



Empfehlung einer Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff (Stand 04.11.21)

(Supplementum zu den Empfehlungen für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19)

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze (Stand 04.11.21)	2
1. Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung	2
2. Erweiterung der Zulassung für eine Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen	3
2.1 Comirnaty® von Pfizer/BioNTech	3
2.2 Spikevax® von Moderna	3
3. Impfempfehlung für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff	3
3.1 Empfohlene Zielgruppen für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19	3
3.2 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (in Abhängigkeit des benutzten mRNA-Impfstoffs und Genesenen-Status)	4
3.3 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19	4
3.4 Personengruppen, für die aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen wird	5
4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der vollständigen Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff	6
4.1 Immunogenität (Comirnaty® und Spikevax®)	6
4.2 Internationale Daten zum Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff	6
4.2.1 Klinische Studien	6
4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty®	7
4.2.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®	8
4.3 Schweizer Daten zum Schutz vollständig geimpfter Personen	8
4.4 Schlussfolgerung	8
5. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Comirnaty®	9
5.1 Immunogenität (Comirnaty®)	9
5.2 Reaktogenität (Comirnaty®)	9
5.3 Sicherheit (Comirnaty®)	10
6. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax®	10
6.1 Immunogenität (Spikevax®)	10
6.2 Reaktogenität (Spikevax®)	10
6.3 Sicherheit (Spikevax®)	11
7. Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit Comirnaty® und Spikevax®	11
7.1 Klinische Studien	11
7.2 Beobachtungsstudie mit Comirnaty®	11
7.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®	11
8. Immunogenität und Reaktogenität einer heterologen Auffrischimpfung	11
Literatur	12



Das Wichtigste in Kürze (Stand 04.11.21)

Gemäss aktueller Evidenz wird eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff frühestens 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung¹ für folgende besonders gefährdete Personen zum direkten individuellen Schutz vor einer schweren SARS-CoV-2 Infektion und Hospitalisation empfohlen:

- **Personen ab 65 Jahren**
- **Bewohnerinnen/Bewohner und Betreute in Altersheimen, Pflegeheimen sowie Tagesbetreuungseinrichtungen für Menschen im Alter.** Aufgrund des erhöhten Ausbruchsrisikos sind auch Bewohnerinnen/Bewohner und Betreute < 65 Jahre in den genannten Einrichtungen mit eingeschlossen.
- **Nur in Einzelfällen für besonders gefährdeten Personen mit chronischen Erkrankungen mit höchstem Risiko im Alter 16–64 Jahren** (Krankheitsdefinitionen, siehe Tabelle 2 der mRNA-Impfempfehlung), wenn diese eine Auffrischimpfung wünschen. In einer Nutzen-Risiko-Analyse mit der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt ist das hohe Risiko für schwere Covid-19 Erkrankungen gegenüber den noch relativ begrenzten Verträglichkeitsdaten der Auffrischimpfung abzuwägen. Die Auffrischimpfung wird BGP unter 65 Jahren von EKIF und BAG nicht generell empfohlen, da sie wie alle andern vollständig geimpften Personen im Alter unter 65 Jahren nach wie vor noch sehr gut vor schwerer Erkrankung geschützt sind.

Schwer immundefizienten Personen ≥ 12 Jahren wird aktuell noch keine Auffrischimpfung empfohlen (siehe Kapitel 3.4). Sie sollen – wie bereits empfohlen und neu unabhängig vom Antikörpertiter - eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen Comirnaty® (30 µg) oder Spikevax® (100 µg) erhalten, siehe [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#) (Update folgt in Kürze). Die Indikation und der optimale Zeitpunkt für eine Auffrischimpfung nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen sind noch nicht festgelegt (siehe Kapitel 3.4).

1. Impfstrategie und Impfziele der Auffrischimpfung

Die übergeordneten Ziele der Impfung gegen Covid-19 sind gemäss Covid-19-Impfstrategie (Stand 22.06.21):

1. Verminderung der Krankheitslast insbesondere von schweren und tödlich verlaufenden Covid-19-Fällen
2. Sicherstellung der Gesundheitsversorgung
3. Reduktion der negativen gesundheitlichen, psychischen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Covid-19-Pandemie.

Die Auffrischimpfung² folgt dieser Strategie und hat zum Ziel, schwere und tödlich verlaufende Covid-19-Erkrankungen zu vermindern. Dies wird erreicht durch Verbesserung des individuellen direkten Schutzes bei denjenigen geimpften Personengruppen, bei welchen der Schutz vor schweren Erkrankungen seit der letzten Impfung nachzulassen beginnt (Impfziel 1). Mit der Verminderung der schweren Erkrankungen und Hospitalisationen trägt sie auch noch zur Sicherstellung der Gesundheitsversorgung bei (Impfziel 2). Der Einfluss der Auffrischimpfung auf die Hospitalisationszahlen und damit auf die Sicherstellung der Gesundheitsversorgung dürfte vergleichsweise gering ausfallen. Die Sicherstellung der Gesundheitsversorgung (und auch das Ziel 3 der Impfstrategie) ist primär und wirksamer mit einer höheren Durchimpfung der nicht-immunen Bevölkerung zu erreichen.

¹ *Definition Grundimmunisierung:* 2 Impfdosen oder eine bestätigte Infektion und eine Impfdosis unabhängig von der Reihenfolge unter Berücksichtigung des Minimalabstandes von 4 Wochen.

