



REFERAT

Emne 2. Orienterende møde om bivirkningssignaler ved AstraZeneca-vaccine

Mødedato 22. marts 2021 kl. 15.00 - 16.30

Sted Virtuelt møde

Deltagere Anne Mette Hvas (Institut for Klinisk Medicin AUH; Dansk Selskab for Thrombose og Hæmostase)

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)

Jens Lundgren (Infektionssygdomme RH)

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)

Peter Kampmann (Klinik for Blodsygdomme RH)

Hanne Krarup Christensen (Institut for Klinisk Medicin BBH)

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)

Helene Bilsted Probst (Sundhedsstyrelsen)

Bolette Søborg (Sundhedsstyrelsen)

Linéa Bonfils (Sundhedsstyrelsen) (referent)

22. marts 2021

Sagsnr. 05-0600-663/

Reference LBON

T [Tlfnr.]

E [E-mail]

Punkt 1. Referat fra møde 17. marts 2021

På mødet bydes velkommen til Peter Kampmann og Hanne Krarup Christensen som ikke var med på første møde.

Referat fra mødet 17. marts har været sendt til kommentering i gruppen. Endeligt referat er udsendt d.d.

Punkt 2. Udvikling siden sidst

- Lægemiddelstyrelsen orienterer om udvikling siden sidste møde, herunder ekstraordinært møde i Sikkerhedskomiteén (PRAC) under European Medicines Agency (EMA) **torsdag 19. marts 2021**, de efterfølgende

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Danmark

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

ændringer i produktresumé, fortsat EMA-proces, Lægemiddelstyrelsens overvågning m.v.

Lægemiddelstyrelsen redegjorde kort for dels de validerede tilfælde af alvorlige bivirkninger med tidsmæssig relation til vaccination med AstraZeneca, der er indberettet ind til videre, og dels dem, der fortsat er under validering. Det blev bemærket, at en af de indrapporterede cases havde præsenteret sig med aktivering i komplementsystemet. Viser det sig, at komplementaktivering indgår i sygdomsudviklingen ved de alvorlige bivirkninger efter vaccination, blev det bemærket, at der findes lægemidler, der kan behandle komplementaktivering.

- Sundhedsstyrelsen orienterer om udvikling siden sidst, herunder udmelding vedr. udredningsprogram, beslutning om fortsat pausering, dialog med nordiske myndigheder m.v.

EMA's udmelding torsdag var ikke endeligt konkluderende mht. fortsat brug af AstraZeneca-vaccinen, og der er fortsat en proces i PRAC, hvor signaler følges nøje. På den baggrund meldte Sundhedsstyrelsen ud fredag, at Danmark fastholder pausering som planlagt ud fra et behov for mere viden. Denne fremgangsmåde følges tillige i de andre nordiske lande.

Efter rådgivning fra en undergruppe af mødedeltagerne med koagulationsmedicinsk ekspertise udsendte Sundhedsstyrelsen fredag et brev stilet til alle danske læger og akutmodtagelser, distribueret via PLO og AMK'er. Brevet bestod af en faglig anvisning om erkendelse af mulige alvorlige bivirkninger efter vaccination med AstraZeneca-vaccine, herunder beskrivelse af symptomer, relevante undersøgelser, behandling og monitorering samt opmærksomhed på mulighed for kontakt til eksperthjælp og indberetning. Fra én region blev nævnt at der havde været 5 til 10 henvendelser til Blødningsvagt/Koagulationseksperter i døgnet om dette siden da. Umiddelbart var der ikke fundet flere cases.

Der er en faglig forskel i det specifikke valg af farmakologisk behandling af de observerede bivirkninger. I Danmark har vi indtil videre valgt at anbefale lavmolekylær heparin. I Tyskland undgår man dette. Undergruppen, der står bag det faglige indhold i brevet til alle danske læger, vil orientere Sundhedsstyrelsen, såfremt det bliver fundet nødvendigt at opdatere rådgivningen i Danmark. I så fald vil Sundhedsstyrelsen kunne udsende et opdateret brev.

Se bilag

Sundhedsstyrelsen har afholdt møde med de ansvarlige for COVID-19 vaccinationsprogrammerne i de øvrige nordiske lande. Alle nordiske lande har aktuelt pauseret COVID-19 Vaccine AstraZeneca, og alle nordiske lande overvejer de mulige scenarier i forbindelse med den videre håndtering af situationen.

