

AMB 2021, 55, 45

Impfung von Kindern und Jugendlichen gegen SARS-CoV-2: erster mRNA-Impfstoff für Heranwachsende ab 12 Jahren zugelassen

Zusammenfassung: Nach Erweiterung der Zulassung des mRNA-Impfstoffs BNT162b2 (Tozinameran, Comirnaty®) auf Kinder und Jugendliche im Alter von 12-15 Jahren steht auch in der EU erstmals ein Impfstoff gegen SARS-CoV-2 für diese Altersgruppe zur Verfügung. In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie zeigte sich der Impfstoff bei Heranwachsenden in dieser Altersgruppe gut wirksam, bei allerdings häufigen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Fieber. Auf der Basis der bisher vorliegenden Daten scheint uns eine generelle Empfehlung für eine Impfung gegen SARS-CoV-2 bei Kindern und Jugendlichen nicht gerechtfertigt. Zu unseren Gründen zählen die meist symptomlosen oder milden Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen, die vermehrt auftretenden akuten Nebenwirkungen der Impfstoffe bei den jüngeren Studienteilnehmern und vor allem die fehlenden Daten zu mittel- und langfristigen Nebenwirkungen sowie die vermutlich eher untergeordnete Rolle der SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen für das Pandemiegeschehen. Dies gilt auch angesichts der bisherigen Erkenntnisse zu Folgeerkrankungen einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 kann jedoch bei chronisch kranken Kindern sinnvoll sein, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben – entsprechend der Empfehlung der STIKO zur Impfung gegen Influenza und nun auch gegen SARS-CoV-2 (1, 14). Bei allen Impfungen gegen SARS-CoV-2, aber insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, muss eine lückenlose Erfassung von Nebenwirkungen gewährleistet werden.

Am 28. Mai 2021 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency = EMA) empfohlen, die bedingte Zulassung des SARS-CoV-2-Impfstoffs von BioNTech/Pfizer (Tozinameran oder BNT162b2, Comirnaty®) auf Personen im Alter von 12 bis 15 Jahren zu erweitern (bisher: ab 16 Jahren), sodass nun auch in Europa erstmals ein Impfstoff gegen COVID-19 für Jugendliche in dieser Altersgruppe zur Verfügung steht (2, vgl. 3). Für die Altersgruppe bereits zugelassen ist der Impfstoff

beispielsweise in den USA und Kanada (4, 5). Einen Tag vor der Empfehlung der EMA waren Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie im N. Engl. J. Med. veröffentlicht worden (6). Die Untersuchung wurde von den pharmazeutischen Unternehmen (pU) BioNTech und Pfizer finanziert und durchgeführt. Unter den Autoren finden sich etliche Angestellte der pU.

In der 1:1 randomisierten, laufenden Studie wurden die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von zwei Impfungen gegen SARS-CoV-2 (jeweils 30 µg BNT162b2 im Abstand von 21 Tagen) mit Placebo (Kochsalzlösung) verglichen. Eingeschlossen wurden Personen im Alter von mindestens 12 Jahren; in der aktuellen Publikation werden Ergebnisse von 2.260 Teilnehmern im Alter von 12-15 Jahren berichtet. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte und Kinder/Jugendliche mit schweren Erkrankungen, darunter beispielsweise immunsupprimierte Patienten.

Die Auswertung erfolgte Mitte März 2021. Bis dahin waren bei 58% der Teilnehmer mindestens 2 Monate seit der 2. Impfung vergangen. COVID-19 mit einem Beginn ab einer Woche nach der 2. Impfung wurde in der Placebogruppe (n = 978) bei 16 Personen diagnostiziert und bei keiner Person in der Impfstoffgruppe (n = 1.005). COVID-19 war definiert durch einen positiven PCR-Test plus mindestens einem Symptom wie beispielsweise Fieber, Husten oder Atemnot. Schwere Verläufe traten in keiner Gruppe auf. Die Wirksamkeit der Impfung wird mit 100% angegeben (95%-Konfidenzintervall: 75,3-100,0) ohne Hinweis darauf, dass es sich dabei um eine relative Risikoreduktion handelt und ohne die absolute Risikoreduktion zu berechnen (7). Zur Impfstoffwirksamkeit wurden auch die Antikörpertiter von 190 zufällig ausgewählten Teilnehmern im Alter von 12-15 Jahren mit den Titern von 170 Teilnehmern im Alter von 16-25 Jahren verglichen. Danach war die Immunantwort der jüngeren Teilnehmer der Reaktion der älteren nicht unterlegen.

