

Prínos včasného použitia apremilastu v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy

Benefits of the Early Use of Apremilast in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis

Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Banská Bystrica
a Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: breznicka.maria1@mail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie, ktoré postihuje 2–3 % populácie. Býva sprevádzaná metabolickými, artritickými, psychickými a kardiovaskulárnymi komorbiditami. Psoriáza významne znižuje kvalitu života pacienta a môže podstatne skrátiť priemernú dĺžku života. Psoriáza si vyžaduje dlhodobú, účinnú a hlavne bezpečnú liečbu. Apremilast je perorálne podávaný inhibítor fosfodiesterázy 4, schválený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy a aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov. Výhodou lieku je optimálna účinnosť, jednoduchosť užívania bez potreby laboratórneho monitoringu, imunomodulačný účinok, tolerabilita a priaznivý bezpečnostný profil.

Kľúčové slová: psoriáza, hodnotenie závažnosti psoriázy, liečba psoriázy, apremilast

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects 2-3 % of the population. It is associated with psychological, metabolic, arthritic, and cardiovascular comorbidities. Psoriasis significantly decreases the patient's quality of life and can significantly shorten the average life expectancy. Psoriasis requires a long-term, effective and, above all, safe treatment. Apremilast is orally administered inhibitor of phosphodiesterase 4 has been licensed for the management moderate to severe plaque psoriasis and of active psoriatic arthritis in adult patients. The advantages of the drug are optimal efficacy, ease of use without the need for laboratory monitoring, immunomodulatory effect, tolerability and a favorable safety profile.

Key words: psoriasis, assessment of psoriasis severity, treatment of psoriasis, apremilast

Úvod

Psoriáza je chronické, systémové, imunitne sprostredkované ochorenie, spôsobené neprimeranou aktiváciou T-lymfocytov a dendritických buniek, s následným uvoľňovaním zápalových cytokínov vrátane interleukínu (IL)17, IL-23 a tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF-alfa). Tieto cytokíny sú zodpovedné za hyperproliferáciu keratinocytov, zvýšenú vaskularitu a zápalový infiltrát prítomný v psoriatických ložiskách. Uvedené cytokíny sa podieľajú aj na množstve komorbidít psoriázy, vrátane metabolického syndrómu a psoriatickej artritídy. Vzhľadom na zápalový charakter a chronicitu ochorenia si psoriáza vyžaduje dlhodobú a bezpečnú protizápalovú liečbu [1].

Hodnotenie závažnosti psoriázy

Na posúdenie závažnosti ochorenia a sledovanie terapeutickú odpoveď sa v praxi najčastejšie používa index rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*), ktorého hodnota sa pohybuje v rozmedzí 0 - 72. Menej často sa používa percentuálne postihnutie

plochy povrchu tela (BSA - *Body Surface Area*), ktorého hodnota je od 0 do 100 %, pričom BSA 1 % predstavuje postihnutie psoriázou v rozsahu odtlačku jednej pacientovej dlane. Kvalita života súvisiaca so zdravím je dôležitým aspektom psoriázy, nielen pri definovaní závažnosti ochorenia, ale aj ako meradlo výsledkov v klinických skúšaní. Na posúdenie dopadu dermatologického ochorenia na kvalitu života pacienta sa používa dermatologický index kvality života (DLQI - *Dermatology Life Quality Index*). Skladá sa z dotazníka s desiatimi otázkami súvisiacimi s príznakmi, duševným zdravím, dopadom na každodenný život, voľný čas, prácu či školu, osobné vzťahy a záťaž pri liečbe psoriázy. Hodnota DLQI sa pohybuje v rozmedzí od 0 do 30 [2].

Existuje viacero hodnotení závažnosti psoriázy. Najčastejšie sa psoriáza rozdeľuje na miernu (PASI ≤ 10, BSA ≤ 10 a DLQI ≤ 10) a stredne ťažkú až ťažkú (PASI > 10, BSA > 10, DLQI > 10).

Medzinárodná rada pre psoriázu (*The International Psoriasis Council*) najnovšie upravuje delenie na základe dichotomickej definície: pacienti so psoriázou by mali byť klasifikovaní buď ako kandidáti na topickú liečbu, alebo ako kandidáti na systémovú terapiu.

