

Effekt  
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

## Information til læger om COVID-19 vacciner, der ikke indgår i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19

Maria Tølbøll Glavind<sup>1</sup>, Kamilla Grønberg Laut<sup>2</sup>, Marie Louise Schougaard Christiansen<sup>3</sup>

COVID-19 forårsages af ny coronavirus (SARS-CoV-2), der kan give alvorlige, indlæggelseskrevende sygdomsforløb og øget risiko for død. Danmark påbegyndte den 27. december 2020 det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19. Det overordnede formål med det generelle vaccinationsprogram er at forebygge alvorlig sygdom og død [1]. Alle danskere over 16 år vil som led i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19 blive tilbudt gratis vaccination [2].

### Alvorlige bivirkninger ved Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og de amerikanske lægemiddeldemyndigheder har efter ibrugtagning af Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® konkluderet, at der er en sandsynlig sammenhæng mellem vaccinerne og sjældne tilfælde af Vaccine-induceret Immuntrombotisk Trombocytopeni (VITT) [3-5]. Det er også blevet diskuteret i videnskabelige publikationer [6, 7].

- 1) Sundhedsstyrelsen, Enhed for Beredskab og smitsomme sygdomme
- 2) Sundhedsstyrelsen, Enhed for Primære sundhedsvæsen
- 3) Sundhedsstyrelsen, Enhed for Evidensbaseret medicin

Sundhedsstyrelsen har vurderet, at den gavnlige effekt ved disse to vacciner i den aktuelle danske kontekst ikke opvejer den mulige risiko for VITT efter vaccination. Det generelle vaccinationsprogram fortsætter derfor aktuelt uden brug af Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® [8, 9], men disse vacciner gøres tilgængelige i en tilvalgsordning efter konkret lægelig ordination.

I det følgende gennemgås information til læger om de aktuelt EMA-godkendte COVID-19 vacciner, der ikke indgår i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19. I et elektronisk tillæg til denne artikel gennemgås vaccineteknologi, effekt og bivirkninger i detaljer.

### Vaccineteknologi

Både COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® bruger en adenovirusvektor, hvis DNA er modificeret, så den ikke kan replikere sig selv, og så den koder for S-protein (spike glycoprotein) i SARS-CoV-2. Virusvektoren muliggør, at vaccins DNA kan optages i kroppens celler og kode for dannelse af S-protein, som derefter indbygges i cellens overflade, hvor det præsenteres for kroppens immunsystem, så der rejses et immunrespons.

Vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® består af én dosis mens et

### Faktaboks Myndighedsbeslutninger ifm. sikkerhedssignaler ved Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®

**11. marts 2021:** Sundhedsstyrelsen pauserer anvendelse af Vaxzevria® i det generelle vaccinationsprogram

**25. marts 2021:** Sundhedsstyrelsen forlænger pauseringen af Vaxzevria® yderligere tre uger

**7. april 2021:** EMA finder en sandsynlig sammenhæng mellem Vaxzevria® og VITT

**9. april 2021:** EMA indleder en sikkerhedssignalprocedure vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen®

**14. april 2021:** Sundhedsstyrelsen fortsætter udrulningen af det generelle vaccinationsprogram i Danmark uden Vaxzevria®

**20. april 2021:** EMA finder en sandsynlig sammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og VITT

**23. april 2021:** De amerikanske lægemiddeldemyndigheder finder en sandsynlig sammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og VITT

**3. maj 2021:** Sundhedsstyrelsen fortsætter det generelle vaccinationsprogram i Danmark uden COVID-19 Vaccine Janssen®

vaccinationsregime med Vaxzevria® består af to doser, givet med 4-12 ugers mellemrum. En nærmere beskrivelse af håndtering af vaccinerne, og kontraindikationer og forsigtighedsregler findes i produktresuméerne [10, 11].

### Effekt og sikkerhed ved COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® – godkendelsesgrundlaget

Godkendelsesgrundlaget for den betingede markedsføringstilladelse af COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® blev vurderet på baggrund af kliniske studier med deltagelse af personer fra 18 år og ældre. I Tabel 1 opsummeres effekten samt mulige, alvorlige bivirkninger observeret i de kliniske godkendelsesstudier. I det følgende gennemgås effekt og bivirkninger ved de to vacciner. For yderligere detaljer henvises til det elektroniske bilag.

**COVID-19 Vaccine Janssen®**  
Effekten af COVID-19 Vaccine Janssen® blev vurderet på baggrund af et igangværende klinisk studie med deltagelse af personer over 18 år. I den samlede effektanalyse indgik ca. 39.300 personer, hvoraf ca. 19.600 fik COVID-19 Vaccine Janssen® og ca. 19.700 fik placebo. Det primære effektmål var forebyggelse af moderat til svær eller kritisk COVID-19, bekræftet ved PCR-test, og med symptomdebut hhv. mindst 14 dage og 28 dage efter vaccination. Der var i alt 116 tilfælde af moderat til svær

eller kritisk COVID-19 med debut mindst 14 dage efter vaccination blandt 19.630 personer, der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, og 348 tilfælde blandt 19.691 personer, der fik placebo. Det svarer til, at COVID-19 Vaccine Janssen® havde en samlet effekt på 66,9% (95% konfidensinterval 59,0%-73,4%). Effekten var tilsvarende for moderat til svær eller kritisk COVID-19 med debut mindst 28 dage efter vaccination (66,9% (95% konfidensinterval 59,0%-73,4%)). Effekten alene målt på alvorlig COVID-19 var efter mindst 14 dage på 76,7% (95% konfidensinterval 54,6%-89,1%) og efter mindst 28 dage 85,4% (95% konfidensinterval 54,2%-96,9%).