² *Definition Auffrischimpfung (Booster):* eine weitere Impfdosis bei einem Mindestabstand von 6 Monaten nach vollständiger Grundimmunisierung zur Verbesserung des Impfschutzes durch Reaktivierung des immunologischen Gedächtnisses.



2. Erweiterung der Zulassung für eine Auffrischimpfung mit mRNA-Impfstoffen

2.1 Comirnaty® von Pfizer/BioNTech

Der mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech (Comirnaty® / BNT162b2) hat am 26. Oktober 2021 eine Zulassungserweiterung für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 für die folgende Personengruppe erhalten:

- Ab dem Alter von 12 Jahren kann besonders gefährdeten Personen eine Auffrischimpfung mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden.
- Die Auffrischimpfung mit Comirnaty® erfolgt mit der gleichen Dosierung (30 µg), welche für Grundimmunisierung genutzt wird.

2.2 Spikevax® von Moderna

Der mRNA-Impfstoff von Moderna (Spikevax® / mRNA-1273) hat am 26. Oktober 2021 eine Zulassungserweiterung für eine Auffrischimpfung für die folgende Personengruppe und Dosierung erhalten:

- Ab dem Alter von 12 Jahren können besonders gefährdeten Personen eine Auffrischimpfung mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden.
- Die Auffrischimpfung erfolgt mit der halben Dosierung, welche für die Grundimmunisierung genutzt wird (d. h. 50 µg anstatt 100 µg).

3. Impfpflicht für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 mit einem mRNA-Impfstoff

Eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 wird den Personengruppen empfohlen, welche mehr als 6 Monate nach vollständiger Covid-19-Impfung aufgrund der Abnahme des individuellen Schutzes wieder ein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung und Hospitalisation durch Covid-19 aufweisen.

Die folgenden Empfehlungen basieren auf dem aktuellen Stand der Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer Auffrischimpfung pro Personengruppe und mRNA-Impfstoff. Sie werden gemäss dem Rolling-Review-Verfahren von BAG und EKIF kontinuierlich evaluiert und bei Bedarf aktualisiert.

3.1 Empfohlene Zielgruppen für eine Auffrischimpfung gegen Covid-19

Gemäss aktueller Evidenz (siehe Kapitel 4 und 5) wird eine Auffrischimpfung gegen Covid-19 zur Verbesserung des individuellen Schutzes folgenden vollständig gegen Covid-19 geimpften Personen (Definition siehe 3.2) empfohlen:

a) Allen Personen im Alter von ≥ 65 Jahre.

Die Empfehlung gilt **insbesondere** für

- ≥ 75 -jährige Personen
- Bewohnerinnen/Bewohner und Betreute in Altersheimen, Pflegeheimen sowie Tagesbetreuungseinrichtungen für Menschen im Alter. Aufgrund des erhöhten Ausbruchsrisikos sind auch Bewohnerinnen/Bewohner und Betreute < 65 Jahre in den genannten Einrichtungen miteingeschlossen.
- Personen ab 65 Jahre mit einer chronischen Erkrankung mit höchstem Risiko (Krankheitsdefinitionen gemäss Tabelle 2 der [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)).



Für diese Angehörigen der Zielgruppe 1 (besonders gefährdete Personen - BGP) konnte eine Abnahme des Schutzes gegen schwere Covid-19 Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt und somit der Nutzen einer Auffrischimpfung gezeigt werden.

- b) Nur in Einzelfällen für BGP mit chronischen Erkrankungen mit höchstem Risiko** (Krankheitsdefinitionen gemäss Tabelle 2 der [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#)) **im Alter 16–64 Jahren**, wenn diese eine Auffrischimpfung wünschen. In einer Nutzen-Risiko-Analyse mit der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt ist das hohe Risiko für eine schwere Covid-19 Erkrankung gegenüber den noch relativ begrenzten Verträglichkeitsdaten der Auffrischimpfung abzuwägen. Eine Auffrischimpfung wird für BGP unter 65 Jahren von EKIF und BAG nicht generell empfohlen, da sie wie alle anderen Personen unter 65 Jahren bisher einen guten Schutz vor schweren Erkrankungen zeigen (siehe Kapitel 4).

Für schwer immundefiziente Personen wird aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen: siehe Kapitel 3.4.

3.2 Empfohlener Zeitpunkt der Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (in Abhängigkeit des benutzten mRNA-Impfstoffs und Genesenen-Status)

Die Auffrischimpfung wird frühestens 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung für die unter 3.1. genannten Personengruppen empfohlen.

- *Definition Grundimmunisierung:* 2 Impfdosen oder eine bestätigte Infektion und eine Impfdosis unabhängig von der Reihenfolge unter Berücksichtigung des Minimalabstandes von 4 Wochen.
- Trat eine bestätigte SARS-CoV-2 Infektion nach Abschluss der Grundimmunisierung (Definition siehe oben) bei den oben genannten Personengruppen auf, so ist eine Auffrischimpfung 6 Monate nach dieser Infektion (= letzten Exposition) empfohlen. Liegen zwischen der Grundimmunisierung und dieser Infektion ≥ 6 Monate, zählt diese Infektion als Booster und eine Auffrischimpfung ist vorerst nicht notwendig.
- Der Nutzen einer Auffrischimpfung ist aktuell insbesondere für diejenigen unter 3.1. genannten Personen am grössten, welche mit Comirnaty® grundimmunisiert wurden. Für diesen Impfstoff gibt es Evidenz zur leichten Abnahme des Schutzes gegen schwere Erkrankung ab ≥ 6 Monate nach Grundimmunisierung für alle Personen ≥ 75 Jahre und ≥ 65 -Jährige mit chronischen Erkrankungen mit höchstem Risiko (siehe Kapitel 4). Für Personen, welche mit Comirnaty® grundimmunisiert wurden, empfiehlt sich daher die Auffrischimpfung so bald als möglich ab 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung durchzuführen.
- Die Empfehlung einer Auffrischimpfung gilt auch für die unter 3.1. genannten Personengruppen, welche mit Spikevax® grundimmunisiert wurden. Die Auffrischimpfung kann bereits ab 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung gegeben werden, es kann aber auch zugewartet werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten zu vollständig mit Spikevax® grundimmunisierten Personen zeigen bisher keine signifikante Abnahme des Schutzes gegen schwere Erkrankungen (siehe Kapitel 4).