Kandidáti na systémovú terapiu sú tí, ktorí spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

1. BSA > 10 %;
2. ochorenie postihujúce špeciálne oblasti;
3. zlyhanie lokálnej liečby [3].

Liečba psoriázy

Liečba psoriázy závisí predovšetkým od závažnosti ochorenia, ale aj od komorbidít, súbežne užívaných liekov, predchádzajúcich terapií, nežiaducich účinkov, rizika infekcií (tuberkulóza a oportúnne infekcie), súbežných chronických infekcií (vírus hepatitídy C, vírus hepatitídy B, vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti), možnosti tehotenstva u žien vo fertilnom veku, preferencií pacienta, ako aj od dopadu psoriázy na kvalitu jeho života.

Liečebné možnosti psoriázy možno sumarizovať nasledovne:

1. Lokálna liečba
2. Fototerapia (niektorí autori ju radia ku systémovej liečbe)
3. Systémová liečba
 - konvenčná (cyklosporín A, metotrexát, acitretín)
 - non-biologická liečba (apremilast)
 - biologická liečba (vrátane biologicky podobných liekov).

Množstvo pacientov so psoriázou na všetkých úrovniach závažnosti ochorenia nie je liečených alebo je nedostatočne liečených lokálnou monoterapiou. Predovšetkým však pacienti so stredne závažnou psoriázou môžu mať benefit zo včasnejšieho zahájenia systémovej liečby, ktorá zastaví progresiu kožných symptómov a prípadne zníži aj systémové prejavy psoriatického ochorenia [4]. Konvenčná systémová liečba predstavuje dôležitú súčasť liečebného režimu psoriázy, najmä u pacientov so stredne závažným až závažným ochorením a u pacientov s miernym ochorením, ktorí nedostatočne reagujú na lokálnu liečbu. Kvôli chronickej povahe psoriázy je často potrebná dlhodobá systémová liečba na udržanie dostatočnej kontroly ochorenia. Vzhľadom na prípadné riziká nežiaducich účinkov a kumulatívnu toxicitu spojenú s dlhodobou konvenčnou systémovou liečbou je pred začatím liečby potrebné individuálne zhodnotiť riziko a prínos pre každého pacienta. Pomer rizika a prínosu závisí od niekoľkých faktorov, vrátane účinnosti lieku, profilov toxicity a charakteristik jednotlivých pacientov [5]. Dĺžka užívania konvenčnej systémovej liečby (acitretín, metotrexát, cyklosporín A) je limitovaná toxickým pôsobením. Pred jej zahájením je nevyhnutný laboratórny skrining s dôrazom na dôslednú anamnézu pacienta. Počas liečby sú potrebné pravidelné laboratórne aj klinické kontroly, a vzhľadom na onkogénny potenciál cyklosporínu A a metotrexátu sú vhodné pravidelné dermatoskopické vyšetrenia névov, RTG pľúc a USG vyšetrenie brucha [6, 7, 8].

Acitretín môže pôsobiť hepatotoxicky, navodiť hyperlipidémiu, avšak nevykazuje imunosupresívny ani karcinogénny účinok. Ženy vo fertilnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a po jej ukončení ešte minimálne 3 roky [6].

Metotrexát je známy svojou hepatotoxicitou, hematotoxicitou a gastrointestinálnou toxicitou, množstvom liekových interakcií a zvýšeným rizikom vzniku lymfómov a infekcií. Neodporúča sa podávať mužom vo fertilnom veku vzhľadom na možnosť poškodenia spermatogenézy. Ženy vo fertilnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a po jej ukončení ešte minimálne 6 mesiacov [7].

Cyklosporín A je imunosupresívum, ktoré môže pôsobiť nefrotoxicky, elevovať krvný tlak a lipidémiu, zvyšovať riziko vzniku malignít a infekcií, a má množstvo liekových interakcií [8]. Podľa európskych odporúčaní sa má užívať len krátkodobo, nie viac ako 2 roky [2]. Všetky tri konvenčné lieky sú známe svojou nižšou či vyššou fotosenzitivitou, preto sa neodporúča súbežná fototerapia, nadmerná expozícia slnečnému žiareniu, a vhodná je fotoprotekcia [6 - 8]. Cyklosporín A môže zvyšovať riziko vzniku kožných nádorov [8].

