

Empfehlung für die Covid-19-Impfung bei Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren

Addendum zur Empfehlung für die Covid-19-Impfung, welche im BAG Bulletin 37/2023 [1] publiziert wurde.

Am 4. September 2023 hat Swissmedic den Impfstoff *Comirnaty*[®] (BNT162b2; original, monovalent) für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von Covid-19-Erkrankung bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 4 Jahren ordentlich und bei besonders gefährdeten Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis <2 Jahren befristet zugelassen. Dieser Impfstoff enthält pro Dosis 3 µg Nukleosid-modifizierte mRNA, welche für das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Wildtyp kodiert. Das Impfschema gemäss Zulassung umfasst 3 Impfdosen, wobei ein Mindestabstand von 3 Wochen zwischen der 1. und 2. Dosis resp. 8 Wochen zwischen der 2. und 3. Dosis beachtet werden soll. Am 18. September 2023 wurde auch der Impfstoff *Spikevax*[®] (mRNA1273; original, monovalent) zur Anwendung bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren ordentlich, und bei besonders gefährdeten Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis <2 Jahren befristet zugelassen. Dieser Impfstoff enthält pro Dosis 25 µg Nukleosid-modifizierte mRNA, welche für das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Wildtyp kodiert. Das Impfschema gemäss Zulassung umfasst für *Spikevax*[®] zwei Impfdosen, wobei ein Mindestabstand von 4 Wochen zwischen der ersten und zweiten Dosis beachtet werden soll.

COVID-19-KRANKHEITSLAST

Das Risiko einer schwer verlaufenden Covid-19-Erkrankung ist bei Kleinkindern und Kindern grundsätzlich sehr klein [2–7]. Studien weisen darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit eines Multisystemischen Entzündungssyndroms bei Kindern (*multi-system inflammatory syndrome in children, MIS-C*) als Komplikation einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kleinkindern im Alter bis 4 Jahre ein wenig tiefer ist als bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren [8–10]. Während der Pandemiephasen zwischen Juni 2020 und März 2022 war in der Schweiz die Covid-19-assoziierte Hospitalisationsinzidenz der Altersklasse der 0- bis 4-Jährigen höher als die der 5- bis 15-jährigen Kinder [11]. Während der Omikron-Wellen (Dezember 2021–März 2022) betrug die Hospitalisationsinzidenz der 0- bis 4-Jährigen 139 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner; die durchschnittliche Hospitalisationsinzidenz über alle Altersgruppen hinweg lag während dieser Zeit bei 141 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner [11].

Gemäss dem Spital-Sentinelssystem (CH-SUR) lag jedoch der Anteil der Hospitalisationen, welche zu einem Aufenthalt auf Intensivpflegestation (IPS) führten, während der Delta- und Omikron-Wellen (21. Juni 2021–3. März 2022) bei den 0- bis 4-Jährigen deutlich unterhalb des Durchschnitts über alle Altersklassen hinweg sowie unterhalb des Anteiles bei den 5- bis 15-Jährigen [11]. Eine weltweite Studie zeigte, dass bei Kindern <5 Jahren nach mehreren SARS-CoV-2-Wellen die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisation, welche zu einem Aufenthalt auf Intensivpflegestation (IPS) führt, gesunken ist, nicht aber der Bedarf einer Ventilation oder Sauerstoffgabe. Im Vergleich sank bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren sowohl das Risiko einer IPS-Hospitalisation als auch der Bedarf einer Ventilation oder Sauerstoffgabe [12].

Die Diskrepanz zwischen der Hospitalisationsinzidenz und dem tiefen Anteil an IPS-Aufhalten im Vergleich zur gesamten Bevölkerung lässt sich dadurch erklären, dass Kleinkinder häufig nicht wegen, sondern mit Covid-19 hospitalisiert werden. Insbesondere Säuglinge mit Fieber (Alter <1 Jahr) werden häufig hospitalisiert, um eine invasive bakterielle Infektion auszuschliessen. Aus diesem Grund korreliert die Hospitalisationsrate bei Kindern <1 Jahr weniger bzw. kaum mit dem Schweregrad der Covid-19-Erkrankung im Vergleich zu älteren Personen [2].