3.3 Empfohlene Impfstoffe für die Auffrischimpfung gegen Covid-19

Die Auffrischimpfung gegen Covid-19 wird mit einem mRNA-Impfstoff empfohlen.

- Die Auffrischimpfung gegen Covid-19 erfolgt mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Comirnaty® / Spikevax®): Bei Comirnaty® wird dazu die gleiche Dosis wie für die Grundimmunisierung (30 µg bzw. 0.3 ml), für Spikevax® entsprechend der Zulassung die 1/2-Dosierung (50 µg bzw. 0.25 ml) empfohlen.



- Grundsätzlich sollen Personen möglichst eine Auffrischimpfung mit demjenigen mRNA-Impfstoff erhalten, der für die Grundimmunisierung benutzt wurde. Wenn dieser nicht vor Ort verfügbar ist, kann auch der jeweils andere mRNA-Impfstoff eingesetzt werden. Es stehen nur wenige veröffentlichte Daten ([Atmar et al., 2021, preprint](#)) für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer heterologen Auffrischimpfung d. h. mit einem anderen mRNA-Impfstoff zur Verfügung. Die vorhandenen teilweise noch nicht veröffentlichten Daten belegen die Austauschbarkeit von mRNA-Impfstoffen ([Atmar et al., 2021, preprint](#)).
- Personen, welche mit verschiedenen mRNA-Impfstoffen grundimmunisiert wurden, können eine Auffrischimpfung mit irgendeinem der mRNA-Impfstoffe erhalten
- Wurde die Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff gut toleriert, dann ist eine Überwachung von 5 Minuten nach der Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff ausreichend.
- Personen, welche eine Dosis des Janssen-Impfstoffs erhalten haben, wird aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen, weder mit dem gleichen Impfstoff noch mit einem mRNA-Impfstoff. Zurzeit liegt keine Zulassungserweiterung durch Swissmedic für eine Auffrischimpfung nach Impfung mit dem Janssen-Impfstoff vor. Weiter stehen für eine heterologe Auffrischimpfung (Janssen und dann mRNA-Impfstoff) noch nicht ausreichend Daten zur Verfügung ([Atmar et al., 2021, preprint](#)).
- Personen, welche mit einem in der Schweiz nicht zugelassenem nicht-mRNA-Impfstoff grundimmunisiert wurden, können eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff erhalten nach Abwägung des individuellen Covid-19 Risikos gegenüber den fehlenden Daten bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer heterologen Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.

3.4 Personengruppen, für die aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen wird

- **Schwer immundefizienten Personen ≥ 12 Jahren**, welche 3 Dosen eines mRNA-Impfstoffs zur Grundimmunisierung erhalten haben, wird aktuell keine Auffrischimpfung empfohlen, bis mehr Daten zur Indikation und Sicherheit für eine Auffrischimpfung (4. Dosis) zur Verfügung stehen und der optimale Zeitpunkt für eine Auffrischimpfung festgelegt werden kann.

Allen schwer immundefizienten Personen ≥ 12 Jahren, welche 2 Impfdosen eines mRNA-Impfstoffes erhalten haben, wird im Rahmen der Grundimmunisierung neu unabhängig vom Antikörpertiter eine 3. Grundimmunisierungs-Dosis Comirnaty® (30 µg) oder Spikevax® (100 µg) empfohlen (Grundimmunisierungs-Impfschema: 3 Impfdosen mit je mindestens einem Monat Abstand), siehe Anpassung der [Empfehlung für mRNA-Impfstoffe](#) (Update folgt in Kürze).

- **Besonders gefährdete Personen unter 65 Jahre** (ausser in Einzelfällen, siehe 3.1.b), da es für diese Personengruppe bisher keine Evidenz gibt, dass der Impfschutz vor schweren Covid-19 Erkrankungen und Hospitalisationen abnimmt (siehe Kapitel 4).
- **Gesundheitspersonal mit direktem Patientenkontakt und Betreuungspersonal von besonders gefährdeten Personen (Zielgruppe 2 gemäss Impfstrategie)**. Es gibt keine Hinweise, dass der Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation von Personen jünger als 65 Jahre nach einer vollständigen Impfung mit Comirnaty® oder Spikevax® nachlässt. Vollständig grundimmunisiertes Gesundheits- und Betreuungspersonal ist nach wie vor sehr gut geschützt. Eine Auffrischimpfung von Angehörigen dieser Zielgruppe, sofern sie selber nicht zu den besonders gefährdeten Personen gehören, ist off-label.