De fleste formodede bivirkninger til COVID-19 Vaccine Janssen® (fx hovedpine, træthed, muskel- og ledsmerter og kvalme) var af mild til moderat intensitet, og symptomerne fortog sig oftest inden for 1-2 dage. Der blev set mulige, alvorlige bivirkninger blandt 0,4% af alle studiedeltagere. For 7 blev der vurderet, at der kunne være en sammenhæng med vaccinen (se Tabel 1) [11].

**Vaxzevria®**  
Godkendelsesgrundlaget for den betingede markedsføringstilladelse af Vaxzevria® inkluderede data fra fire studier udført på personer fra 18 år. To indgik i opgørelsen af vaccins effekt, og alle fire indgik i opgørelsen af bivirkninger. Den primære effektanalyse af Vaxzevria® blev opgjort på

i alt ca. 10.500 studiedeltagere, der fik 2 doser med et tidsinterval på 4-12 uger. Heraf fik 5.258 personer Vaxzevria® og 5.210 personer aktiv kontrol eller placebo. Der var i alt 64 tilfælde af COVID-19 blandt 5.258 personer, der fik Vaxzevria®, og 154 tilfælde blandt 5.210 personer, der fik aktiv kontrol eller placebo. Det svarer til, at Vaxzevria® havde en samlet effekt på 59,5% (95% konfidensinterval 45,8%-69,7%). Den mediane opfølgningstid efter 2. dosis var 78 dage.

De fleste formodede bivirkninger til Vaxzevria® (fx hovedpine, træthed, muskel- og ledsmerter, kvalme og feber) var af mild til moderat intensitet, og symptomerne fortog sig oftest inden for få dage. Der blev set mulige, alvorlige bivirkninger blandt <1% af alle studiedeltagere. For 3 blev der vurderet, at der kunne være en sammenhæng med vaccinen (se Tabel 1) [10].

### VITT-syndromet

Det kliniske billede ved VITT er karakteriseret ved intens, vedvarende hovedpine og/eller intense, abdominale smerter, og progressive eller atypiske trombose(r), særlig cerebral venøs sinustrombose (CVST), men også store tromboser i splanknikus-venerne og arterielle tromboser er beskrevet. Blødning kan ses i huden og andre steder, og i enkelte tilfælde er der set letale intrakranielle blødninger. Biokemisk ses altid udtalt trombocytopeni (<150 mia/L), betydelig forhøjet fibrin D-dimer, ofte et reduceret fibrinogen niveau samt påvisning af antistoffer mod *Platelet Factor 4* (PF-4).

### Sammenhæng mellem VITT og COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria®

Der er fastlagt kausalitet mellem vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria® og forekomst af VITT [3-7]. Et dansk-norsk registerstudie har undersøgt sammenhængen mellem vaccination med én dosis Vaxzevria® og cerebral venetrombose, der er en fremtrædende del af VITT-syndromet. Hyppigheden af cerebrale venetromboser blandt ca. 280.000 personer under 65 år (medianalder 44 år, 78% kvinder) vaccineret med Vaxzevria® var 2,5

**Tabel 1 Effekt og mulige alvorlige bivirkninger ved COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®**

COVID-19 Vaccine Janssen®	Vaxzevria®
<b>Effekt*</b>	<b>Effekt**</b>
66,9% (95% konfidensinterval 59,0%-73,4%)	59,5% (95% konfidensinterval 45,8%-69,7%)
<b>Mulige, alvorlige bivirkninger</b>	<b>Mulige, alvorlige bivirkninger</b>
Guillain-Barré syndrom, brachial radikulitis, asteni, Bell's paresse, perikarditis, angioødem, 1 cerebral venøs sinus-trombose (CVST)	Feber, forhøjet CRP, transversal myelit. Ingen alvorlige tromboemboliske tilfælde. Blodpropper i hjernens/tarmenes store vener med samtidig trombocytopeni blev ikke set i studierne.

\* Effekt målt på tilfælde af moderat til svær eller kritisk sygdom mindst 14 dage efter vaccination, blandt ca. 39.000 deltagere, der fik én dosis (19.600 fik COVID-19 Vaccine Janssen® og 19.700 fik placebo).

\*\* Effekt målt på tilfælde af COVID-19 15 dage efter 2. stik, blandt ca. 10.500 deltagere, der fik 2 doser (5.258 fik Vaxzevria® og 5.210 fik aktiv kontrol eller placebo) med et tidsinterval på 4-12 uger.

**Faktaboks – Vaxzevria®****Risikoestimer for VITT\***

Dansk-norsk estimat Vaxzevria®  
18-65 år 1/40.000

**EMA estimater Vaxzevria®\*\***

20-29 år	1/53.000
30-39 år	1/56.000
40-49 år	1/48.000
50-59 år	1/90.000
60-69 år	1/100.000
70-79 år	1/200.000
80+ år	1/250.000

\*) Data opgjort på begge køn

\*\*) Data opgjort pr. 23. april 2021

tilfælde pr. 100.000 vaccinerede (95% konfidensinterval 0,9-5,2) i de første 2 til 4 uger efter vaccination. Det er en betydelig overhyppighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen, hvor der i en tilsvarende kort tidsperiode ikke ville forventes nogle tilfælde. Det svarer til en frekvens på ca. 1/40.000 vaccinationer, og med en statistisk usikkerhed, der betyder, at den reelle frekvens af VITT med 95% sikkerhed, er inden for intervallet ca. 1/20.000 til ca. 1/110.000 [12].

Der er forskellige estimater på tværs af lande, men Sundhedsstyrelsen har tiltro til det dansk-norske registerstudie, bl.a. grundet den høje kvalitet af de nordiske sundhedsregistre og den lette adgang til lægehjælp for borgerne, hvilket sikrer høj sandsynlighed for, at bivirkninger bliver indberettet. For personer <70 år har EMA fundet sammenlignelige frekvenser (1/48.000-1/100.000) baseret på opgørelser af bivirkningsindberetninger fra UK og EU (se Faktaboks – Vaxzevria®) [13]. I de britiske opgørelser ses en kønsfordeling sv.t. 57% kvinder og 43% mænd [13]. I alle bivirkningsovervågningssystemer er der risiko for underrapportering, ligesom der skal tages højde for forsinket rapportering.