Biologická liečba je finančne nákladná, a hoci sa vyznačuje cieleným pôsobením, vysokou účinnosťou a injekčným podávaním, vyžaduje si množstvo skríningových vyšetrení, a v porovnaní s konvenčnou systémovou liečbou menej časté laboratórne kontroly. Medzistupňom medzi systémovou konvenčnou a biologickou liečbou psoriázy je apremilast.

Apremilast

Apremilast je perorálna malá molekula selektívneho inhibítora fosfodiesterázy 4 (PDE4), ktorá účinkuje intracelulárne. PDE4 je exprimovaná nielen v bunkách imunitného systému, ale aj v štrukturálnych bunkách, ako sú keratinocyty, cievy endotel a bunky synovie [9]. Selektívna expresia PDE4 v bunkách imunitného systému vedie k ich aktivácii pri psoriáze a iných zápalových stavoch. PDE4 sa podieľa na regulácii zápalovej reakcie odbúraním cyklického adenosín-3', 5'-monofosfátu (cAMP), kľúčového druhého posla a modulátora imunitnej odpovede. Inhibícia PDE4 má za následok blokovanie degradácie cAMP, čím dochádza ku zvýšeniu intracelulárnych koncentrácií cAMP v bunkách exprimujúcich PDE4. Následkom je zníženie expresie prozápalových mediátorov, ako sú TNF-alfa, IL-12, IL-17A, IL-22, IL-23 a zvýšenie expresie protizápalových mediátorov, ako je IL-10 [9]. Vychádzajúc z uvedeného mechanizmu účinku pôsobí apremilast imunomodulačne. Aj keď apremilast moduluje zápalové a imunologické kaskády prostredníctvom inhibície PDE4, nezdá sa, že by tento typ účinku spôsoboval imunosupresiu spojenú so zvýšeným potenciálom oportúnnych infekcií alebo malignít [10]. Liek sa podáva perorálne, dávka je postupne titrovaná až na 30 mg 2-krát denne a v tejto dávke liečba pokračuje kontinuálne. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami vo fáze III klinických štúdií boli gastrointestinálne poruchy vrátane hnačky (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné. Uvádzané nežiaduce reakcie sa väčšinou objavili počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili počas 4 týždňov [11]. Xantíny (napr. kofeín) sú neselektívne inhibítory PDE. Nachádzajú sa

v káve, čaji a niektorých nealkoholických nápojoch a môžu prostredníctvom inhibície PDE zvyšovať koncentráciu cAMP. Obmedzenie konzumácie týchto nápojov môže znížiť výskyt hnačiek počas liečby apremilastom. Na zmiernenie príznakov nauzey sa odporúča užívať apremilast s jedlom [12]. Ďalšie najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest (8,4 %), bolesť hlavy (7,9 %) a tenznú bolesť hlavy (7,2 %). Apremilast môže byť asociovaný so zvýšeným rizikom depresie, samovražedných myšlienok či správania, a aj úbytkom hmotnosti, preto je vhodné tieto symptómy sledovať. Kontraindikáciou liečby je precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok a gravidita. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom ako aj s fototerapiou [11].

Od 1.10.2019 môže hradenú liečbu indikovať každý dermatológ (aj mimo centier biologickej liečby) u dospelých pacientov:

- s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12;
- u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechťov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptora interleukínu [13].

Liek preukázal dobrú efektivitu na psoriázu aj u ťažko liečiteľných foriem psoriázy ako je palmoplantárna psoriáza, psoriáza kapilícia, nechťov a genitálu, rovnako aj dobrú účinnosť na psoriatickú artritídu [11, 14, 15]. Nástup účinku apremilastu je pozvoľnejší, jeho účinnosť s postupom času rastie. Jeho nevýhodou môže byť pomalší nástup účinku a v porovnaní s biologickou liečbou môže vykazovať nižšiu účinnosť. Pri pokračujúcej dlhodobej expozícii lieku nedochádza ku nárastu bežných nežiaducich udalostí, čo poukazuje na priaznivý pomer riziko vs. benefit v prospech apremilastu [16, 17]. Výhodou lieku je, že nemá žiadne zásadné kontraindikácie, v nežiaducich účinkoch nenachádzame orgánovú toxicitu, nezvyšuje výskyt onkologických ochorení a nie je genotoxický [11]. Vyznačuje sa imunomodulačným efektom, nemá vplyv na zvyšovanie rizika oportúnnych infekcií a závažných kardiovaskulárnych príhod [14]. Pred a počas liečby sa striktné nevyžadujú kontrolné laboratórne vyšetrenia krvi. Podľa európskych odporúčaní pre systémovú liečbu psoriázy z roku 2020 sa odporúča pred zahájením liečby apremilastom vyšetriť laboratórne parametre, ako krvný obraz, AST, ALT, kreatinín/eGFR a vylúčiť tehotenstvo tehotenským testom. Ďalšie laboratórne kontroly počas liečby nie sú potrebné, odporúčajú sa len v individuálnych prípadoch, keď sú indikované na základe osobnej anamnézy, komorbidít či vyšetrenia [2].