Wünschen Gesundheitsfachpersonen in besonders exponierten Versorgungsbereichen (z. B. Covid-Stationen, Intensivstationen) und Pflege- und Betreuungspersonal in Altersheimen oder Pflegeheimen für Menschen im Alter persönlich eine Auffrischimpfung, kann diese im Einzelfall und nach gemeinsamer Nutzen-Risiko-Analyse mit der zuständigen Ärztin/dem zuständigen Arzt verabreicht werden. Eine Auffrischimpfung in diesen Einzelfällen erfolgt off-label (ausserhalb Zulassung durch Swissmedic).



- **Alle weiteren Personen im Alter von 12–64 Jahren**

Die EKIF und das BAG evaluieren laufend die aktuelle Datenlage und analysieren das Nutzen-Risiko-Verhältnis, ob eine Auffrischimpfung auch für weitere Personengruppen, insbesondere Personen mit einer hohen Exposition wie Gesundheitsfachpersonen mit direktem Patientenkontakt notwendig wird. Aktuell gibt es keine Daten zur Wirksamkeit der Auffrischimpfung gegen milde Infektionen über die Zeit, zur Transmission und zur Verträglichkeit der Impfung bei jüngeren Personen (z. B. Myokarditis-Risiko nach Auffrischimpfung). Im Falle einer sich ändernden Datenlage wird die Empfehlung zeitnah angepasst.

4. Immunogenität und Wirksamkeit über die Zeit nach Abschluss der vollständigen Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff

4.1 Immunogenität (Comirnaty® und Spikevax®)

Humorale Immunantwort: Die gebildeten Antikörper nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff können die aktuell dominant zirkulierende SARS-CoV-2 Delta-Variante weiterhin neutralisieren. Die dafür notwendigen neutralisierenden Antikörpertiter liegen jedoch höher im Vergleich zur Wildtyp-Variante [1, 2]. Unabhängig von der Virusvariante nimmt die humorale Immunantwort über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff deutlich ab. Es gibt Hinweise in vergleichenden Studien zur Immunogenität mit verschiedenen Impfstoffen, dass der Spikevax®-Impfstoff eine stärkere humorale Immunantwort induziert als Comirnaty® [3, 4].

In den ersten 6 Monaten nach vollständiger Impfung mit Comirnaty® sinken die Antikörpertiter (IgG) gegen das Spike-Protein in allen Altersgruppen signifikant und konstant über die Zeit (Levin et al. 2021) (Beobachtungszeitraum bis 6 Monate nach Dosis 2). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre liegen die Werte zu jedem Zeitpunkt niedriger und gehen einher mit der klinischen Beobachtung, dass in dieser Altersgruppe der Schutz vor Infektion zu jedem Zeitpunkt nach vollständiger Impfung niedriger ist als bei jüngeren Altersgruppen [5]. Diese zeitliche Entwicklung wird pro Altersgruppe ebenfalls für neutralisierende Antikörper während der ersten 3 Monaten nach vollständiger Impfung mit Comirnaty® beobachtet. Jedoch sind ab 3 Monate nach Dosis 2 in allen Altersgruppen stabile Werte erreicht [6]. Eine ähnliche Abnahme der humoralen Immunantwort über die Zeit wird ebenfalls bei mit Spikevax® geimpften Erwachsenen beobachtet [3, 7], jedoch liegen die anti-spike IgG-Antikörper- und neutralisierenden Antikörpertiter im Vergleich zu Comirnaty® beim Peak (2-4 Wochen nach Dosis 2) und 6 wie 8 Monaten nach Dosis 1 höher, auch gegen die Delta-Variante [3].

Zelluläre Immunantwort: Die Kinetik der zellulären Immunantwort nach vollständiger Impfung wurde in wenigen Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen untersucht. Im Gegensatz zur Abnahme der humoralen Antwort wurde eine Abnahme der zellulären Antworten bei CD4- und CD8-positiven T-Zellen 6 und 8 Monate nach Dosis 1 nicht beobachtet. Der Unterschied zwischen beiden Impfstoffen ist gering [3].

4.2 Internationale Daten zum Schutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff

4.2.1 Klinische Studien

Zum mRNA-Impfstoff Comirnaty® stehen Follow-up-Daten aus einer klinischen Phase-III-Studie zur Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung bis 6 Monate nach vollständiger Impfung zur Verfügung (Thomas et al., preprint). Gegenüber der SARS-CoV-2 Alpha-Variante liegt die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung bis 6 Monate nach Dosis 2 für Personen ≥ 12 Jahre weiterhin sehr hoch bei 95.7 % (74-100).

In der nun geöffneten Phase-III Studie von Spikevax® wurde im Zeitraum, ab dem SARS-CoV-2 Delta dominant zirkuliert, die Inzidenzrate von Covid-19 und schwerer Covid-19 zwischen den Teilnehmenden verglichen, die in der Studie oder später geimpft wurden, da sie initial zur Placebogruppe gehörten.



In der später geimpften mRNA-1273-Placebo-Gruppe gab es weniger schwere Covid-19-Fälle (6; 6,2 / 1000 Personenjahre) als in der früher geimpften Studiengruppe (13; 3,3 / 1000 Personenjahre) [46,0 % (95 % CI -52,4 %-83,2 %) Reduktion]. In letzterer kam es zu drei Covid-19-bedingten Krankenhausaufenthalten mit zwei daraus resultierenden Todesfällen ([Baden](#) et al., 2021, preprint).