Der er pr. 17. maj 2021 kendskab til i alt 11 tilfælde af mulig VITT efter 2. dosis af Vaxzevria® i EU og Storbritannien [14, 15]. Det kan aktuelt ikke med sikkerhed vurderes, om risikoen for VITT efter 2. stik med Vaxzevria® er højere, sammenlignelig eller lavere end risikoen for VITT efter 1. stik med Vaxzevria®. Det skyldes, at mange lande har valgt at udskyde 2. stik med

Vaxzevria® til op mod 12 uger. Grundlaget for at beskrive frekvensen af VITT er derfor aktuelt for begrænset til, at det med sikkerhed kan vurderes, om der er en forskel på risikoen for VITT ved hhv. 1. og 2. stik.

Der er pr. 12. maj 2021 rapporteret i alt 28 tilfælde af VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen® i USA, 22 blandt kvinder og 6 blandt mænd (se Faktaboks – COVID-19 Vaccine Janssen®) [5]. Flere mulige tilfælde er aktuelt under vurdering. Alle 28 tilfælde er set i personer, der blev vaccineret, før USA pauserede COVID-19 Vaccine Janssen® den. 13. april 2021. Der må således forventes flere indrapporteringer samt risiko for underrapportering. Selv i en situation med global udrolning af COVID-19 vacciner, hvor opmærksomheden på bivirkninger er skærpet, er der indikationer på mulig underrapportering, og på forskelle mellem forskellige landes overvågningssystemer. For anafylaksi efter COVID-19 vaccination er der fx set en ca. 4-7 gange lavere estimeret frekvens i USA sammenlignet med Danmark baseret på bivirkningsindberetninger [16, 17].

COVID-19 Vaccine Janssen® er ikke taget i brug i Danmark, og først for nylig er vaccinen taget i brug i andre EU-lande. Der findes derfor aktuelt ingen europæiske eller danske data for frekvensen af VITT efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®.

**Faktaboks – COVID-19 Vaccine Janssen®\*****Risikoestimer for VITT – kvinder**

USA estimater

COVID-19 Vaccine Janssen®

18-29 år	1/213.000	(n=3)
30-39 år	1/81.000	(n=8)
40-49 år	1/106.000	(n=7)
50-64 år	1/370.000	(n=4)
65+ år	0	(n=0)

**Risikoestimer for VITT – mænd**

USA estimater

COVID-19 Vaccine Janssen®

18-29 år	1/357.000	(n=2)
30-39 år	1/714.000	(n=1)
40-49 år	1/769.000	(n=1)
50-64 år	1/769.000	(n=2)
65+ år	0	(n=0)

\*) Data opgjort pr. 12. maj 2021

Sundhedsstyrelsen finder, at det ikke med sikkerhed kan konkluderes, om den underliggende risiko for VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen® er højere, sammenlignelig eller lavere end risikoen i forbindelse med Vaxzevria® [4]. For yngre kvinder er det dog rimeligt at antage, at risikoen er sammenlignelig mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®. Det kan samtidig konkluderes, at mænd også kan udvikle VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®, men de begrænsede amerikanske data vanskeliggør vurderingen af, om VITT-risikoen hos mænd ved COVID-19 Vaccine Janssen® er højere, sammenlignelig eller lavere end hos kvinder.

Grundet mulig underrapportering i data fra USA har Sundhedsstyrelsen størst tiltro til risikoestimatet i det dansk-norske registerstudie, og at dette estimat er det bedste grundlag i en dansk kontekst for vurdering af risiko for VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®, dog med forbehold for større usikkerhed for estimatet hos mænd. Både EMA, Storbritannien og USA offentliggør løbende opdateringer af bivirkningsindberetningerne.

**Sygdomsmekanismer og risikofaktorer for VITT**

VITT er set udviklet fra dag 3 efter vaccination, typisk dog i uge 2 efter vaccination, og hos enkelte er det set op til 30 dage efter. Mekanismen menes at være relateret til autoimmun udvikling af anti-PF4 antistoffer. PF-4 ses på blodpladernes overflade. Anti-PF4 antistoffer kan udløse et fald i antallet af blodplader, dannelse af tromboser og risiko for blødning. Den præcise sygdomsmekanisme er endnu ikke fuldt afdækket [18].

Sundhedsstyrelsen kan ikke angive konkrete anbefalinger for målgrupper, herunder alder og/eller køn, der er uden risiko i forhold til at udvikle VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria®. Forudgående kendt risiko for trombose eller trombofili, fedme, hormonbehandling mv. er heller ikke identificeret som risikofaktorer for VITT. Øget risiko for VITT kan måske skyldes endnu uafklarede faktorer som fx specifik vævstype eller tidligere autoimmunisering mv.

Det medfører, at lægen forud for vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria® specifikt

skal vurdere og informere den pågældende om den forventede forebyggelsesgevinst ved fremskyndet vaccination under tilvalgsordningen vejet op imod risikoen for VITT.

### Håndtering ved mistanke om VITT

VITT er associeret med høj morbiditet og mortalitet og tidlig erkendelse, diagnostik og behandling er afgørende for behandlingssucces.

Patienter, der er vaccineret med COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria® bør varsles om tegn på VITT, herunder vedvarende hovedpine, intense, vedvarende mavesmerter, blødning i hud, symptomer på blodpropper, eller en kombination af disse, og instrueres i omgående at kontakte læge, hvis sådanne symptomer opstår 3-30 dage efter vaccination.

