

**Algemene gegevens / General Information**

Programma / Programme : COVID-19 Programma
 Subsidiëronde / Subsidy round : Bottom-up ronde COVID-19 aandachtsgebied 1
 Projecttitel / Project title : the PRAETORIAN-COVID study: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial with valsartan for Prevention of Acute rEspiraTORY dIstress syndrome in hospitAlized patieNts with SARS-COV-2 Infection Disease
 Projecttaal / Project language : Nederlands / Dutch
 Geplande startdatum / Planned start date : 01-07-2020
 Geplande duur / Planned duration : 24 maanden / months
 Datum indienen / Date of application : 14-05-2020
 Projecttype / Project type : Toegepast onderzoek
 Vervolg eerder ZonMw-project / Continuation previously funded project : Nee / No
 ZonMw

Projectleden / Project members

(10)(2e)

Functie / Position: cardioloog | Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: 06 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @radboudumc.nl

Netherlands Heart Institute

Postbus 19258

3501 DG UTRECHT

(10)(2e)

Functie / Position: cardioloog | Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: 06 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @hotmail.com

Radboudumc

Cardiologie

Postbus 9101

6500 HB NIJMEGEN

Prof. dr. J. Smit (Bestuurlijk verantwoordelijke)

Functie / Position: decaan | Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: 0 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @radboudumc.nl

Radboudumc

Endocrinologie

Inwendige Ziekten

Postbus 9101

6500 HB NIJMEGEN

(10)(2e)

Functie / Position: cardioloog i.o. | Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: 06 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @radboudumc.nl

Radboudumc

Cardiologie

Postbus 9101

6500 HB NIJMEGEN

Aanvraagformulier GGG_digitaal / Applicationform GGG_digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)(2g)

Prof. dr. M. van den Heuvel (Mede aanvrager)*Functie / Position:* hoofd afdeling Longziekten | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 0 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @radboudumc.nl

Radboudumc

Longziekten

Postbus 9101

6500 HB NIJMEGEN

Prof. dr. J. van der Hoeven (Mede aanvrager)*Functie / Position:* hoofd afdeling Intensive Care | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 0 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @radboudumc.nl

Radboudumc

Intensive Care Medicine

Postbus 9108

6500 HB NIJMEGEN

(10)(2e)

Functie / Position: hoofd afdeling Intensive Care | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 07 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @jhz.nl

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Intensive Care

Henri Dunantstraat 1

5223 GZ 'S-HERTOGENBOSCH

Prof. dr. Y. Pinto (Mede aanvrager)*Functie / Position:* cardioloog | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 02 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie AMC

Hartcentrum

Cardiologie

Meibergdreef 9

1105 AZ AMSTERDAM ZUIDOOST

Prof. dr. N. van Royen (Mede aanvrager)*Functie / Position:* hoofd afdeling Cardiologie | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @radboudumc.nl

Radboudumc

Cardiologie

Postbus 9101

6500 HB NIJMEGEN

Prof. dr. (10)(2e) (Mede aanvrager)*Functie / Position:* hoofd afdeling Medische Microbiologie | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 01 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e) @erasmusmc.nl

Erasmus MC

Medical Microbiology and Infectious Diseases

Postbus 2040

3000 CA ROTTERDAM

Projectgegevens / Project information**Aandachtsgebieden / Focus**

1.1 Thema's aandachtsgebied 1

• Behandeling

1.2 Subthema aandachtsgebied 1

• RCT studie via REMAP-CAP

1.3 Setting

Aanvraagformulier GGG_digitaal / Applicationform GGG_digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)(2g)

- Ziekenhuiszorg

Samenvatting / Summary**ONDERZOEKSVRAAG**

De SARS-CoV-2 pandemie veroorzaakt een hoge morbiditeit en mortaliteit doordat een SARS-CoV-2 infectie gecompliceerd kan gaan met het acute respiratory distress syndrome (ARDS). Het renine-angiotensine-systeem (RAS), een bekende cardiovasculaire cascade, blijkt ook een rol te spelen bij de ontwikkeling van ARDS. Angiotensine-II (ANG-II) en het ACE2

enzyme spelen een belangrijke rol in deze cascade.

