

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210858

COVID-19 hos børn og unge

Astrid Blicher Schelde¹, Katrine FINDERUP Nielsen¹, Ulrikka Nygaard², Marie-Louise von Linstow², Laura Espenhain¹ & Anders Koch^{1, 3}

1) Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut, 2) Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Afdeling for Infektionssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V11210858

HOVEDBUDSKABER

- Risikoen for et svært SARS-CoV-2-sygdomsforløb hos børn og unge er meget lille. Sjældent ses en alvorlig komplikation: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).
- Effektiviteten af mRNA-vacciner er høj hos børn og unge, om end beskyttelsen mod omikron ikke er undersøgt.
- Bivirkninger omfatter træthed, hovedpine og muskelsmerter. Myoperikarditis ses meget sjældent, oftest hos drenge.

I denne statusartikel gennemgås et udsnit af litteraturen med det formål at beskrive SARS-CoV-2-infektion hos børn og unge i alderen 0-17 år samt vaccineeffektivitet og bivirkninger efter vaccination af 5-17-årige.

FORLØB AF SARS-COV-2-INFEKTION HOS BØRN OG UNGE

I de 11 tidligste studier fra Kina rapporteredes op mod 35% af børn smittet med SARS-CoV-2 uden symptomer [1]. De hyppigste symptomer hos de resterende var hoste (48%), feber (42%) og halssmerter (30%). Andre symptomer som forkølelse, takypnø, diarré, opkastninger, hovedpine og træthed forekom mindre hyppigt. Omkring 3% havde behov for intensiv behandling [1]. I et større amerikansk studie af 12.306 børn og unge med laboratoriediagnosticeret SARS-CoV-2-infektion fandt man, at 17% havde luftvejssymptomer, 14% gastrointestinale symptomer, 8% hududslæt, 5% hovedpine og 19% andre uspecifikke symptomer (feber, sygdomsforløb, muskel- og ledsmerter samt forstyrrelse af smags- og lugtesans) [2]. I alt blev 6% indlagt, hvoraf 18% fik behov for intensivbehandling, og 4% kom i respirator [2].

I flere andre studier har man opgjort indlæggelsesmønstret i forbindelse med COVID-19 hos børn og unge [3-5]. *Kompaniyets et al* [3] fandt, at blandt 43.465 børn og unge ≤ 18 år i USA med COVID-19 blev 4.302 (10%) indlagt, heraf 1.273 (30%) på intensivafdeling, og 38 (0,9%) døde. Underliggende sygdomme sås hos 12.491 (29%) børn og unge med COVID-19 og hos 2.708 (63%) af de indlagte. I et studie fra Schweiz inkluderede man 678 børn og unge < 18 år med laboratoriediagnosticeret SARS-CoV-2-infektion fra 33 børnehospitaler i perioden fra den 1. marts til den 31. oktober 2020 og fandt, at 126 ud af 678 (19%) børn og unge blev indlagt, hvoraf 16 (13%) blev overført til intensivafdeling, heraf fem børn med komorbiditet [4]. Blandt de indlagte fik 34 (27%) ilttilskud, ni (7%) havde behov for pressorstoffer, og otte (6%) kom i respirator. Komplikationer sås hos 28 (22%) af de indlagte, heraf hyppigst kardiovaskulære komplikationer. Underliggende sygdom sås hos 34 (27%) af de indlagte børn og unge, heraf respiratorisk sygdom hos 14 (41%), hæmatologisk sygdom hos syv (21%) og kardiovaskulær sygdom hos fem (15%). Tre patienter (2%) døde [4].