In der Studie traten bei Jugendlichen im Alter von 12-15 Jahren nach der Impfung ähnliche akute Nebenwirkungen auf wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren. In einer Information der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration = FDA) werden die Nebenwirkungen der beiden Altersgruppen aus klinischen Studien gegenübergestellt (8). Dabei wird deutlich, dass bei den jüngeren

Teilnehmern häufiger Nebenwirkungen berichtet werden als bei den älteren. So wurde beispielsweise öfter berichtet über: Schmerzen an der Injektionsstelle (90,5% vs. 84,1%), Müdigkeit (77,5% vs. 62,9%), Kopfschmerzen (75,5% vs. 55,1%), Muskelschmerzen (42,4% vs. 38,3%), Schüttelfrost (49,2% vs. 31,9%) und Fieber (24,3% vs. 14,2%). Anhand der Publikation aus dem N. Engl. J. Med. ist das so nicht nachzuvollziehen, da die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in den beiden Altersgruppen als ähnlich beschrieben werden.

Die EMA weist daraufhin, dass zurzeit sehr seltene Fälle von Myo- und Perikarditis untersucht werden, die nach einer Impfung mit BNT162b2 aufgetreten sind (2). Aktuell gäbe es jedoch keine Hinweise darauf, dass die Erkrankungen durch die Impfung verursacht wurden.

In den klinischen Studien von BioNTech/Pfizer wurden Personen mit bekannten Allergien gegen einen der Inhaltsstoffe und alle Personen mit schweren allergischen Reaktionen nach irgendeiner Impfung ausgeschlossen (3). Die schweren allergischen Reaktionen nach Verabreichung des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs bei Erwachsenen wurden deshalb außerhalb von klinischen Studien beobachtet. Zur Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen liegen dazu noch keine Kenntnisse vor. Auch zu seltenen Nebenwirkungen können aufgrund der sehr begrenzten Zahl von Studienteilnehmern bisher keine Aussagen gemacht werden.

Aktuell werden weitere Untersuchungen mit verschiedenen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 in unterschiedlichen Altersgruppen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt (9). So wurde eine Studie begonnen zur Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von BNT162b2 bei Kindern ab dem 6. Lebensmonat bis zum 11. Lebensjahr (10). Der pU Moderna gibt in einer Pressemitteilung erste Ergebnisse seiner TeenCOVE-Studie bekannt, in welcher der Impfstoff mRNA-1273 bei 3.732 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ebenfalls eine relative Wirksamkeit von 100% gezeigt habe (allerdings auch ohne Angabe der absoluten Risikoreduktion, des Konfidenzintervalls oder Erwähnung der mit 4 Fällen niedrigen Zahl von Erkrankungen in der Placebogruppe; 11). Auf der Basis dieser Ergebnisse hat Moderna bei der EMA einen Antrag für eine bedingte Zulassung für Heranwachsende gestellt (32).

Der 124. Deutsche Ärztetag hat die Bundesregierung Anfang Mai 2021 aufgefordert, für Kinder und Jugendliche eine COVID-19-Impfstrategie zu entwickeln, weil nur durch Impfung der jüngeren Bevölkerung eine Herdenimmunität erreicht werden könne und auch Kinder und Jugendliche deutliche gesundheitliche Risiken infolge einer SARS-CoV-2-Infektion hätten (12). Von der Bundesregierung wurde daraufhin auf der Ministerpräsidentenkonferenz der Bundesländer am 27. Mai beschlossen, dass ab dem 7. Juni Kinder > 12 Jahre beim Impfen allen anderen Menschen gleichgestellt sind (13). Das Votum der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) wurde für den Beschluss nicht abgewartet. Am 10. Juni hat die STIKO eine Impfung mit BNT162b2 nur bei Kindern und Jugendlichen mit Vorerkrankungen empfohlen, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 anzunehmen ist (14). Auch andere ärztliche Institutionen halten eine gründliche Diskussion von Nutzen und Schaden der Impfung bei Kindern und Jugendlichen für unerlässlich. So warnen beispielsweise die Ärztekammern von Hamburg und Sachsen-Anhalt vor vorschnellen Corona-Impfungen in dieser Altersgruppe (15, 16). Auch das Netzwerk Evidenz-basierte Medizin verlangt einen sorgfältigen Diskurs zum Stellenwert der Impfung bei Kindern und Jugendlichen (17). Dabei sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