4.2.2 Beobachtungsstudien mit Comirnaty®

Es stehen aktuell Daten aus mindestens 5 Beobachtungsstudien zum Comirnaty®-Impfstoff zur Verfügung (wenige davon sind peer-reviewed), welche die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung oder Hospitalisation in zeitlicher Abhängigkeit des Intervalls nach Gabe der 2. Impfdosis analysierten (auch für SARS-CoV-2-Delta). Die maximale Beobachtungszeit nach der 2. Impfung liegt bei 5–6 Monaten.

Für die grosse Mehrheit der vollständig mit Comirnaty® Geimpften wird keine signifikante Abnahme des Schutzes vor Hospitalisation oder schwerer Erkrankung bis 6 Monate nach Gabe der 2. Impfdosis beobachtet (USA: [5]; Israel: [8]; als preprint UK: Bericht von [Public Health England](#) vom 9.09.21/ [Andrews](#) et al., USA: [Tenforde](#) et al., [Rosenberg](#) et al. vom 09.10.21).

Lediglich bei bestimmten Subgruppen besteht in drei dieser Studien ein Trend zur Abnahme der Wirksamkeit 5 Monate versus 1–2 Monate nach vollständiger Impfung (die Unterschiede zwischen 1–2 Monate versus 3, 4 oder 5 Monate nach 2. Impfung sind jedoch nicht immer signifikant).

Dieser Trend ist sichtbar für folgende Personengruppen:

- **Alter \geq 80 Jahre:** Gemäss Daten aus UK (Bericht von [Public Health England](#) vom 9.09.21, jedoch nicht in der entsprechenden wissenschaftlichen preprint Publikation [Andrews](#) et al. abgebildet) liegt die Wirksamkeit gegen Hospitalisation bei \geq 80-Jährigen \geq 5 Monate nach vollständiger Impfung um 69 % (39-81), was einer Reduktion um \sim 31 % im Vergleich zum Zeitpunkt 2–6 Wochen nach Dosis 2 (Wirksamkeit bei 100 % (30-100)) entspricht.
- **Alter \geq 65 Jahre:** Die Studie aus Israel ([8], ohne weitere Subgruppen-Analyse bei \geq 65-Jährigen) zeigt eine geringe, signifikante Reduktion der Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung von 92 % (87-95) auf 85 % (81-88) 4 versus 6 Monate nach vollständiger Impfung. Eine Studie aus den USA zeigt eine ähnliche geringfügige Abnahme von 90.4 % (88.8-91.6) auf 86.2 % (83.6-88.5) 4 versus 6 Monate nach vollständiger Impfung ([Rosenberg](#) et al. vom 09.10.21). Die UK-Studie ([Andrews](#) et al., preprint) weist ebenfalls eine leichte Abnahme der Wirksamkeit gegen Hospitalisation in dieser Altersgruppe von 97.9 % (94.3-96.8) auf 90.7 % (86-93.8) zwischen 2-9 Wochen und \geq 5 Wochen nach vollständiger Impfung nach. In einer weiteren Subgruppenanalyse sind jedoch nach wie vor 94.6 % (90.5-97) der \geq 65-Jährigen ohne chronische Krankheiten mit höchstem Risiko \geq 5 Monate nach vollständiger Impfung geschützt.
- **Alter \geq 65 Jahre und chronische Erkrankung mit höchstem Risiko:** Daten aus UK ([Andrews](#) et al., preprint) zeigen eine signifikante Reduktion der Wirksamkeit gegen Hospitalisation von 94.6 % (80.6-98.5) 2-9 Wochen auf 71.4 % (40.9-86.1) \geq 5 Monate nach vollständiger Impfung bei Personen \geq 65-Jahre, welche *clinically extremely vulnerable* sind (in etwa analog der Einteilung *chronische Erkrankung mit höchstem Risiko* gemäss mRNA-Impfempfehlung, Tabelle 2). **Diese Reduktion wurde jedoch nicht für Personen in der Altersgruppe 40–64 Jahre mit chronischer Erkrankung mit höchstem Risiko beobachtet.**

Es ist unklar, ob sich der beobachtete Trend zur Abnahme der Wirksamkeit über die Zeit in den genannten Subgruppen fortsetzt oder sich der Schutz auf diesen Werten stabilisieren wird. Insgesamt zeigt sich aber weiterhin ein sehr hoher Impfschutz vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation auch für diese Altersgruppen.

Beobachtungsstudien, welche die Wirksamkeit gegen Hospitalisation oder tödlichen Verlauf monatlich seit Impfbeginn analysierten (ohne Stratifizierung nach Abschluss der vollständigen Impfung) zeigen ebenfalls keine oder nur eine geringe Abnahme der Wirksamkeit, dies auch im Zeitraum, ab dem Delta



dominant zirkuliert (z. B. [Rosenberg](#) et al., [Puranik](#) et al., [Andrews](#) et al., [Rosenberg](#) et al. vom 09.10.21, alle preprint).

4.2.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®

Für Spikevax® stehen nur wenige Daten aus Beobachtungsstudien zur Verfügung, welche den Schutz vor Hospitalisation in Abhängigkeit des Intervalls nach vollständiger Impfung über einen längeren Zeitraum untersucht haben. Eine signifikante Abnahme des Schutzes vor schwerer Erkrankung und Hospitalisation konnte bisher für keine Altersgruppe gezeigt werden.

