

Czy powinniśmy szczepić dzieci przeciw COVID-19?

Should We Vaccinate Children Against COVID-19?

dr Małgorzata Pac¹, dr Marek Migdał²

¹ Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Klinika Immunologii

² Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Członek Komitetu Pediatrycznego Europejskiej Agencji Leków

Słowa kluczowe: szczepienia, dzieci, COVID-19

Streszczenie

Częstość występowania ciężkiego COVID-19, potrzeba hospitalizacji i śmiertelność z powodu COVID-19 są niższe u nastolatków, dzieci i niemowląt w porównaniu z dorosłymi, jednak COVID-19 we wszystkich stopniach ciężkości występuje w populacji pediatrycznej, zwłaszcza u dzieci z chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka.

W oparciu o wyniki już zakończonych badań klinicznych w populacji pediatrycznej, szczepienia są uznawane za najskuteczniejszy sposób zapobiegania COVID-19, a w konsekwencji zmniejszania częstości hospitalizacji, śmiertelności i powikłań odległych (np. wieloukładowego zespołu zapalnego PIMS).

Dodatkowe korzyści ze szczepienia dzieci to możliwość uczęszczania do szkoły oraz uczestniczenia w innych zajęciach bez ryzyka zwiększonej transmisji wirusa SARS-CoV-2.

Key words: vaccinations, children, COVID-19

Summary

Incidence of severe COVID-19, need for hospitalization and mortality due to COVID-19 are lower in adolescents, children and infants comparing to adults, however COVID-19 of all severities occurs in children, especially in those with comorbidities and risk factors.

Based on results of already completed clinical trials in paediatric population, vaccination is recognized as the most efficient way to prevent COVID-19, and consequently reduce rate of hospitalization, mortality and long term complications (eg. PIMS).

Additional benefits of vaccinating children are the possibility of attending school and participating in other activities without the risk of increased SARS-CoV-2 virus transmission.

Wprowadzenie

Szczepienia stanowią najskuteczniejszą metodę zapobiegania chorobom zakaźnym, chroniąc osoby szczepione oraz, przy zachowaniu odpowiednio wysokiego odsetka osób zaszczepionych, prowadząc do *odporności populacyjnej*. Dzięki odporności populacyjnej zyskujemy ochronę dzieci, osób dorosłych i starszych, u których istnieją bezwzględne przeciwwskazania do szczepień. Jest to niezwykle ważny element polityki zdrowotnej i profilaktyki, również w okresie epidemii czy pandemii.

Przykładem może być epidemia ospy prawdziwej z roku 1963, która wybuchła we Wrocławiu, w mniejszym stopniu w pozostałych regionach Polski, a została pokonana dzięki wprowadzonemu reżimowi sanitarnemu i przede wszystkim obowiązkowi szczepień [1]. Podobne pandemie obserwowano w innych krajach europejskich w latach 1950-1971 [2]. Dzięki konsekwentnemu prowadzeniu szczepień w 1980 roku ospę prawdziwą uznano za całkowicie wyeradkowaną [3].

Pandemia SARS-CoV-2

Przełom 2019 i 2020 r. przyniósł informacje na temat rozprzestrzeniającego się początkowo w prowincji Wuhan w Chinach zakażenia wywołanego wirusem SARS-CoV-2, a nazwanego później COVID-19. W połowie marca 2020 r. wobec gwałtownego wzrostu zachorowań i związanych z nimi zgonów Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła *stan pandemii COVID-19*.

Od tego momentu rozpoczęła się walka z czasem, mająca na celu opracowanie zarówno skutecznego leczenia COVID-19 jak i szczepionki przeciw SARS-CoV-2 i identyfikowanym z czasem różnym mutacjom wirusa.

W okresie niespełna 2 lat od ujawnienia pierwszych ognisk epidemii, świat dotknęły już trzy, a obecnie obserwujemy czwartą falę zachorowań. W tym czasie na całym świecie rozpoznano przeszło **254 mln** przypadków COVID-19 i ponad **5,1 mln** zgonów [4].

Dzięki prowadzonym wcześniejszym badaniom na-

ukowym, zaangażowaniu przemysłu farmaceutycznego, ale także wsparciu rządów i instytucji dopuszczających produkty lecznicze do stosowania u ludzi (np. Europejska Agencja Leków) w ciągu niespełna roku udało się zgromadzić wystarczające dowody na skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciw SARS-CoV-2 opartych na technologii mRNA, ale również szczepionek wektorowych.

Szczepionki mRNA

Szczepionki mRNA (*Comirnaty*, *COVID-19 Vaccine Moderna*) zawierają zakodowaną w kwasie rybonukleinowym wirusa informację genetyczną potrzebną do wyprodukowania białka S kolca wirusa SARS-CoV-2. Na podstawie tej informacji komórki ludzkie syntetyzują białko S, które z kolei wywołuje odpowiedź przeciwwirusową humoralną (przeciwciała neutralizujące) i komórkową.