Vurdering af symptomer som mulig bivirkning til COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria® kan gøres i almen praksis og hos vagtlæge. Ved sammenhæng mellem symptomer på VITT og vaccination indenfor 3-30 dage bør patienten vurderes akut på sygehus. Hvis der efter vurdering på sygehus er klinisk og biokemisk mistanke om VITT bør den regionale koagulationsrådgivning kontaktes. Sundhedsstyrelsen har udarbejdet anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af patienter med mistænkt VITT efter COVID-19 vaccine, hvor den kliniske håndtering af patienter med mistænkt VITT uddybes [19].

**Vedrørende brug af COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®**  
Vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® anbefales

### Faktaboks – Symptomer på VITT

Patienter, der vaccineres med en af vaccinerne under tilvalgsordningen, skal informeres om at straks at søge læge, hvis de inden for 3-30 dage efter vaccination oplever ét eller flere af følgende symptomer:

- Intens vedvarende hovedpine
- Intense, vedvarende mavesmerter
- Blødning i hud/slimhinder
- Kliniske tegn på tromboemboli

eller kombination af ovenstående symptomer

ikke generelt af Sundhedsstyrelsen, da fordelene ved vaccination i den konkrete situation i Danmark ikke opvejer mulige skadevirkninger i form af VITT hos de vaccinerede, som fortrinsvis er yngre personer uden øget risiko for alvorligt forløb af COVID-19. Vurderingen er baseret på den aktuelle kontekst i Danmark, herunder smittetryk, sygdomsbyrde og epidemikontrol, samt andre tilgængelige vacciner.

Grundlaget for tilvalgsordningen for vacciner, der ikke generelt anbefales af Sundhedsstyrelsen, er beskrevet i bekendtgørelse med tilhørende vejledning, der beskriver særlige krav til det informerede samtykke, lægens ordination, delegation, journalføring mv. [20, 21].

Forud for vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® under tilvalgsordningen er der skærpede krav til det informerede samtykke. Lægen skal specifikt vurdere og

informere den pågældende om den forventet beskedne forebyggelsesgevinst ved fremskyndet vaccination under tilvalgsordningen og skal fremhæve, at vaccinen ikke generelt anbefales af Sundhedsstyrelsen, da fordelene ved vaccination i den konkrete situation i Danmark ikke opvejer ulemperne, og den pågældende i det generelle vaccinationsprogram gratis kan modtage en af de anbefalede vacciner. Lægen skal samtidigt specifikt nævne sjældne alvorlige komplikationer og bivirkninger ved vaccinerne (dvs. aktuelt VITT) samt nævne at der ikke kan angives køn eller aldersgrupper, der er uden risiko herfor.

Lægen skal endvidere informere om forholdsregler ved symptomer på de alvorlige bivirkninger iht. Sundhedsstyrelsens gældende anbefalinger vedr. diagnostik og behandling af patienter med mistænkt VITT efter COVID-19 vaccine [21].

COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® er kun godkendt til personer fra 18 år og ældre, og vaccination under tilvalgsordningen må alene ordineres til personer inden for vaccinenes godkendte anvendelsesområde [20].

### Korrespondance:

Maria Tølbøll Glavind, sst@sst.dk

### Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)



# Supplerende information til læger om COVID-19 vacciner, der ikke indgår i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19

Maria Tølbøll Glavind<sup>1</sup>, Kamilla Grønberg Laut<sup>2</sup>, Marie Louise Schougaard Christiansen<sup>3</sup>

I det følgende beskrives i detaljer vaccineteknologi, effekt og bivirkninger ved de vacciner mod COVID-19, som EMA aktuelt har godkendt, men som ikke indgår i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19.

## Vaccineteknologi

COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® bygger begge på non-replikerende virusvektor vaccineteknologi. De er monovalente vacciner og består af en enkelt adenovirus vektor, der ikke kan replikere sig selv. En vektor er modificeret virus, der bruges som hjælpemiddel til transport af vaccinen ind i cellerne. Adenovirus kan normalt forårsage fx ondt i halsen, bronkitis eller lungebetændelse. Men da adenovirus i COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® ikke kan replikere sig selv, er den ikke infektiøs og kan altså i sig selv ikke forårsage sygdom.

Virusvektoren er modificeret, så den koder for S-protein (spike glycoprotein) i SARS-CoV-2. Virusvektoren gør, at vaccinen kan optages i kroppens celler. Efter vaccination udtrykkes S-protein lokalt af kroppens celler. Det dannede S-protein bliver derefter indbygget i cellens overflade, hvor det bliver præsenteret for kroppens immunsystem, hvilket medfører, at kroppen danner beskyttende antistoffer mod proteinet. Der vil samtidig blive præsenteret mindre dele (fragmenter) af S-protein for andre dele af kroppens immunforsvar, og det vil udløse et såkaldt specifikt cellulært immunrespons (et T-celle-medieret immunrespons).

Hvis de antistoffer, som kroppen danner, senere møder SARS-CoV-2, vil de genkende S-protein på overfladen og bekæmpe virus og dermed beskytte

den vaccinerede person mod infektion. Det cellulære immunrespons hjælper bl.a. immunsystemet til at huske S-protein og neutralisere SARS-CoV-2 i tilfælde af infektion.

## Effekt og sikkerhed af COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®

I det følgende gennemgås effekt og sikkerhed af COVID-19 vaccinerne, der ikke indgår i det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19. Informationen stammer fra de europæiske godkendelsesrapporter og vaccineres produktresuméer [1-4]. Grafiske fremstillinger af bl.a. effekt kan ses i de fagfællebedømte udgivelser af fase III studierne [5, 6]. Desuden inddrages information fra sikkerhedsprocedurer i EMA efter markedsføring [7, 8].

