



INFORMAZIONI AGGIORNATE SULLA MALATTIA DA CORONAVIRUS-19 (CORONAVIRUS DISEASE 19; COVID-19) PER LE PERSONE CON MALATTIA DI PARKINSON (MP) E ALTRI PARKINSONISMI - MARZO 2021

*(Position Statement di Accademia LIMPE-DISMOV a cura di Matteo Bologna
per conto del Consiglio Direttivo di Accademia LIMPE-DISMOV)*

Dalle prime segnalazioni nel Dicembre 2019 della grave malattia respiratoria acuta causata dal Coronavirus-19 (COVID-19) vi è stato un crescente numero di segnalazioni di sintomi neurologici nei pazienti (ad es. iposmia), a testimonianza del neurotropismo del virus. In questo contesto, numerosi studi scientifici hanno indagato l'impatto del virus nelle malattie neurodegenerative croniche.

Il presente documento si propone di sintetizzare le principali conoscenze acquisite in pazienti con Malattia di Parkinson (MP) o altri parkinsonismi (Paralisi Sopranucleare Progressiva, Atrofia Multisistemica, Degenerazione Corticobasale, parkinsonismo vascolare, altri parkinsonismi non specificati). Le informazioni qui riportate si riferiscono prevalentemente a conoscenze acquisite nel corso della prima ondata pandemica ed è necessario tener conto dell'arco temporale relativamente limitato (10-12 mesi) in cui sono state ottenute.

Nel presente documento, si farà inoltre riferimento alle raccomandazioni elaborate dalla Società Internazionale dei Disordini del Movimento (*The International Parkinson and Movement Disorder Society* – MDS; <https://www.movementdisorders.org>).

In pochi mesi sono stati pubblicati numerosi lavori scientifici su COVID-19, MP e altri parkinsonismi che si riferiscono complessivamente ad una casistica numerosa di pazienti. Si sottolinea l'importante contributo degli autori e della comunità scientifica italiana nell'ambito della produzione scientifica mondiale (vedi bibliografia selezionata).

Rischio di contrarre il COVID-19 nella MP e negli altri parkinsonismi

- Non abbiamo a disposizione dati conclusivi sul rischio di contrarre il COVID-19 da parte dei pazienti affetti da MP e altri parkinsonismi ma si ritiene che non ci siano significative differenze rispetto alla popolazione generale.
- La prevalenza media dell'infezione nei pazienti con MP e altri parkinsonismi è molto variabile (dall'1 al 10% circa). In gran parte delle regioni italiane il dato rilevato si attesta all'1% circa; viceversa, in Lombardia è stato stimato un valore nettamente maggiore (10% circa). La variabilità del dato verosimilmente riflette differenze metodologiche dei vari studi, in particolare dei criteri di inclusione. Ad esempio, in alcuni studi, ai fini del calcolo del rischio di contrarre il COVID-19 sono stati conteggiati anche i pazienti che non avevano il tampone positivo ma che erano risultati sintomatici dopo un contatto stretto con una persona positiva.

- Dati molto preliminari, che necessitano di ulteriori conferme, suggeriscono la possibilità che alcuni farmaci antiparkinsoniani potrebbero ridurre il rischio di contrarre il COVID-19 nei pazienti (ad esempio l'Amantadina, un farmaco originariamente impiegato come antivirale che ha trovato poi indicazione come farmaco antiparkinsoniano).

