

University of Groningen

Nieuwe hoop voor patiënten met uitbehandelde lymfeklierkanker

Van Doesum, Jaap A.; Niezink, Anne G.H.; van Meerten, Tom

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Van Doesum, J. A., Niezink, A. G. H., & van Meerten, T. (2021). Nieuwe hoop voor patiënten met uitbehandelde lymfeklierkanker: CD19-gerichte CAR-T-celtherapie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165, [D5739]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuwe-hoop-voor-patienten-met-uitbehandelde-lymfeklierkanker>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Nieuwe hoop voor patiënten met uitbehandelde lymfeklierkanker

CD19-gerichte CAR-T-celtherapie

Jaap A. van Doesum, Anne G.H. Niezink en Tom van Meerten

Samenvatting

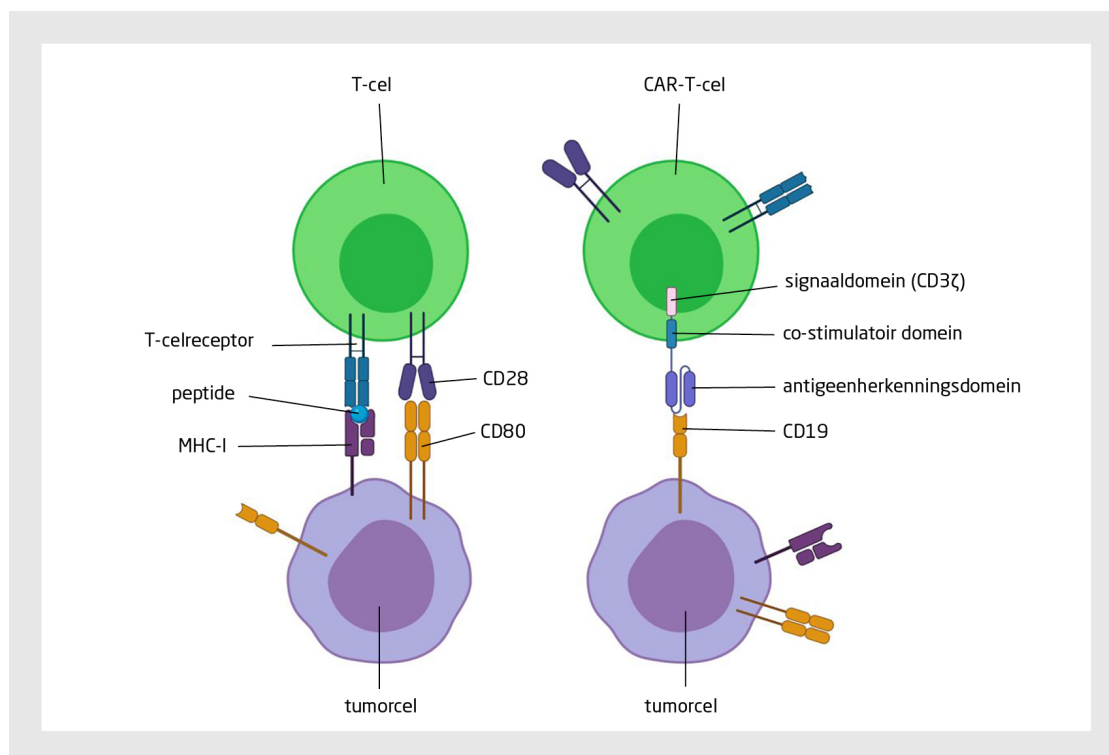
Patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom dat niet reageert op behandeling of recidiveert binnen 12 maanden na autologe stamceltransplantatie hebben een sombere prognose: een mediane overleving van een half jaar. Met de nieuwe chimeer-antigeenreceptor(CAR)-T-celtherapie bereikt 40% alsnog een langdurige remissie. Wel brengt deze behandeling nieuwe uitdagingen met zich mee, zoals het overbruggen van de tijd tot het CAR-T-celproduct klaar is voor toediening aan de patiënt en de herkenning en behandeling van specifieke bijwerkingen, zoals cytokinereleasesyndroom of neurotoxiciteit. Behandeling door een toegewijd, multidisciplinair team is hierbij noodzakelijk. Toekomstig onderzoek dient zich te richten op uitbreiding van de CAR-T-celtherapie naar andere ziektebeelden en verhoging van het percentage patiënten dat langdurige remissie bereikt met CAR-T-celtherapie.