WIRKSAMKEIT VON COMIRNATY[®]

In den Zulassungsstudien wurde in Immunobridging-Analysen sowohl das Verhältnis der Mittelwerte (*geometric mean ratio, GMR*) von SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörpertitern (*geometric mean titres, GMTs*) als auch die Seroresponse (definiert als 4-facher Anstieg der 50 %-neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörpertiter, NT50) untersucht. Die Kriterien für das Immunobridging wurden für die GMR als auch für Seroresponse in beiden Altersgruppen (6 Monate bis <2 Jahre und 2 bis 4 Jahre) erreicht ([13]; Fachinformation, verfügbar unter www.swissmedicinfo.ch). Die Immunobridging-Analysen zeigten, dass die Seroresponse nach 3 Dosen (je 3 µg BNT162b2) bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 4 Jahren ohne nachgewiesene vorangehende SARS-CoV-2-Infektion mindestens gleich stark war, wie die Immunantwort bei Personen im Alter von 16 bis 25 Jahren, die zuvor 2 Dosen (je 30 µg BNT162b2) erhielten.

In der von Pfizer/BioNTech durchgeführten Zulassungsstudie wurde eine Wirksamkeit (*vaccine efficacy*) von 73,2 % (95 % KI: 43,8–87,6 %) 7 Tage nach der 3. Dosis bei Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren ohne nachgewiesene vorangehende SARS-CoV-2-Infektion beobachtet. Die Impfgruppe bestand aus 873 und die Placebogruppe aus 381 Teilnehmenden (randomisiertes 2:1-Verhältnis), bei welchen insgesamt nur 34 Fälle auftraten. Zum Durchführungszeitpunkt der Studie war die Omikron-Variante die vorherrschende zirkulierende Virusvariante ([13], [Fachinformation](#)). Wirksamkeitsdaten für die aktuell zirkulierenden Omikron-Untervarianten (XBB-Familie und neuer) sind nicht verfügbar.

Die Impfstoff-Wirksamkeit (*vaccine effectiveness*, VE) zum Schutz vor einer Covid-19-assoziierten Konsultation einer Notfallstation wurde in Beobachtungsstudien in den USA bei 81 077 Kindern (4642 Patienten und 76 435 Kontrollpatienten) im Alter zwischen 6 Monaten und 4 Jahren untersucht. Die VE betrug 14 bis 59 Tage nach der 2. Dosis 46 % und 14 bis 59 Tage nach der 3. Dosis 70 % [14]. Weitere Beobachtungsstudien in den USA zeigten, dass nach 3 Dosen ein Schutz vor symptomatischer SARS-CoV-2-Erkrankung für mindestens 4–5 Monate besteht [15, 16].

UNERWÜNSCHTE IMPFERSCHEINUNGEN (UIE)

Die Sicherheit und Verträglichkeit von *Comirnaty*[®] wurde in einer klinischen Phase-3-Studie untersucht ([Fachinformation](#)). Bei 570 Kleinkindern im Alter zwischen 6 Monaten und <2 Jahren (386 Teilnehmende erhielten *Comirnaty*[®], 184 Placebo) wurden in der Nachverfolgung (Median Nachverfolgung = 1,3 Monate) nach 3 Impfdosen (je 3 µg BNT162b2) die folgenden unerwünschten Impferscheinungen (UIE) am häufigsten beobachtet: Reizbarkeit (> 60 %), verminderter Appetit (> 30 %), Druckschmerz an der Injektionsstelle (> 20 %) bzw. Rötungen an der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %). Bei 886 Kindern im Alter zwischen 2 und 4 Jahren (606 Teilnehmende erhielten *Comirnaty*[®], 280 Placebo) wurden in der Nachverfolgung (Median Nachverfolgung = 1,4 Monate) nach 3 Impfdosen (je 3 µg BNT162b2) die folgenden UIE am häufigsten beobachtet: Schmerzen an der Injektionsstelle (> 40 %), Ermüdung (*fatigue*, > 40 %), Rötungen an der Injektionsstelle und Fieber (> 10 %).

In der klinischen Studie wurden keine Fälle von Myokarditis oder Perikarditis, MIS-C oder Impfstoff-bedingter Anaphylaxie gemeldet [13].

Beobachtungsdaten aus den USA bestätigen das Nebenwirkungsprofil und zeigten keine neuen Sicherheitssignale [17, 18].

