

Review

La vaccinazione per COVID-19 nei soggetti con dermatite atopica

COVID-19 vaccination in subjects with atopic dermatitis

Elio Novembre¹ (coordinatore), Stefania Arasi², Simona Barni¹, Lucia Caminiti³, Riccardo Castagnoli⁴, Mattia Giovannini¹, Lucia Liotti⁵, Carla Mastroianni⁶, Francesca Mori¹, Luca Pecoraro⁷, Francesca Saretta⁸, Elena Galli⁹

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; ² Ricerca Traslationale nell'Area delle Specialità Pediatriche, Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ³ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva Gaetano Barresi, UOS Allergologia Pediatrica, UOC Pediatria, AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina; ⁴ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵ UOC Pediatria, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; ⁶ UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁷ UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontoiatriche, Ginecologiche e Pediatriche, Università di Verona; ⁸ SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; ⁹ UO ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

CORRISPONDENZA

Elio Novembre
elio.novembre@unifi.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Novembre E, Arasi S, Barni S, et al. La vaccinazione per COVID-19 nei soggetti con dermatite atopica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(04):3-7. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-16>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria immuno-mediata della cute, con vari endotipi immunologici (Th1-Th2-Th17 e Th22), non inclusa fra le classiche malattie allergiche per le quali sono state pubblicate varie raccomandazioni circa le precauzioni e controindicazioni da seguire in caso di possibili reazioni alla vaccinazione per COVID-19. Solo alcune Società di Allergologia, come quella tedesca, hanno dato indicazioni su come gestire la vaccinazione per COVID-19 nei soggetti con DA. In questo articolo vengono affrontate le varie problematiche che possono emergere nella gestione della vaccinazione per COVID-19 nei soggetti con DA, in relazione anche alla presenza di concomitante asma bronchiale e alla assunzione di terapie sistemiche.

PAROLE CHIAVE: dermatite atopica, COVID-19, asma, terapie sistemiche, pediatria

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is an immune-mediated inflammatory disease of the skin, with various immunological endotypes (Th1-Th2-Th17 and Th22), not included among the classic allergic diseases for which various recommendations on precautions and contraindications have been published to be followed in case of possible reactions to COVID-19 vaccination. Only some Allergy Societies, such as the German one, have given indications on how to manage COVID-19 vaccination in individuals with AD. This article addresses the various problems that may arise in the management of the COVID-19 vaccination in individuals with AD, also in relation to the presence of concomitant bronchial asthma and the intake of systemic therapies.

KEY WORDS: atopic dermatitis, COVID-19, asthma, systemic therapies, pediatrics

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria immuno-mediata della cute con un decorso recidivante cronico che interessa il 20% dei bambini e il 10 % della popolazione adulta ¹.

La patogenesi della malattia è molto complessa, con una eziologia multipla che interessa fattori genetici, immunologici e ambientali che portano a una alterazione della barriera cutanea ².

Numerose alterazioni immunologiche cutanee e sistemiche sono state descritte nei soggetti con DA, tra le quali elevate IgE sieriche e sensibilizzazione allergenica, aumentata espressione di citochine Th2 a livello delle lesioni acute, aumentato numero di cellule T che esprimono antigene cutaneo associato a linfociti (*cutaneous lymphocyte-associated antigen-CLA*), aumentata espressione di FcεRI sulle cellule di Langerhans e sulle cellule infiammatorie dell'epidermide e diminuita espressione di peptidi antimicrobici. È ancora dibattuto se le anomalie di barriera cutanea precedano la disregolazione immunologica ("*outside-in*" hypothesis) o sia la disregolazione immunologica a precedere le anomalie di barriera cutanea ("*inside-out*" hypothesis) ³.

La DA è una malattia con vari endotipi immunologici (Th1-Th2-Th17 e Th22) e non è inclusa nell'elenco delle classiche malattie Th2, come la rinite e l'asma allergica, l'allergia ad alimenti, farmaci e insetti ⁴.

RISCHIO DI REAZIONE ALLERGICA AL VACCINO COVID-19 NEI PAZIENTI CON DERMATITE ATOPICA

Sin dalla introduzione dei vaccini per l'infezione da SARS-CoV-2, sono state pubblicate varie raccomandazioni circa le precauzioni e le controindicazioni da seguire nei pazienti (adulti e bambini) con storia di malattia allergica ^{5,6}.

In generale le reazioni allergiche ai vaccini per COVID-19 sono rare e dovute alla ipersensibilità a componenti delle formulazioni dei vaccini come sostanze preservanti, stabilizzanti, coniuganti e contaminanti ⁷.