Det er vigtigt at understrege, at resultater af amerikanske studier ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold. I Danmark har der været meget få indlæggelser blandt børn og unge, som har været smittet med SARS-CoV-2. I et nationalt dansk prospektivt studie fandt man, at kun 14 børn og unge < 18 år blev indlagt pga. COVID-19 i perioden fra marts til september 2020 [5]. I samme periode var andelen af børn og unge i alderen 0-18 år med SARS-CoV-2-antistoffer i Danmark ud fra en stikprøve på 1.033 børn og unge 1,6% svarende til 18.498 personer [5]. Andelen af indlagte børn og unge med SARS-CoV-2-infektion var derfor 14 ud af 18.498 personer svarende til 0,08%. Ingen af disse havde behov for intensivbehandling [5]. At børn og unge i mindre grad end voksne har et alvorligt COVID-19-forløb, ses også af overvågningsdata fra Statens Serum Institut (**Tabel 1**). Det skal bemærkes, at den nationale COVID-19-overvågning kan overestimere indlæggelser hos børn og unge generelt. Idet der medtages korte (< 12 timer) indlæggelser og indlæggelser op til 14 dage efter den positive prøve, er de indlagte ikke nødvendigvis indlagt pga., men med SARS-CoV-2-infektion. Yderligere betegner andelen af indlagte i overvågningssystemet andelen blandt diagnosticerede infektioner og ikke blandt smittede. Siden det første tilfælde med SARS-CoV-2 i Danmark den 26. februar 2020 og indtil den 14. november 2021 har 24 børn modtaget intensivbehandling. I Danmark har der indtil den 14. november 2021 været fire dødsfald blandt personer < 18 år, som var testet positiv for SARS-CoV-2-infektion, tre med betydelig komorbiditet.

TABEL 1 Antal 0-17-årige personer med revers transkriptase (RT)-PCR-bekræftet SARS-CoV-2-infektion, SARS-CoV-2-relateret indlæggelse og intensivbehandling i perioden 26. februar 2020-14. november 2021. Overvågningsdata fra Statens Serum Institut.

Aldersgruppe	RT-PCR bekræftet SARS-CoV-2-infektion, n	SARS-CoV-2-relateret indlæggelse ^a , n (%)	Intensivbehandling, n (% af indlagte)
0 år	1.451	194 (13)	5 (2,6)
1-4 år	10.865	103 (0,9)	3 (2,9)
5-9 år	27.723	67 (0,2)	4 (6,0)
10-14 år	35.755	103 (0,3)	7 (6,8)
15-17 år	21.195	122 (0,6)	5 (4,1)
Total	96.989	589 (0,6)	24 (4,1)

a) SARS-CoV-2-relateret indlæggelse defineres som en indlæggelse, hvor patienten bliver indlagt inden for 14 dage efter prøvetagningsdato for den første positive SARS-CoV-2-prøve. Personer, der testes SARS-CoV-2-positive under en indlæggelse, bliver også registreret som en SARS-CoV-2-relateret indlæggelse. Modtages der intensivbehandling under en SARS-CoV-2-relateret indlæggelse, defineres denne som SARS-CoV-2-relateret. Indlæggelsesdata stammer fra Landspatientregisteret samt indberetninger fra regionerne.

Selvom hovedparten af smittede børn og unge ikke indlægges, repræsenterer SARS-CoV-2-infektion i denne gruppe dog en byrde i forhold til det primære sundhedsvæsen. I et norsk populationsbaseret studie blandt børn og unge (1-19 år) blev det fundet, at antallet af henvendelser til primærsektoren blandt ikkeindlagte smittede i den første måned efter infektion var 3-4 gange højere end blandt ikke-smittede [6]. Hos ikkeindlagte smittede børn i alderen 1-5 år sås det øgede antal henvendelser helt op til seks måneder efter infektion [6].

LÆNGEREVARENDE SYMPTOMER EFTER SARS-COV-2-INFEKTION

Der findes på nuværende tidspunkt ikke en entydig international definition på, hvornår der er tale om senfølger efter SARS-CoV-2-infektion hos børn og unge. Sundhedsstyrelsen betragter vedvarende symptomer ≥ 4 uger som et sygdomsforløb med langvarige symptomer, og vedvarende symptomer ≥ 12 uger som senfølger (her samlet

betegnet »long-COVID« [7]. Litteraturen er dog begrænset af forskellige inklusionskriterier og opfølgningstid. Mange studier baserer oplysninger om vedvarende gener på selv- eller forældrerapporterede symptomer i spørgeskemaer og ikke på objektive mål som f.eks. lungefunktionsundersøgelse. De fleste studier har ingen kontrolgrupper, og der er ofte lav responsrate [8], hvilket kan føre til en overestimering af long-COVID. I denne artikel beskrives kun studier, som har en kontrolgruppe til sammenligning.