Het SARS-CoV-2 virus verbruikt ACE2 waardoor er minder ACE2 activiteit is. Deze verlaging in ACE2 activiteit en ophoping van ANG-II kan uiteindelijk tot ARDS leiden. Er zijn voldoende observationele en mechanistische data die suggereren dat Angiotensine Receptor Blokkers (ARBs) de ontwikkeling van een ARDS beeld kunnen remmen. Het onderzoeken van de rol van ARBs in de preventie van ARDS is van belang omdat:

- 1) ARBs wereldwijd op grote schaal beschikbaar zijn
- 2) ARBs slechts weinig bijwerkingen hebben die goed gekend zijn
- 3) ARBs goedkoop zijn (nl ca. 20 cent per dag).

URGENTIE

Gezien de discussie in de literatuur, de ernst van het ziektebeeld en de potentiële werking van ARBs is er een hoge urgentie om het nut van ARBs in SARS-CoV-2 te onderzoeken. Een positief profylactisch effect leidt niet alleen tot een verlaging van ziekte last en vermindering in zorgdruk maar is ook zeer snel kosteneffectief doordat minder patiënten IC-verpleegbehoefte worden, er minder exposure is voor personeel en minder verbruik van barrière-materiaal.

HYPOTHESE

De hypothese is dat angiotensine receptor blokkers de ontwikkeling van ARDS in gehospitaliseerde SARS-CoV-2 geïnfecteerde patiënten kunnen voorkomen.

PLAN VAN AANPAK

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde 1:1 gerandomiseerde klinische internationale studie binnen het REMAP-CAP consortium om het effect van valsartan bij 651 volwassen gehospitaliseerde SARS-CoV-2 patiënten op het optreden van een primair endpoint (IC-opname, mechanische ventilatie of overlijden) binnen 14 dagen te onderzoeken.

Trefwoorden / Keywords

CORONA, COVID, valsartan, ACE2, angiotensine, ARB

Samenwerking / Collaboration**Samenwerking tussen onderzoek en praktijk / Cooperation between research and practice:**

Ja / Yes

Organisaties

Dutch CardioVascular Alliance

Nederlandse Hartstichting

Postbus 300

2501 CH DEN HAAG

Netherlands Heart Institute

Postbus 19258

3501 DG UTRECHT

Inhoud / Content**Disciplines / Disciplines**

- Infecties, parasitologie, virologie / Infections, parasitology, virology
- Cardiovasculaire aandoeningen / Cardiovascular diseases
- Longziekten / Pulmonology

Aanvraagformulier GGG_digitaal / Applicationform GGG_digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)(2g)

Financiële gegevens / Financial data

ZonMw budget

Kostenpost	Jaar / Year								Totaal / Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Personeel	(10)(1c)								
Materieel									
Implementatie									
Apparatuur									
Overig									
Totaal / Total									

Co-financiering / Cofinancing

Naam co-financier / Name of cofinancier	Bedrag / Amount		Status
Netherlands Heart Institute	(10)(1c)		Toegekend
Novartis Pharma BV			Toegekend

Bijzondere gegevens / Additional information

Vergunningen / Permits

	Verklaring nodig / Statement required?		Status verklaring / Statement status		
	Ja / Yes	Nee / No	Verkregen / Acquired	Aangevraagd / Applied	Nog niet aangevraagd / Not applied yet
METC	X		X		
DEC		X			
WBO		X			

Onderschrijvingen / Assents

	Ja / Yes	Nee / No	N.v.t. / N.A.
Code biosecurity / Code Biosecurity			X
Code openheid dierproeven / Code Transparency of Animal Testing			X

Andere vergunningen / Other permits

AANVRAAGFORMULIER PROJECTIDEE – BOTTOM-UP RONDE COVID 19 programma

Deadline voor indiening: 14 mei 2020 (14:00 u)

