

Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2021/22 in novosti Nadja Šinkovec Zorko, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, Ljubljana

Povzetek

V Sloveniji se od šolskega leta 2021/22 lahko cepijo proti HPV iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja poleg deklic tudi dečki, ki v tekočem šolskem letu obiskujejo šesti razred osnovne šole in zamudnice ter zamudniki. Do leta 2021 smo precepljenost šolskih otrok ocenjevali na podlagi agregiranih podatkov, ki so jih izvajalci cepljenja posredovali v spletno aplikacijo »Cepljenje.net«, v letu 2022 pa smo prešli na ocenjevanje precepljenosti na podlagi podatkov iz elektronskega registra cepljenih oseb (eRCO), precepljenost pa je prikazana po rojstnih kohortah. Po preliminarnih podatkih iz eRCO je do 14.11.2022 prejelo prvi odmerek cepiva proti HPV 54,7 % deklic in 31,0 % dečkov, rojenih leta 2010 (deklice in dečki, ki so v šolskem letu 2021/22 večinoma obiskovali 6. razred osnovne šole). Drugi odmerek cepiva proti HPV pa je do navedenega datuma prejelo 41,8 % deklic in 21,7 % dečkov, rojenih leta 2010. Zaradi pandemije covid-19 je v šolskem letu 2021/22 pogosto prihajalo do zamikov v izvajanju cepljenja. Mladostniki in mladostnice, ki jim cepljenje proti HPV pripada in še niso prejeli drugega odmerka oz. še niso bili cepljeni, bodo predvidoma cepljeni v šolskem letu 2022/23. Številne raziskave kažejo, da je zaščita po cepljenju z enim odmerkom cepiva proti HPV pri mladostnikih in mladostnicah dobra in primerljiva zaščiti po cepljenju z dvema ali tremi odmerki cepiva, zato je aprila 2022 Svetovalna skupina strokovnjakov za cepljenje (SAGE) pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) pregledala dosedanje dokaze o učinkovitosti enega odmerka cepiva proti HPV in priporočila posodobitev cepilnih shem. Večina držav EU zaenkrat še ne predvideva spremembe nacionalnih cepilnih shem za cepljenje proti HPV, vendar pa glede na rezultate raziskav in nova priporočila SZO lahko v naslednjih letih pričakujemo spremembo cepilne sheme za cepljenje proti HPV.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, cepljenje, Slovenija, deklice, dečki

Uvod

Cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) je opredeljeno v Programu cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto (1), ki ga na podlagi prvega odstavka 25. člena Zakona o nalezljivih boleznih (2) določi minister za zdravje na predlog NIJZ (3).

Cepljenje proti HPV je v Sloveniji na voljo od leta 2006, v program cepljenja pa je bilo uvedeno leta 2009 kot cepljenje deklic v šestem razredu osnovne šole. Leta 2021 je bilo v program cepljenja dodano tudi cepljenje dečkov, ki obiskujejo 6. razred osnovne šole in se od šolskega leta 2021/22 naprej lahko cepijo proti HPV, ki se plača iz obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) (1,3). Breme okužb s HPV in njihovih posledic je največje pri ženskah, zato so v skladu s priporočili Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) in Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) glavna ciljna skupina za cepljenje proti HPV še vedno deklice/mladostnice, stare 9–14 let. Vendar pa univerzalno cepljenje obeh

spolov proti HPV najverjetneje zagotavlja večji kolektivni učinek programa pri nižji precepljenosti ciljne populacije, saj s cepljenjem dečkov lahko neposredno vplivamo na zmanjšanje bremena okužb s HPV in njihovih posledic med moškimi, poleg tega pa posredno vplivamo tudi na zmanjšanje bremena okužb s HPV pri ženskah (4,5). Poleg tega v zadnjem desetletju opažajo porast s HPV povezanih rakov glave in vratu ob hkratnem zmanjševanju kajenja pri mlajših moških, ki je pomemben dejavnik tveganja za nastanek teh rakov (6).

Izvajanje cepljenja proti HPV v Sloveniji

Cepljenje proti HPV pri deklicah in dečkih se izvaja kot priporočeno cepljenje v okviru sistematskega pregleda v šestem razredu osnovne šole in pri zamudnicah (t.j. dekletih, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bila cepljena) ter zamudnikih (t.j. dečkih, ki so v šolskem letu 2021/22 obiskovali šesti razred O.Š. in še niso bili

cepljeni). V Sloveniji je za izvajanje programa cepljenja proti HPV na voljo 9-valentno cepivo. Cepljenje se opravi s številom odmerkov glede na starost ob začetku cepljenja (za mlajše od 15 let sta dovolj dva odmerka s presledkom najmanj 6 mesecev, za stare 15 let in več so potrebni 3 odmerki po shemi 0,2,6) (1,3).