L'impatto negativo del COVID-19 nei pazienti con MP e altri parkinsonismi e nei *caregivers*

- Il COVID-19 determina un aggravamento dei sintomi motori e non-motori della MP e degli altri parkinsonismi. Il deterioramento clinico è stato interpretato come conseguenza diretta di meccanismi legati all'infezione o eventualmente come conseguenza dell'alterata farmacocinetica della terapia dopaminergica nel corso del processo infettivo.
- Per quanto riguarda i sintomi non motori, i disturbi urinari e l'affaticamento sono risultati i sintomi non motori più comunemente aggravati nei pazienti con MP o altri parkinsonismi e infezione da COVID-19. Non ci sono ad oggi dati certi sul reale impatto del COVID-19 sulle funzioni cognitive, che sembrerebbero tuttavia essere in una certa misura coinvolte (in particolare memoria e attenzione). Infine, ad oggi, non ci sono osservazioni sull'eventuale peggioramento correlato all'infezione dei disordini di autonomici della MP e negli altri parkinsonismi.
- Dato il peggioramento clinico nei pazienti con MP o altri parkinsonismi e COVID-19, in una percentuale elevata di casi (circa 30%) è quindi necessario un adeguamento della terapia ed in particolare un incremento della dose dei farmaci dopaminergici somministrati.
- È stato rilevato un tasso di ospedalizzazione e di mortalità superiore nella MP ed in particolare negli altri parkinsonismi rispetto alla popolazione generale (20-30%). L'impatto negativo del COVID-19 nella MP e soprattutto in altri parkinsonismi, in termini di rischio per l'ospedalizzazione e morte, sembrerebbe essere riconducibile a vari fattori clinico-demografici, ad esempio l'età media avanzata dei pazienti, il sesso maschile e la durata di malattia ed uno stato di salute generalmente più grave dei pazienti per la presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, obesità, diabete, decadimento cognitivo, malattie croniche renali, cardiorespiratorie e cerebrovascolari), (ParkLink Bologna project <https://www.ausl.bologna.it/isnb/ricerca/parklink>).
- L'impatto negativo del COVID-19 nella MP e negli altri parkinsonismi ha riguardato tutti i pazienti, indirettamente anche coloro che non hanno contratto l'infezione. A causa della pandemia da COVID-19, i servizi clinici regolari per tutti i pazienti con MP e altri parkinsonismi sono stati significativamente ridotti e/o sospesi. È stato dimostrato che la discontinuità nelle visite e nelle cure genera preoccupazioni e confusione in questa popolazione fragile ed in particolare nella gestione delle terapie della fase avanzata di malattia. È emersa quindi la necessità di fornire informazioni appropriate e complete e di adeguare le modalità di assistenza, in modalità remota. In questa prospettiva, i sistemi di telecomunicazione e la medicina virtuale per la cura della MP e degli altri parkinsonismi dovrebbero essere implementati.

- Le evidenze a disposizione sottolineano inoltre l'impatto negativo dell'aggravamento delle condizioni di salute dei pazienti con MP o altri parkinsonismi affetti da COVID-19 sulle condizioni di salute generale e mentale dei relativi *caregivers*.

Rischio di sviluppare una sindrome parkinsoniana dopo l'infezione da COVID-19

- Sono stati ad oggi descritti un numero limitato di casi sporadici (a partire da soggetti nella quarta/quinta decade di età) in cui è stata documentata l'insorgenza di una sindrome parkinsoniana dopo un breve intervallo (giorni o settimane) a seguito del contagio da COVID-19. Le osservazioni cliniche sono state corroborate dal riscontro di alterazioni all'*imaging* funzionale (tomoscintigrafia cerebrale – SPECT con DATSCAN o tomografia ad emissione di positroni - PET con fluorodopa). Nei casi descritti non è emersa una relazione tra il rischio di sviluppare la sindrome parkinsoniana e la gravità dell'infezione. Inoltre, è stata osservata una buona risposta alla somministrazione di farmaci dopaminergici nei casi descritti.
- Le evidenze ad oggi disponibili sono insufficienti per stabilire un eventuale nesso di causalità tra l'infezione da COVID-19 ed il successivo sviluppo del parkinsonismo. Al contrario, l'ipotesi più accreditata è che l'infezione da COVID-19 possa slatentizzare il manifestarsi di un parkinsonismo in fase prodromica. Non si prevede pertanto, sulla base dei dati a disposizione, un incremento dell'incidenza di MP e delle sindromi parkinsoniane in genere nei prossimi anni attribuibile all'attuale pandemia da COVID-19. La comunità scientifica ritiene siano tuttavia necessarie osservazioni longitudinali nel tempo, nei prossimi mesi o anni, per stimare con maggior precisione un eventuale rischio di sequele neurodegenerative, MP e altri parkinsonismi, nei pazienti che hanno contratto l'infezione da COVID-19. Non è stato ad oggi definito se, e in che termini, può essere utile avviare uno screening a lungo termine dei casi di SARS-CoV-2 dopo la guarigione per individuare l'eventuale insorgenza della sindrome parkinsoniana in fase precoce.
- Data l'attuale incertezza nello stabilire il rischio di sviluppare una sindrome parkinsoniana dopo l'infezione da COVID-19 (poco probabile ma non possibile ad oggi escludere del tutto), si sottolinea l'importanza della vaccinazione nella popolazione generale e nelle persone più giovani, affinché quest'ultima categoria non venga esposta al potenziale rischio nel futuro.