Nutzen der Impfung bei Kindern und Jugendlichen: Die vorliegenden Daten aus Deutschland und weltweit lassen erkennen, dass bei einer SARS-CoV-2-Infektion die meisten Kinder und Jugendlichen milde oder gar keine Symptome zeigen (18-21). So weisen die Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) und die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH) im April 2021 darauf hin, dass seit Beginn der Pandemie von den schätzungsweise 14 Millionen Kindern und Jugendlichen in Deutschland nur etwa 1.200 mit einer SARS-CoV-2-Infektion im Krankenhaus behandelt werden mussten (< 0,01%) und 4 an ihrer Infektion starben (< 0,00002%; 22). Zur Einordnung der Zahlen werden folgende Beispiele angegeben: In der Saison 2018/19 wurden nach Angaben des RKI insgesamt 7.461 Kinder < 14 Jahren mit Influenza als hospitalisiert gemeldet, 9 Kinder starben; im Jahr 2019 lag die Zahl der durch einen Verkehrsunfall getöteten Kinder bei 55 und die Zahl der ertrunkenen Kinder bei 25.

Kinder mit Vorerkrankungen haben ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion. Welche Kinder und Jugendliche zu den vulnerablen Gruppen gehören, ist noch nicht sicher definiert und muss deshalb systematisch untersucht werden (17).

Sehr selten kann es bei Kindern im Anschluss an eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu einem Entzündungssyndrom kommen („Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome“ = PIMS; 23, 24). Erste Auswertungen zu dem neuen Krankheitsbild zeigen, dass die Kinder im Rahmen der Erkrankung oft intensivpflichtig werden, sich dann aber gut erholen. Ein tödlicher Verlauf wurde in Deutschland bisher nicht berichtet (24). Nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 wurden auch mittel- bis langfristige Krankheitsverläufe bei Kindern und Jugendlichen beschrieben (Post-COVID-19 oder Long-COVID-19). Einzelheiten zu der Erkrankung, darunter Daten zur Häufigkeit und zu spezifischen Symptomen des Krankheitsbildes, fehlen jedoch noch (25). In einer Untersuchung, die bisher allerdings nur als Preprint vorliegt, ergibt sich kein Anhalt dafür, dass Long-COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen existiert (33).

Schaden der Impfung bei Kindern und Jugendlichen: Akute Nebenwirkungen der SARS-CoV-2-Impfstoffe scheinen bei jüngeren Personen häufiger aufzutreten. Hierfür sprechen auch Angaben der FDA zur Impfung von Jugendlichen mit BNT162b2 (8). Mittel- und langfristige Nebenwirkungen der SARS-CoV-2-Impfungen bei Kindern und Jugendlichen können zurzeit naturgemäß noch nicht abgeschätzt werden; das Risiko ist in dieser Altersgruppe aber besonders zu beachten. Angesichts der Hypothese, dass PIMS durch eine Immundysregulation bei einer SARS-CoV-2-Infektion ausgelöst wird, sollten Kinder nach der Impfung insbesondere auf immunologische Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden. Nebenwirkungen sollen beispielsweise bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemeldet werden (26), in Österreich beim BASG (27).

Nutzen der Impfung hinsichtlich des Pandemiegeschehens: Zur Bedeutung von Kindern und Jugendlichen für das epidemiologische Geschehen der COVID-19-Pandemie kommt das RKI nach Auswertung eigener Daten und einer Literaturübersicht zu dem Schluss, dass Schüler und Schülerinnen eher nicht als

„Motor“ der Pandemie eine größere Rolle spielen, aber dass die Häufigkeit der Infektion in einer engen Beziehung zur Inzidenz in der Gesamtbevölkerung steht (28). Dies war auch das Ergebnis einer Querschnittsuntersuchung, die bei Kindern und ihren Eltern im Südwesten Deutschlands durchgeführt wurde (29). Laut RKI scheinen Lehrerinnen und Lehrer für Ausbrüche vielleicht eine wichtigere Rolle zu spielen als Schüler und Schülerinnen, v.a. im Vergleich zu der jüngsten Altersgruppe (6-10 Jahre). Die DGPI und die DGKH weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Infektionen in der Altersgruppe und der Überlastung der Intensivstationen sowie den schweren und tödlichen Verläufen der älteren Erwachsenen nicht belegt ist (15).