Apremilast preukázal dobrý metabolický profil v klinických štúdiách bez významných zmien v laboratórnych parametroch. Na rozdiel od cyklosporínu alebo acitretínu má neutrálny vplyv na aterogénnu dyslipidémiu, arteriálnu

hypertenziu, obezitu a intoleranciu glukózy, čo môže zhoršiť ktorúkoľvek z týchto zložiek metabolického syndrómu [18]. Apremilast môže byť lepšou voľbou ako acitretín na použitie u žien vo fertilnom veku, pretože dlhodobá antikoncepcia nie je nutná.

Štúdia APPRECIATE

Štúdia APPRECIATE sledovala skúsenosti s liečbou psoriázy apremilastom v bežnej klinickej praxi v šiestich európskych krajinách. Ide o medzinárodnú, observačnú, retrospektívnu, prierezovú štúdiu zameranú na opísanie charakteristík pacienta so psoriázou, liečeného apremilastom v bežnej klinickej praxi. Štúdia sledovala aj pochopenie očakávaní výsledkov liečby z pohľadu lekára a aj pacienta. Do štúdie bolo zaradených 480 pacientov s diagnózou chronickej ložiskovej psoriázy 6 ($\pm$ 1) mesiacov po zahájení liečby apremilastom. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na to, či pokračovali v liečbe apremilastom alebo nie. Prostredníctvom patientskych aj lekárskeych dotazníkov sa získali údaje o pacientoch (demografické parametre, anamnéza, komorbidity, charakteristika psoriázy a nežiaduce účinky, vplyv psoriázy na kvalitu života), ktoré sa následne posudzovali. Väčšina pacientov (430 pacientov; 89,6 %) bola v minulosti liečená najmenej jednou systémovou liečbou (vrátane konvenčnej, biologickej liečby a fototerapie). 72 pacientov (15 %) bolo predliečených biologickou liečbou: adalimumab (42; 8,8 %), etanercept (27; 5,6 %), ustekinumab (20; 4,2 %), secukinumab (15; 3,1 %), infliximab (9; 1,9 %), efalizumab (3; 0,6 %) a ixekizumab (2; 0,4 %). Najčastejšími dôvodmi prerušenia predchádzajúcich terapií boli nedostatočná účinnosť (347; 72,3 %), nežiaduce účinky (198; 41,3 %), príliš veľká záťaž (42; 8,8 %) a cena (4; 0,8 %).

Najobvyklejšie dôvody pre zváženie apremilastu zahŕňali jednoduchosť užívania (272; 5,7 %), neefektívne predchádzajúce liečby (263; 54,8 %), menej vedľajších účinkov v porovnaní s inými terapiami (254; 52,9 %) a predpokladanú účinnosť (241; 50,2 %). Na začiatku liečby apremilastom bolo priemerné PASI 12,5, BSA 25,4 % a DLQI 13,4, čo naznačuje veľmi veľký dopad psoriázy na kvalitu života pacientov. Väčšina pacientov mala viac ako jednu komorbiditu. Najčastejšie sa jednalo o psoriatickú artritídu (124; 25,8 %), metabolický syndróm (70; 14,6 %), hypertenziu (57; 11,9 %) a obezitu (37; 7,7 %). Po 6 ($\pm$ 1) mesiacoch pokračovalo v liečbe apremilastom 72,3 % (347) pacientov, pričom priemerná hodnota PASI poklesla na 4,6 a DLQI na 5,7. PASI 50 ($\geq$ 50 % zníženie PASI) dosiahlo 68,9 % pacientov a PASI 75 ($\geq$ 75 % zníženie PASI) dosiahlo 48,6 % pacientov. Štúdia potvrdila aj dobrú účinnosť apremilastu z randomizovaných štúdií v ťažko liečiteľných lokalitách psoriázy ako je palmoplantárna psoriáza, psoriáza kapilícia a nechťov, rovnako potvrdila aj výrazné zníženie častého symptómu psoriázy - pruritu. U 216 pacientov bol hlásený najmenej jeden nežiaduci účinok, najčastejšie to boli hnačka (18,8 %), nauzea (14,4 %) a bolesti hlavy (8,8 %). U troch pacientov sa vyskytli závažné nežiaduce udalosti, ktoré nesúviseli s liečbou apremilastom [15].