**LEES ALSTUBLIEFT ALLE INSTRUCTIES IN BIJLAGE "TOELICHTING
INDIENING PROJECTIDEE" VAN DE OPROEPTEKST ZORGVULDIG!**

Wanneer u het formulier heeft ingevuld:

1. Zet het formulier om naar een PDF file en controleer de details
 2. Upload het complete formulier als een bijlage bij uw indiening in Projectnet
(Let op: dit zijn twee verschillende links, gebruik maar 1 van de 2!)
- ProjectNet: [Aandachtsgebied 1 \(voorspellende diagnostiek en behandeling\)](#)
ProjectNet: [Aandachtsgebied 2 \(zorg en preventie\)](#)

BASISGEGEVENS (voorpagina)

NAAM VAN DE HOOFDAANVRAGER:

(10)(2e) MD, PhD

ORGANISATIE:

Radboudumc, Nijmegen, the Netherlands/Netherlands Heart Institute, Utrecht, the Netherlands

PROJECTTITEL:

the PRAETORIAN-COVID study:
A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial with valsartan for PREvention of Acute
rEspiratory dIstress syndrome in hospitAlized patieNts with SARS-COV-2 Infection Disease

DATASTEWARD:

Wie is de datasteward die de open science en FAIR data planning in uw project ondersteunt? Zie de webinars op de [ZonMw website](#) om de datastewards te informeren en ondersteunen.

☒ Ik betrek een datasteward bij mijn project:

Naam: (10)(2e)
Instituut: Radboud University Medical Center
E-mail: (10)(2e)@radboudumc.nl
Was aanwezig bij de webinar: ☐ Ja ☒ Nee

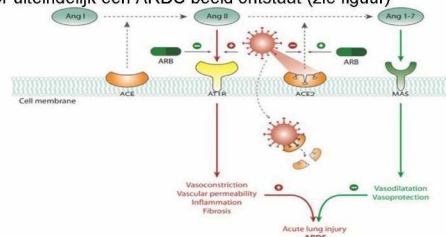
☐ Ik heb nog geen datasteward.

ONDERZOEKSVORSTEL
max 3 pagina's A4
(inclusief literatuurreferenties)

(voorpagina met basisgegevens niet meegerekend -
font type Arial 10 pts)

1. PROBLEEMSTELLING EN DOELSTELLING(EN):

De SARS-CoV-2 pandemie zet onze samenleving ernstig onder druk door de hoge ziektelast en mortaliteit die hiermee gepaard gaat. Deze wordt met name veroorzaakt doordat de SARS-CoV-2 infectie gepaard kan gaan met het zgn. acute respiratory distress syndrome (ARDS). Het renine-angiotensine-systeem (RAS) is een bekende cascade uit de bloeddrukregulatie maar speelt ook een belangrijke rol bij de ontwikkeling van ARDS, zoals gebleken uit de SARS & MERS epidemieën evenals uit studies naar het gecompliceerde verloop van influenza en RS-virus infecties. Angiotensine-II en het ACE2 enzym spelen een belangrijke rol in deze cascade: het SARS-CoV-2 virus gebruikt het ACE2 enzym voor internalisatie in de cel waardoor er minder ACE2 activiteit is. De verlaging in activiteit van ACE2 en de daaropvolgende ophoping van angiotensine-II leidt tot een verhoogde permeabiliteit van de longvaten, fibrose en vasoconstrictie waardoor uiteindelijk een ARDS beeld ontstaat (zie figuur)



Zowel in observationele als mechanistische studies is aangetoond dat blokkade van Angiotensine-II en verhoging van ACE2 activiteit door middel van het gebruik van Angiotensine-II Receptor Blockers (ARBs) de ontwikkeling van ARDS kunnen voorkomen. In de PRAETORIAN-COVID studie vertalen we deze bevindingen en onze expertise nu voor het eerst naar de klinische praktijk en testen of ARBs de dysbalans in Angiotensine-II en ACE2 corrigeren en aldus beschermen tegen ARDS.