Novosti pri poročanju opravljenih cepljenj in precepljenost proti HPV v Sloveniji

Precepljenost predšolskih in šolskih otrok v posameznem letu se je do leta 2019 ocenjevala na podlagi agregiranih podatkov, ki so jih izvajalci cepljenja posredovali v spletno aplikacijo Cepljenje.net. Z začetkom leta 2017 je v okviru eZdravja pričel z delovanjem Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (eRCO), s katerim se samodejno prenašajo in zbirajo podatki o vseh opravljenih cepljenjih in neželenih učinkih. Zaradi postopnega vključevanja izvajalcev cepljenja v eRCO, so izvajalci med leti 2017 in 2019 (za predšolska cepljenja) ter med 2017 in 2021 (za šolska cepljenja) poročali podatke o posameznih opravljenih cepljenjih v eRCO, agregirane podatke o opravljenih cepljenjih pa tudi preko aplikacije Cepljenje.net. V pandemiji covid-19 se je vključenost izvajalcev v eRCO bistveno izboljšala, zato smo v letu 2020 pri predšolskih cepljenjih, v letu 2022 pa tudi pri šolskih cepljenjih, prešli na ocenjevanje precepljenosti iz podatkov, zbranih v eRCO. Z novim načinom ocenjevanja in prikazovanja precepljenosti je ta tudi pri šolskih cepljenjih prikazana po rojstnih kohortah. Izvajalci cepljenja po novem opravljena cepljenja poročajo samo še v eRCO, poročanje preko aplikacije Cepljenje.net ni več potrebno (7–9).

Po preliminarnih podatkih iz eRCO je do 14. 11. 2022 prejelo prvi odmerek cepiva proti HPV 54,7 % deklic in 31,0 % dečkov, rojenih leta 2010 (deklice in dečki, ki so v šolskem letu 2021/22 večinoma obiskovali 6. razred osnovne šole). Drugi odmerek cepiva proti HPV pa je do navedenega datuma prejelo 41,8 % deklic in 21,7 % dečkov, rojenih leta 2010 (tabeli 1 in 2).

Podatki in informacije, ki smo jih prejeli od izvajalcev cepljenja kažejo na to, da so pandemija covid-19 in z njo povezane izolacije, karantene, šola na daljavo in spremenjeno delovanje zdravstvenega sistema vplivali na izvajanje cepljenja tudi v letu 2021/22. Zaradi vsega naštetega je pogosto prihajalo do zamika cepljenja otrok in mladostnikov, kar se kaže v precejšnji razliki odstotka mladostnikov in mladostnic, ki so

prejeli prvi in tistih, ki so prejeli oba odmerka cepiva proti HPV. Mladostniki in mladostnice, ki jim cepljenje proti HPV pripada in še niso prejeli drugega odmerka oz. še niso bili cepljeni, bodo predvidoma cepljeni v šolskem letu 2022/23. V leto dni starejši rojstni kohorti deklic in dečkov (rojeni leta 2009), je bilo do 14. 11. 2022 z dvema odmerkoma cepiva proti HPV cepljenih 52,3 % deklic in 6,0 % dečkov (dečki, ki še niso bili vključeni v program cepljenja proti HPV). Največjo precepljenost tako pri dečkih, kot tudi pri deklicah obeh rojstnih kohort dosejajo v ravenski regiji, najnižjo pa v ljubljanski regiji (tabeli 1 in 2) (9).

Po podatkih SZO se Slovenija po precepljenosti deklet proti HPV tudi v letu 2021 uvršča v evropsko povprečje. Med državami EU/EGP so v letu 2021 dosegli največjo precepljenost proti HPV pri dekletih na Norveškem (93 %), najmanjšo pa v Bolgariji (3 %). Med državami, ki v okviru nacionalnih programov cepijo proti HPV oba spola, je bila precepljenost dečkov največja na Norveškem (91 %) in najmanjša v Nemčiji (5 %) (10).

Podatki o spremljanju neželenih učinkov po cepljenju proti HPV v Sloveniji

V obdobju 2009 do 2021 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 200.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Register neželenih učinkov po cepljenju prejeli 215 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV, in 3 prijave neželenih učinkov po sočasnem cepljenju proti HPV in tetanusu. V letu 2021 smo prejeli 15 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV, pri čemer je bilo v tem letu razdeljenih 24.796 odmerkov cepiva proti HPV.