IMPFEMPFEHLUNG

Aufgrund des tiefen Risikos eines schweren Covid-19-Verlaufes wird **Kleinkindern (welche nicht schwer immundefizient sind) im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren keine Impfung gegen Covid-19 empfohlen**. Dies entspricht der Empfehlung, wie sie auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 5–15 Jahren gilt [1].

Nur Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren mit schwerer Immundefizienz wird die Impfung gegen Covid-19 mit *Comirnaty*[®] 3 µg (SARS-CoV-2 Original, Kleinkinderimpfstoff) empfohlen, wenn dieser Impfstoff verfügbar ist¹. Das empfohlene Impfschema umfasst 3 Impfdosen, wobei der Abstand zwischen der 1. und 2. Dosis mindestens 4 Wochen betragen soll resp. 8 Wochen zwischen der 2. und 3. Dosis.

Diese Impfempfehlung gilt unabhängig davon, ob bereits eine (oder mehrere) SARS-CoV-2-Infektionen durchgeführt wurden. Die Impfung soll frühestens 6 Monate nach der letzten bekannten SARS-CoV-2-Infektion durchgeführt werden.

Als schwer immundefizient gelten Personen, welche zum Zeitpunkt der Covid-19-Impfung unter einer der folgenden schwer immunsupprimierenden Behandlungen stehen oder an einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- B-Zell-depletierende Therapie (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid)
- Hochdosis-Chemotherapie
- Kortikosteroidtherapie ≥ 20 mg Prednisonäquivalente/Tag während > 2 Wochen
- Kombinationstherapie verschiedener immunsupprimierender Medikamente
- weitere Therapien, die zu einer schweren Immunsuppression führen (z. B. Mycophenolat, Ciclosporin, Januskinase-Inhibitoren u. ä.)

sowie

- Personen vor oder nach Transplantation eines soliden Organs
- Personen mit einem angeborenen Immundefekt mit eingeschränkter B- und T-Zell-Funktion (z. B. Common Variable Immunodeficiency CVID, isolierte CD4-Lymphozytopenie u. ä.)
- Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion und CD4⁺-Zellen < 200/µL
- Patientinnen und Patienten unter Dialyse (Hämodialyse und Peritonealdialyse)
- Patientinnen und Patienten mit weiteren Erkrankungen, die mit einer vergleichbar schweren Immundefizienz einhergehen

¹ *Spikevax*[®] 25 µg ist für Kleinkinder im Alter von 0,5–5 Jahren von Swissmedic zugelassen, da jedoch die zur Verfügung stehenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in dieser Altersgruppe limitiert sind, wurde keine Empfehlung zur Anwendung für 0,5–5-Jährige formuliert.

Bezüglich der Wahl des Impfzeitpunktes gelten die gleichen Empfehlungen wie für andere Impfungen bei Personen mit einer schweren Immundefizienz; für die Covid-19-Impfung in Kapitel 5.1.3 der Richtlinien und Empfehlung zur Covid-19-Impfung beschrieben [19].

IMPFEHLEHUNG IM INTERNATIONALEN VERGLEICH

Verschiedene Länder Europas (z. B. Deutschland [20], Frankreich [21] und UK [22]) empfehlen Kleinkindern ohne Risikofaktoren ebenfalls keine Impfung gegen Covid-19, da das Risiko einer schweren Covid-19-Erkrankung in dieser Altersgruppe sehr gering ist.