## Resume af godkendelsesstudiet for COVID-19 Vaccine Janssen® (Ad26.COVS-2)

Effekt af COVID-19 Vaccine Janssen® Effekten af COVID-19 Vaccine Janssen® er blevet vurderet på baggrund af et igangværende multicenter, randomiseret, blindet, kontrolleret studie i USA, Sydafrika, Brasilien, Chile, Argentina, Colombia, Peru og Mexico (COV3001). I alt deltog ca. 44.300 personer over 18 år. De blev ligeligt randomiseret til at modtage enten 1 dosis COVID-19 Vaccine Janssen® eller 1 dosis placebo (saltvand).

I den samlede effektanalyse indgik ca. 39.300 personer, hvoraf ca. 19.600 fik COVID-19 Vaccine Janssen® og ca. 19.700 fik placebo. Aldersmæssigt var 65% i alderen 18-59 år og 35% ≥60 år (heraf 20% ≥65 år, og 4% ≥75 år). I alt 44% var kvinder. Ca. 62% var af kaukasisk oprindelse, ca. 17% var af afrikansk oprindelse, 3,5% var af asiatisk oprindelse, 8,5% var af amerikansk indiansk/inuit oprindelse og ca. 9% havde anden oprindelse. Ca. 40% (7.830 der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, og 7.867 der fik placebo) havde mindst 1 samtidig sygdom (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> (27,5%), hypertension

(10,3%), type 2 diabetes (7,2%), stabil/velkontrolleret HIV infektion (2,5%), alvorlig hjertesygdom (2,4%), astma (1,3%) m.fl. (resterende sygdomme hver til stede i <1%)). Den mediane opfølgningstid efter vaccination var 8 uger.

Effektanalysen havde et dobbelt primært effektmål: effekt mod moderat hhv. alvorlig/kritisk COVID-19 bekræftet ved PCR-test med symptomdebut mindst 14 dage hhv. mindst 28 dage efter vaccination. Effekten blev opgjort samlet for hele gruppen af personer med moderat til alvorlig/kritisk COVID-19 og separat for personer med alvorlig/kritisk sygdom. Både personer, der var negative for SARS-CoV-2 og personer med ukendt SARS-CoV-2 serostatus ved baseline blev inkluderet i effektanalysen.

For effektmålet moderat til alvorlig/kritisk COVID-19 blev der set 116 tilfælde med debut mindst 14 dage efter vaccination blandt i alt 19.630 personer vaccineret med COVID-19 Vaccine Janssen® sv.t. en forekomst af COVID-19 på 37,2 per 1.000 personår. Der blev set 348 tilfælde blandt i alt 19.691 personer, der fik placebo, sv.t. en forekomst af COVID-19 på 112,4 per 1.000 personår. Det svarer til en effekt på 66,9% (95% konfidensinterval 59,0%-73,4%). Mindst 28 dage efter vaccination blev der set 66 tilfælde blandt de, der var vaccineret med COVID-19 Vaccine Janssen® (n=19.630) mod 193 tilfælde blandt i alt 19.691 personer, der fik placebo, sv.t. en effekt på 66,1% (95% konfidensinterval 55,0%-74,8%). Effekten var sammenlignelig blandt yngre og ældre.

Hvis effekt udelukkende opgøres på alvorlig/kritisk COVID-19, var der en effekt af vaccination efter 14 dage på 76,7% (95% konfidensinterval 54,6%-89,1%). Det dækker over 14 tilfælde blandt 19.630 personer vaccineret med COVID-19 Vaccine Janssen® sv.t. 4,5 tilfælde af alvorlig/kritisk COVID-19 per 1.000 personår, mod

1) Sundhedsstyrelsen, Enhed for Beredskab og smitsomme sygdomme  
2) Sundhedsstyrelsen, Enhed for Primære sundhedsvæsen  
3) Sundhedsstyrelsen, Enhed for Evidensbaseret medicin

60 tilfælde blandt 19.691 personer, der fik placebo (19,2 tilfælde af alvorlig/kritisk COVID-19 per 1.000 personår). Effekten var lidt højere efter 28 dage, nemlig 85,4% (95% konfidensinterval 54,2%-96,9%), men konfidensintervallet var bredere. Tallene dækker over 5 tilfælde af alvorlig/kritisk COVID-19 blandt de 19.630 personer, der vaccineret med COVID-19 Vaccine Janssen® mod 34 tilfælde blandt de 19.691 personer, der fik placebo.

I alt blev 2 personer, der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, indlagt med COVID-19 debuteret mindst 14 dage efter vaccination, mens ingen blev indlagt i forbindelse med COVID-19, som debuterede mindst 28 dage efter vaccination. Til sammenligning blev 29 personer, der fik placebo, indlagt med COVID-19, debuteret mindst 14 dage efter vaccination, mens 16 som debuterede med COVID-19 mindst 28 dage efter vaccination, blev indlagt.

Ved data cut-off 22. januar 2021 var der ikke set dødsfald relateret til COVID-19 i gruppen, der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, mens der var set 5 dødsfald relateret til COVID-19 i gruppen, der fik placebo.

#### Mulige milde bivirkninger

##### – COVID-19 Vaccine Janssen®

I opgørelsen af bivirkninger i COV3001 studiet indgik ca. 43.700 personer. Heraf fik ca. 21.900 personer COVID-19 Vaccine Janssen®. Blandt dem var 4.217 (9,6%) seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline, og i alt 40,8% havde mindst 1 komorbidity.

Den mediane opfølgningstid for personer, der indgik i vurderingen af bivirkninger var 58 dage.