Najpogosteje poročani neželeni učinki po cepljenju proti HPV so bolečina, otekline, rdečina na mestu cepljenja, povišana telesna temperatura, slabost, glavobol, utrujenost in omedlevica. Vsi neželeni učinki, vključno z resnimi, so izzveneli v nekaj dneh brez posledic (11).

Nova spoznanja o učinkovitosti cepljenja proti HPV z enim odmerkom in nova priporočila SZO

V zadnjih letih so bile objavljene številne raziskave, ki so pokazale, da je zaščita po cepljenju z enim odmerkom cepiva proti HPV pri mladostnikih in mladostnicah dobra in primerljiva zaščititi po cepljenju z dvema ali tremi odmerki cepiva.

Tabela 1: Število deklic, ki jim v skladu s programom cepljenja cepljenje proti HPV pripada, število cepljenih s 1. in 2. odmerkom cepiva ter precepljenost (v %) proti HPV po zdravstvenih regijah (deklince, rojene v letu 2009 in 2010).

Regija	2009				2010			
	Upravičence	Cepljene s 1. odmerkom	Cepljene z 2. odmerkom	Precepljenost (%)	Upravičence	Cepljene s 1. odmerkom	Cepljene z 2. odmerkom	Precepljenost (%)
Celje	1480	1016	896	60,5	1563	930	719	46,0
Gorica	515	298	266	51,7	546	280	227	41,6
Koper	781	426	381	48,8	816	397	338	41,4
Kranj	1161	661	609	52,5	1212	630	528	43,6
Ljubljana	3549	1905	1527	43,0	3650	1818	1180	32,3
Maribor	1553	1044	983	63,3	1565	924	790	50,5
Murska Sobota	520	343	301	57,9	503	328	214	42,5
Novo mesto	704	360	324	46,0	815	446	366	44,9
Ravne	368	297	276	75,0	346	270	238	68,8
Skupaj	10631	6350	5563	52,3	11016	6023	4600	41,8

Tabela 2: Število dečkov, ki jim v skladu s programom cepljenja cepljenje proti HPV pripada, število cepljenih s 1. in 2. odmerkom cepiva ter precepljenost (v %) proti HPV po zdravstvenih regijah (dečki, rojeni v letu 2009 in 2010).

Regija	2009				2010			
	Upravičenci	Cepljeni s 1. odmerkom	Cepljeni z 2. odmerkom	Precepljenost (%)	Upravičenci	Cepljeni s 1. odmerkom	Cepljeni z 2. odmerkom	Precepljenost (%)
Celje	1620	72	41	2,5	1647	478	338	20,5
Gorica	608	60	43	7,1	599	167	128	21,4
Koper	796	103	82	10,3	817	279	224	27,4
Kranj	1211	80	58	4,8	1313	371	268	20,4
Ljubljana	3812	303	183	4,8	3888	1131	658	16,9
Maribor	1619	160	131	8,1	1677	605	487	29,0
Murska Sobota	586	70	60	10,2	546	192	125	22,9
Novo mesto	786	52	40	5,1	853	209	155	18,2
Ravne	397	59	49	12,3	351	194	153	43,6
Skupaj	11435	959	687	6,0	11691	3626	2536	21,7

Rezultati raziskav so na voljo za dvo-, štiri- in devetvalentno cepivo (12–24). Raziskovalci ugotavljajo stabilno raven protiteles še vsaj 10 let po cepljenju z enim odmerkom cepiva (13, 16).

Aprila 2022 je Svetovalna skupina strokovnjakov za cepljenje (SAGE) pri SZO pregledala dosedanje dokaze o učinkovitosti enega odmerka cepiva proti HPV in zaključila, da en odmerek cepiva proti HPV zagotavlja dobro zaščito pred okužbami s HPV, ki je primerljiva zaščiti po dveh odmerkih (25). SAGE je priporočila posodobitev cepilnih shem za cepljenje proti HPV:

- 1 ali 2 odmerka za dekleta, stara 9–14 let;
- 1 ali 2 odmerka za dekleta, stara 15–20 let;

- 2 odmerka za ženske, stare 21 let in več. Imunsko oslabilnim posameznikom (vključno bolnikom s HIV) pa priporočajo tri odmerke, saj so za to skupino dokazi o učinkovitosti enega odmerka pomanjkljivi.

Skupni odbor za cepljenje (JCVI) iz Velike Britanije je 5. avgusta 2022 objavil Izjavo JCVI o cepilni shemi z enim odmerkom za rutinski program cepljenja proti HPV, v katerem priporoča spremembo cepilne sheme v šolskem letu 2023/24 na naslednji način (26):

- 1 odmerek za izvajanje nacionalnega programa cepljenja proti HPV in za MSM do 25. leta;

- 2 odmerka za program cepljenja MSM, starejših od 25 let;
- 3 odmerke za imunsko oslabiljene in HIV pozitivne osebe.