Referenzen

- Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Empfehlung für die Covid-19-Impfung (gültig ab 02.10.2023). BAG-Bulletin 2023(37):8–23.
- Merckx J, Morris SK, Bitnun A, Gill P, El Tal T, Laxer RM et al. Infants hospitalized for acute COVID-19: disease severity in a multicenter cohort study. *European journal of pediatrics* 2022;181(6):2535–9. 10.1007/s00431-022-04422-x.
- Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *The Lancet. Child & adolescent health* 2021;5(5):e12–e13. 10.1016/S2352-4642(21)00066-3.
- O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590(7844):140–5. 10.1038/s41586-020-2918-0.
- Thors V, Björnsdóttir KL, Love T, Haraldsson A. SARS-CoV-2 Infections in Icelandic Children: Close Follow-up of All Confirmed Cases in a Nationwide Study. *The Pediatric infectious disease journal* 2022;41(10):835–40. 10.1097/INF.0000000000003626.
- Williams P, Koirala A, Saravanas GL, Lopez LK, Glover C, Sharma K et al. COVID-19 in New South Wales children during 2021: severity and clinical spectrum. *The Medical journal of Australia* 2022;217(6):303–10. 10.5694/mja2.51661.
- Jank M, Oechsle A-L, Armann J, Behrends U, Berner R, Chao C-M et al. Comparing SARS-CoV-2 variants among children and adolescents in Germany: relative risk of COVID-19-related hospitalization, ICU admission and mortality. *Infection* 2023;1–11. 10.1007/s15010-023-01996-y.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2020;383(4):334–46. 10.1056/NEJMoa2021680.
- Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children – A population-based cohort study of over 2 million children. *The Lancet Regional Health – Europe* 2022;19:100443. 10.1016/j.lanepe.2022.100443.
- Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA network open* 2021;4(6):e2116420–e2116420. 10.1001/jamanetworkopen.2021.16420.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Krankheitslast Covid-19 (Stand Juni 2022). Online verfügbar unter https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-krankheitslast.pdf.download.pdf/Covid-19_Krankheitslast_Jun22_DE.pdf.
- Zhu Y, Almeida FJ, Baillie JK, Bowen AC, Britton PN, Brizuela ME et al. International Pediatric COVID-19 Severity Over the Course of the Pandemic. *JAMA pediatrics* 2023;177(10):1073–84. 10.1001/jamapediatrics.2023.3117.
- Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. *New England Journal of Medicine* 2023;388(7):621–34. 10.1056/NEJMoa2211031.
- Link-Gelles R, Ciesla AA, Rowley EAK, Klein NP, Naleway AL, Payne AB et al. Effectiveness of Monovalent and Bivalent mRNA Vaccines in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters Among Children Aged 6 Months–5 Years – VISION Network, United States, July 2022–June 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(33):886–92. 10.15585/mmwr.mm7233a2.
- Lin D-Y, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H et al. Effects of COVID-19 vaccination and previous SARS-CoV-2 infection on omicron infection and severe outcomes in children under 12 years of age in the USA: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 2023. 10.1016/S1473-3099(23)00272-4.
- Fleming-Dutra KE, Ciesla AA, Roper LE, Smith ZR, Miller JD, Accorsi EK et al. Preliminary Estimates of Effectiveness of Monovalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 3–5 Years – Increasing Community Access to Testing Program, United States, July 2022–February 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(7):177–82. 10.15585/mmwr.mm7207a3.
- Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR et al. COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months–5 Years – United States, June 18, 2022–August 21, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(35):1115–20. 10.15585/mmwr.mm7135a3.
- Toepfner N, Meissner WCG von, Strumann C, Drinka D, Stuppe D, Jorczyk M et al. Comparative Safety of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine vs Other Approved Vaccines in Children Younger Than 5 Years. *JAMA network open* 2022;5(10):e2237140. 10.1001/jamanetworkopen.2022.37140.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Richtlinien und Empfehlungen: Empfehlungen zur Impfung gegen Covid-19. Online verfügbar unter <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/richtlinien-empfehlungen-covid-19-impfung.pdf.download.pdf/richtlinien-empfehlungen-covid-19-impfung.pdf>.
- Robert Koch-Institut (RKI). Impfung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: 18.9.2023): FAQ [2023 Oct 14]. Online verfügbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html#:~:text=F%C3%BCr%20gesunde%20Kinder%20und%20Jugendliche,Nutzen%20Abw%C3%A4gung%20mittlerweile%20anders%20aus.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Avis n°2022.0064/AC/SESPEV du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des enfants de 6 mois à 4 ans à risque de formes sévères de Covid-19 ou appartenant à l'entourage des personnes immuno-déprimées [2023 Oct 14]. Online verfügbar unter https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/avis_n2022.0064.ac.sespev_du_15_decembre_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_vaccination_des_enfants_de_6_mois_a_4_ans_a_.pdf.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). COVID-19 vaccination of children aged 6 months to 4 years: JCVI advice, 9 December 2022 (updated 26 April 2023): Updated 3 May 2023 [Independent Report] [2023 Oct 14]. Online verfügbar unter <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-of-children-aged-6-months-to-4-years-jcvi-advice-9-december-2022/covid-19-vaccination-of-children-aged-6-months-to-4-years-jcvi-advice-9-december-2022>.