Der blev set en række formodede bivirkninger til COVID-19 Vaccine Janssen®, inkl. meget almindelige bivirkninger (set i >10%) som fx smerter ved indstiksstedet (48,6%), hovedpine (38,9%), træthed (38,2%), muskelsmerter (33,2%) og kvalme (14,2%). Feber ( $\geq 38,0^\circ\text{C}$ ) blev set hos i alt 9%, uafhængig af alder. Blandt 18-59 årige fik 12,8%, der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, feber  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , heraf 0,3% feber  $39,0^\circ\text{C}$ - $40,0^\circ\text{C}$  inden for 7 dage efter vaccination. Tilsvarende fik 3,1% af deltagerne  $\geq 60$  år, der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, feber  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , heraf 0,1% feber  $39,0^\circ\text{C}$ - $40,0^\circ\text{C}$  inden for 7 dage efter vaccination.

De fleste formodede bivirkninger til COVID-19 Vaccine Janssen®, der blev set i godkendelsesstudierne, var af mild til moderat intensitet, og symptomerne fortog sig oftest inden for 1-2 dage. Der blev generelt set færre og mildere bivirkninger blandt personer  $\geq 65$  år sammenlignet med personer i alderen 18-64 år. Bivirkningsprofilen blandt seropositive var overordnet sammenlignelig med bivirkningsprofilen i studiepopulationen som helhed.

Der er i godkendelsesstudierne set en numerisk ubalance af tromboemboliske events. Dvs. at der er set lidt flere tilfælde af tromboemboliske events ( $n=11$ ) blandt dem, der fik COVID-19 Vaccine Janssen® sammenlignet med dem, der fik placebo ( $n=4$ ). Blandt de vaccinerede var der: 6 Dyb Vene Trombose (DVT), 4 lungeemboli, 1 cerebral sinustrombose (se under Mulige sjældne, alvorlige bivirkninger). Blandt dem, der fik placebo, var der: 2 DVT, 1 lungeemboli, 1 tromboseret hæmoride. Der har ikke kunnet påvises en årsagssammenhæng mellem de observerede bivirkninger og COVID-19 Vaccine Janssen®.

#### Mulige sjældne, alvorlige bivirkninger – COVID-19 Vaccine Janssen®

Der blev set mulige, alvorlige bivirkninger blandt 0,4% af alle studiedeltagere (af 83/21.895 der fik COVID-19 Vaccine Janssen®, og af 96/21.888 der fik placebo).

Ud af de rapporterede mulige, alvorlige bivirkninger blev det vurderet, at der for 7 alvorlige bivirkninger i vaccinationsgruppen kunne være en sammenhæng med COVID-19 Vaccine Janssen®. Disse var 1 tilfælde af Guillain-Barré syndrom, 1 tilfælde af brachial radikulitis, 1 tilfælde af asteni (post-vaccination syndrom), 2 tilfælde af Bell's parese (nervus facialis parese), 1 tilfælde af pericarditis og 1 tilfælde af angiodødem.

Der blev set 1 tilfælde af cerebral sinustrombose, kompliceret af cerebral blødning hos en 25-årig mand efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®. Patienten blev kirurgisk behandlet med trombektomi og venoplastik.

Der var i alt 19 dødsfald (3 i vaccinegruppen og 16 i placebogruppen). Det blev vurderet, at 6 af dødsfaldene i placebogruppen skyldtes COVID-19, mens ingen dødsfald i vaccinegruppen skyldtes COVID-19.

*Forekomst af Vaccine-induceret Immun Trombotisk Trombocytopeni (VITT)*  
EMA har bekræftet en sammenhæng mellem trombose, trombocytopeni og et sjældent bivirkningssyndrom kaldet VITT efter COVID-19 Vaccine Janssen®. Se gennemgang af sikkerhedssignalet i hovedartiklen og yderligere uddybet i Sundhedsstyrelsens notat Vedrørende brug af COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson & Johnson) i Danmark [9].

#### Resume af godkendelsesstudier for Vaxzevria® (ChAdOx1-S [recombinant])

##### Effekt af Vaxzevria®

Effekten af Vaxzevria® er blevet vurderet på baggrund af en interim analyse af de samlede data fra to igangværende, randomiserede, blinde, kontrollerede studier:

- COV002 – fase II/III studie i voksne  $\geq 18$  år (inkl. ældre) i Storbritannien
- COV003 – fase III studie i voksne  $\geq 18$  år (inkl. ældre) i Brasilien

I de samlede analyser af COV002 og COV003 indgik ca. 13.000 studiedeltagere. I alt 6.106 studiedeltagere fik 2 doser af Vaxzevria®, sammenlignet med 6.090 studiedeltagere, der fik 2 doser kontrol. I COV002 fik kontrolgruppen 2 doser aktiv kontrol (meningokok-vaccine). I COV003 fik kontrolgruppen ved 1. stik aktiv kontrol (meningokok-vaccine) og ved 2. stik placebo (saltvand). På grund af logistiske begrænsninger blev 2. dosis givet i intervallet 3-23 uger (21-159 dage) efter 1. dosis.

Omkring 10.500 studiedeltagere (86%) fik 2 doser med et tidsinterval på 4-12 uger. Heraf fik 5.258 personer Vaxzevria® og 5.210 personer kontrol. Blandt dem var 87% 18-64 år, mens 13% var  $\geq 65$  år (heraf var 2,8%  $\geq 75$  år), 55% var kvinder, 76,2% var af kaukasisk oprindelse, 6,4% var af afrikansk oprindelse, og 3,4% var af asiatisk oprindelse. I alt 2.068 personer (39,3%) havde mindst 1 samtidig sygdom (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskulær sygdom, respiratorisk sygdom eller diabetes). Den mediane opfølgningstid efter 2. dosis var 78 dage.

Det primære effektmål var COVID-19 bekræftet ved PCR-test og med mindst 1 COVID-19 definerende klinisk symptom (feber (temperatur  $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), hoste, stakåndethed, eller

manglende lugte- eller smagssans) og blev målt som forskellen mellem tilfælde blandt personer, der fik den aktive vaccine hhv. kontrolvaccine/placebo. Symptomer på COVID-19 måtte tidligst opstå  $\geq 15$  dage efter vaccination med sidste dosis vaccine for at blive talt med i de primære beregninger.

