

## REFERAT

**Emne** Orienterende møde om bivirkningssignaler ved AstraZeneca-vaccine

**Mødedato** 17. marts 2021 kl. 15.00 - 16.30

**Sted** Virtuelt møde

**Deltagere** Anne Mette Hvas (Institut for Klinisk Medicin AUH, Formand DSTH)  
Jakob Stensballe (Institut for Klinisk Immunologi RH)  
Anton Potttegård (Klinisk Farmakologi SDU)  
Jesper Hallas (Forskningsenheden for Kliniske Forsøg SDU)  
Anders Hviid (Statens Serum Institut)  
Reimar Thomsen (Institut for Klinisk Medicin AUH)  
Sisse Ostrowski (Institut for Klinisk Immunologi RH)  
Lars Østergaard (Overlæge Institut for Klinisk Medicin AUH)  
Palle Valentiner-Branth (Statens Serum Institut)  
Peter Andersen (Statens Serum Institut)  
Anders Beich (Dansk Selskab for Almen Medicin)  
Henrik Frederiksen (Dansk Hæmatologisk Selskab)  
Øjvind Lidegaard (Gynækologi og Obstetrik RH)  
Hanne Lomholt Larsen (Lægemiddelstyrelsen)  
Tanja Erichsen (Lægemiddelstyrelsen)  
Bibi Scharff (Lægemiddelstyrelsen)  
Nanna Borup Johansen (Lægemiddelstyrelsen)  
Nanna Aaby Kruse (Lægemiddelstyrelsen)  
Lone Stensballe (Sundhedsstyrelsen)  
Søren Brostrøm (Sundhedsstyrelsen)  
Marie Louise Schougaard Christiansen (Sundhedsstyrelsen)  
Linéa Bonfils (Sundhedsstyrelsen) (referent)

17. marts 2021

Sagsnr. 05-0600-651/  
Reference LBON

T [Tlfnr.]

E [E-mail]

### Orienterende møde om bivirkningssignaler ved AstraZeneca-vaccine

#### Punkt 1. Orienteringer fra Sundhedsstyrelsen med input fra Lægemiddelstyrelsen

Sundhedsstyrelsen valgte 11. marts 2021 at pausere vaccination med COVID-vaccinen fra AstraZeneca. Pausen varer indtil videre 14 dage og Sundhedsstyrelsen vil sammen med Lægemiddelstyrelsen lave en ny vurdering i uge 12. Pauseringen skete på baggrund af et dansk tilfælde med trombocytopeni, blodpropper og blødning. Dette i kombination med indberetning af to lignende tilfælde i Østrig samt andre tilfælde i Europa der endnu ikke er validerede.

Se bilag.

#### Referat

*Efter en kort præsentationsrunde blev det pointeret at deltagerne er inviteret på baggrund af deres faglige ekspertviden mhp. orientering og drøftelse af sagen, og at deltagerne i den forbindelse bidrager med uforpligtende rådgivning, overvejelser og perspektiver ift. myndighedernes håndtering. Det*

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Danmark

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

blev bemærket at de inviterede var velkomne til at oplyse Sundhedsstyrelsen såfremt der var oplagte fagpersoner eller andre med relevant baggrund som ikke var repræsenteret i gruppen.

Sundhedsstyrelsens principper for habilitetsvurdering blev nævnt, herunder udfyldelse af habilitetserklæring.