Sundhedsstyrelsen arbejder på et rammenotat for konsekvenser af ændringer i vaccinationsplanen og overvejer de mulige scenarier.

Punkt 3. Faglige perspektiver

- Mødedeltagere orienterer om udvikling siden sidst, herunder igangsatte kliniske, laboratoriemæssige og epidemiologiske undersøgelser i Danmark og udlandet

Laboratorieanalyser:

En teori vedr. årsagssammenhæng, der blandt andet er meldt ud fra fagpersoner i Norge, vedrører at de antistoffer i blodet som AstraZeneca-vaccinen udløser dannelse af, binder sig til en blodplade faktor 4 (platelet factor 4) hvorigennem en kraftig autoimmunologisk reaktion finder sted. Det blev nævnt at vi i Danmark regner med at kunne måle pladefaktor 4 i blodprøver fra næste uge. Hidtil har vi sendt danske prøver til analyse i Tyskland med tidsmæssig forsinkelse på resultatet.

Det pointeres at vi også må forvente spørgsmål om og opmærksomhed på bivirkninger ved de andre COVID-19-vacciner, herunder Pfizer. Lægemedelstyrelsen informerede om, at der aktuelt kører en PRAC procedure med et sikkerhedssignal om ITP på tværs af alle COVID-19 vacciner. Det er forventningen, at der vil være nyt i denne procedure inden for ca. 1 måned.

Der arbejdes overordnet i 2 spor:

- *Vaskulære markører, standardkoagulation (trombocytter, aPTT, INR), trombocytfunktionstests (fx Multiplate) og globale koagulationsassays (fx ROTEM/TEG). Fælles for disse analyser er, at de bliver kørt i umiddelbar tilknytning til, at de er taget. Der vil altså kunne foretages dataanalyse straks.*
- *Biomarkører, immunmarkører, komplementaktivering, endotelaktivering, trombocytaktivering. Fælles for disse analyser er, at de skal indsamles og køres samlet. Det forventes, at prøverne kan analyseres i ugen efter påske. Derefter vil man kunne foretage dataanalyse.*

ENFORCE:

Der blev orienteret om grundlag for og opbygning af ENFORCE-studiet. Studiet er statsstøttet med overordnet opbakning/involvering af Sundhedsstyrelsen, Statens Serum Institut, Sundhedsdatastyrelsen og Lægemedelstyrelsen. Der er planlagt med en studiepopulation på 2500 personer for hver vaccine-type, samt hertil kontrolgruppe. Siden sidste møde er ca. 60 forsøgspersoner der er vaccineret med AstraZeneca samt tilsvarende i kontrolgruppe blevet ekstra-indkaldt til at få taget yderligere blodprøver. Indvævet i ENFORCE ligger endvidere et prospektivt designet studie med blodprøver på dag 7 efter vaccination der på sigt kan belyse forløb for vaccinerede personer. Indtil videre opdeles analyser i forskellige søjler, eksempelvis inflammation, trombocyt- og endotelfaktorer samt vaskulære markører. Materiale er indsam-

let inden påske (uge 13) og analyser, foreløbige svar forventes lige op til eller i ugen efter påske.

Farmakoepidemiologi:

Der er siden sidst samarbejdet bredt nationalt, internationalt og tværfagligt mhp. at få opbygget en infrastruktur således at de fem forskningsmiljøer repræsenteret i denne gruppe datateknisk er operationelle hurtigst muligt og kan arbejde hensigtsmæssigt med data. Der er taget kontakt til forskningsmiljø i Norge mht. at opbygge sammenlignelige datasæt og analyser. Det overvejende fokus i protokollens første analysepakke er at finde et kvalificeret bud på relevante events, og dernæst undersøge antal events forventet i baggrundsbeholdningen og kunne sammenholde med det observerede antal events blandt vaccinerede.

Statens Serum Institut har præliminære resultater fra Cox regressionsmodeller foretaget på tilgængelige data. Med mange forbehold kan en sammenhæng mellem alvorlige bivirkninger og AstraZeneca-vaccination ikke udelukkes. Der er samarbejde i gang med forskningsmiljøer i Norge og Finland.