Vaccinazione nei pazienti con MP e altri parkinsonismi

- La comunità scientifica riconosce che non esistono dati certi sull'efficacia e sulla sicurezza dei vaccini approvati e attualmente disponibili nella MP e negli altri parkinsonismi. Di conseguenza, eventuali considerazioni sul profilo di efficacia e sicurezza dei vaccini nella suddetta categoria di pazienti sono estrapolate dalle evidenze nella popolazione generale.

- La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti con MP e negli altri parkinsonismi, salvo eventuali controindicazioni mediche di altra natura. Tuttavia, è necessario valutare caso per caso e prestare particolare attenzione ai pazienti molto fragili in fase avanzata di malattia, soprattutto con comorbidità e/o in fase terminale.
- I vaccini approvati non interagiscono con i meccanismi neurodegenerativi e quindi si esclude la possibilità che possano di per sé peggiorare la MP e gli altri parkinsonismi.
- L'incidenza degli effetti avversi dei vaccini nei pazienti affetti da MP non sembra differire rispetto alla popolazione generale.
- La vaccinazione non sembra interagire con le terapie della MP.
- I pazienti con MP vaccinati, devono comunque continuare a rispettare le linee guida di salute pubblica per ridurre l'esposizione e la trasmissione dell'infezione.
- È probabile che le informazioni in nostro possesso alla data odierna possano essere modificate ed aggiornate in relazione al crescente numero di pazienti che verranno vaccinati nei prossimi mesi.

Sintesi delle informazioni sulla malattia da CORONAVIRUS-19 per le persone con Malattia di Parkinson e altri parkinsonismi

- La MP e gli altri parkinsonismi non rappresentano di per sé un fattore di rischio di contrarre il COVID-19.
- Il COVID-19 ha un impatto negativo nei pazienti con MP e soprattutto negli altri parkinsonismi con rischio di ospedalizzazione e morte, riconducibile in particolare all'età in genere avanzata e alle comorbidità di questi pazienti.
- Il COVID-19 ha un impatto negativo anche nei pazienti con MP e altri parkinsonismi che non hanno contratto l'infezione, ciò è dovuto soprattutto alla difficoltà di garantire la continuità assistenziale (soprattutto per le terapie delle fasi avanzate di malattia) per cui è necessario implementare i sistemi di telecomunicazione e la medicina virtuale.
- Il COVID-19 ha un impatto negativo nei *caregivers* dei pazienti che bisogna considerare.
- Il rischio di sviluppare una sindrome parkinsoniana dopo l'infezione da COVID-19 è probabilmente basso ma non è ancora possibile escluderlo del tutto, si raccomanda pertanto la vaccinazione anche nelle persone giovani (tenendo anche conto del rapporto rischio/benefici globale della vaccinazione).
- La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti con MP e negli altri parkinsonismi, salvo eventuali controindicazioni mediche di altra natura.