In tutte queste raccomandazioni, la DA non è inclusa fra le malattie allergiche considerate; solo in alcune si accenna alla dermatite allergica da contatto, per la quale, peraltro, non viene suggerita alcuna precauzione ^{8,9}.

Alcuni recenti documenti hanno comunque dato indicazioni sul rischio di reazioni allergiche al vaccino per COVID-19 in soggetti con DA.

Nel 2021 la Società Tedesca di Allergologia ha affermato che i pazienti con DA non sono ad aumentato rischio di reazioni allergiche al vaccino COVID-19 (Tab. I). I soggetti con riacutizzazioni dovrebbero essere attivamente trattati per la loro DA, ma la vaccinazione non dovrebbe essere ritardata ¹⁰.

La vaccinazione può comunque indurre una transitoria esacerba-

zione della DA dovuta alla stimolazione generale del sistema immunitario. La terapia locale antinfiammatoria sia con steroidi che con inibitori della calcineurina non influenza l'efficacia della vaccinazione ¹¹. L'impiego di misure precauzionali e una valutazione allergologica prima della vaccinazione possono essere indicati solo nei pazienti con storia clinica di reazioni alle vaccinazioni o nei pazienti con mastocitosi sistemica e anafilassi idiopatica ⁷.

In un recentissimo lavoro di Pakhchanian et al. è stata condotta un'analisi su un *database* di circa 75 milioni di cartelle di 55 organizzazioni sanitarie e sono state confermate le indicazioni della Società Tedesca di Allergologia ¹².

Sono stati considerati infatti retrospettivamente 1.262.306 adulti vaccinati, di cui l'1,2% aveva una storia di DA. L'analisi comparativa ha determinato che i soggetti vaccinati con DA non presentavano un aumentato rischio di eventi avversi rispetto ai controlli.

LA VACCINAZIONE PER COVID-19 IN PAZIENTI CON DERMATITE ATOPICA E ASMA

La DA è considerata una delle manifestazioni cliniche che, in soggetti predisposti, precedono lo sviluppo di asma. Il termine di "marcia atopica" indica una sequenza cronologica dell'età infantile, per cui, durante la crescita del bambino, si passa dalla DA alla rinite allergica e all'asma bronchiale ¹³.

In particolare, fattori di rischio per questa marcia sono l'insorgenza precoce della DA (prima dei 2 anni), il *wheezing* precoce (prima dei 3 anni) e la severità della DA ¹⁴.

Si calcola che la marcia atopica possa interessare da un terzo a metà dei bambini con DA ¹⁵. Sebbene vi siano singoli *case report* di esacerbazioni dell'asma che seguono la vaccinazione per COVID-19 ¹⁶, in uno studio italiano condotto su 253 pazienti con asma grave che hanno eseguito la vaccinazione COVID-19, non è stata riportata nessuna reazione asmatica ¹⁷.

Inoltre, nessuna reazione asmatica è stata riportata in una meta-analisi sulle reazioni non-anafilattiche seguenti la vaccinazione per COVID-19 ¹⁸. In accordo con questi dati, nei pazienti con DA e asma ben controllato non è consigliata alcuna particolare precauzione ¹⁹.

Come è noto, la terapia delle forme di asma non controllato si basa sui corticosteroidi inalatori associati ai beta-agonisti *long-acting*. Nei casi di asma severo non controllato è anche autorizzato l'uso dei biologici ²⁰.

In queste situazioni di scarso controllo dell'asma si consiglia di raggiungere il miglior controllo possibile e poi procedere con la vaccinazione. Se nonostante tutto l'asma continua a essere scarsamente controllato alcune società suggeriscono di eseguire la vaccinazione in un *setting* ospedaliero con osservazione di 60' ²¹.

TABELLA I. Raccomandazioni sulla vaccinazione COVID-19 in pazienti con dermatite atopica (da Pfaar et al., 2021, mod.)¹¹. *Recommendations on COVID-19 vaccination in patients with atopic dermatitis (from Pfaar et al., 2021, mod.)¹¹.*

Malattia	Raccomandazioni vaccinazione COVID-19 e allergie	Raccomandazioni vaccinazione COVID-19 e biologici
Dermatite atopica	<ul style="list-style-type: none"> - Nessun aumentato rischio di reazioni allergiche al vaccino COVID-19 - Vaccinazione possibile in qualsiasi momento - Possibili lievi recrudescenze dovute alla vaccinazione 	<ul style="list-style-type: none"> - La vaccinazione può essere eseguita in qualsiasi momento in corso di terapia con dupilumab: è raccomandato eseguire la vaccinazione tra 2 iniezioni di dupilumab con 1 settimana di intervallo fra la vaccinazione e il trattamento con il biologico - In caso di terapie con altri farmaci immunomodulanti: vedi testo