Cząsteczka mRNA po stworzeniu białka S ulega degradacji i, co ważne, nie wnika do jądra komórkowego i DNA.

Szczepionki wektorowe

Szczepionki wektorowe (*Vaxzervia AstraZeneca*, *COVID-19 Vaccine Janssen*) wykorzystują niezdolny do replikacji, zmodyfikowany wektor wirusowy (odpowiednio: adenowirus szympansi, ludzki adenowirus Ad26) z wbudowanym genem kodującym glikoproteinę S wirusa SARS-CoV-2. Po podaniu szczepionki dochodzi do produkcji białka S i odpowiedzi immunologicznej.

Inne szczepionki oparte na technologii mRNA, wektorowe, inaktywowane

W Europie i na świecie dostępne są inne szczepionki oparte na technologii mRNA, wektorowe, inaktywowane. Komisja Europejska zgodnie z rekomendacjami EMA dopuściła do stosowania warunkowo tylko kilka z nich (*Comirnaty*, *Spikevax*, *Vaxzervia*, *COVID-19 Vaccine Janssen*).

Inne szczepionki poddawane są badaniom klinicznym pod nadzorem EMA (np. *Sputnik V*).

Wybór określonych preparatów zależy od decyzji odpowiednich organów w poszczególnych krajach.

Szczepionki dopuszczone w Polsce

W Polsce dostępne są dwie szczepionki mRNA (*Comirnaty*, *Moderna*) oraz dwie wektorowe (*Vaxzervia* i *COVID-19 Vaccine Janssen*).

Strategie działań profilaktycznych mających ograniczać rozprzestrzenianie pandemii COVID-19 poprzez wprowadzenie szczepień początkowo populacji osób dorosłych były zgodne nie tylko z wiedzą medyczną, ale także istniejącymi zaleceniami dotyczącymi zasad dotyczących prowadzenia badań klinicznych z nowymi produktami leczniczymi, w tym szczepionkami [5], ze szczególnym uwzględnieniem możliwości pojawiania się mutacji wirusa SARS-CoV-2 [6].

Jednocześnie, zgodnie z Rozporządzeniem Pediatrycznym [7], podmioty odpowiedzialne za wytwarzanie i rozwój szczepionek składały do Europejskiej Agencji Leków (EMA) wnioski o zatwierdzenie pediatrycznych planów badawczych (PIP – *paediatric investigation plan*) określających sposób prowadzenia badań klinicznych w poszczególnych grupach wiekowych populacji pediatrycznej.

Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci

COVID-19 u dzieci ma na ogół łagodny przebieg. Wcześniejsze obserwacje wskazywały na konieczność hospitalizacji u około 2% objawowych dzieci, u których z kolei konieczność kontynuacji leczenia w oddziałach intensywnej terapii wahała się między 2-13%.

Wg najnowszych danych WHO (8) obejmujących okres od 30.12.2019 r. do 25.10.2021 r. potwierdzone na całym świecie przypadki COVID-19 i zgonu z tego powodu. Wyniki przedstawia tab. 1.

Biorąc pod uwagę niską chorobowość i śmiertelność COVID-19 w populacji pediatrycznej na początku pandemii SARS CoV-2 nie doceniano roli dzieci w szerzeniu się epidemii. Okazało się jednak, że przy często bezobjawowym przebiegu, populacja dziecięca stanowiła i nadal stanowi niebezpieczne źródło transmisji wirusa SARS-CoV-2 a tym samym niekontrolowanego rozprzestrzeniania się pandemii

Tabela 1. Liczba zachorowań i zgonów w poszczególnych grupach wiekowych

Wiek	Liczba zachorowań	Odsetek wszystkich zachorowań	Zgony	Odsetek wszystkich zgonów
< 5 roku życia	1.890.756	2%	1797	0,1%
5-14 lat	7.058.748	7%	1328	0,1%
15–24 lata	14.819.320	15%	7023	0,4%

COVID-19. Początek drugiej fali epidemii w różnych krajach (m.in. w Izraelu), ale także w Polsce był niewątpliwie związany z powrotem dzieci do szkół, przedszkoli i żłobków.

Powikłania długoterminowe

Zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci należy rozpatrywać również w aspekcie powikłań krótko- i długoterminowych.