Het doel van de PRAETORIAN-COVID is om te onderzoeken of ARBs een positief effect hebben op het voorkomen van de ontwikkeling van ARDS in SARS-CoV-2 infectie. Dit is van belang aangezien:

- 1) ARBs zoals valsartan op grote schaal beschikbaar zijn
- 2) ARBs slechts weinig bijwerkingen hebben die goed gekend zijn sinds hun introductie 30 jaar geleden
- 3) ARBs goedkoop zijn (nl ca. 20 cent per dag).

Een positief profylactisch effect zal daarom niet alleen tot een verlaging van de ziektelast en vermindering in de zorgdruk leiden maar zal ook zeer kosteneffectief zijn en wereldwijd op grote schaal ingezet kunnen worden. Doordat er minder patiënten IC-verpleegbehoefte worden, zal eveneens minder exposure voor personeel en minder verbruik van barrière-materiaal nodig zijn. Positieve studie resultaten kunnen onmiddellijk geïmplementeerd worden en kunnen in gebieden waar de toegang tot hoogwaardige IC zorg beperkt is wellicht een groot verschil kan maken.

2. PLAN VAN AANPAK:

De PRAETORIAN-COVID is een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde 1:1 gerandomiseerde klinische studie om het effect van de ARB valsartan te onderzoeken bij volwassen gehospitaliseerde SARS-CoV-2-geïnfecteerde patiënten op het optreden van het primaire gecombineerde eindpunt IC-opname, mechanische ventilatie of overlijden. We verwachten dat 41% van de controlegroep en 30% van de interventiegroep het primaire eindpunt bereikt. Om dit verschil te testen met een p-waarde van 0,05 en een vermogen van 80%, hebben we in totaal 592 patiënten nodig. Vooruitlopend op een uitvalpercentage van 10% streven we ernaar om 651 patiënten te includeren.

Patiënten, die opgenomen zijn op de afdeling van het ziekenhuis met een bewezen SARS-CoV-2 infectie worden binnen 24 uur gerandomiseerd naar valsartan of placebo. Patiënten worden maximaal 14 dagen behandeld of tot het optreden van het primaire eindpunt of ontslag uit het ziekenhuis indien dat eerder is dan 14 dagen. Er wordt dagelijks gecontroleerd of het primaire eindpunt is opgetreden. Voornaamste

exclusie criteria zijn: huidig gebruik van een ARB, hypotensie (RR <105/65mmHg) een hyperkaliëmie (K ≥ 5.5 mEq/L) en een slechte nierfunctie (GFR ≤ 30 ml/min/1.73m²).

3. HAALBAARHEID VAN HET PROJECT:

TIJDSSCHEMA

De inclusie-rate in Nederland is afhankelijk van de ernst van de epidemie in Nederland. Op dit moment zijn er 7 centra in Nederland die zullen deelnemen en worden voorbereidingen voor 3 andere centra getroffen. Ook is de PRAETORIAN-COVID ingediend in België bij de METC van UVC Brugmann te Brussel, wat als nationaal coördinerend centrum voor België zal dienen. Daarnaast is de PRAETORIAN-COVID aangesloten bij het REMAP-CAP consortium voor verdere internationale uitroling. Er wordt middels deze centra en internationale samenwerking gestreefd om na 24 maanden de inclusie afgerond te hebben.

MOTIVATIE HAALBAARHEID

Hoewel het verloop van de epidemie lastig is te voorspellen verwachten wij zeker de inclusie binnen de voorgestelde termijn af te kunnen ronden. Binnen onze studiegroep is ruim expertise voorhanden wat betreft multicenter georganiseerd klinisch onderzoek. Om 651 patiënten in 24 maanden te includeren dienen er per week gemiddeld 6,5 patiënten te worden gerandomiseerd wat met een huidig aantal van 11 centra en geplande uitbreiding naar circa 40 centra haalbaar moet zijn. Daarnaast worden er bij 200 en 400 patiënten interim analyses verricht door onze Data Safety Monitoring Board waarbij een eventueel eerder significant effect zal worden opgepikt.

4. RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK:

De huidige pandemie drukt zwaar op onze samenleving en ons zorgstelsel. Indien ARBs helpen in het voorkomen van de ARDS complicatie bij SARS-CoV-2, dan heeft dat direct impact op de zorglast in Nederland. Gezien de inschattingen over het verloop van de epidemie en de behoefte aan IC bedden zal zelfs een klein effect al tot merkbare gevolgen kunnen leiden qua werkdruk, verbruik van barrière-materiaal en kostenbesparing.

In tegenstelling tot de meeste antivirale en immuunmodulatoire therapieën zijn ARBs ruim beschikbaar, daardoor onmiddellijk implementeerbaar en hebben artsen ruime ervaring met het voorschrijven en het (milde) nevenwerkingsprofiel van ARBs.

Deze studie focust op de gevolgen van een vermindering in de ACE2 activiteit en (daardoor) verhoogde angiotensine II activiteit. Het is bekend dat het ACE2 gen op het X-chromosoom ligt waardoor mannen een verminderde ACE2 activiteit van hebben in vergelijking met vrouwen. Dit is een mogelijke verklaring voor het feit dat mannen een verhoogd risico hebben op een gecompliceerd beloop. In de PRAETORIAN-COVID zal daarom gekeken worden naar man/vrouw verschillen in het effect van valsartan. Voorts is het bekend dat met name mensen met een Afro-Amerikaanse achtergrond een sterkere upregulatie hebben van het RAS waardoor ze minder gevoelig zijn voor RAS blokkade. Ook deze aspecten zullen worden bekeken in de PRAETORIAN-COVID studie.

Deze studie vanuit Nederland opgezet is de meest robuuste studie wat betreft het nut van ARBs in de preventie van ARDS en is mede uniek omdat het dubbelblind gerandomiseerd is: er zijn momenteel 6 studies wereldwijd die kijken naar de rol van ARBs in SARS-CoV-2 positieve opgenomen patiënten. Naast de PRAETORIAN-COVID is er slechts 1 dubbel blind gerandomiseerd, de overige 4 studies zijn open label studies zijn en zullen minder dan 400 patiënten includeren met wellicht onvoldoende power. Overigens zoeken wij vanuit REMAP-CAP wel actief toenadering tot de PI's van de overige ARB studies met als doel de data waar mogelijk te combineren. De PRAETORIAN-COVID studie zal voorts verantwoordelijk zijn voor de RAS-blokkade arm binnen het REMAP-CAP consortium wat een unieke kans biedt om vanuit Nederland de rol van RAS-blokkade in SARS-CoV-2 te onderzoeken.

Er is funding vanuit de industrie (67k) maar er is slechts beperkt commercieel belang omdat alle ARBs al uit patent zijn. Er is voorts funding (50k) vanuit het Netherlands Heart Institute. Bij een inclusie rate van 651 patiënten, overige kosten o.a. datasteward (5%) en communicatie en implementatie (5%) een opstartfee van 3000 euro en een patient fee van 670 euro is het totale budget 617k. Een bijdrage vanuit ZonMW van 500k is derhalve noodzakelijk voor verdere voortgang van deze studie.

Deze studie zal plaatsvinden binnen de structuur van het REMAP-CAP consortium. Hierdoor kan kennis snel worden gedeeld en wereldkundig gemaakt. Daarnaast biedt dit de mogelijkheid om opgedane kennis toe te passen bij andere patiënten met longschade die kan leiden tot het ARDS-beeld. De structuur van het onderzoek zal zowel binnen Nederland, maar ook in België en andere partners binnen het REMAP-CAP netwerk worden ingezet. De opgedane kennis kan via dit netwerk snel worden verspreid, maar ook via partners zoals de Nederlandse Hartstichting en de Dutch Cardiovascular Alliance. Gezien de

grote beschikbaarheid van ARB en het bekend zijn van het bijwerkingenprofiel kan de behandeling snel op grote schaal worden ingezet.