Štúdia preukázala, že hodnota PASI nie vždy koreluje s DLQI, z čoho vyplýva, že aj psoriáza malého rozsahu, ktorá sa napríklad nachádza na viditeľných miestach (dlane, kapilícium, nechty a pod.), môže mať výrazný negatívny dopad na kvalitu života pacienta. Celkovo lekári aj pacienti hlásili spokojnosť s liečbou apremilastom, vrátane rýchleho nástupu účinku, trvania odpovede na liečbu, dobrého vplyvu liečby na špecifické lokality psoriázy, redukciu svrbenia a zlepšenie nálady.

Záver

Vzhľadom na priaznivý bezpečnostný profil apremilastu, vychádzajúci z modulácie imunitnej odpovede zápalových buniek, je vhodný ako terapia pre pacientov s latentným infekčným ochorením, so zvýšeným rizikom infekcií

(diabetes, cirhóza pečene, chronická obštrukčná choroba pľúc), s imunosupresívnym ochorením alebo liečbou podmienenou imunosupresiou, ale aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze nádorové ochorenie, komorbidít alebo ďalšiu konkomitantnú liečbu [14]. Apremilast je vhodný pre pacientov, ktorí netolerujú a/alebo nereagujú na konvenčné systémové lieky aj pre tých, ktorí ešte nemusia byť kandidátmi na biologickú liečbu. Výhodná je možnosť indikácie u pacientov s nízkym PASI (pod 12) - napríklad pri palmoplantárnej psoriáze, psoriáze kapilícia a nechťov, pri zohľadnení nízkej kvality života pacienta (hodnotenej dotazníkom DLQI). Včasným použitím apremilastu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nielenže zabránime progresii psoriázy do závažnejšieho štádia, ale zároveň včasne zabránime rozvoju množstva komorbidít.

Literatúra

1. Menter A. et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1445-1486.
2. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [online]. *European Dermatology Forum.* Júl 2020. 201 s.
3. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:117-122.
4. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(4):13-26.
5. Balak DMW, Gerdes S, Parodi A, et al. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* 10, 589–613 (2020).
6. Súhrn charakteristických vlastností lieku Neotigason, 02/2021.
7. Súhrn charakteristických vlastností lieku Methotrexat Sandoz, 03/2021.
8. Súhrn charakteristických vlastností lieku Sandimmun Neoral, 09/2020.
9. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014; 26: 2016-2029.
10. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral Apremilast for the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(9):43-48.
11. Otezla. Súhrn charakteristických vlastností lieku, apríl 2021.
12. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Feb;19(1):23-32.
13. Rozhodnutie Ministra zdravotníctva Slovenskej republiky 10.06.2016 číslo: Z23714–2016 OF/K305_N460, dostupné na <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202107>, v Zozname kategorizovaných liekov 1.7.2021 – 31.7.2021 – INFORMATÍVNY MATERIÁL, Časť B: Indikačné obmedzenia.
14. Callis-Duffin K, et al. Long-term safety of apremilast treatment in patients with psoriasis or psoriatic arthritis: Pooled analysis for 260 weeks and beyond in the ESTEEM 1 and 2 and PALACE 1-4 phase 3 trials. *JAAD* 2020 Dec;83:6 (Suppl.).
15. Augustin M, et al. Characteristics and outcomes of patients treated with apremilast in the real world: results from the APPRECIATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan; 35(1):123-134. doi: 10.1111/jdv.16431. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32279378.
16. Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):507-517.
17. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):310–317.e1.
18. Gisondi P, Fostini AC, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36:21–8, dostupné na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241748/>.