



## REFERAT

**Emne** 4. møde om bivirkningssignaler ved AstraZeneca-vaccine

**Mødedato** 6. april 2021 kl. 15.00 - 16.30

**Sted** Virtuelt møde

**Deltagere** Anne-Mette Hvass (Institut for Klinisk Medicin AUH, Formand DSTH)

Jakob Stensballe (Institut for Klinisk Immunologi RH)

Anton Pottegård (Klinisk Farmakologi SDU)

Anders Hviid (Statens Serum Institut)

Reimar Thomsen (Institut for Klinisk Medicin AUH)

Sisse Ostrowski (Institut for Klinisk Immunologi RH)

Jens Lundgren (Infektionssygdomme RH)

Lars Østergaard (Institut for Klinisk Medicin AUH)

Palle Valentiner-Branth (Infektionsepidemiologi og Forebyggelse SSI)

Peter Andersen (Statens Serum Institut)

Anders Beich (Dansk Selskab for Almen Medicin)

Henrik Frederiksen (Dansk Hæmatologisk Selskab)

Øjvind Lidegaard (Gynækologi og Obstetrik RH)

Hanne Krarup Christensen (Institut for Klinisk Medicin BBH)

Peter Kampmann (Klinik for Blodsygdomme RH)

Tanja Erichsen (Lægemiddelstyrelsen)

Bibi Scharff (Lægemiddelstyrelsen)

Nanna Borup Johansen (Lægemiddelstyrelsen)

Nanna Aaby Kruse (Lægemiddelstyrelsen)

Lone Stensballe (Sundhedsstyrelsen)

Søren Brostrøm (Sundhedsstyrelsen)

Bolette Søborg (Sundhedsstyrelsen)

Marie Louise Schougaard Christiansen (Sundhedsstyrelsen)

Linéa Bonfils (Sundhedsstyrelsen)

6. april 2021

Sagsnr. 05-0600-717/  
Reference LBON

### **Punkt 1. Referat fra møde 24. marts 2021**

*Referatet har været i kommentering og endelig version er udsendt dd. Ingen yderligere indvendinger*

### **Punkt 2. Udvikling siden sidst**

- Lægemiddelstyrelsen orienterer om udvikling siden sidste møde.

#### Referat:

*PRAC er i gang med at vurdere al tilgængelig data samt har haft rådgivning af en ad hoc ekspertgruppe nedsat af EMA. Foreløbige meldinger i medierne tyder på, at PRAC ser en sammenhæng mellem de sjældne bivirkninger og Vaxzevria®, men dette er endnu ubekræftet. En udmelding fra EMA forventes senere på ugen.*

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Danmark

T +45 72 22 74 00  
E sst@sst.dk  
www.sst.dk

- Sundhedsstyrelsen orienterer om udvikling siden sidste møde.

Referat:

*Sundhedsstyrelsens bekymringer og erkendelser er blevet taget alvorligt. Der er fortsat en tæt dialog med nordiske kolleger i tilsvarende myndigheds- og ansvarspositioner på vaccinationsområdet. Norge har fortsat pauseret Vaxzevria®. Sverige og Finland har gentoptaget Vaxzevria® til de ældre aldersgrupper.*

**Punkt 3. Faglige perspektiver**

- Mødedeltagerne orienterer om den fortsatte udvikling, herunder igangsatte kliniske, laboratoriemæssige og epidemiologiske undersøgelser i Danmark og udlandet

*Kliniske spor:*

*Der arbejdes på et mindre in vitro studie, hvor der tilsættes vaccine til raske forsøgspersoners blodplader. Godkendelse fra Videnskabetisk Komité forventes i næste uge. Hypotesen er fortsat, at det primært er en immunologisk reaktion der udløser VIPIT. Et negativt fund vil dog støtte, at vaccine i sig selv ikke er blodpropdannende.*

*Derudover er man i gang med at se på trombocytniveau, hvor der umiddelbart ses et lille fald i trombocytter blandt vaccinerede personer.*

**ENFORCE:**

*Der er taget supplerende prøver på 55 personer vaccineret med Vaxzevria® samt på 25 kontrolpersoner der er vaccineret med vacciner fra Pfizer/BioNTech eller Moderna i samme periode. Overordnet er der ikke forskel i markører mellem de to grupper. Det er et lille antal forsøgspersoner men et negativt fund har også betydning. Vaccinen i sig selv ser ikke ud til at aktivere en trombotisk tilstand. Analyserne af prøver i det kliniske spor vil være afgørende for den videre fortolkning.*

*Koagulationsanalyser: foreløbige data fra analyser af et lille antal prøver i ENFORCE studiet tyder ikke på, at de vaccinerede er specielt koagulationsaktive. Det taler for, at der ikke sker en direkte koagulationsaktivering, men at den er immunmedieret.*

*Immunologiske analyser: der er ikke foretaget analyser endnu, men resultaterne forventes snarest.*