Binnen de studie groep is er een nauwe samenwerking tussen cardiologen, longartsen, infectiologen en intensivisten en is er aanvullende expertise uit zowel de tweede lijn als de derde lijn. Er is een voorts een samenwerking met verschillende nationale en internationale partners zoals Novartis, de Nederlandse Hartstichting, het Netherlands Heart Institute, de Dutch Cardiovascular Alliance en het REMAP-CAP consortium. Daarnaast is er contact met Artsen Zonder Grenzen om de studieresultaten indien positief, zo snel mogelijk te kunnen uitrollen naar gebieden in de wereld waar hoogwaardige IC zorg minder makkelijk beschikbaar is en waarbij een goedkoop medicijn ter preventie van ARDS en de daarmee gepaard gaande IC opname uitermate belangrijk is.

De PRAETORIAN-COVID-studie maakt gebruik van het eCRF, gemaakt door het bedrijf Castor EDC. Dit eCRF wordt door de meeste UMC's in Nederland, maar ook wereldwijd gebruikt. De data worden middels dit systeem volgens de huidige geldende standaarden anoniem en veilig bewaard. Dit maakt eventuele uitwisseling, hergebruik en koppeling van data met andere onderzoekers mogelijk. Verzoeken tot subanalyses kunnen ingediend worden bij de steering committee, ook door onderzoekers die niet rechtstreeks bij het project betrokken zijn. Daarnaast is er voor de follow-up aansluiting bij de CAPACITY registry.

Door het betrekken van verschillende specialismen in diverse ziekenhuizen wordt gedurende deelname aan het onderzoek al kennis verspreid onder de direct betrokkenen, zoals bijvoorbeeld de zaalartsen en verpleegkundigen op de afdeling. Daarnaast zijn jonge arts-onderzoekers in opleiding bij de organisatie betrokken en worden als zodanig opgeleid. Tenslotte worden op dit moment mogelijkheden voor stages voor studenten verkend. Bij bekend worden van de resultaten willen wij zo snel mogelijk onze kennis delen met de behandelaars van patiënten met COVID-19 en de patiënten via de al eerder genoemde kanalen. Door een betere behandeling wordt ziektelast bij patiënten voorkomen en zorgdruk op professionals verlaagd.

Een positief resultaat van de PRAETORIAN-COVID zal derhalve leiden tot een verminderd lijden van patiënten door een vermindering van IC opnames, een gezondheidswinst van de samenleving, een verminderde druk op barrière materiaal en personeel ter verpleging van SARS-CoV-2 patiënten zowel binnen als buiten Nederland.

5. DEELNAME VAN DE STAKEHOLDER(S) (e.g. patiënten, zorgprofessionals, etc.):

De resultaten van dit onderzoek zullen gepubliceerd worden in medische vaktijdschriften en indien mogelijk gezien de pandemie, gepresenteerd worden op medische congressen. Het Netherlands Heart Institute zal hier een ondersteunende rol in spelen. De Nederlandse Hartstichting zal zorg dragen voor verspreiding naar de lekenpers. Ook firma's die andere ARBs op de markt brengen zullen op de hoogte worden gebracht van de resultaten zodat positief resultaat onmiddellijk daadwerkelijk geïmplementeerd zal worden. Ook is er overleg met Artsen Zonder Grenzen om bij een positief resultaat dit onmiddellijk te implementeren in gebieden waar er minder toegang is tot hoogwaardige IC zorg en de behoefte aan preventie van ARDS nog schrijnender is.

6. LITERATUURREFERENTIES (optioneel):

1. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure*. *Nature*. 2005.
2. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. *A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury*. *Nat Med*. 2005.
3. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers*. *JAMA Cardiol*. 2020.
4. Vaduganathan M, Vardeny O, Pham D, Michel T, Mc MJ, Pfeffer M, et al. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19*. *N Engl J Med*. 2020.
5. Kuster GM. *SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?* *European Heart Journal*. 2020.