Det nævnes, at man må forvente en grad af underrapportering af bivirkninger, fordi behandlende læger ikke har bemærket sammenhængen mellem bivirkninger og vaccination, og derfor kan det være relevant at se på indlæggelser blandt vaccinerede i et tidsrum efter vaccination – og hvis muligt også koble dette til biokemi.

Nordiske perspektiver:

Der er et ønske om at vedligeholde en dialog og samhørighed landene imellem. Der er opmærksomhed mellem relevante myndigheder og forskningsmiljøer i de nordiske lande på at samarbejde om sammenlignelige analyser.

Injektionsteknik:

Det nævnes at vi stadig skal have en opmærksomhed på hvorvidt fejlagtig injektionsteknik kan være tilgrundliggende for alvorlige bivirkninger. Dette kan ikke for nuværende udelukkes som en mulig forklaring. Sundhedsstyrelsen bemærkede at styrelsens retningslinjer siden første udgave 22. december 2020 har præciseret aspirationsteknik, men for en god ordens skyld har styrelsen d.d. udsendt et brev til regionerne hvor styrelsens retningslinjer for korrekt injektionsteknik ved vaccination tydeliggøres.

Statens Serum Institut bemærker, at SSI normalt ikke anbefaler at aspirere ved injektion af vacciner i deltoideus-musklen på overarmen eller intramuskulært midt på ydersiden af låret. Dette er i overensstemmelse med anbefalinger fra f.eks. WHO, CDC, PHE og alle de nordiske lande. Dette omfatter også COVID-19-vaccinerne.

Se bilag

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

Der er enighed om vigtigheden i at finde en klar case-definition og endpoints for analyserne. Kigges der for ensidigt på få specifikke diagnoser er der en bekymring for, at tilfælde af typen der indtil videre er observeret, ikke vil "fanges" i analyserne. Et eksempel nævnes, hvor forekomst af diagnosen sinustromboser ikke umiddelbart ser større ud i en gruppe personer vaccineret med AstraZeneca end i baggrundsbefolkningen. Dog fremgår det at sinustromboserne i tidsmæssig nær relation til vaccine har et langt mere alvorligt forløb. På samme måde nævnes det, at kigger man udelukkende på venetromboser ser man ikke en overhyppighed i en gruppe personer vaccineret med AstraZeneca sammenholdt med baggrundsbefolkningen. Men holder man venetromboser sammen med blødninger, intrakranielle blodpropper eller intrakraniell blødning kan billedet se anderledes ud. Det pointeres at der skal arbejdes tværfagligt med at sørge for at relevante diagnoser er inddraget. Komplexiteten i det nye syndrom skal rummes i case-definition. Deltagerne i gruppen vil indbyrdes diskutere dette nærmere.

Det nævnes at vi skal have en opmærksomhed på underrapportering af bivirkninger. Dette skal på et tidspunkt indgå i gruppens analyser.

Derudover skal vi huske på et eventuelt healthy worker-bias i beregningerne. Umiddelbart har vi mulighed for at tage højde for dette idet vi har en kontrolgruppe af frontlinjepersonale i analyserne. Herudover har vi en gruppe af samme størrelse af sundhedspersonale vaccineret med AstraZeneca og med Pfizer-vaccine.

Helt overordnet har Sundhedsstyrelsen et stort behov for, at resultater af analyser deles hurtigt, således at de kan være med til at danne grundlag for de beslutninger, der skal træffes vedrørende AstraZeneca vaccinenes plads i det danske COVID-19 vaccinationsprogram.

Punkt 4. Videre proces, herunder evt. nye møder

Sundhedsstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen forventer at give en udmelding på torsdag den 25. marts.

Sundhedsstyrelsen indkalder til nyt møde i samme kreds på onsdag kl.15.00-16.00.

Punkt 5. Eventuelt

Det bemærkes at lægemidler til at behandle komplementaktivering kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Dette kan gøres hurtigt telefonisk i døgn drift og forventes ikke at bidrage til forsinkelser i behandling.

Der er naturligt stor interesse fra offentligheden vedr. dette emne, og flere deltagere er allerede kontaktet af journalister. Det opridses kort, at deltagerne i denne kreds ikke er underlagt tavshedspligt og gerne må udtale sig i det omfang de finder det forsvarligt. Dette dog med undtagelse af specifik

viden om cases fremlagt på mødet. Alle deltagere er dog også velkomne til at henvise til Sundhedsstyrelsen eller Lægemiddelstyrelsen.