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende subtype binnen de non-Hodgkin-lymfomen. Jaarlijks wordt in Nederland bij circa 1500 patiënten de diagnose DLBCL gesteld.¹ Van deze groep patiënten wordt 60% genezen door eerstelijnsbehandeling met chemo-immunotherapie. Van de patiënten die niet reageren op de eerstelijnsbehandeling of een recidief krijgen, wordt circa de helft genezen met een hoge dosis chemo-immunotherapie in combinatie met een autologe stamceltransplantatie.

Ongeveer 20% van de patiënten krijgt een recidief na tweedelijnsbehandeling of reageert niet op eerste- en tweedelijnsbehandeling (refractaire ziekte). De prognose voor deze groep patiënten is slecht, met een mediane overleving van slechts 6 maanden.² Voor deze groep patiënten is sinds mei 2020 de chimeer-antigeenreceptor(CAR)-T-celtherapie beschikbaar in Nederland. Hiermee kan bij 40-50% van de patiënten alsnog langdurige remissie bereikt worden en zelfs genezing is mogelijk.³⁻⁵ Patiënten met DLBCL, primair mediastinaal B-cellymfoom of getransformeerd folliculair lymfoom komen hiervoor in aanmerking na twee eerdere behandellijnen. De indicatie voor CAR-T-celtherapie wordt voor alle patiënten in de landelijke CAR-T-celtumorboard besproken. Binnenkort zijn alle academische centra geaccrediteerd voor CAR-T-celtherapie voor DLBCL bij volwassenen. Verwijzen kan dus via uw academisch referentiecentrum. CD19-gerichte CAR-T-celtherapie is ook beschikbaar voor jongeren tot 25 jaar met recidief- of refractaire B-cel-acute lymfatische leukemie (B-ALL).⁶ Deze behandeling wordt toegepast in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, het AMC en UMC Utrecht; patiënten met B-ALL worden dan ook rechtstreeks bij deze centra aangemeld.

Werkingsmechanisme CAR-T-celtherapie

Bij CAR-T-celtherapie wordt gebruikgemaakt van de eigenschappen van de T-lymfocyten. De T-cellen zijn onderdeel van de cellulaire afweer en zijn in staat om cellen die door een virus zijn geïnfecteerd of tumorcellen aan te vallen en te doden. T-cellen worden geactiveerd als zij twee 'activeringssignalen' krijgen. Het ene signaal is een antigeen – een stukje virus of tumorcel – dat wordt gepresenteerd door een eiwit – het MHC-molecuul – op de celmembraan van de tumorcel of geïnfecteerde cel; dit antigeen bindt aan de T-celreceptor (figuur 1a). Het tweede noodzakelijke signaal is bijvoorbeeld de binding van CD28 aan CD80. Een CAR-T-cel omzeilt het MHC-molecuul. De CAR bestaat uit een antigeen-bindingsgedeelte (Fab-fragment) van een antilichaam, een co-stimulator domein en een T-celactivator. De binding van het tumorantigeen aan het Fab-fragment is voldoende om de CAR-T-cel te activeren (figuur 1b).