Le informazioni del presente documento su COVID-19 e MP dovranno essere aggiornate periodicamente a seconda delle conoscenze scientifiche che verranno acquisite in futuro. A questo proposito, è essenziale che i neurologi e gli operatori sanitari coinvolti nel processo assistenziale della MP, nonché pazienti e *caregivers*, continuino nella condivisione e nella raccolta dei dati relativi al COVID-19 nella

MP e nei parkinsonismi. Ciò consentirà di perfezionare le nostre conoscenze, prerequisito per mettere in atto adeguate azioni e contromisure in ambito sanitario per mitigarne l'impatto della pandemia nella popolazione ed in particolare nei pazienti con MP.

Bibliografia selezionata (gruppi italiani)

1. Abate F, Erro R, Barone P, Picillo M. Managing Device-Aided Treatments in Parkinson's Disease in Times of COVID-19. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Jun 20;7(6):737-738. doi: 10.1002/mdc3.12985. PMID: 32775535; PMCID: PMC7276832.
2. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord*. 2020 Jun;35(6):905-908. doi: 10.1002/mds.28104. Epub 2020 May 28. PMID: 32347572; PMCID: PMC7267273.
3. Artusi CA, Romagnolo A, Imbalzano G, Marchet A, Zibetti M, Rizzone MG, Lopiano L. COVID-19 in Parkinson's disease: Report on prevalence and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Nov;80:7-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.008. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32920322; PMCID: PMC7474816.
4. Baschi R, Luca A, Nicoletti A, Caccamo M, Cicero CE, D'Agate C, Di Giorgi L, La Bianca G, Lo Castro T, Zappia M, Monastero R. Changes in Motor, Cognitive, and Behavioral Symptoms in Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment During the COVID-19 Lockdown. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 14;11:590134. doi: 10.3389/fpsy.2020.590134. PMID: 33381057; PMCID: PMC7768013.
5. Buccafusca M, Micali C, Autunno M, Versace AG, Nunnari G, Musumeci O. Favourable course in a cohort of Parkinson's disease patients infected by SARS-CoV-2: a single-centre experience. *Neurol Sci*. 2021 Mar;42(3):811-816. doi: 10.1007/s10072-020-05001-4. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439387; PMCID: PMC7803661.
6. Cavallieri F, Sireci F, Fioravanti V, Toschi G, Rispoli V, Antonelli F, Costantini M, Ghirotto L, Valzania F. Parkinson's disease patients' needs during the COVID-19 pandemic in a red zone: A framework analysis of open-ended survey questions. *Eur J Neurol*. 2021 Jan 18. doi: 10.1111/ene.14745. Epub ahead of print. PMID: 33460507.
7. Cerroni R, Scalise S, Stefani A. Coronavirus Disease 2019 and Management of Advanced Therapies in Parkinson's Disease; Peculiar Needs for Deep Brain Stimulation Patients? *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Aug 26;7(7):875-876. doi: 10.1002/mdc3.13033. PMID: 33043092; PMCID: PMC7533964.
8. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, Devigili G, Cereda E, Eleopra R. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord*. 2020 Aug;35(8):1287-1292. doi: 10.1002/mds.28170. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32449528; PMCID: PMC7280741.