I alt 218 studiedeltagere blev diagnosticeret med PCR- bekræftet COVID-19, som indtraf  $\geq 15$  dage efter 2. dosis. Ingen af dem havde frembudt tegn på tidligere infektion med COVID-19. I alt sås 64 tilfælde af COVID blandt 5.258 personer, der havde modtaget Vaxzevria®, og 154 tilfælde blandt 5.210 personer, der havde modtaget aktiv kontrol eller placebo. Det svarer til, at Vaxzevria® havde en samlet effekt på 59,5% (95% konfidensinterval 45,8%-69,7%). Effekten var af samme størrelsesorden blandt de studiedeltagere, der havde komorbiditet ved baseline.

Blandt de studiedeltagere, der fik 2 doser inden for et interval på 3-23 uger, var effekten 62,6 (95% konfidensinterval 50,9%-71,5%).

Mht. behov for indlæggelse med COVID-19 infektion havde ingen personer (0/5.258, 0%), der fik 2 doser Vaxzevria® (opgjort mindst 15 dage efter 2. stik) behov for dette, mens 8/5.210 (0,2%) personer i kontrolgruppen havde behov for indlæggelse med COVID-19. Hvis man alene opgør data mindst 22 dage efter 1. stik, havde 0/8.032 (0%) af studiedeltagere, der fik Vaxzevria®, behov for indlæggelse, mens 14/8.026 (0,2%) personer i kontrolgruppen havde behov for indlæggelse. Data viser altså begyndende effekt af vaccination ca. 3 uger efter 1. stik.

Dokumentation for effekt i ældre er begrænset i godkendelsesstudierne. Blandt studiedeltagere i alderen 56-65 år var der 8 tilfælde af COVID-19 i gruppen, der fik Vaxzevria®, mens der var 9 tilfælde af COVID-19 i kontrolgruppen. Blandt studiedeltagere  $> 65$  år var der 2 tilfælde af COVID-19 i gruppen, der fik Vaxzevria®, mens der var 6 tilfælde af COVID-19 i kontrolgruppen.

#### *Mulige milde bivirkninger – Vaxzevria®*

Ud over de to studier, COV002 og COV003, der indgik i analysen af effekt, bidrog to andre studier

(COV001 – fase I/II studie i raske voksne i alderen 18-55 år; COV005 – fase I/II studie i voksne i alderen 18-65 år) i opgørelsen af bivirkninger. I alt 23.700 personer fra alle fire studier indgik i analyserne af sikkerhed, og heraf havde ca. 12.000 modtaget Vaxzevria®. Den mediane opfølgningstid for personer, der indgik i vurderingen af bivirkninger var 62 dage efter 2. stik.

Der blev set en række formodede bivirkninger til Vaxzevria®, inkl. meget almindelige bivirkninger (set i  $> 10\%$ ) som fx ømhed ved indstiksstedet (63,7%), smerte ved indstiksstedet (54,2%), hovedpine (52,6%), træthed (53,1%), muskelsmerter (44,0%), følelse af almen utilpashed (44,2%), feber (inkl. følelse af feber uden oplyst temperatur (33,6%) og feber  $> 38^{\circ}\text{C}$  (7,9%)), kulderystelser (31,9%), ledsmerter (26,4%) og kvalme (21,9%), varme og/eller kløbe på indstiksstedet og dannelse af blå mærker). Af almindelige bivirkninger (set i 1%-10%) blev der set kvalme, diarre og hævelse og rødme på indstiksstedet. I alt 7,9% af de deltagere, der fik Vaxzevria®, fik feber  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ , heraf 0,7% feber  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  inden for 7 dage efter vaccination.

De fleste formodede bivirkninger relateret til Vaxzevria®, der blev set i godkendelsesstudierne, var af mild til moderat intensitet, og symptomerne fortog sig oftest inden for få dage. Bivirkninger var (generelt) mildere og mindre hyppige efter 2. stik sammenlignet med 1. stik. Der blev (generelt) set færre og mildere bivirkninger blandt personer  $\geq 65$  år end blandt personer mellem 18-64 år. I alt var 718 studiedeltagere (3,0%) seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline. Bivirkningsprofilen blandt seropositive var (overordnet) sammenlignelig med bivirkningsprofilen i studiepopulationen som helhed.

Der er i godkendelsesstudierne set 1 tilfælde af dissemineret sklerose og 1 tilfælde af "short segment inflammatory myelitis" (neuromyelitis, dvs. inflammation i rygmarven) blandt personer, der har modtaget Vaxzevria®. Derudover er der set 6 tilfælde af ansigtsnervelammelse – 3 blandt personer, der fik Vaxzevria® og 3 blandt personer, der fik kontrol. Der har ikke kunnet påvises en kausal sammenhæng mellem de observerede bivirkninger og Vaxzevria®.

#### *Mulige sjældne, alvorlige bivirkninger – Vaxzevria®*

Der blev set mulige, alvorlige bivirkninger blandt  $< 1\%$  af alle studiedeltagere (0,7% blandt COVID-19 vaccine-rede, 0,8% blandt kontrolgruppen). Ud af de rapporterede mulige, alvorlige bivirkninger blev det vurderet, at der for 3 alvorlige bivirkninger var en mulig kausal sammenhæng med Vaxzevria®. Disse var 1 tilfælde af feber ( $40,5^{\circ}\text{C}$ ), 1 tilfælde af forhøjet C-reaktivt protein og 1 tilfælde af transvers myelitis. Efter data cut-off har en opdateret vurdering dog medført, at der ikke længere mistænkes kausalitet mellem tilfældet af forhøjet C-reaktivt protein og Vaxzevria®. Tilfældet med feber blev behandlet med paracetamol, og symptomerne forsvandt på  $< 1$  døgn.