*Baseline-prøver til sammenligning vil blive sendt fra Statens Serum Institut.*

*Farmakoepidemiologiske spor:*

*En repræsentant i gruppen præsenterede kort foreløbige resultater af analyser, hvor man har undersøgt forekomsten af præspecificerede outcomes i Danmark og Norge og sammenlignet med forekomsten i baggrundspopulation. Outcomes, der er kigget på, omfatter kardielle hændelser, cerebrova-*

skulære hændelser, venøse tromboembolier og trombocytopenier og blødninger. En foreløbig tolkning af analyserne er, at der bl.a. ses en antydning af øget forekomst af cerebrovaskulære hændelser blandt personer vaccineret med Vaxzevria® sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Det bemærkes at data næsten udelukkende består af 1. vaccinationsstik, samt at der ikke er data for personer over 65 år, idet hverken Danmark eller Norge har taget Vaxzevria® i brug til den ældre aldersgruppe. Det er uklart hvorvidt én person kan tælle med flere gange i analysegrupperne.

Der er ikke nye resultater fra britiske registerstudier endnu.

- Drøftelse af foreløbige erkendelser, behov for yderligere analyser, forslag til myndighedsindsatser m.v.

Med det dansk-norske kohortestudie og Statens Serum Instituts foreløbige studier har vi en klar påfaldende overhyppighed blandt Vaxzevria®-vaccinerede af sinustromboser. Cirka 1 pr 35.000 vaccinerede synes at udvikle sjældnen, alvorlig komplikation (populationen af 25-65 årige raske, fortrinsvis sundhedsarbejdere gør signalet mere overbevisende). Det er ikke til at komme udenom uanset eventuelle bias, biologisk kausalitet. Formentlig er der ikke tale om en ren koagulationsmekanisme.

I UK er der også en proces i gang med at lede efter signaler og vi forventer en udmelding fra lægemiddelmyndigheden i UK, MHRA.

Der er for nuværende ikke belæg for at antage, at sjældne alvorlige bivirkninger vil ses i mindre grad blandt ældre personer. Dog har COVID-19 forventeligt et mere alvorligt forløb blandt personer over 65 år, og personer over 65 år kan således opnå større fordel af en vaccine end yngre raske personer.

Vi har fortsat ikke en decideret case-definition i Danmark og heller ikke på verdensplan.

Vi har fortsat ikke en måde at forudsige denne sjældne tilstand. En teori er, at en persons vævstype og genetik kan have betydning. Disse emner er komplekse og vanskelige at undersøge og studier af dette kræver, alt andet lige, lang udarbejlelsestid. De venøse sinustromboser har højt mortalitet og er umiddelbart svære at behandle trods tidlig indgriben. Genoptages brugen af Vaxzevria®, er det nødvendigt at opdatere vejledningen til læger samt flow chartet. Det bliver vanskeligt at sørge for nærmere opfølgning af vaccinerede, uden at praktiserende læger og akutmodtagelser belastes af henvendelser, idet et kardinalsymptom på sinusvenetrombose er kraftig hovedpine, hvilket er en kendt almindeligt forekommende bivirkning efter Vaxzevria®. Vi kan kvalificere diagnostik og behandlinger, men man kan forvente sygdomsforløbet ved cerebral sinusvenetrombose og blødning går meget hurtigt. I UK er set faldende dødelighed blandt de patienter, de behandler.

Det foreslås, at der etableres, hvor mange af Vaxzevria®-vaccinerede med bivirkninger der udtrykker anti-platelet factor 4 antistoffer.

Man kan allerede nu overveje muligheder for sikker introduktion af Janssen-vaccinen. Der nævnes måling af anti-platelet factor 4 antistoffer inden

*vaccination, og inklusion af Janssen-vaccinerede til ekstra blodprøver i ENFORCE-safety-substudie.*

**Punkt 4. Overvejelser vedr. sikkerhedsvurdering og –overvågning af øvrige COVID-19-vacciner**

*Janssen-vaccinen er også en adenovektorbaseret vaccine. I Danmark har vi et bredere globalt ansvar for at blive klogere på vacciner, og facilitere videns- og erfaringsopsamling.*

*Der er bemærket forekomst af et tilfælde med trombose i Janssen-godkendelsesstudiet fra USA. Det er uklart, hvorvidt det tilfælde er at betegne som en case. Vi håber at have real-life-data fra udrulningen i USA inden for de næste uger.*

**Punkt 5. Næste møde**

Næste møde er planlagt til 12. april 2021 kl.15.00 – 16.30

**Punkt 6. Eventuelt**

Referat:

*Det nævnes, at det er vigtigt, at Sundhedsstyrelsen kommer med tydelige udmeldinger vedr. personer der har modtaget 1. dosis af Vaxzevria® og som har fået pauseret deres vaccinationsforløb. Flere har henvendt sig med bekymring om en risiko for blodpropper senere end efter 3 uger efter vaccination. Dette er der ikke mistanke om vil ske, og Sundhedsstyrelsen planlægger at omtale det i en nyhed. Derudover påpeges, at stillingtagen til resten af frontpersonalet, hvor bl.a. tandlæger, klinikpersonale, kiropraktorer, ergoterapeuter, fysioterapeuter m.fl. fortsat afventer vaccination, er nødvendig.*