

// Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland //

Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut bis zum 03.03.2022

D. MENTZER
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Bis zum 03.03.2022 sind dem Paul-Ehrlich-Institut 859 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren berichtet worden. Die Melderate beträgt vier Fälle auf 10.000 Impfungen, Mädchen und Jungen waren etwa gleich häufig betroffen. Die überwiegende Mehrzahl der unerwünschten Reaktionen war nicht schwerwiegend. Die gemeldeten Reaktionen ähneln denen in klinischen Prüfungen vor Zulassung. Ein neues Risikosignal wurde nicht identifiziert. Bis zum Stichtag der Auswertung wurde kein Fall einer bestätigten Myokarditis und/oder Perikarditis berichtet.

EINLEITUNG

Am 26.11.2021 hat die EU-Kommission die Zulassungserweiterung für den COVID-19-Impfstoff Comirnaty® von BioNTech/Pfizer für Kinder von 5–11 Jahren genehmigt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hatte zuvor die Indikationserweiterung empfohlen. Die Impfung bei Kindern sieht zwei Impfstoffdosen des mRNA-Impfstoffes Comirnaty® von BioNTech in einer altersgemäßen Formulierung (10 Mikrogramm pro Dosis) vor. Der Abstand zwischen den beiden Impfungen beträgt drei bis sechs Wochen.

Zum Zeitpunkt der Zulassung waren Sicherheitsdaten aus klinischen Prüfungen bei mehr als 3.000 Kindern im Alter von 5–11 Jahren verfügbar. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern in dieser Altersgruppe in der klinischen Prüfung auftraten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Diese Reaktionen waren meist leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen innerhalb weniger Tage nach der Impfung ab.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat am 17.12.2021 die COVID-19-Impfempfehlung aktualisiert und empfohlen, dass Kinder im Alter von 5–11 Jahren mit Vorerkrankungen die Impfung gegen COVID-19 erhalten sollen sowie Kinder, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht besteht, dass die Impfung nicht zu einem ausreichenden Schutz führt. Bei individuellem Wunsch können auch Kinder ohne Vorerkrankung geimpft werden.

Im Folgenden fasst das Paul-Ehrlich-Institut die bis 03.03.2022 gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren zusammen.

MELDEVERPFLICHTUNGEN UND METHODIK

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da auf diese Weise zeitnah neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen oftmals im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden.

Es ist ausdrücklich erwünscht, dass auch solche Reaktionen berichtet werden, deren Zusammenhang mit der Impfung eher fraglich ist. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Nebenwirkungen gemeldet werden, z. B., weil ein Zusammenhang mit der Impfung nicht gesehen wird oder weil nach dem Infektionsschutzgesetz keine Meldepflicht besteht (siehe unten). Daher lassen sich mit der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen zwar sehr gut neue mögliche Risikosignale detektieren, zumeist ist die Spontanerfassung aber nicht geeignet, die Kausalität einer unerwünschten Reaktion mit der Impfung zu belegen und/oder die Häufigkeit einer Nebenwirkung zu ermitteln. Dafür müssen bei entsprechendem Verdacht auf ein Risikosignal weitere Untersuchungen oder Studien durchgeführt werden.

Um mögliche Risikosignale zu detektieren, vergleicht das Paul-Ehrlich-Institut die Rate der gemeldeten Verdachtsfälle bestimmter unerwünschter Reaktionen in einem definierten Zeitfenster mit der in diesem Zeitfenster ohne Impfung erwarteten Häufigkeit der Erkrankungen (Observed-versus-Expected Analyse).¹

Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz (§§ 6, 8, 11 IfSG) über die Gesundheitsämter. Die Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplicationen, d. h., gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut von den Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte Verdachtsfallmeldungen aufgrund bestehender standesrechtlicher Meldeverpflichtung. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Weitergabe gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen an die Europäische Datenbank (EudraVigilance, www.adrreports.eu). Meldungen aus Deutschland werden von dort an das Paul-Ehrlich-Institut weitergeleitet.

