260669v1>





**Tabel: Antistofrespons efter 3. dosis vaccine blandt personer, som ikke udviklede anti-stoffer efter 2 doser.** <sup>54</sup>

Study	Patient Population	2 <sup>nd</sup> Dose			3 <sup>rd</sup> Dose Seronegative after 2 <sup>nd</sup> dose		
		Sample Size	Seronegative N (%)	Seropositive N (%)	Sample Size	Seronegative N (%)	Seropositive N (%)
Kamar et al.	Recipients of solid-organ transplant	99	59 (60)	40 (40)	59	33 (56)	<b>26 (44)</b>
Werbel et al.*	Recipients of solid-organ transplant	30	24 (80)	6 (20)	24	16 (67)	<b>8 (33)</b>
Longlune et al.	Patients on hemodialysis	82	13 (16)	69 (84)	12	7 (58)	<b>5 (42)</b>
Maxime et al.	Patients on hemodialysis	106	66 (62)	40 (38)	12	6 (50)	<b>6 (50)</b>

\* Recipients received homologous mRNA prime followed by either a single Moderna, Pfizer, or Janssen boost

Tabellen viser, hvor mange personer, som ikke havde antistoffer efter 2. dosis vaccine, der udviklede antistoffer efter 3. dosis.

Fra andre sygdomme (fx influenza) ved vi, at selv om vaccination ikke beskytter fuldstændig mod at blive smittet, bliver risikoen for et alvorligt forløb med indlæggelse og død betydelig reduceret ved vaccination af personer med immunsuppression.<sup>55</sup>

54: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>

55: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037456/>