I et engelsk studie af 1.734 SARS-CoV-2-PCR-positive og 1.734 PCR-negative børn og unge i alderen 5-17 år fandt man, at 77 (4%) af de PCR-positive havde symptomer såsom hovedpine, træthed og tab af lugtesans i mindst fire uger, og at 25 ud af 1.379 (1,8%) havde symptomer i mindst otte uger [9]. Længerevarende symptomer var hyppigere hos personer i alderen 12-17 år (5%) end hos personer i alderen 5-11 år (3%). Kun 15 (0,9%) af de PCR-negative havde symptomer i mere end fire uger [9]. I et studie fra Schweiz baseret på 109 seropositive og 1.246 seronegative børn og unge i alderen 6-16 år sås, at 9% af de seropositive og 10% af de seronegative børn og unge havde haft mindst ét symptom, som var foreneligt med long-COVID, > 4 uger inden for de seneste seks måneder efter den serologiske test [10]. I alt 4% af de seropositive og 2% af de seronegative børn og unge rapporterede om mindst et symptom, der varede > 12 uger [10].

To studier i preprint har ligeledes undersøgt forekomsten af en række vedvarende symptomer blandt børn og unge med SARS-CoV-2-infektion [11,12]. I et studie fra Tyskland med 188 seropositive og 1.365 seronegative børn og unge fandt man ingen statistisk signifikant forskel imellem grupperne i forekomsten af symptomer på long-COVID såsom neurokognitive symptomer og smerte- og humørmæssige symptomer [12]. I et studie fra England med 3.065 SARS-CoV-2 PCR-positive og 3.739 PCR-negative børn og unge i alderen 11-17 år fandt man, at andelen med symptomer tre måneder efter test var høj i begge grupper (67% blandt PCR-positive og 53% blandt PCR-negative) [11]. Andelen med tre eller flere symptomer tre måneder efter test var højere hos PCR-positive (30%) end hos PCR-negative (16%) [11].

Således er resultaterne om long-COVID hos børn modstridende. I nogle studier finder man en øget forekomst af vedvarende symptomer efter SARS-CoV-2 i forhold til kontrolpersoner, mens man i andre ikke gør. Årsagen til, at 0,9-53% af børn, som ikke har fået påvist SARS-CoV-2, har symptomer, der er forenelige med long-COVID, kendes ikke, men dårlig trivsel under lockdown pga. fravær af skole- og fritidsaktiviteter kan muligvis spille en rolle. Området er stadig utilstrækkeligt belyst.

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROM I CHILDREN EFTER SARS-COV-2-INFEKTION

En alvorlig, men sjælden komplikation i forbindelse med infektion med SARS-CoV-2, er multisystem inflammatorisk syndrom i børn (MIS-C). MIS-C opstår normalt 2-6 uger efter en ofte asymptomatisk eller mild infektion med SARS-CoV-2. Patienterne får feber og høj CRP-værdi samt ofte hud- og slimhindsymptomer (udslæt og nonpurulent konjunktivitis) og gastrointestinale symptomer (mavesmerter, opkastninger og diarré) [13]. Andre organer kan også blive afficeret, herunder centralnervesystemet, lunger (f.eks. pneumoni), hjerte (myokarditis og koronaraneurisme), koagulationssystemet (dissemineret intravaskulær koagulation), nyrer og lever [13-15]. I et amerikansk studie, hvor man inkluderede børn og unge op til 21 år, er det beskrevet, at blandt 1.733 børn og unge med MIS-C havde 54% hypotension eller shock, og 58% havde behov for behandling på en intensivafdeling [14]. Incidensen af MIS-C efter infektion med de tidlige varianter er estimeret til at være ca. en ud af 3.000-4.000 smittede børn og unge [16, 17]. I Danmark var der 23 tilfælde af MIS-C i perioden fra marts 2020 til februar 2021 [16], mens det er oplyst fra det nationale forskningsnetværk i infektionspædiatri, at der har været 48 børn og unge indlagt fra den 1. august 2021 til den 27. januar 2022. Mortaliteten i USA er under 1% [18]. Der har i Danmark ikke været dødsfald pga. MIS-C. Risikoen for MIS-C efter infektion med omikronvarianten er ikke kendt, men forventes at være på niveau med tidligere varianter. Derfor forventes det, at antallet af MIS-C-tilfælde stiger i de næste måneder som følge af det høje antal børn og unge, der har været

smittet med omikronvarianten.