Die Fachkreise sowie Impflinge bzw. deren Angehörige können direkt Verdachtsfälle von Nebenwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut melden (www.nebenwirkungen.bund.de). Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Meldungen aus verschiedenen Quellen zusammengeführt. Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere unerwünschte Reaktionen berichtet werden).

Im nachfolgenden Text umfasst der Begriff der Nebenwirkung (Definition im Arzneimittelgesetz) auch die als über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Definition des Infektionsschutzgesetzes). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nach § 4 des Arzneimittelgesetzes Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen.

Die Exposition der einzelnen COVID-19-Impfstoffe wurde auf der Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt, die das Paul-Ehrlich-Institut freundlicherweise vom Robert Koch-Institut erhält.

ÜBERSICHT ÜBER MELDUNGEN ÜBER DEN VERDACHT EINER NEBENWIRKUNG NACH COVID-19-IMPfung BEI 5–11-JÄHRIGEN KINDERN

In der Altersgruppe von 5–11 Jahren sind dem Paul-Ehrlich-Institut 865 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung berichtet worden. In vier Fällen wurde der Name des COVID-19-Impfstoffes nicht genannt. In zwei Fällen wurde der Impfstoff Spikevax® (Moderna) genannt.

Insgesamt 859 Meldungen bezogen sich auf den Impfstoff Comirnaty®, wobei ca. zwei Millionen Comirnaty®-Impfdosen in der Altersgruppe verimpft wurden: 55,36 Prozent der Impfungen traten nach Erstimpfung auf, 44,52 Prozent nach Zweitimpfung und 0,12 Prozent bezogen sich auf eine Auffrischimpfung. Mädchen und Jungen waren etwa gleich häufig betroffen. Die Charakteristika der Verdachtsfallmeldungen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Anzahl der Verdachtsfälle nach Impfung mit Comirnaty® (nach Geschlecht und prozentualer Anteil an den Meldungen insgesamt)

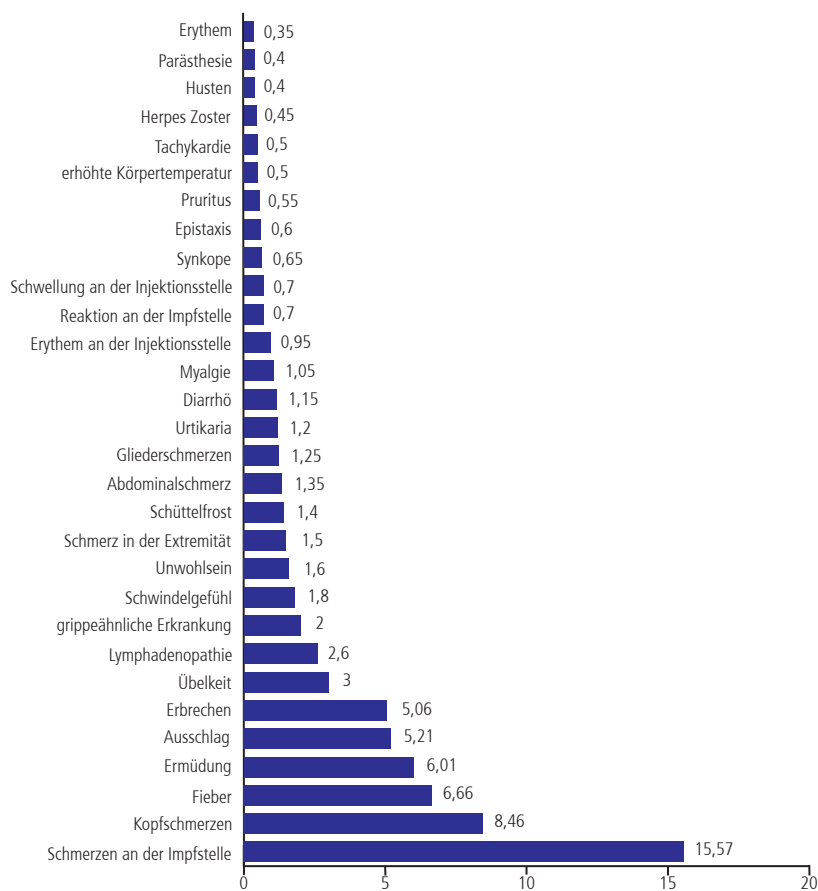
Geschlecht	Verdachtsfälle gesamt, %	nicht schwerwiegend	schwerwiegend
	n=859	n=806	n=53
Mädchen	422 (49,13 %)	396 (47,37 %)	26 (49,06 %)
Junge	433 (50,41 %)	406 (48,56 %)	27 (50,94 %)
unbekannt	4 (0,47 %)	4 (0,48 %)	0
MW Alter (in Jahren) Min., Max.	8,0 (5–11)	7,9 (5–11)	8,6 (5–11)