Ostale države EU zaenkrat še ne predvidevajo spremembe nacionalnih cepilnih shem za cepljenje proti HPV, vendar pa glede na rezultate raziskav in nova priporočila SZO lahko v naslednjih letih pričakujemo spremembo cepilne sheme za cepljenje proti HPV.

Zaključek

Pandemija covid-19 je tudi v letu 2021 vplivala na izvajanje cepljenja v Sloveniji. Izvajalci cepljenja poročajo, da je bilo izvajanje cepljenja zaradi pandemije in z njo povezanih ukrepov oteženo, zaradi česar je pogosto prihajalo do zamikov pri cepljenju. To se odraža tudi na podatkih o precepljenosti proti HPV (še posebej pri precepljenosti z drugim odmerkom), ki kažejo, da je konec junija 2022 v kohorti rojeni v letu 2010 drugi odmerek cepiva proti HPV prejelo samo 29 % deklic in 15 % dečkov, do sredine novembra 2022 pa se je ta odstotek povečal na 42 % pri deklicah in 22 % pri dečkih (9). Predvidevamo, da se bo precepljenost te rojstne kohorte proti HPV tekom letošnjega šolskega leta (2022/23) še izboljšala, ko bodo cepljeni še preostali mladostniki in mladostnice, ki še niso prejeli drugega odmerka oz. še niso bili cepljeni.

Nedavne raziskave o učinkovitosti cepljenja proti HPV jasno kažejo, kako pomembno je, da se cepljenje proti HPV opravi dovolj zgodaj, še pred začetkom spolne aktivnosti, saj je takrat učinkovitost cepljenja največja. Rezultati nedavne raziskave iz Velike Britanije so tako pokazali, da se je pojavnost raka materničnega vratu zmanjšala za kar 87 % v kohorti deklet, ki jim je bilo cepljenje proti HPV ponujeno pri 12–13 letih, medtem, ko se je v kohorti deklet, ki jim je bilo cepljenje proti HPV ponujeno v starosti 16–18 let (»catch-up«), pojavnost raka materničnega vratu zmanjšala za 34 % (27). Pomembno je torej, da se cepljenje proti HPV pri mladih, ki še niso prejeli drugega odmerka oz. še niso bili cepljeni, opravi čim prej.

Literatura

1. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2022. Ur. l. RS, št. 127/2022. 2022.
2. Zakon o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo, 49/20 – ZIUZEOP, 142/20, 175/20 – ZIUOPDVE, 15/21 – ZDUOP, 82/21, 178/21 – odl. US in 125/22). 2022.
3. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2022. Ljubljana: NIJZ; 2022 [cited 2022 Nov 11]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascitez-zdravili>.
4. ECDC. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Stockholm: ECDC; 2020 [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>.
5. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:241–68.
6. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:djv403.
7. NIJZ. Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju. Ljubljana: NIJZ; 2020 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/elektronski-register-cepljenih-oseb-in-nezelenih-ucinkov-po-cepljenju-erco>.
8. NIJZ. Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji v letu 2020, preliminarni podatki. Ljubljana: NIJZ; 2021 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>.
9. NIJZ. Preliminarno poročilo o precepljenosti šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2021/2022. Ljubljana: NIJZ; 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>.
10. World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage. World Health Organization; 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html>.
11. NIJZ. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 - 2020. Ljubljana: NIJZ; 2021 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-nezelenih-ucinkov>.
12. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:775–86.
13. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:1038–46.
14. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17:67–77.

15. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmay PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36:4783–91.
16. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22:1518–29.
17. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid*. 2022;1:EVIDoa2100056.
18. Zeng Y, Moscicki A-B, Sahasrabudde VV, Garcia F, Woo H, Hsu C-H, et al. A prospective, single-arm, open-label, non-randomized, phase IIa trial of a nonavalent prophylactic HPV vaccine to assess immunogenicity of a prime and deferred-booster dosing schedule among 9-11 year-old girls and boys - clinical protocol. *BMC Cancer*. 2019;19:290.
19. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwanji G, Kreimer AR, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38:1302–14.
20. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018;36:4806–15.
21. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Res*. 2019;8:100177.
22. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;70:608–14.
23. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, Westra J, Kaul S, Montealegre JR, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer*. 2020;126:1656–67.
24. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu T, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64:852–9.
25. World Health Organization. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. World Health Organization; 2022 [cited 2022 Nov 22]. Available from: [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer).
26. GOV.UK. JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. GOV.UK; 2022 [cited 2022 Nov 22]. <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>.
27. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398:2084–92.