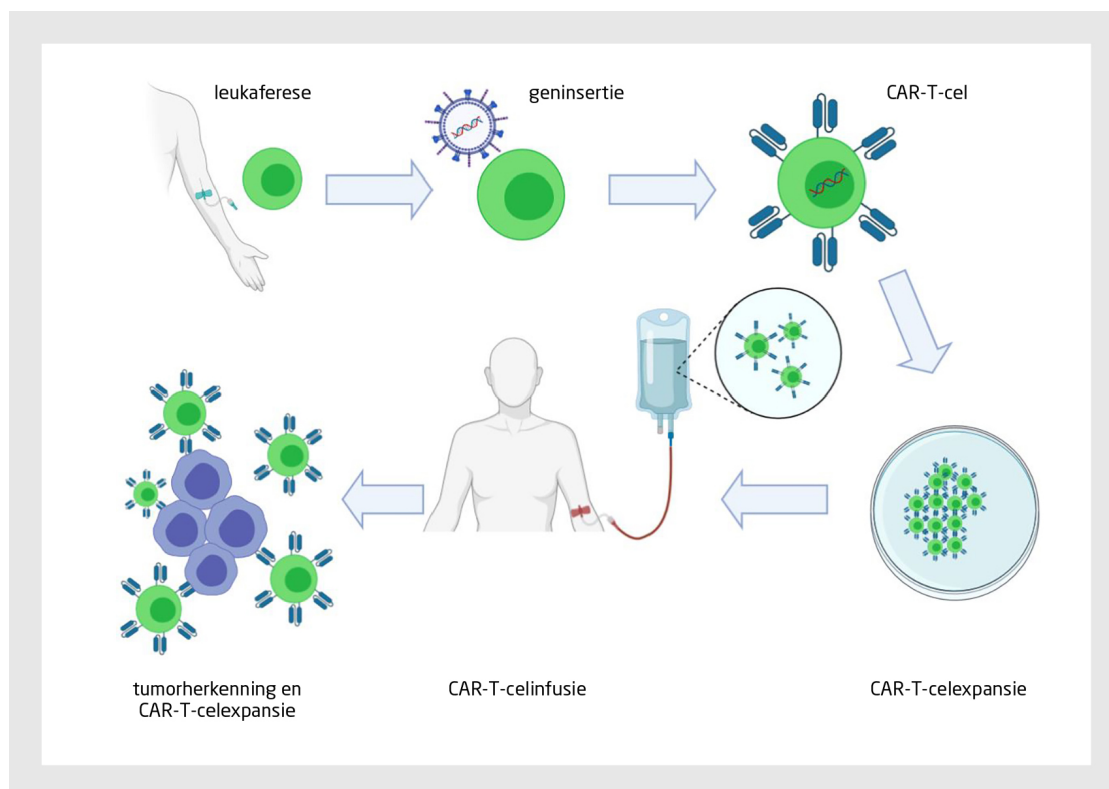


Figuur 1
Activatie van T-cellen door tumorcellen

(a) Voor de gebruikelijke T-celactivatie zijn twee signalen tegelijk noodzakelijk: antigeenpresentatie via een MHC klasse I-eiwit aan de T-celreceptor, en binding tussen CD28 en CD80. (b) De activatie van de chimere-antigeenreceptor (CAR)-T-cel. Een CAR-T-cel bevat een antigeen-bindingsgedeelte, een co-stimulatoir domein en een T-celactivator (CD3 ζ), waardoor enkelvoudige binding van de CAR aan CD19 op de tumorcel voldoende is om de T-cel te activeren.

CAR-T-celproductie

Om CAR-T-cellen te produceren worden bij de patiënt eenmalig leukocyten afgenomen (leukaferese). In een gespecialiseerd laboratorium wordt met behulp van een virus extra genetisch materiaal ingebracht in de T-cellen, waardoor de CAR op deze cellen tot expressie wordt gebracht (figuur 2). Afhankelijk van het gebruikte genetische materiaal kunnen verschillende CAR's tot expressie worden gebracht. Bij DLBCL wordt op dit moment gebruikgemaakt van een anti-CD19-CAR. CD19 is een antigeen dat op normale en maligne B-cellen voorkomt. Omdat een stukje extra genetisch materiaal wordt toegevoegd, valt deze behandeling onder genterapie en is CAR-T-celtherapie een vorm van 'advanced therapy medicinal products' (ATMP's). Dit heeft onder andere tot gevolg dat de patiënt na behandeling geen orgaandonor meer kan zijn.



Figuur 2
Het productieproces van CAR-T-cellen

Het productieproces begint met de afname van leukocyten (leukaferese), waaruit geschikte T-cellen worden geselecteerd. Bij deze cellen vindt geninsertie plaats met behulp van een lentivirus of retrovirus. Daardoor krijgen de T-cellen een chimere antigeenreceptor (CAR). De CAR-T-cellen worden *in vitro* opgekweekt (expansie) tot hun aantal groot genoeg is om aan de patiënt te geven. Na infusie herkennen de CAR-T-cellen de tumorcellen bij de patiënt. Dit zet de CAR-T-cellen aan tot delen en tot het doden van de tumorcellen.