Von 100 Prozent abweichende Gesamtprozentzahlen sind durch Rundungen bedingt.

Als schwerwiegende Fälle wurden 54 der 865 Verdachtsmeldungen klassifiziert. In einem Fall ist der Name des COVID-19-Impfstoffs nicht bekannt. Hierbei handelt es sich um ein zehnjähriges Mädchen, das wegen akuter Gliederschmerzen und Schmerzen im Bereich des Brustkorbes in ein Krankenhaus eingewiesen wurde. Die Diagnostik ergab keinen pathologischen Befund. 53 Fälle, die als schwerwiegend eingestuft wurden, haben im zeitlichen Zusammenhang zuvor eine Comirnaty®-Impfung erhalten (Tabelle 1), d. h., 6,2 Prozent der Meldungen wurden als schwerwiegend klassifiziert, 97,3 % als nicht schwerwiegend. In 24 Fällen wurde Comirnaty® zum ersten Mal geimpft, 14 Kinder hatten die zweite Comirnaty®-Impfung erhalten und in 14 weiteren Fällen wurde die Dosis nicht genannt. Die Melderate von Verdachtsfällen einer Nebenwirkung betrug 43 Verdachtsfallmeldungen auf 100.000 Impfungen und für schwerwiegende Reaktionen 2,65 Verdachtsfallmeldungen auf 100.000 Impfdosen.

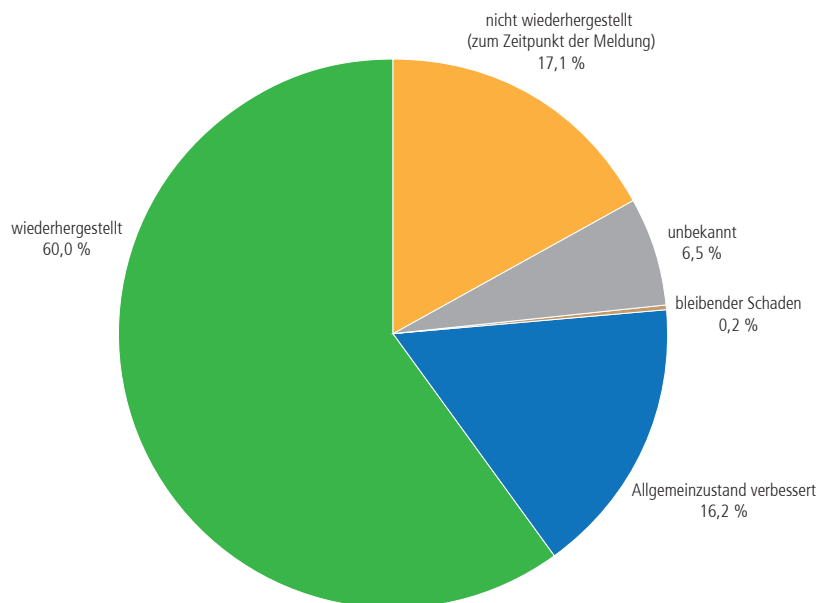
Am häufigsten wurden nicht schwerwiegende, vorübergehende Reaktionen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Ermüdung und Fieber berichtet (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Melderate häufiger unerwünschter Reaktionen bezogen auf 100.000 Comirnaty®-Impfungen bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren (mehrere Reaktionen können pro Fall berichtet werden)



Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder (76,2%) waren die Symptome zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wieder abgeklungen bzw. gebessert (Abbildung 2). In zwei Fällen wurde ein bleibender Schaden berichtet: Ein epileptischer Krampfanfall bei einem achtjährigen Kind und ein Fall einer Psoriasis bei einem neunjährigen Kind, bei dem aber offenbar Jahre zuvor bereits einzelne psoriatische Herde festgestellt worden waren. Ein tödlicher Verlauf wurde in keiner Meldung mitgeteilt.