Eine Studie aus den USA ([Rosenberg](#) et al., preprint vom 09.10.21) untersuchte die Wirksamkeit gegen Hospitalisationen für verschiedene Impfstoffe in unterschiedlichen Altersgruppen und nach Impfzeitpunkt pro Monat Mai bis August 2021. Eine Abnahme der Wirksamkeit gegen Hospitalisation konnte bei Personen in den Altersgruppen 18-49, 50-64 und ≥ 65 Jahren in Abhängigkeit des Intervalls nach vollständiger Spikevax®-Impfung (von 1 bis maximal 6 Monate) nicht beobachtet werden. 4, 5 oder 6 Monate nach vollständiger Impfung liegt die Wirksamkeit bei > 95 % in den jüngeren Altersgruppen und bei 93 % bei den ≥ 65 -Jährigen.

Von Mai bis August sank die Wirksamkeit gegen Hospitalisation pro Monat bei mit Spikevax®-geimpften Personen ≥ 65 Jahre leicht ab von 97 (96.7–97.7) auf 94 % (93.3-94.8), welches durch eine leicht reduzierte Wirksamkeit gegen die Delta-Variante von SARS-CoV-2 bedingt sein dürfte. In dieser Studie lag die Wirksamkeit von Spikevax® bei über 65-Jährigen pro Monat und zu jedem Zeitpunkt nach vollständiger Impfung höher im Vergleich zu Comirnaty®-Geimpften.

4.3 Schweizer Daten zum Schutz vollständig geimpfter Personen

Die Analyse der Impfwirksamkeit gegen schwere Erkrankungen (Hospitalisationen und Todesfälle) pro Monat für die Schweiz zeigt, dass bis September 2021 in keiner Altersgruppe eine Abnahme der Wirksamkeit gegen schwere Erkrankungen (Hospitalisationen oder Todesfälle) beobachtet wird ([Wissenschaftliches Update 26. Oktober 2021 – Swiss National COVID-19 Science Task Force](#)). Seit Oktober 2021 wird bei älteren Menschen eine Abnahme des Schutzes vor Hospitalisation beobachtet: dieser ist bei über 80-Jährigen von 89–94 % im September auf 73–87 % im Oktober gefallen. In den jüngeren Altersgruppen liegt die Wirksamkeit gegen Hospitalisation weiterhin über 90 %.

4.4 Schlussfolgerung

Der Schutz vor Infektionen und symptomatischen Erkrankungen nimmt über die Zeit nach vollständiger Impfung mit einem mRNA-Impfstoff in allen Altersgruppen deutlich ab, was durch eine reduzierte Wirksamkeit gegen SARS-CoV2-Delta und auch durch «waning immunity» bedingt sein dürfte.

Im Gegensatz dazu zeigt der aktuelle Stand internationaler wie Schweizer Daten, dass die Mehrheit der Bevölkerung (alle Personen < 65 Jahre mit oder ohne Komorbidität) bis 6 Monate nach vollständiger mRNA-Impfung und darüber hinaus weiterhin gut vor einer schweren Erkrankung und Hospitalisation mit SARS-CoV-Delta geschützt ist.

Nur für die Subgruppe der Comirnaty®-geimpften Personen innerhalb der besonders gefährdeten Personen gibt es Hinweise aus internationalen Daten für eine signifikante Abnahme (wenn Alter ≥ 80 Jahre und wenn ≥ 65 Jahre mit chronischen Krankheiten mit höchstem Risiko) oder leichte Abnahme (wenn Alter ≥ 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre ohne chronische Krankheit mit höchstem Risiko). Für Personen ≥ 65 Jahre, die mit Spikevax® geimpft wurden weisen die wenigen zur Verfügung stehenden internationalen Daten bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht auf eine signifikante Abnahme der Wirksamkeit gegen Hospitalisation hin. Eine signifikante Abnahme des Schutzes vor Hospitalisation wird in der Schweiz erstmals seit Oktober nur bei Personen ≥ 80 Jahre beobachtet.



5. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Comirnaty®

Die Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer 3. Impfdosis wurde innerhalb einer Phase 1/2/3-Studie (C4591001) bei Personen ab dem Alter von ≥ 12 Jahren untersucht. Die Dosierung wurden im Vergleich zur Grundimmunisierung nicht verändert.

In einer Phase-I-Substudie erhielten 18–55-Jährige (N=11) und 65–85-Jährige (N=12) ca. 8 Monate nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung [9].

In einer Phase 2/3-Substudie erhielten 18–55-Jährige (N=306) 6 Monate (Spanne von 4.8 bis 8.0 Monaten) nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung (siehe Fachinformation).

5.1 Immunogenität (Comirnaty®)

In der Phase 2/3 Studie konnte gezeigt werden, dass nach der Auffrischimpfung mit Comirnaty® bei 18-55-Jährigen (N=210) 3x höhere neutralisierende Antikörpertiter gemessen werden als nach der 2. Impfdosis, auch gegen die Delta-Variante von SARS-CoV-2 ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21). Eine Nichtunterlegenheit der Immunantworten (Geometric Mean Titers und Seroresponse-Rates) konnte einen Monat nach einer Auffrischimpfung im Vergleich zu einem Monat nach der 2. Dosis bei Teilnehmenden gezeigt werden, die bis zu einem Monat nach der Auffrischimpfung keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten.

In der kleineren Phase-I-Substudie lagen bei Erwachsenen im Alter 18-55 Jahre (N=11) und 65-85 Jahre (N=12) die neutralisierenden Antikörpertiter gegen die SARS-CoV-2 Delta-Variante einen Monat nach der Auffrischimpfung 5 respektive 12 mal höher als einen Monat nach Dosis 2 [9].