Repræsentanter for Lægemiddelstyrelsen ridsede op hvordan den regulatoriske proces mht. pharmacovigilance er tilrettelagt i Danmark og Europa. Herunder at det europæiske lægemiddelagentur (EMA) har en sikkerhedskomité (PRAC) der håndterer indberetninger om bivirkninger ved behandling/vacciner samlet fra hele Europa. Der er en opmærksomhed på, at man arbejder under forskellige lovgivninger. Europakommissionen har godkendt markedsføringstilladelse til AstraZeneca-vaccinen. Danmark er ikke derigennem forpligtet til at tilbyde vaccinen. Der er forskellige mulige udfald af proceduren i PRAC. Sundhedsstyrelsen skal efter proceduren tage stilling til på hvilken måde AstraZeneca-vaccinen skal indgå i det danske vaccinationsprogram. Efter pauseringen den 11. marts er der sendt orienterende brev med information til de ca. 96.000 danskere, der er vaccineret med AstraZeneca-vaccinen inden for de seneste 14 dage. De fleste er i alderen 20 til 64 år.

Karakteristika ved de validerede patientforløb med alvorlige bivirkninger efter vaccination med AstraZeneca-vaccine i Danmark og i Europa blev kort gennemgået. Overordnet er de validerede kliniske forløb velbeskrevet, der er færre oplysninger tilgængelige om laboratoriedata. Der er i udgangspunktet tale om raske personer uden forudgående trombesygdom. Det kliniske billede præsenterede sig særligt med venøse tromboser på usædvanlige lokationer, evt. kompliceret af blødning, og der er beskrevet lavt antal af trombocytter i blodet.

Der er observeret en epidemiologisk overhyppighed på diagnosen sinustrombose. Paul Ehrlich Institutet i Tyskland (svarende til Lægemiddelstyrelsen) har lavet en opgørelse af observerede vs. forventede tilfælde af sinustrombose. Her observeredes 6 cases med sinustrombose mod 1 forventet case i den pågældende population. Se link nedenfor. I England har man vaccineret en population der ikke er direkte sammenlignelig med den vaccinerede population i andre europæiske lande. Der er i England vaccineret en langt større andel af ældre mennesker som ikke forventes af kunne producere en kraftfuld immunologisk reaktion.

Link til Paul Ehrlich Institut (PEI)

<https://www.pei.de/SharedDocs/FAQs/EN/coronavirus/suspension-astrazeneca/1-coronavirus-astrazeneca-why-vaccination-suspended.html>

Link til EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

## **Punkt 2. Rådgivning til Sundhedsstyrelsen, herunder faglige overvejelser om årsagssammenhæng**

Ser I nogle udfordringer ved reintroduktion af AstraZeneca i det danske vaccinationsprogram? I givet fald, hvilke?

Hvordan ser Jeres vurdering i forhold til reintroduktion ud i tilfælde af, at produktresuméet til AstraZeneca-vaccine kommer en generel advarsel? Hvordan ser Jeres vurdering ud såfremt målgruppen til AstraZeneca-vaccinen indskrænkes i produktresuméet?

På baggrund af redegørelsen i punkt 1 lægges op til diskussion af den nuværende situation, eventuelle fremtidige udfald af den igangværende sikkerhedssignalprocedure i EMA og overvejelse om mulig genoptagelse af AstraZeneca-vaccine i det danske vaccinationsprogram.

Se bilag.

### Referat

*Det blev bemærket at det vil være fordelagtigt for gruppens vurdering og rådgivning at opnå mere specifik viden om cases, herunder hvordan en case er identificeret, hvorledes cases gennemgås, om der har været risikofaktorer for protrombotiske tilstande, hvorvidt man tror der kan være uidentificerede cases med en mildere, men stadig alvorlig grad, af bivirkninger i tidsmæssig relation til vaccination med AstraZeneca.*

*Det blev pointeret at der ligger en udfordring mht. registerbaserede vurderinger af dette, idet det er uklart hvilke koder cases vil findes med.*

*Der er en videnskabelig overvejelse i forhold til om den formodet immunologiske komponent er relateret til spike-proteiner og dermed potentielt kan ses ved alle vacciner mod SARS-CoV-2? Det blev anført, at en af de typiske komplicerende faktorer ved svær COVID-19 netop er tromboser. Adskillige andre udløsende eller forværende årsager til de alvorlige bivirkninger, fx cytokiner, endotelskade og koagulationsaktivering, blev foreslået. Virkningsmekanismen bag de alvorlige bivirkninger er dog indtil videre uafklaret.*