Zakażone wirusem SARS-CoV-2 dzieci mogą rozwinąć bardzo poważne powikłania w postaci wielokładowego zespołu zapalnego (**PIMS** – *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporarily associated with SARS-CoV-2*, nazywanego również **MIS-C** – *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*). Zespół pojawia się po 2-6 tygodniach od zakażenia COVID-19, ale także u dzieci, które przebyły je bezobjawowo. PIMS-TS cechuje się dużym nasileniem i dynamiką zmian. Pierwsze przypadki PIMS rozpoznano w kwietniu 2020 roku w Wielkiej Brytanii.

Szacuje się, że **1 na 1000 (0,1%)** dzieci po przebyciu COVID-19 rozwinie PIMS-TS.

Z danych Polskiego rejestru PIMS [9] wynika że do 11.06.2021 r. rozpoznano **444** przypadki **PIMS-TS** w Polsce.

Czy warto szczepić dzieci?

Dyskusja nad zasadnością szczepień przeciw COVID-19 wśród dzieci trwa od początku pandemii. Zasadniczym pytaniem dotyczy bilansu korzyści wynikających ze szczepienia i ryzyka związanego ze szczepieniem.

O ile ciężki przebieg COVID-19 u dorosłych, zwłaszcza z wielochorobowością stanowi jasne przesłanie do wdrożenia szczepień, o tyle COVID-19 u dzieci skłaniał do głębszej analizy czynników ryzyka i korzyści wynikających ze szczepień.

Warto zauważyć, że zarówno dzieci jak i młodzież uczestniczą w transmisji wirusa, chociaż same mogą łagodnie przechorować zakażenie. Uodpornienie dzieci stanowi zatem ważny element ograniczania transmisji koronawirusa, a przez to zmniejszenia ryzyka zakażenia i zgonu osób starszych, ze współistniejącymi chorobami, w tym z zaburzeniami odporności. Biorąc pod uwagę wzrost liczby ciężkich zachorowań u dzieci – szczepienia zmniejszają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, konieczności hospitalizacji, w tym w oddziałach intensywnej terapii czy zgonów. Immunizacja dzieci <12 lat ma również wymiar psy-

chologiczny, emocjonalny, społeczny i ekonomiczny. Dzieci, tak jak dorośli, podlegają ogólnym zasadom i ograniczeniom związanym z pandemią, co niekorzystnie wpływa na przebieg ich psychikę, emocje, naukę w szkole, rozwój zainteresowań pozaszkolnych, kontakty społeczne, w konsekwencji na jakość życia i całościowo pojmowane zdrowie fizyczne i psychiczne. Konieczność izolacji czy kwarantanny zmusza rodziców do opieki nad chorym dzieckiem, absencję w pracy, co ma również znaczenie ekonomiczne. Po zakończeniu szczepienia dzieci mogą korzystać z tych samych ułatwień, co dorośli (m.in. zwolnienia z kwarantanny w sytuacji kontaktu, np. z chorym kolegą w szkole lub chorym domownikiem, ułatwień dla podróżujących itd.).

Wszystkie te argumenty spowodowały, dokonywanie przez agencje dopuszczające do stosowania szczepionek u ludzi (EMA, FDA) oceny skuteczności (w przypadku szczepionek zmniejszenie ryzyka zachorowania, ale również immunogenność) oraz bezpieczeństwa dla poszczególnych grup wiekowych po zakończeniu badań klinicznych w tych grupach.

Przykład: szczepionka Comirnaty (Pfizer-BioNTech)

Dla przykładu szczepionka Comirnaty (Pfizer-BioNTech) została w dopuszczona do obrotu przez Europejską Agencję Leków w dniu 21.12.2020 r. na podstawie wyników uzyskanych w grupie 44000 osób w wieku od 16 do powyżej 75 lat. Skuteczność wyliczona dla przeszło 36000 uczestników badania wynosiła 95% dla grupy otrzymującej szczepionkę (8 zachorowań na 18 198 osób zaszczepionych w porównaniu do 162 zachorowań u 18325 osób w grupie kontrolnej).

Pediatryczny Plan Badawczy dla szczepionki Comirnaty

Pediatryczny Plan Badawczy dla tej szczepionki zatwierdzony przez EMA w dniu 27.11.2020 r. [10] przewidywał przeprowadzenie 4 badań klinicznych w populacji poniżej 18 roku życia.

Do badań kolejno włączano coraz młodsze grupy wiekowe.

Już w maju 2021 r. zatwierdzono stosowanie szczepionki Comirnaty w grupie od 12 do 15 lat na podstawie badania w którym uczestniczyło 2260 zdrowych ochotników. Immunogenność tej szczepionki w grupie, która ją otrzymała nie różniła się od odpowiedzi

immunologicznej uzyskanej wcześniej w grupie 16 do 25 lat. Skuteczność wyliczana jako zmniejszenie ryzyka zachorowania na COVID-19 wynosiła 100% w grupie, która otrzymała szczepionkę (0 zachorowań u 1005 dzieci, w stosunku do 16 dzieci spośród 978, które zachorowały w grupie kontrolnej).