5.2 Reaktogenität (Comirnaty®)

In der Phase-2/3 Studie wurden die UIE bei 306 Teilnehmern im Alter von 18–55 Jahren über einen Zeitraum bis 1 Monat (schwere UIE bis 6 Monate) und die Reaktogenität bis 7 Tage nach Gabe der 3. Impfdosis aktiv erfasst (siehe Swissmedic-Fachinformation und [FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Die lokalen und systemischen UIE nach Dosis 3 wurden in einer ähnlichen Häufigkeit wie nach Dosis 2 gemeldet.

Lokale UIE: bei Erwachsenen im Alter 18–55 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung lokal am häufigsten Schmerzen an der Einstichstelle (83 % versus 78.3 % nach Dosis 2), Schwellungen (8 % versus 6.8 %) und Rötungen (5.9 % versus 5.6 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Systemische UIE: bei Erwachsenen im Alter 18–55 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung traten am häufigsten Müdigkeit (63.8 % versus 61.5 % nach Dosis 2), Kopfschmerzen (48.4 % versus 54 %), Muskelschmerzen (39.1 % versus 39.3 %), Schüttelfrost (29.1 % versus 37.8 %), Gelenkschmerzen (25.3 % versus 23.8 %) und Fieber (8.7 % versus 16.4 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Einen Monat nach Gabe der 3. Dosis wurden insgesamt weniger UIE pro Organsystem erfasst als nach Dosis 2 bei allen Teilnehmern in der gesamten Studie (N=12995). Bei Teilnehmenden, welche eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie beobachtet als bei Teilnehmenden, die 2 Dosen erhielten (5.2 % gegenüber 0.4 %) ([FDA-Briefing Document](#) vom 17.09.21).

Bei den 305 Teilnehmenden trat in dem Beobachtungszeitraum bis 6 Monate nach der Auffrischimpfung kein Myokarditis-, Perikarditis- und Anaphylaxie-Fall auf.

Da nur wenige Personen in den Altersgruppen 12–16 (N=11) und 65–75 Jahren (N=12) in der Phase-I Studie teilnahmen, sind Rückschlüsse zu Unterschieden in der Reaktogenität zwischen den Altersgruppen aus klinischen Daten derzeit nicht möglich.



5.3 Sicherheit (Comirnaty®)

Bis Ende August 2021 haben in Israel bereits mehr als 1 Million Personen ≥ 60 Jahre eine Auffrischimpfung mit Comirnaty® erhalten [10]. Mittlerweile wurde die Empfehlung für eine Auffrischimpfung auf die ganze Bevölkerung ausgeweitet. Bisher liegen keine publizierten Daten aus Israel zur Sicherheit vor, jedoch scheinen Ende bis Mitte September 2021 bei 2.7 Millionen geimpfter Personen kein sicherheitsrelevantes Signal aufzutreten zu sein und die UIE-Melderaten liegen nach Dosis 3 im Vergleich nach Dosis 2 nicht höher (FDA: [Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee September 17, 2021 Meeting Presentation](#)).

6. Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax®

Die Immunogenität und Sicherheit einer Auffrischimpfung wurde als 2. Teil (Open-label) einer noch nicht beendeten Phase-2 Studie P201 (NCT04405076) in Erwachsenen ≥ 18 Jahren durchgeführt. 171 Teilnehmer, welche mit 2 Impfdosen der 100 μg -Dosierung grundimmunisiert wurden, erhielten ≥ 6 Monate nach Dosis 2 eine Auffrischimpfung mit der halben Dosis (50 μg) ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

6.1 Immunogenität (Spikevax®)

In der Phase 2-Studie konnte für Erwachsene ≥ 18 Jahre (N=149, davon ≥ 65 Jahre: 37) gezeigt werden, dass ein Monat nach der Auffrischimpfung (50 μg) die neutralisierende Antikörpertiter (Geometric mean titers GMT) gegen die Wildtyp-Variante 1.7 Mal höher liegen im Vergleich zu den neutralisierenden GMTs der Kontrollgruppe (N=1053) ein Monat nach Dosis 2 ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21); die vordefinierten Nichtunterlegenheits-Kriterien sind erfüllt. Letzteres gilt für die Subgruppen-Analyse für ≥ 65 Jahre (GMT: Ratio 1.8), die neutralisierende GMTs liegen nach der Auffrischimpfung jedoch tiefer als bei jüngeren Erwachsenen.

In beiden Altersgruppen wurde ebenfalls ein deutlicher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter (GMT) gegen SARS-CoV-2 Delta beobachtet ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

Der Anteil an Personen, welcher mindestens mit einem 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper auf die Auffrischimpfung reagierte (Seroresponse-Rate) ist jedoch um 10.5 % kleiner im Vergleich zur Rate einen Monat nach der Dosis 2 (Nicht-Unterlegenheitskriterien nicht erfüllt). Personen, welche vor der Auffrischimpfung höhere Titer aufwiesen, reagierten weniger stark als Personen mit niedrigeren Titern. Letzteres wurde häufiger bei älteren Personen beobachtet.

6.2 Reaktogenität (Spikevax®)

In der Phase-2 Studie wurden UIE bei 171 Teilnehmern im Alter ≥ 18 Jahre, welche die Auffrischimpfung erhalten haben, über einen durchschnittlichen Zeitraum von 5.7 Monaten beobachtet und die Reaktogenität bis 7 Tage nach Gabe der 3. Impfdosis bei 167 Personen aktiv erfasst ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

Die lokalen und systemischen UIE nach der Auffrischimpfung wurden in einer ähnlichen Häufigkeit (eher weniger) wie nach Dosis 2 gemeldet.