EFFEKTIVITET AF mRNA-VACCINER HOS BØRN OG UNGE

I to kliniske studier, der inkluderede hhv. 2.268 og 2.260 raske personer i alderen 5-11 år og 12-15 år, blev vaccineeffektiviteten mod SARS-CoV-2-infektion ≥ 7 dage efter anden dosis med BNT162b2 estimeret til 90,7% (95% sikkerhedsinterval (SI): 67,7-98,3) (5-11-årige) og 100% (95% SI: 75,3-100) (12-15-årige) blandt personer uden tidligere infektion [19, 20]. I et tredje klinisk studie, der inkluderede 3.732 børn og unge i alderen 12-17 år [21], sås ingen SARS-CoV-2 tilfælde 14 dage efter anden dosis med mRNA-1273, mens der var fire tilfælde i placebogruppen [21]. Der er dog indtil videre kun sparsomme data om vaccination af de 5-11-årige. Vaccineeffektiviteten mod omikronvarianten er endnu ikke beskrevet hos børn og unge, men formodes at være lavere end for deltavarianten.

BIVIRKNINGER EFTER COVID-19-VACCINATION

Blandt 1.518 og 1.131 børn og unge i hhv. alderen 5-11 år og 12-15 år vaccineret med BNT162b2 var de mest almindelige bivirkninger smerte ved indstiksstedet ($\geq 71\%$), træthed ($\geq 34\%$), hovedpine ($\geq 22\%$), muskelsmerter ($\geq 9\%$ for 5-11-årige; $\geq 24\%$ for 12-15-årige) og kulderystelser ($\geq 5\%$ for 5-11-årige; $\geq 28\%$ for 12-15-årige) [19, 20]. Blandt 2.486 børn og unge, som var i alderen 12-17 år og var vaccineret med mRNA-1273, var de hyppigst rapporterede bivirkninger smerter ved indstikssted ($\geq 92\%$), træthed ($\geq 47\%$), hovedpine ($\geq 44\%$), muskelsmerter ($\geq 26\%$) og kulderystelser ($\geq 18\%$), og der var ingen tilfælde af alvorlige bivirkninger [21].

Myoperikarditis er en bivirkning ved begge mRNA-vacciner hos personer i alderen 5-17 år [22-24]. Tilstanden er hyppigst hos drenge i alderen 12-17 år og estimeres at forekomme blandt en ud af 10.000-18.000 i studier fra USA og Danmark [25, 26]. Forekomsten er betydelig lavere blandt piger med en estimeret incidens på en ud af 64.000 piger i Danmark vaccineret med BNT162b2 [26]. Myoperikarditis opstår som regel inden for 14 dage efter vaccination og oftest efter anden vaccinedosis [27]. Patienterne får brystsmertter, dyspnø, eller/og hjertebanken [25, 28, 29]. Der kan ses forhøjet troponinniveau og abnorme fund ved ekg, ekkokardiografi og hjerte-MR-skanning [25, 28, 29]. Hyppigt er tilstanden ledsaget af feber, muskelsmerter og hovedpine [28]. Patienterne er indlagt i en medianperiode på tre døgn [26], primært mhp. monitorering af mulige arytmier. Behandlingen er nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler.

KONKLUSION

Hyppigheden af svære sygdomsforløb, længerevarende symptomer og død i forbindelse med SARS-CoV-2-infektion er meget lav hos børn og unge. Sjældent ses dog den alvorlige komplikation MIS-C. Baseret på eksisterende data er effektiviteten af mRNA-vacciner mod SARS-CoV-2-infektion hos børn og unge høj, om end beskyttelsen mod omikronvarianten ikke er kendt og formodes at være lavere end for deltavarianten. Bivirkninger ved vaccinerne omfatter blandt andet træthed, hovedpine og muskelsmerter. Myoperikarditis efter vaccination ses meget sjældent, oftest hos drenge, hvilket barnet og familien bør informeres om.