Patiëntselectie en overbruggende behandeling

Als een patiënt aan de behandelcriteria voor CAR-T-celtherapie voldoet, wordt hij of zij geïnformeerd en beoordeeld in een CAR-T-celbehandelcentrum. Er wordt gekeken naar onder andere fitheid, maar ook naar de mogelijke overbruggende behandelingen tot het moment dat de CAR-T-cellen klaar zijn en de patiënt de CAR-T-cellen ontvangt. Dit om de kans zo klein mogelijk te maken dat de patiënt niet meer in staat is de CAR-T-cellen te ontvangen op het moment dat ze geproduceerd zijn.

Bij patiënten die in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie heeft chemotherapie veelal geen effect meer en heeft de ziekte een agressief beloop. Het overbruggen van de periode tussen leukaferese en de infusie van CAR-T-cellen vormt dus regelmatig een uitdaging. Radiotherapie en steroïden zijn goede overbruggende behandelingen. Patiënten die radiotherapie als overbrugging krijgen, lijken een betere progressievrije overleving te hebben dan patiënten die chemotherapie krijgen.⁷

Tijdens de overbruggingsperiode is het streven om ook de tumorload te reduceren. Patiënten die een hoge tumorload hebben op het moment dat de CAR-T-cellen worden toegediend, lopen namelijk een groter risico op ernstige bijwerkingen.⁸ Wij gaan daar in de volgende paragraaf nader op in.

Behandeling en bijwerkingen

Het productieproces van afname tot teruggave van de T-cellen neemt 4 weken in beslag. Voordat de CAR-T-cellen toegediend kunnen worden, moet de patiënt een lymfocyten-deleterende behandeling ondergaan. Deze behandeling elimineert de eigen T-cellen – waaronder ook immunosuppressieve T-cellen – en geeft de CAR-T-cellen volledig de ruimte om de tumor te herkennen en aan te vallen. De gebruikelijke lymfocyten-deleterende chemotherapie is cyclofosfamide gecombineerd met fludarabine. Vervolgens worden de CAR-T-cellen via een eenmalig infuus toegediend.

In de dagen na infusie blijft de patiënt opgenomen. Er kunnen bijwerkingen optreden die soms ernstig tot zeer ernstig verlopen en waarvoor in een aantal gevallen ondersteuning op de IC noodzakelijk is. Allereerst kan er sprake zijn van een cytokine-release-syndroom (CRS). Een CRS treedt meestal op in de eerste dagen na infusie en ontstaat wanneer door activatie van de CAR-T-cellen grote hoeveelheden cytokines vrijkomen, waaronder IL-6, IL-10 en interferon- γ . De symptomen zijn vergelijkbaar met die van sepsis: hoge koorts, versnelde ademhaling, verlaagde zuurstofsaturatie, verlaagde bloeddruk en verhoogde polsfrequentie. Bij een ernstig

CRS kan er ook hemofagocytose plaatsvinden als gevolg van macrofaagactivatie.

Patiënten bij wie CRS optreedt, krijgen bij voorkeur alleen ondersteunende therapie om het immunologisch proces en daarmee de respons die de CAR-T-cellen veroorzaken niet af te remmen. Als ondersteuning met onder andere zuurstof en paracetamol onvoldoende is, kan de IL-6-remmer tocilizumab worden gegeven. IL-6 is namelijk een van de belangrijkste cytokines in het proces dat tot CRS leidt. Als er onvoldoende respons op tocilizumab optreedt, kan dexamethason toegevoegd worden. Circa 80% van de patiënten die met CAR-T-cellen behandeld worden, krijgt enige vorm van CRS; ongeveer 13% krijgt een CRS-graad 3, waarbij ondersteuning en monitoring op de IC noodzakelijk is.³ In de regel herstellen alle patiënten van CRS.

De tweede veelvoorkomende bijwerking is neurotoxiciteit, ook wel 'immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome' (ICANS) genoemd. Dit kan uitenlopen van enige traagheid tot insulten en coma. Het onderliggende pathofysiologische mechanisme is nog niet geheel ontrafeld, maar ook hierbij lijkt de toename van cytokines een rol te spelen.³ Dagelijks wordt de toxiciteit bij de patiënt op gestandaardiseerde wijze gescoord om geleidelijke achteruitgang tijdig op te merken. De mate van neurotoxiciteit wordt gemeten en gegradeerd met de 'immune effector cell encephalopathy'(ICE)-score. Hierin zijn onder andere testen opgenomen voor aandacht, motoriek, oriëntatie en het vermogen om bepaalde opdrachten uit te voeren.