PAZIENTI CON DERMATITE ATOPICA CHE EFFETTUANO TERAPIA SISTEMICA

Molti pazienti con DA, specie adulti, effettuano terapia sistemica con ciclosporina, metotrexate, azatioprina o baricitinib e possono essere vaccinati in qualsiasi momento, anche se l'effetto della vaccinazione può essere ridotto dalla terapia immunosoppressiva sistemica^{22,23}. Per tale motivo, l'*European Task Force on Atopic Dermatitis dell'European Academy of Dermatology and Venereology (ETFAD)* raccomanda una temporanea interruzione del trattamento o una riduzione del dosaggio dei suddetti farmaci.

In particolare, si può considerare una pausa del farmaco immunosoppressore possibilmente durante la vaccinazione, dal giorno della vaccinazione fino a 1 settimana dopo per i JAK-inibitori e la ciclosporina, o fino a 2 settimane dopo nel caso di metotrexate e azatioprina, in modo da aumentare le possibilità di una appropriata risposta immunitaria. In alternativa, può essere usata la dose più bassa possibile (ad esempio 2,5 mg/kg/die per la ciclosporina, 1 mg/kg/die per la azatioprina e 7,5 mg/kg/settimana per il metotrexate). La ETFAD suggerisce comunque di tener conto anche delle linee guida o dei protocolli elaborati dalle autorità sanitarie locali e nazionali di ogni Nazione²⁴.

Recentemente è stato introdotto per la DA medio-grave degli adulti anche il dupilumab. L'uso di questo farmaco si è dimostrato molto efficace e sicuro²⁵ ed è stato esteso successivamente anche in Europa e in Italia negli adolescenti e nei bambini di 6-11 anni²⁶.

I pazienti con DA che ricevono terapia sistemica con dupilumab possono essere vaccinati in qualsiasi momento. Studi precedenti su pazienti in terapia con dupilumab che hanno effettuato vaccinazione per tossoide tetanico hanno evidenziato che l'efficacia della vaccinazione non era influenzata negativamente dal trattamento con dupilumab²⁷.

Inoltre altri lavori hanno riportato che non si verifica alcun effetto negativo del dupilumab nei riguardi del rischio di infezioni da SARS-CoV-2²⁸ e vi sono anche dati di un ridotto numero di superinfezioni da herpes simplex e di superinfezioni batteriche²⁹⁻³¹.

Al momento, per ragioni pratiche, è raccomandato eseguire la vaccinazione tra le iniezioni di dupilumab.

Nel caso in cui debbano essere seguiti intervalli specifici di tempo per le vaccinazioni, le iniezioni di dupilumab dovranno essere eseguite di conseguenza^{11,24}.

In particolare, la vaccinazione per COVID-19 dovrebbe essere eseguita fra 2 iniezioni del biologico, almeno 1 settimana prima o 1 settimana dopo il trattamento con biologico programmato (Tab. I). Nel lavoro di Pakhchanian et al.¹², sono stati analizzati 3.360 pazienti con DA con una storia di 1 anno di terapia immunosoppressiva o immunomodulante ed è stato evidenziato che i soggetti vaccinati erano a più elevato rischio di ospedalizzazioni di qualsiasi tipo a 30-60 e 90 giorni rispetto ai controlli. Un'ulteriore stratificazione ha evidenziato che 1 anno di uso di steroidi si associava a un più elevato rischio di ospedalizzazione, mentre l'uso di dupilumab e farmaci immunosoppressivi non mostrava differenze significative. In ogni caso, il numero di infezioni tra i pazienti con storia di 1 anno di terapie immunosoppressive o immunomodulanti era molto basso per cui i vaccini per COVID-19 potevano essere considerati efficaci e sicuri anche nei soggetti che facevano da tempo terapie immunosoppressive.