Abbildung 2:
Ausgang der unerwünschten Reaktionen der berichteten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (Fallebene)



VERDACHTSFÄLLE SCHWERWIEGENDER REAKTIONEN UND UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN VON BESONDEREM INTERESSE

Insgesamt 53 Verdachtsfälle wurden aufgrund der Definition im AMG als schwerwiegend klassifiziert. Eine Übersicht über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen zeigt Tabelle 2, wobei Meldungen wie z. B. Müdigkeit, Fieber etc. als „Allgemeinreaktion“ zusammengefasst wurden.

Tabelle 2: Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung mit Comirnaty® (ein Fall kann ≥ 1 unerwünschte Reaktion berichtet haben)

Symptom	Anzahl Meldungen (n=Reaktionen)
Allgemeinreaktionen	17
Synkope	9
Krampfanfall*	8
Herzrhythmusstörung	5
Vaskulitis**	4
Überempfindlichkeitsreaktion***	4
Schmerzen an der Injektionsstelle	4
Brustkorbschmerzen	4
Gesichtsparese	3
Parästhesie	3
Multi-Inflammationssyndrom (PIMS)	2
anaphylaktoide Reaktion (BC Level 5), Coxitis, Enzephalitis-MOG-Antikörper positiv bei gleichzeitiger COVID-19-Erkrankung, Guillain-Barré-Syndrom (BC-Level 4), Hämolyse, Herpes Zoster, Immunthrombozytopenie, Proteinurie, Psoriasis	jeweils 1 Fall

*davon 1 Fall Fieberkrampf und 1 Fall eines afebrilen Krampfanfalls bei Fieberkrämpfen in der Anamnese;
 davon 3 Fälle Purpura Schönlein-Henoch; *davon 1 Fall Angioödem; BC-Level 4: nach der Brighton-Collaboration (BC) Falldefinition für Guillain-Barré-Syndrom (GBS)² sind die Informationen nicht ausreichend, um die diagnostische Sicherheit zu beurteilen; Anaphylaxie-Falldefinition BC-Level 5: Die übermittelten klinischen Informationen erfüllen nicht die Kriterien der Falldefinition, die Diagnose ist nach derzeit vorliegenden Informationen fraglich.³

Die Mehrzahl der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bezog sich auf bekannte Lokal- und Allgemeinreaktionen oder eine Synkope. Drei Meldungen beschreiben eine Fazialisparese (Gesichtsparese) im Abstand von 1–13 Tagen nach der Impfung. Bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren wird die Inzidenz einer idiopathischen Fazialisparese mit 6,1 Fällen pro 100.000 Personenjahre angegeben.^{4,5} Unter Berücksichtigung dieser Hintergrundrate ist die Zahl der Meldungen nicht höher als der zufällige Erwartungswert innerhalb eines Zeitabschnitts von 13 Tagen (Erwartungswert 4,34 Fälle innerhalb von 13 Tagen). Ein Risikosignal ergibt sich aus der Zahl der Meldungen einer Fazialisparese derzeit nicht. In klinischen Prüfungen vor der Zulassung wurde bei geimpften Erwachsenen eine höhere Zahl von idiopathischen Fazialisparesen im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt, weshalb Fazialisparese als Nebenwirkung in die Fachinformation aufgenommen wurde.