De hoeksteen van de behandeling van ICANS is toediening van glucocorticoïden per infuus. De dosis en frequentie van de toediening wordt op gestandaardiseerde wijze bepaald aan de hand van de ICE-score. ICANS kan tegelijk met een CRS optreden, maar kan ook tot 4 weken na infusie van de CAR-T-cellen ontstaan zonder dat de patiënt een CRS heeft gehad. Ongeveer 65% van de patiënten krijgt enige graad van ICANS; bij 28% verloopt het ziektebeeld ernstig en zijn hoge doses glucocorticoïden en IC-bewaking noodzakelijk.³ Over het geheel genomen bedraagt de therapiegerelateerde mortaliteit bij goede patiëntselectie en ondersteunende behandeling circa 2%.³ Gezien de complexiteit van de behandeling en de potentieel ernstige bijwerkingen is behandeling in een multidisciplinair team met onder andere een intensivist, neuroloog, infectioloog en radiotherapeut noodzakelijk.

Na ontslag

De eerste 28 dagen moeten de patiënten binnen een uur reizen van een CAR-T-celbehandelcentrum blijven. De belangrijkste bijwerkingen in de eerste maand zijn neurotoxiciteit, die ook nog na ontslag kan optreden, en infecties, in het bijzonder opportunistische infecties.⁹ Door de conditionering heeft de patiënt geen normale T-cellen meer en door de werking van de anti-CD19-CAR-T-cellen zijn ook de normale B-cellen afwezig. Dit kan resulteren in hypogammaglobulinemie. Patiënten worden daarom profylactisch behandeld tegen *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie, herpes simplex en varicella zoster. Een andere factor die bijdraagt aan het optreden van infecties is de neutropenie die patiënten op een later moment kunnen ontwikkelen. Deze kan behandeld worden met groeifactoren. De kwetsbaarheid voor infecties kan lang aanhouden. Het is daarom verstandig om laagdrempelig te overleggen met het behandelcentrum bij vermoeden van een infectie of andere mogelijke bijwerkingen.

De eerste respons op de CAR-T-celtherapie wordt gemeten op de 28e dag na infusie van de CAR-T-cellen door middel van FDG-PET-CT. Een groot deel van de patiënten bereikt na één maand een complete remissie. De respons op de behandeling hangt onder meer samen met de expansie van de geïnfundeerde CAR-T-cellen.³ Over het geheel genomen vertoont 82% van de patiënten een respons en behaalt 54% een complete remissie, waarbij 40% zelfs langdurig in remissie blijft en daarmee genezen lijkt te zijn.³

Bij 60% van de patiënten is de respons niet langdurig of is er zelfs helemaal geen respons. Een mogelijke verklaring hiervoor is het verlies van CD19-expressie door de tumorcellen, wat bij circa 7-24% van de patiënten optreedt.¹⁰ Een andere verklaring is dat de CAR-T-cellen niet doordringen in het micromilieau van de tumor,¹¹ bijvoorbeeld door toegenomen PD-L1-expressie.¹² Toekomstige studies moeten uitwijzen wat de belangrijkste factoren zijn voor resistentie en wat de mogelijke interventies zijn om kans op respons te vergroten.

Toekomstige ontwikkelingen

De precieze prijsafsprake over CAR-T-celtherapie tussen fabrikanten en de zorgverzekeraars zijn niet bekend. Geschat wordt dat de kosten rond de € 350.000 per behandeling liggen. Het is daarom van belang om CAR-T-celtherapie doelmatig in te zetten – anders gezegd: de juiste patiënten te selecteren – en om te onderzoeken hoe je de responskans kunt voorspellen.

In de loop van dit jaar beginnen UMCG en Radboudumc met de eigen productie van CAR-T-cellen. In de HOVON 161-studie worden deze 'point-of-care' CAR-T-cellen – in het UMC geproduceerd – vergeleken met de beschikbare commerciële CAR-T-cellen bij patiënten met recidief- of refractair DLBCL. Het voordeel van point-of-care CAR-T-celproductie is de kortere doorlooptijd (2 in plaats van 4 weken) en het feit dat de cellen niet voor transport hoeven te worden ingevroren, waardoor de kwaliteit van de T-cellen beter is.