In conclusione, allo stato attuale delle conoscenze non vi sono controindicazioni alla vaccinazione per COVID-19 per i pazienti con DA. La terapia topica con steroidi o inibitori della calcineurina non influenza l'efficacia della vaccinazione. Anche nei pazienti con DA e asma la vaccinazione non è controindicata, con la raccomandazione di portare l'asma al miglior controllo possibile prima di effettuare la vaccinazione. Alcune precauzioni possono essere prese nei soggetti con DA che presentano anche storia di reazioni allergiche significative a farmaci in generale e in modo particolare ai vaccini, per la possibilità di una reazione agli eccipienti in essi contenuti. In questi casi, oltre che nei pazienti con anafilassi idiopatica o mastocitosi sistemica, è consigliato un approfondimento specialistico.

I soggetti che eseguono terapie sistemiche con farmaci immunosoppressori possono essere vaccinati in qualsiasi momento con

piccole accortezze temporali. Queste raccomandazioni possono riguardare anche l'età pediatrica, dato che al momento non vi sono indicazioni specifiche per questo gruppo di età.

Bibliografia

- 1 Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
- 2 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
- 3 Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune. *Immunol Rev* 2011;242:233-246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x>
- 4 Stander S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1136-1143. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>
- 5 Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, et al. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3546-3567. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.006>
- 6 Novembre E, Tosca M, Caffarelli C, et al. Management of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in children aged 5-11 years with allergies, asthma, and immunodeficiency: consensus of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). *Ital J Pediatr* 2022;48:76. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01272-z>
- 7 Klimek L, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA position paper. *Allergy* 2021;76:1624-1628. <https://doi.org/10.1111/all.14726>
- 8 Worm M, Bauer A, Wedi B, et al. Practical recommendations for the allergological risk assessment of the COVID-19 vaccination – A harmonized statement of allergy centers in Germany. *Allergologie* 2021;5:72-76. <https://doi.org/10.5414/ALX02225E>
- 9 Tanno KS, Berard F, Beaudoin F. On behalf of the Montpellier WHO collaborating center and French allergy Society (SFA). SARS-CoV-2 vaccination and anaphylaxis: recommendations of the French allergy community and the Montpellier World Health Organization collaborating center. *Vaccines* 2021;9:560. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060560>
- 10 Ring J, Worm M, Wollenberg A, et al. Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases – Practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e353-e410. <https://doi.org/10.1111/jdv.17237>
- 11 Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) – A Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology. *Allergol Select* 2021;5:140-147. <https://doi.org/10.5414/ALX02241E>
- 12 Pakhchanian H, Raiker R, Wolf M, et al Examining the risk of breakthrough infection and COVID-19 vaccination safety in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatology* 2022 187:251-253. <https://doi.org/10.1111/bjd.21038>
- 13 Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, et al. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link? *Curr Derm Respir* 2015;4:221-227. <https://doi.org/10.1007/s13671-015-0121-6>
- 14 Amat F, Soria A, Tallon P, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: an overview. *Clin Exp Allergy* 2018;48:919-934. <https://doi.org/10.1111/cea.13156>
- 15 van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-569. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.042>
- 16 Colaneri M, De Filippo M, Licari A, et al. COVID vaccination and asthma exacerbation: might there be a link? *Int J Infect Dis* 2021;112:243-246. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.026>
- 17 Caminati M, Guarnieri G, Batani V, et al. COVID-19 vaccination in patients with severe asthma on biologic treatment. *Vaccines* 2021;9:853. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080853>
- 18 Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17:109. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00613-7>
- 19 Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. On behalf of the WAO anaphylaxis committee. COVID-19 vaccine associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J* 2021;14:100517. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517>
- 20 Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: update 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
- 21 AAIIITO/SIAAIC. Linee di indirizzo per la gestione da parte degli allergologi dei pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini per COVID-19 Versione 15/02/21. <https://www.siaip.it/site/sezione/3/area/2/Medico%20Documenti>
- 22 Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
- 23 Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther* 2019;21:102. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1883-1>
- 24 Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e308-e311. <https://doi.org/10.1111/jdv.17167>
- 25 Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2020;22:295-310. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2>
- 26 Galli E, Fortina AB, Ricci G, et al. Narrative review on the management of moderate-severe atopic dermatitis in pediatric age of the Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP), of the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP) and of the Italian Society of Pediatrics (SIP). *Ital J Pediatr* 2022;48:95. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01278-7>
- 27 Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:158-167.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.048>

- ²⁸ Carugno A, Raponi F, Locatelli AG, et al. No evidence of increased risk for COVID-19 infection in patients treated with dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area - Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e433-e434. <https://doi.org/10.1111/jdv.16552>
- ²⁹ Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
- ³⁰ Schneeweiss MC, Perez-Chada L, Merola JF. Comparative safety of systemic immuno-modulatory medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;85:321-329. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.073>
- ³¹ Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)