*Det vil være ønskværdigt om det er muligt at udføre et case-kontrol-studie i Danmark mellem to grupper vaccineret med hhv. AstraZeneca og Pfizer-vaccine.*

*Det blev kort anført, at flere har overvejet, om korrekt injektionsteknik spiller en rolle. Hvis ukorrekt injektionsteknik var eneste årsag til bivirkninger, ville man forvente et signal på tværs af vacciner, da anbefalingerne om injektionsteknik er ens uanset vaccine, og man må antage, at antallet af eventuelle ukorrekt administrerede vacciner ikke afhænger af vaccinetypen. Det kan dog ikke med sikkerhed udelukkes, at adenovirus-vektoren i COVID-19 Vaccine AstraZeneca® kunne være mere trombogen eller hæmostase-/inflammationsaktiverende end RNA-vaccinerne ved intravaskulær administration. Hvis det er tilfældet, ville man forvente flere bivirkninger efter injektion af COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, selvom frekvensen af ukorrekt injektionsteknik er den samme på tværs af vaccinerne.*

### **Punkt 3. Mulige tiltag mhp. videnskabelig afdækning af sikkerhedssignalet**

Hvilke muligheder ser I for at igangsætte yderligere tiltag i forhold til videnskabelig afdækning af mulig årsagssammenhæng, epidemiologi mv. af sikkerhedssignalet?

#### *Referat*

*Der er initiativer i gang i de faglige forskningsmiljøer i Danmark samt mellem nordiske lande. Der er umiddelbart adgang til relevante registre og god kommunikation mellem relevante personer med adgang til relevante data.*

*Følgende punkter blev fremhævet som vigtige:*

- 1. Der var bred enighed om at det vil være fordelagtigt med en form for faglig konsensus, fx en struktureret anbefaling vedr. patienter med mulige alvorlige bivirkninger efter AstraZeneca-vaccine. Herunder en fælles standard for anamnesticke oplysninger, laboratorieprøver, behandlingstiltag, kriterier for kontakt til koagulationsmedicinske specialister og opfølgning. Desuden fælles retningslinje for vidensopsamling af fremtidige mulige cases og behov for kommunikation vedr. indberetning af bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Mere detaljeret bemærkes det, at hvis vi har en hypotese om en immunologisk årsag bliver det nævnt at det vil være hensigtsmæssigt at opnå prøver fra individer inden og efter vaccination, mhp. at observere eventuelle ændringer i cytokiner, endotelcellefaktorer og koagulationsfaktorer i blodet.*
- 2. En undergruppe af mødedeltagere gav tilsagn om at ville samarbejde om et oplæg til kommunikation til alle Danmarks læger og sundhedspersonale i akutmodtagelser som kan udsendes fra Sundhedsstyrelsen hurtigst muligt.*
- 3. Mulighederne for forud for næste møde at dele mere detaljeret information om cases fra de øvrige lande vil blive undersøgt. Mødedeltagerne gav udtryk for, at dette ville være særdeles relevant.*

*Der planlægges med et nyt møde i samme kreds på mandag 22. marts hvor målet blandt andet er at kunne kvalificere diskussionen yderligere samt at rådgive Sundhedsstyrelsen mhp. eventuel genoptagelse af brugen af COVID-19 Vaccine AstraZeneca i det danske COVID-19 vaccinationsprogram.*

- 4. Der skal arbejdes videre med opsamling af registerdata. Det er relevant at få defineret ICD-10 koder og ydelseskoder af interesse. Mødedeltagerne opfordres til at tage kontakt til Sundhedsstyrelsen og gruppen såfremt de bliver opmærksomme på uberørte relevante forhold.*

### **Punkt 4. Eventuelt**

*Punktet udgår*