In vier Fällen wurde eine Vaskulitis nach Impfung berichtet, davon drei Fälle einer Purpura Schönlein-Henoch (PSH; IGA-Vaskulitis, auch als Henoch-Schoenlein-Purpura bezeichnet), die mit einer Inzidenz von 10 bis 20 Fällen pro 100.000 Kinder pro Jahr die häufigste Vaskulitis im Kindesalter ist.⁶ Bei

der PSH sind zumeist Kinder unter zehn Jahren betroffen. Die Erkrankung hat eine gute Prognose und klingt meist innerhalb von wenigen Wochen ab. Die Ursache der PSH ist unbekannt. Eine Assoziation mit Infektionen wird diskutiert, da sie nicht selten einem Infekt der oberen Luftwege folgt. Jedoch tritt die PSH auch in der Folge von Medikamenteneinnahme, Insektenstich, Kälteeinwirkung, chemischen Giftstoffen und der Aufnahme spezifischer Nahrungsmittelallergene auf. In den drei dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Fällen einer PSH fehlen wichtige klinische Informationen zu Risikofaktoren. Auch ist die Zahl der gemeldeten Fälle nicht höher als die zufällig zu erwartende Anzahl in der Population. Die Parästhesie ist eine nach der Zulassung beobachtete Nebenwirkung von Comirnaty®.

Zwei Verdachtsmeldungen beziehen sich auf Kinder, bei denen ein pädiatrisches inflammatorisches Multiorgansyndrom (pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS, auch als multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern, multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, bezeichnet) diagnostiziert wurde. Im Fall eines zehnjährigen Kindes war der Symptombeginn fünf Tage nach der ersten Comirnaty®-Impfung. Im zweiten Fall begann die Symptomatik bei einem siebenjährigen Kind 24 Tage nach der dritten Impfung mit Comirnaty®. Beide Kinder konnten nach Behandlung auf der Intensivstation im Krankenhaus nach kurzer Zeit im gebesserten Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Im Fall des siebenjährigen Jungen, welcher der Falldefinition des PIMS gemäß Brighton Collaboration entspricht,⁷ deuten die serologischen Untersuchungen darauf hin, dass der Junge keine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht hatte. Im anderen Fall liegen bisher keine serologischen Untersuchungen vor, die eine vorhergehende asymptomatische SARS-CoV2-Infektion ausschließen könnten. Auch fehlen derzeit noch weitere wichtige klinische Befunde.

Eine Analyse der Meldehäufigkeit von unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI), die international definiert wurden, wird in Abbildung 3 dargestellt. Es wurden 33 Fälle gemeldet, wobei diese Meldungen mit wenigen Ausnahmen auch als schwerwiegend klassifiziert wurden. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung wurde kein Fall einer Myokarditis oder Perikarditis berichtet.

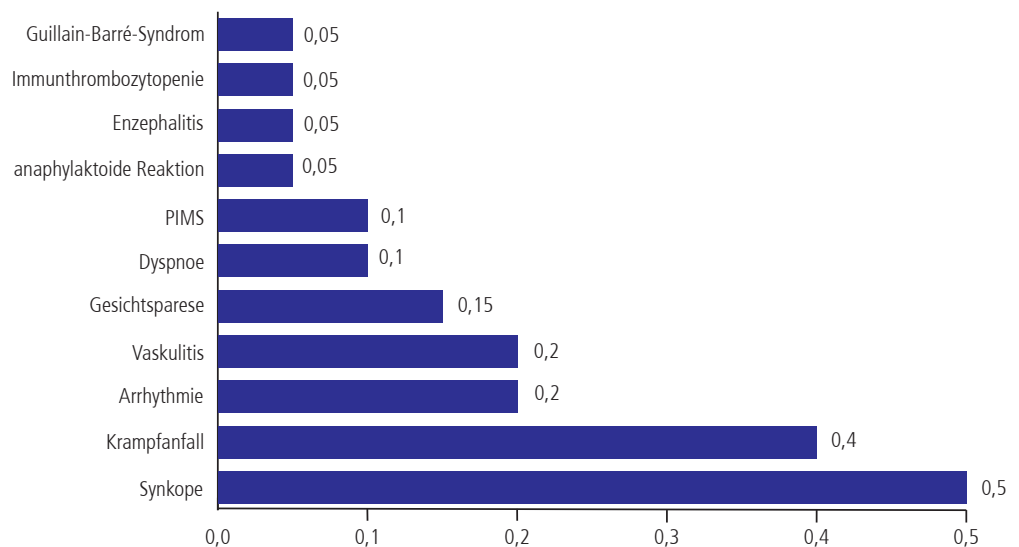


Abbildung 3:
AESI-Melderate
pro 100.000 Impfungen

REFERENZEN

1. Mahaux O et al.: Pharmacoeconomic considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(2):215-222

2. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2011;29: 599-612

3. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007;25(31):5675-5684

4. Özkale Y et al.: Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis: analysis of 40 patients. *J Child Neurol.* 2015;30:193-199