SUMMARY

COVID-19 among children and adolescents

Astrid Blicher Schelde, Katrine Finderup Nielsen, Ulrikka Nygaard, Marie-Louise von Linstow, Laura Espenhain & Anders Koch

Ugeskr Læger 2022;184:V11210858

Children and adolescents infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are usually asymptomatic or have mild coronavirus disease (COVID-19) with low rates of hospitalization and death. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare and severe complication of SARS-CoV-2 infection. This paper reviews an excerpt of the literature on disease burden and complications following COVID-19 in children and adolescents aged 0-17 years, in addition to the effects and adverse drug reactions of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccinations among children and adolescents aged 5-17 years.

Korrespondance Anders Koch. E-mail: AKO@ssi.dk

Antaget 2. februar 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. februar 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Reference Ugeskr Læger 2022;184:V11210858

REFERENCER

1. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-477.
2. Parcha V, Booker KS, Kalra R et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep.* 2021;11(1):10231.
3. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Network Open.* 2021;4(6):e2111182-e2111182.
4. Uka A, Buettcher M, Bernhard-Stirnemann S et al. Factors associated with hospital and intensive care admission in paediatric SARS-CoV-2 infection: a prospective nationwide observational cohort study. *Eur J Pediatr.* 2021;nov 29:1-11(online). Erratum i: *Eur J Pediatr.* 2022;jan 15:1(online).
5. Hartling UB, Holm M, Glenthøj JP et al. The Need for Hospitalization due to SARS-CoV-2 in Children: a population-based estimate. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(6):e250-e251.
6. Magnusson K, Skyrud KD, Suren P et al. Healthcare use in 700 000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study. *BMJ.* 2022;376:e066809.
7. Systematisk gennemgang af litteratur om senfølger efter COVID-19. Sundhedsstyrelsen, 2021. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Senf%C3%B8lger/Systematisk-gennemgang-af-litteratur-om-senfoelger-efter-COVID-19.ashx?la=da&hash=04F9994F82F41924B326CBAE9809AE1C2DC87180> (10. sep 2021).
8. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long covid in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12):e482-e487.
9. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(10):708-718. Erratum i: *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Oct 5(10)e43.
10. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA.* 2021;326(9):869-871
11. Stephenson T, Pereira SP, Shafran R et al. Long COVID – the physical and mental health of children and non-hospitalised young people 3 months after SARS-CoV-2 infection; a national matched cohort study (The CLoCK) Study. <https://www.researchsquare.com/article/rs-798316/v1> (pre-print 10. aug 2021) doi:10.21203/rs.3.rs-798316/v1.
12. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J et al. Mental health of adolescents in the pandemic: long-COVID19 or long-pandemic syndrome? <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.11.21257037v1> (preprint 11. maj 2021).
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory>

[multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment](#) (10. sep 2021)

14. Belay ED, Abrams J, Oster ME et al. Trends in geographic and temporal distribution of US Children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):837-845.
15. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-1087.
16. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr.* 2021;110(9):2581-2583.
17. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2116420.
18. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker> (5. jan 2022).
19. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239-250.
20. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;386(1):35-46.
21. Ali K, Berman G, Zhou H et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2241-2251.
22. Witberg G, Barda N, Hoss S et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2132-2139.
23. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M et al. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: a systematic review of case reports and case series. *Rev Med Virol.* 2021 Dec 17;e2318.
24. Hause AM, Baggs J, Marquez P et al. COVID-19 vaccine safety in children aged 5–11 years – United States, November 3–December 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(5152):1755-1760.
25. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27):977-982.
26. Nygaard U, Holm M, Bohnstedt C et al. Population-based incidence of myopericarditis after COVID-19 vaccination in danish adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(1):e25-e28.
27. Comirnaty. Summary of product characteristics. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>. (1. nov 2021).
28. Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S et al. Association of myocarditis with BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine in a case series of children. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1446-1450.
29. Law YM, Lal AK, Chen S et al. Diagnosis and management of myocarditis in children. *Circulation.* 2021;144(6):e123-e135.