9. Cilia R, Mancini F, Bloem BR, Eleopra R. Telemedicine for parkinsonism: A two-step model based on the COVID-19 experience in Milan, Italy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jun;75:130-132. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.038. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32723588; PMCID: PMC7286232.
10. Del Prete E, Francesconi A, Palermo G, Mazzucchi S, Frosini D, Morganti R, Coleschi P, Raglione LM, Vanni P, Ramat S, Novelli A, Napolitano A, Battisti C, Giuntini M, Rossi C, Menichetti C, Ulivelli M, De Franco V, Rossi S, Bonuccelli U, Ceravolo R; Tuscany Parkinson COVID-19 Participants. Prevalence and impact of COVID-19 in Parkinson's disease: evidence from a multi-center survey in Tuscany region. *J Neurol*. 2020 Sep 3:1–9. doi: 10.1007/s00415-020-10002-6. Epub ahead of print. PMID: 32880722; PMCID: PMC7471534.
11. De Micco R, Siciliano M, Sant'Elia V, Giordano A, Russo A, Tedeschi G, Tessitore A. Correlates of Psychological Distress in Patients with Parkinson's Disease During the COVID-19 Outbreak. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Nov 13;8(1):60-68. doi: 10.1002/mdc3.13108. PMID: 33426160; PMCID: PMC7780948.
12. Fasano A, Antonini A, Katzenschlager R, Krack P, Odin P, Evans AH, Foltynie T, Volkmann J, Merello M. Management of Advanced Therapies in Parkinson's Disease Patients in Times of Humanitarian Crisis: The COVID-19 Experience. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 May 4;7(4):361-372. doi: 10.1002/mdc3.12965. PMID: 32373652; PMCID: PMC7197306.
13. Fasano A, Cereda E, Barichella M, Cassani E, Ferri V, Zecchinelli AL, Pezzoli G. COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy. *Mov Disord*. 2020 Jul;35(7):1089-1093. doi: 10.1002/mds.28176. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32484584; PMCID: PMC7300944.
14. Fasano A, Elia AE, Dallochio C, Canesi M, Alimonti D, Sorbera C, Alonso-Canovas A, Pezzoli G. Predictors of COVID-19 outcome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Sep;78:134-137. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.08.012. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32827969; PMCID: PMC7424315.
15. Fearon C, Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2021 Jan 16. doi: 10.3233/JPD-202320. Epub ahead of print. PMID: 33492244.
16. Janiri D, Petracca M, Moccia L, Tricoli L, Piano C, Bove F, Imbimbo I, Simonetti A, Di Nicola M, Sani G, Calabresi P, Bentivoglio AR. COVID-19 Pandemic and Psychiatric Symptoms: The Impact on Parkinson's Disease in the Elderly. *Front Psychiatry*. 2020 Nov 27;11:581144. doi: 10.3389/fpsy.2020.581144. PMID: 33329124; PMCID: PMC7728715.
17. Lo Monaco MR, Bentivoglio AR, Fusco D, Calabresi P, Piano C. Subacute onset dystonia in a woman affected by Parkinson's disease following SARS-COV-2 infection. *Clin Park Relat Disord*. 2021;4:100082. doi: 10.1016/j.prdoa.2020.100082. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33263105; PMCID: PMC7691816.
18. Motolese F, Magliozzi A, Puttini F, Rossi M, Capone F, Karlinski K, Stark-Inbar A, Yekutieli Z, Di Lazzaro V, Marano M. Parkinson's Disease Remote Patient Monitoring During the COVID-19 Lockdown. *Front Neurol*. 2020 Oct 7;11:567413. doi: 10.3389/fneur.2020.567413. PMID: 33117262; PMCID: PMC7575750.