Een andere ontwikkeling is het gebruik van CAR-NK-cellen, waarbij het voordeel is dat hiervoor NK-cellen van donoren gebruikt kunnen worden en dat deze mogelijk 'off the shelf' te leveren zijn, waardoor kostbare tijd bespaard wordt. CAR-NK-cellen zijn in

Nederland nog niet beschikbaar.

CAR-T-celbehandeling is een veelbelovende therapie, niet alleen voor patiënten met DLBCL, maar ook bij andere hematologische aandoeningen en solide tumoren. Zo zijn er zeer goede resultaten geboekt bij B-ALL, mantelcellymfoom, folliculair lymfoom en chronische lymfatische leukemie.^{6,13,14} Inmiddels zijn er ook studies met CAR-T-cellen die gericht zijn tegen andere antigenen, zoals 'B-cell maturing antigen' bij patiënten met multipel myeloom of CD123 bij acute myeloïde leukemie.^{15,16} Ook lopen er studies met CAR-T-celtherapie voor solide tumoren, zoals melanoom, ovariumcarcinoom en longcarcinoom.

Conclusie

CAR-T-celtherapie biedt een geheel nieuwe therapiemodaliteit met veelbelovende resultaten voor patiënten die tot voor kort een infauste prognose hadden. Er zijn echter allerhande uitdagingen in dit traject: de overbruggende behandeling, de acute en late toxiciteit, en de behandeling in geval van een recidief of refractaire ziekte na CAR-T-celtherapie. Gezien de complexiteit is behandeling in een gespecialiseerd centrum met een gespecialiseerd multidisciplinair behandelteam essentieel. Toekomstige studies dienen gericht te zijn op het optimaliseren van de overbruggende therapie, het begrijpen van resistentie en de zoektocht naar nieuwe specifieke antigenen voor behandeling van andere maligniteiten.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5739
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, afd. Hematologie: drs. J.A. van Doesum en dr. T. van Meerten, internisten-hematologen; afd. Radiotherapie: drs. A.G.H. Niezink, radiotherapeut-oncoloog.
- Contact: J. van Doesum (j.a.van.doesum@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 13 mei 2021
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5739

Literatuur

1. Bron: Integraal Kankercentrum Nederland. NKR-cijfers: www.iknl.nl/nkr-cijfers.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. [doi:10.1182/blood-2017-03-769620](https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620). [Medline](#)
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44. [doi:10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447). [Medline](#)
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56. [doi:10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980). [Medline](#)
5. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396:839-52. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0). [Medline](#)
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48. [doi:10.1056/NEJMoa1709866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866). [Medline](#)
7. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:2871-83. [doi:10.1182/bloodadvances.2020001837](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001837). [Medline](#)
8. Locke FL, Ghobadi A, Lekakis LJ, et al. Outcomes by prior lines of therapy (LoT) in ZUMA-1, the pivotal phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 36(15_suppl):3039. [doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3039](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3039)
9. Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131:121-30. [doi:10.1182/blood-2017-07-793760](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760). [Medline](#)
10. Majzner RG, Mackall CL. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. *Cancer Discov*. 2018;8:1219-26. [doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0442](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0442). [Medline](#)
11. Yan ZX, Li L, Wang W, et al. Clinical efficacy and tumor microenvironment influence in a dose-escalation study of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25:6995-7003. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0101](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0101). [Medline](#)
12. Zolov SN, Rietberg SP, Bonifant CL. Programmed cell death protein 1 activation preferentially inhibits CD28.CAR-T cells. *Cytotherapy*. 2018;20:1259-66. [doi:10.1016/j.jcyt.2018.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.07.005). [Medline](#)
13. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1331-42. [doi:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347). [Medline](#)

14. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2017;35:3010-20. [doi:10.1200/JCO.2017.72.8519](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.8519). [Medline](#)
15. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:1726-37. [doi:10.1056/NEJMoa1817226](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817226). [Medline](#)
16. Cummins KD, Gill S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute myeloid leukemia: how close to reality? *Haematologica*. 2019;104:1302-8. [doi:10.3324/haematol.2018.208751](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.208751). [Medline](#)