Solange die Verfügbarkeit von Impfstoffen begrenzt ist, muss der Stellenwert der Impfung von Kindern und Jugendlichen auch hinsichtlich einer Impfung von Personen mit einem höheren Erkrankungsrisiko abgewogen werden (17). Hier gilt es auch global Verantwortung zu übernehmen. Die WHO appelliert eindringlich an die reichen Nationen, mit den SARS-CoV-2-Impfstoffen jetzt nicht Kinder und Jugendliche zu impfen, sondern sie an ärmere Länder zu verteilen, in denen vielfach nicht einmal Beschäftigte im Gesundheitswesen geimpft sind (vgl. 21, 31). Dies könnte auch dem Selektionsdruck zur Entstehung neuer Virusvarianten und ihrer Ausbreitung entgegenwirken.

Literatur

1. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/Hochdosis-Impfstoffe/FAQ_Uebersicht.html?jsessionid=5EC7D47E442E8D25A905EFE8762A500B.internet101?nn=2375548
2. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>
3. AMB 2021, **55**, 01.
4. <https://www.reuters.com/world/americas/canada-authorizes-pfizer-covid-19-vaccine-children-aged-12-15-2021-05-05/>
5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>
6. Frenck, R.W., et al.: N. Engl. J. Med. 2021, May 27.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107456>
7. Olliaro, P., et al.: Lancet Microbe 2021.May 14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8121497/pdf/main.pdf>
8. <https://www.fda.gov/media/144413/download>
9. https://eprints.aihta.at/1234/122/Policy_Brief_002_Update_05.2021.pdf
10. <https://investors.biontech.de/de/node/9576/pdf>
11. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-teencove-study-its-covid-19-vaccine>

12. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/124.DAET/Beschlussprotokoll_Stand_06.05.2021.pdf#page=32
13. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975226/1918620/99a34d89c9e0f54837ac3b18bd4fea19/2021-05-27-mpk-data.pdf?download=1>
14. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/23_21.pdf?__blob=publicationFile
15. https://www.aerztekammer-hamburg.org/files/aerztekammer_hamburg/ueber_uns/presse/pressemitteilungen/2021/pm_Covid-Impfung%20Kinder_14052021.pdf
16. <https://www.aeksa.de/www/website/design/story/detail.htm?recordid=179ADA8C5B4&NavPath1=Artikel&NavPath2=&NavPath3=&NavPath4=&EntryPoint=/www/website/design/story>
17. <https://www.ebm-netzwerk.de/de/veroeffentlichungen/nachrichten/stellungnahme-impfung-kinder-juugendliche>
18. Zhu, Y., et al.: Clin. Infect. Dis. 2020, Dec 6, ciaa1825.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7799195/pdf/ciaa1825.pdf>
19. Tönshoff, B., et al.: JAMA Pediatr. 2021, January 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823424/>
20. Zimmermann, P., und Curtis, N.: Pediatr. Infect. Dis. J. 2020, **39**, 355.
21. Caselli, D., und Aricò, M.: Pediatr. Rep. 2021, **13**, 95.
22. <https://dgpi.de/stellungnahme-dgpi-dgkh-hospitalisierung-und-sterblichkeit-von-covid-19-bei-kindern-in-deutschland-18-04-2021/>
23. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-03993-5>
24. <https://dgpi.de/pims-survey-update/>
25. <https://dgpi.de/post-covid-19-survey/>
26. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>
27. <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/meldewesen/nebenwirkungen>
28. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/13_21.pdf?__blob=publicationFile
29. Tönshoff, B., et al.: JAMA Pediatr. 2021, January 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823424/>
30. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/who-urges-rich-countries-donate-shots-instead-vaccinating-children-2021-05-14/>
31. AMB 2021, **55**, 28DB01.
32. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-files-conditional-marketing-approval-its-covid-19>
33. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.11.21257037v1>