5. Barr JS et al.: Surgical management of facial nerve paralysis in the pediatric population. *J Pediatr Surg.* 2011;46:2168-2176

6. Hetland LE et al.: Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-1166

7. Brighton Collaboration: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults (MIS-C/A): Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data

8. Comirnaty® – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf

9. Feldstein LR et al.: Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334-346. PMID:32598831 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>

10. Belay ED et al.: Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021;175:837-845

11. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI): PIMS-Survey in Deutschland: <https://dgpi.de/pims-survey-update/>

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Bericht enthält vorläufige Sicherheitsergebnisse des Spontanmeldesystems zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach dem mRNA-Impfstoff Comirnaty®, Spikevax® und nicht näher bezeichnetem Corona-Impfstoff bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren nach ca. zwei Millionen verabreichten Impfdosen in dieser Altersgruppe. Die Ergebnisse ähneln den Sicherheitsdaten aus Zulassungsstudien für den Impfstoff Comirnaty® in der Altersgruppe.⁸ Auch im Rahmen der Spontanerfassung wurden zumeist nicht schwerwiegende vorübergehende lokale und systemische Reaktionen berichtet. Die Daten weisen nicht auf ein neues Risikosignal hin. Es wurde kein Fall einer Myo- oder Perikarditis berichtet. In Bezug auf schwerwiegende Reaktionen wurden am häufigsten Synkopen (Melderate 1 Fall auf 200.000 Impfungen) berichtet, gefolgt von Krampfanfällen (Melderate 1 Fall auf 250.000 Impfungen). Unprovokede Anfälle sind bei Kindern keine Seltenheit; etwa acht Prozent der Kinder und Jugendlichen erleiden bis zum Alter von 15 Jahren einen Krampfanfall. Die meisten Anfälle sind kurz und selbstlimitierend. Zwei Meldungen bezogen sich auf ein PIMS im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. In einem der beiden Fälle konnte eine asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion weitgehend ausgeschlossen werden. Studien haben eine Assoziation zwischen PIMS und vorausgegangener SARS-CoV-2-Infektion gezeigt,^{9, 10} siehe auch PIMS-Survey in Deutschland.¹¹ Im zweiten Fall stehen weitere Daten noch aus. Französische und amerikanische Studiendaten weisen auf einen hohen Schutz vor PIMS nach zwei COVID-19-mRNA-Impfungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren hin.^{12, 13} Allerdings wurden die Studien in einer Zeit durchgeführt, in der die Omikron-Variante des SARS-CoV-2 noch nicht dominant war und es fehlten Daten bei 5–11 Jahre alten Kindern. Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Verdachtsfallmeldungen in der Altersgruppe 5–11 Jahre kontinuierlich detailliert recherchieren.

Die Ergebnisse in diesem Bericht unterliegen Einschränkungen. Die Daten wurden im Rahmen eines passiven Überwachungsmeldesystems gesammelt und analysiert und unterliegen insofern einer Verzerrung durch Untererfassung der Meldungen – insbesondere nicht schwerwiegender Nebenwirkungen – und einer Übererfassung von zeitlich koinzidenten Ereignissen, die nicht kausal auf die Impfung zurückzuführen sind. Auch fehlen in einigen Berichten wichtige Angaben zur Anamnese und zu differenzialdiagnostischen Untersuchungen, sodass der Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilt werden kann. Schließlich sind diese Daten durch den kurzen Überwachungszeitraum begrenzt und könnten sich ändern, da im Rahmen der Spontanerfassung weitere Daten erfasst und analysiert sowie weitere Kinderimpfungen durchgeführt werden.

12. Zambrano LD et al.: Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July–December 2021 *MMWR/January 14, 2022/Vol. 71/No. 2*

13. Levy M et al.: Multisystem inflammatory syndrome in children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. *JAMA.* 2021. PMID:34928295 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23262>