Der var ingen klinisk betydende forskelle i forekomsten af mulige, alvorlige bivirkninger på tværs af undergrupper stratificeret på land, hvor studiet blev gennemført, alder, seropositiv/seronegativ COVID-19 status før vaccination eller komorbiditet.

Der blev set i alt 6 dødsfald (2 i vaccinegruppen og 4 i kontrolgruppen). Det blev vurderet, at ingen af dem skyldtes vaccination. Der blev set 1 tilfælde af anafylaktisk reaktion 63 dage efter vaccination med Vaxzevria® mod ingen tilfælde i kontrolgruppen i godkendelsesstudierne. Dette tilfælde blev vurderet som værende "ikke alvorligt", og det blev vurderet, at der var en sandsynlig sammenhæng med allergi mod antibiotika. Efter ibrugtagning af Vaxzevria® er der set sjældent forekomst af anafylaktiske reaktioner.

#### *Forekomst af Vaccine-induceret Immun Trombotisk Trombocytopeni (VITT)*

EMA har bekræftet en sammenhæng mellem trombose, trombocytopeni og et sjældent bivirkningssyndrom kaldet VITT efter Vaxzevria®. Se gennemgang af sikkerhedssignalet i hovedartiklen og yderligere uddybet i Sundhedsstyrelsens notat Vedrørende fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria® [10].

#### **Korrespondance:**

Maria Tølbøll Glavind, sst@sst.dk

#### **Habilitetserklæringer og referencer**

kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

## Referencer

1. Organisering af vaccinationsindsatsen mod COVID-19 – udrulning. [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Organisering-af-vaccinationsindsatsen-mod-COVID-19--udrulning\\_5\\_-februar-2021.ashx?la=da&hash=EEF-79505F6ED87314714A-2994B5A927774CB8FA9](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Organisering-af-vaccinationsindsatsen-mod-COVID-19--udrulning_5_-februar-2021.ashx?la=da&hash=EEF-79505F6ED87314714A-2994B5A927774CB8FA9)
2. Vaccinationskalender. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vaccinationskalender>
3. EMA nyhed 7. april 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
4. EMA nyhed 20. april 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
5. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) mødemateriale 12. maj 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-05-12.html>
6. Greinacher A et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *NEJM* 9. april 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>
7. Schultz NH et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-2 Vaccination. *NEJM* 9. april 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>
8. Sundhedsstyrelsen. Fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria®. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-fortsat-udrulning-af-COVID-19-vaccine-i-Danmark-uden-Vaxzevria>
9. Sundhedsstyrelsen. Den danske COVID-19 vaccineudrulning fortsætter uden Johnson & Johnsons COVID-19-vaccine. <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Den-danske-COVID-19-vaccineudrulning-fortsætter-uden-Johnson-Johnsons-COVID-19-vaccine>
10. Produktresumé Vaxzevria®, tilgået 10. maj 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_da.pdf)
11. Produktresumé COVID-19 Vaccine Janssen®, tilgået 10. maj 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_da.pdf)
12. Pottegård A et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 5. maj 2021;373:n1114. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1114>
13. EMA Vaxzevria® visual risk contextualization. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-Vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-Vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf)
14. MHRA Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting. 13. maj 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
15. EMA Vaxzevria article 5.3 procedure assessment report 23. April 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-Vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-Vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)
16. Lægemiddelstyrelsen. Status på behandlede indberetninger om formodede bivirkninger ved Comirnaty (Pfizer/BioNtech). 22. april 2021. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/status-paa-behandlede-indberetninger-om-formodede-bivirkninger-ved-comirnaty-pfizer-biontech/>
17. Lægemiddelstyrelsen. Status på behandlede indberetninger om formodede bivirkninger ved COVID-19 Vaccine Moderna. 22. april 2021. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/status-paa-behandlede-indberetninger-om-formodede-bivirkninger-ved-covid-19-vaccine-moderna/>
18. Greinacher A et al. Towards understanding ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombo-cytopenia (VITT). Preprint. 20 april 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-440461/v1>
19. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedr. diagnostik og behandling af patienter med mistænkt VITT efter COVID-19 vaccine. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Anbefalinger-vedrørende-diagnostik-og-behandling-af-patienter-med-mistnkt-VITT-efter-COVID19-vaccine.ashx?la=da&hash=1C6F0F9382-DECACD98362BCCBFEE-4E7BE801B5A0>
20. Bekendtgørelse om gratis vaccination mod COVID-19, BEK nr 928 af 19/05/2021. <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2021/928>
21. Vejledning om vaccination mod COVID-19, VEJ nr 9352 af 19/05/2021. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2021/9352>



## Referencer

1. EPAR Vaxzevria®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)
2. Produktresumé Vaxzevria®, tilgået 10. maj 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_da.pdf)
3. EPAR COVID-19 Vaccine Janssen®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. Produktresumé COVID-19 Vaccine Janssen®, tilgået 10. maj 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_da.pdf)
5. Voysey M et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021 Jan 9, Vol 397;10269:99-111. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
6. Gray JSG et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *NEJM* april 21, doi: 10.1056/NEJMoa2101544. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>
7. EMA konklusion sikkerhedsprocedure 7. april 2021. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
8. EMA konklusion sikkerhedsprocedure 20. april 2021. COVID-19 Vaccine Janssen®. EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
9. Sundhedsstyrelsens notat Vedrørende brug af COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson & Johnson) i Danmark. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/vedroerende-brug-af-covid-19-vaccine-janssen-i-danmark>
10. Sundhedsstyrelsens notat Vedrørende fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria®. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/vedroerende-fortsat-udrulning-af-covid-19-vaccine-i-danmark-uden-Vaxzevria>