Obserwowane działania niepożądane dotyczyły głównie odczynów miejscowych w miejscu podania szczepionki, uczucia rozbicia, bólów głowy, mięśni i stawów. Ich częstość i nasilenie nie różniły się od tych obserwowanych w starszej grupie wiekowej.

Badanie kliniczne u dzieci w wieku 5-11 lat

Kolejne badanie kliniczne u dzieci w wieku 5-11 lat [11] potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo tej szczepionki. W tej grupie wiekowej obserwowano: wyższy odsetek odczynów miejscowych w porównaniu z osobami dorosłymi i nastolatkami (np. zaczerwienienie 15-19% vs 5-9%, obrzęk 10-15% vs 5-8%), ale niższy odsetek objawów ogólnych (np. gorączka 3-7% vs 1-20%). Nie odnotowano w tej grupie przypadków zapalenia mięśnia sercowego ani osierdzia, co obserwowano w innych grupach wiekowych.

Z uwagi na doniesienia dotyczące zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia po szczepieniu szczepionką mRNA, zwłaszcza u chłopców >12 lat, po podaniu drugiej dawki, FDA oraz EMA oceniały ryzyko tych powikłań. Uznano, że w oparciu o dostępne dane, korzyści płynące ze szczepień przeciw COVID-19 w grupie dzieci 5-11 lat przewyższają ryzyko w/w powikłań. EMA w dniu 25.11.2021 zarekomendowała dopuszczenie do obrotu szczepionki Comirnaty do stosowania w kolejnej grupie wiekowej czyli u dzieci od 5 do 11 roku życia [12].

Badania kliniczne u dzieci od 6 miesiąca życia do 5 lat (w toku)

Obecnie trwają badania kliniczne nad bezpieczeństwem i skutecznością szczepionki mRNA u dzieci od 6 miesiąca życia do 5 lat.

Celowość innych szczepień

Pandemia SARS-CoV-2 pokazała jak ważne są również inne szczepienia. Najczęstszym współistniejącym zakażeniem było zakażenie pneumokokowe, w związku z czym WHO uznało za priorytet szczepienia przeciwko pneumokokom i grypie podczas pandemii COVID-19, nie tylko w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych z grup wysokiego ryzyka.

Podsumowanie

Szczepienia przeciwko COVID-19 u młodzieży od ukończenia 12. roku życia są skuteczne, bezpieczne i zalecane, a korzyści ze szczepienia zdecydowanie przewyższają ryzyko z nim związane.

Podobne obserwacje dotyczą szczepień w grupie dzieci młodszych (5-11 lat).

W najbliższym czasie można się spodziewać umożliwienia szczepień również dzieciom młodszym, a następnie niemowlętom.

Zatwierdzone pediatryczne plany badawcze przewidują również zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania szczepionek przeciwko SARS-COV-2 u noworodków, ale dopiero po zakończeniu badań klinicznych z udziałem innych grup wiekowych populacji pediatrycznej.

Od czasu wprowadzenia szczepień dla młodzieży, na świecie zaszczepiono już kilkadziesiąt milionów nastolatków i młodych dorosłych w wieku <30 lat, a ich zdrowie i reakcja na szczepienie były ściśle monitorowane przez krajowe systemy nadzoru nad działaniami niepożądanymi.

Piśmiennictwo

1. www.archiwa.gov.pl, Trzaskowska,
2. Milena Ilic, Irena Ilic, The last major outbreak of smallpox (Yugoslavia, 1972): the importance of historical reminders. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 17, 2017, s. 69–70,
3. Zack S. Moore, Jane F. Seward, J. Michael Lane, Smallpox, *The Lancet*, 367 (9508), 2006, s. 425–435,
4. Raport eCDC – opublikowany 18.11.2021
5. Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1) 18.10.2006
6. Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2 (EMA/117973/2021, 23.02.2021)
7. Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii.
8. WHO Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents – opublikowany 24.11.2021.
9. Polski Rejestr PIMS - <https://pimsudzcieci.pl/> dane z 24.11.2021.
10. Comirnaty (Pfizer-BioNTech) PIP (002861-PIP02-20 zaakceptowany 27.11.2020).
11. Emmanuel B. Walter i wsp. Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *NEJM*, 09.11.2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2116298
12. Raport EMA – opublikowany 25.11.2021 (www.ema.europa.eu)

Uwaga: stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB, ani Komitetu Pediatrycznego Europejskiej Agencji Leków

Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

dr Małgorzata Pac, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Klinika Immunologii
dr Marek Migdał, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Członek Komitetu Pediatrycznego Europejskiej Agencji Leków