19. Oppo V, Serra G, Fenu G, Murgia D, Ricciardi L, Melis M, Morgante F, Cossu G. Parkinson's Disease Symptoms Have a Distinct Impact on Caregivers' and Patients' Stress: A Study Assessing the Consequences of the COVID-19 Lockdown. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Sep 16;7(7):865-867. doi: 10.1002/mdc3.13030. PMID: 33043088; PMCID: PMC7533970.
20. Orlando V, Rea F, Savaré L, Guarino I, Mucherino S, Perrella A, Trama U, Coscioni E, Menditto E, Corrao G. Development and validation of a clinical risk score to predict the risk of SARS-CoV-2 infection from administrative data: A population-based cohort study from Italy. *PLoS One*. 2021 Jan 20;16(1):e0237202. doi: 10.1371/journal.pone.0237202. PMID: 33471809; PMCID: PMC7816996.
21. Palermo G, Tommasini L, Baldacci F, Del Prete E, Siciliano G, Ceravolo R. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Cognition in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2020 Oct;35(10):1717-1718. doi: 10.1002/mds.28254. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32776602; PMCID: PMC7436666.
22. Pilotto A, Benussi A, Libri I, Masciocchi S, Poli L, Premi E, Alberici A, Baldelli E, Bonacina S, Brambilla L, Benini M, Caratozzolo S, Cortinovis M, Costa A, Cotti Piccinelli S, Cottini E, Cristillo V, Delrio I, Filosto M, Gamba M, Gazzina S, Gilberti N, Gipponi S, Giunta M, Imarisio A, Liberini P, Locatelli M, Schiano F, Rao R, Risi B, Rozzini L, Scalvini A, Vergani V, Volonghi I, Zoppi N, Borroni B, Magoni M, Leonardi M, Zanusso G, Ferrari S, Mariotto S, Pezzini A, Gasparotti R, Paolillo C, Padovani A. COVID-19 impact on consecutive neurological patients admitted to the emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb;92(2):218-220. doi: 10.1136/jnnp-2020-323929. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33055146.
23. Profili F, Ballo P, Balzi D, Bellini B, Bartalocci S, Zuppiroli A, Voller F, Francesconi P. Malattie croniche e rischio di ammalarsi di COVID-19 sintomatica: risultati di uno studio case-population su un campione di casi in AUSL Toscana Centro [Chronic diseases and risk of symptomatic COVID-19: results of a case-population study on a sample of patients in the Local Health Unit 'Toscana Centro' (Tuscany Region, Central Italy)]. *Epidemiol Prev*. 2020 Sep-Dec;44(5-6 Suppl 2):308-314. Italian. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.131. PMID: 33412823.
24. Piano C, Bove F, Tufo T, Imbimbo I, Genovese D, Stefani A, Marano M, Peppe A, Brusa L, Cerroni R, Motolese F, Di Stasio E, Mazza M, Daniele A, Olivi A, Calabresi P, Bentivoglio AR; Lazio DBS Study Group. Effects of COVID-19 Lockdown on Movement Disorders Patients With Deep Brain Stimulation: A Multicenter Survey. *Front Neurol*. 2020 Dec 16;11:616550. doi: 10.3389/fneur.2020.616550. PMID: 33391174; PMCID: PMC7772207.
25. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, Liguori C, Scalise S, Bovenzi R, Conti M, Garasto E, Mercuri NB, Pierantozzi M, Pisani A, Stefani A. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol Sci*. 2020 Jun;41(6):1373-1375. doi: 10.1007/s10072-020-04442-1. Epub 2020 May 3. PMID: 32363506; PMCID: PMC7196180.
26. Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2020 Aug 27:1-8. doi: 10.1007/s00415-020-10131-y. Epub ahead of print. PMID: 32852580; PMCID: PMC7450256.



27. Schirinzi T, Di Lazzaro G, Salimei C, Cerroni R, Liguori C, Scalise S, Alwardat M, Mercuri NB, Pierantozzi M, Stefani A, Pisani A. Physical activity changes and correlate effects in patients with Parkinson's disease during COVID-19 lockdown. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Jul 17;7(7):797–802. doi: 10.1002/mdc3.13026. Epub ahead of print. PMID: 32837960; PMCID: PMC7404747.
28. Vignatelli L, Zenesini C, Belotti LMB, Baldin E, Bonavina G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Descovich C, Fabbri G, Giannini G, Guarino M, Pantieri R, Samoggia G, Scaglione C, Trombetti S, D'Alessandro R, Nonino F; ParkLink Bologna group. Risk of Hospitalization and Death for COVID-19 in People with Parkinson's Disease or Parkinsonism. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):1-10. doi: 10.1002/mds.28408. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33196119; PMCID: PMC7753472.