Lokale UIE: bei Erwachsenen im Alter 18 bis < 65 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung lokal am häufigsten Schmerzen an der Einstichstelle (86 % versus 88.4 % nach Dosis 2), Schwellungen (24.8 % versus 22.6 %) und Rötungen (6.2 % versus 10.3 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21). Bei Teilnehmern ≥ 65 Jahre traten lokale UIE etwas seltener auf.

Systemische UIE: bei Erwachsenen im Alter 18 < 65 Jahre traten innerhalb 7 Tage nach der Auffrischimpfung am häufigsten Müdigkeit (62 % versus 67.7 % nach Dosis 2), Kopfschmerzen (58.9 % versus 56.1 %), Muskelschmerzen (49.6 % versus 57.4 %), Gelenkschmerzen (41.9 % versus 42.6



%), Schüttelfrost (40.3 % versus 45.8 %) und Fieber (7 % versus 15.5 %) auf ([FDA-Briefing Document](#) vom 03.10.21).

6.3 Sicherheit (Spikevax®)

Daten zur Sicherheit einer Auffrischimpfung mit Spikevax® (Beobachtungszeitraum 1 Monat) stehen für 171 Studien-Teilnehmende \geq 18 Jahre der Phase-2 P201B zur Verfügung. Im Vergleich zu Dosis 2 wurden nach der Auffrischimpfung weniger unerwünschte Impferscheinungen (unsolicited) bis 6 Monate nach der Auffrischimpfung gemeldet (12.9 % versus 31.1 %). Die Melderate von schweren UIE war gleich hoch wie nach der 2. Impfdosis (1.2 % versus 1.4 %), keine wurde mit der Impfung in Verbindung gebracht. Allerdings ist die Teilnehmeranzahl zu klein um Rückschlüsse auf nicht häufige UIE treffen zu können.

7. Wirksamkeit der Auffrischimpfung mit Comirnaty® und Spikevax®

7.1 Klinische Studien

Zur Wirksamkeit einer Auffrischimpfung gegen Infektion, symptomatische Erkrankung, Hospitalisation oder schwere Erkrankung gibt es keine klinischen Phase 2/3-Studiendaten für beide in der Schweiz eingesetzten mRNA-Impfstoffe.

7.2 Beobachtungsstudie mit Comirnaty®

Eine Beobachtungsstudie aus Israel [10] analysierte die Wirksamkeit gegen Infektion und gegen schwere Covid-19 bei Personen \geq 60 Jahre in einem sehr kurzem Zeitraum (4 Wochen) nach Gabe Dosis 3 im Vergleich zu Personen, welche nur 2 Impfdosen erhielten.

Gemäss diesen Daten reduziert sich nach 3 Impfdosen im Vergleich zu 2 Impfdosen das Risiko für eine PCR-positive Infektion um das 11.4-fache und für einen schwere Erkrankung um das 15.5-fache. Aus dieser Risikoreduktion lässt sich grob ableiten, dass 12–21 Tage nach einer 3. Impfdosis die Wirksamkeit gegen Infektion und schwere Erkrankung auf eine gleichwertige Wirksamkeit wie nach der 2. Impfdosis (ca. 95 %) steigt.

Wie lang die Wirksamkeit gegen Infektion und schwere Erkrankung anhält, ist unbekannt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung mindestens ähnlich lang auf sehr hohem Niveau wie nach der Grundimmunisierung anhält.

7.3 Beobachtungsstudien mit Spikevax®

Für den Impfstoff Spikevax® liegen keine publizierten Daten zur Wirksamkeit der Auffrischimpfung gegen Hospitalisation aus Beobachtungsstudien vor.

8. Immunogenität und Reaktogenität einer heterologen Auffrischimpfung

In einer kleinen Studie wurde die Immunogenität und Reaktogenität einer homologen wie heterologen Auffrischimpfung mit dem Impfstoff Spikevax®, Comirnaty® oder Covid-19 Vaccine Janssen® nach einer Grundimmunisierung mit Spikevax®, Comirnaty® und Covid-19 Vaccine Janssen® untersucht ([Atmar et al., 2021, preprint](#)), dies mit ca. 50 Teilnehmer pro Kombination (insgesamt 9). Die Daten weisen darauf hin, dass eine homologe wie heterologe Auffrischimpfung mit Spikevax®, Comirnaty® und Covid-19 Vaccine Janssen® gut verträglich und immunogen ist. Die Auffrischimpfung mit Comirnaty® scheint homolog wie heterolog weniger reaktogen zu sein wie mit Spikevax®, allerdings wurde für letztere die 100 µg-Dosierung verwendet (aktuell empfohlene Dosierung für Boosterdosis 50 µg).



Literatur

- 1 Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* 2021;596(7871):273–5. 10.1038/s41586-021-03693-y.
- 2 Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 Against SARS-CoV-2 Variants. *Journal of virology* 2021:JVI0131321. 10.1128/JVI.01313-21.
- 3 Collier A-RY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS et al. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2115596.
- 4 Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021;326(15):1533–5. 10.1001/jama.2021.15125.
- 5 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10309):1407–16. 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
- 6 Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114583.
- 7 Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(6561):1372–7. 10.1126/science.abj4176.
- 8 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114228.
- 9 Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *New England Journal of Medicine* 2021;385(17):1627–9. 10.1056/NEJMc2113468.
- 10 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021;385(15):1393–400. 10.1056/NEJMoa2114255.