

Dato 13-04-2021

Sagsnr. 05-0600-743

## **Vedr. fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria®**

På baggrund af bekymrende signaler fra den løbende sikkerhedsovervågning pauserede Sundhedsstyrelsen den 11. marts 2021 anvendelsen af Vaxzevria® (tidligere COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) i det danske vaccinationsprogram mod COVID-19. Pausen blev efterfølgende forlænget med 3 uger. Der henvises til tidligere notater<sup>1</sup>.

Siden har Sundhedsstyrelsen, i samarbejde med hjemlige eksperter, Lægemiddelstyrelsen og udenlandske myndigheder, foretaget en gennemgang af både danske og udenlandske data og vurdering, som sammenfattes i nærværende notat.

### **Vaccination under en pandemi**

Under en pågående pandemi har hastigheden og effekten af vaccinationsprogrammet store konsekvenser, ikke blot for individet, men for befolkningen og for samfundet. Under COVID-19 pandemien er vacciner blevet udviklet, godkendt, produceret, distribueret og ibrugtaget med hidtil uset hastighed og omfang.

Ved den bredt anlagte massevaccination gælder der nogle helt særlige forhold, både i Danmark og de fleste andre lande, herunder en centralt styret udrulning med udvælgelse af både vacciner og målgrupper og det forhold, at vaccinationer ikke blot gives som et tilbud til den enkelte, men også ledsages af kraftige sundhedsfaglige og myndighedsmæssige opfordringer til at blive vaccineret.

Formålet med vaccination mod COVID-19 er primært forebyggelse, både som sygdomsforebyggelse hos den enkelte, men også med et bredere smitteforebyggende sigte for at opnå robust epidemikontrol og undgå restriktioner på samfundslivet. Udrulningen af COVID-19 vaccination i Danmark er prioriteret, så de grupper vaccineres først, hvor der er størst potentiale for forebyggelse af sygdom, både direkte og indirekte fx ved at sikre robustheden af sundhedsvæsenet.

I Danmark har vi valgt at tilbyde og anbefale COVID-19 vaccination til alle fra 16 år og opefter. Ved den omfattende massevaccination vil hovedparten af den vaccinerede befolkning derfor ikke være personer, der selv er i risiko for alvorligt forløb af COVID-19.

---

<sup>1</sup> Notat om pausering af COVID-19 Vaccine AstraZeneca® i det danske COVID-19 vaccinationsprogram. Sundhedsstyrelsen 11/3-21. [Notat-om-pausering-af-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca-i-det-danske-COVID-19-vaccinationsprogram.ashx \(sst.dk\)](#). Notat om fortsat pausering af COVID-19-Vaccine AstraZeneca® i det danske vaccinationsprogram. Sundhedsstyrelsen, 25/3-21. [Sundhedsstyrelsens faglige overvejelser bag fortsat pausering af COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Sundhedsstyrelsen](#)

I COVID-19 vaccinationsindsatsen i Danmark tilstræber vi, at det frivillige tilbud ledsages af åben, balanceret og fyldestgørende information om både fordele og ulemper ved vaccination. For den enkelte, der overvejer vaccination, er vurdering på individniveau af balancen mellem vaccinsens forventede gavn og mulige skadevirkninger væsentlig.

Da vaccinationen jo ikke – i modsætning til andre lægemiddelordinationer – gives som led i et konkret behandlingsforløb, ud fra en konkret lægefaglig vurdering af indikation og risiko og efter drøftelse af mulige behandlingsalternativer, er den enkelte meget afhængig af at kunne stole på sundhedsmyndighedernes vurderinger af gavn og mulig skade, og af den generelle information, der gives.

Godkendelse til markedsføring i Danmark er en nødvendig, men ikke tilstrækkelig, forudsætning for ibrugtagning af vacciner mod COVID-19. En godkendelse af en vaccine er således ikke ensbetydende med, at den efterfølgende automatisk indføres i et vaccinationsprogram i Danmark og anbefales af Sundhedsstyrelsen til bestemte målgrupper.

Markedsføringstilladelsen af COVID-19 vacciner udstedes af EU Kommissionen, med gyldighed i hele EU herunder Danmark. EU's sikkerhedskomite (PRAC) i regi af det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency, EMA), med repræsentation af alle nationale lægemiddelmyndigheder (Lægemiddelstyrelsen, LMST, i Danmark) er ansvarlig for løbende at vurdere sikkerhed af vaccinerne, herunder løbende justeringer i vaccineres regulatoriske dokumentation i form af produktresuméer, indlægssedler m.v.

### **Rammer for vaccinationsindsatsen**

Sundhedsstyrelsens fastlægger de overordnede faglige rammer for vaccinationsprogrammer i Danmark, herunder vurdering af de enkelte vacciner i forhold til balancen mellem forventet gavn og mulige skadevirkninger, valg af målgrupper for vaccinationstilbud og hvilke vacciner der tilbydes til hvem i dansk sammenhæng.

Sundhedsstyrelsens vurderinger tager udgangspunkt i et befolknings- og samfundsmæssigt perspektiv, og vil – ud over den farmakologiske dokumentation – også inddrage aktuelle og kontekstuelle forhold, herunder forventninger til den aktuelle epidemikontrol, sygdomsbyrde m.v. samt etiske overvejelser og målgruppers accept.

Forud for ibrugtagning af de første COVID-19 vacciner i Danmark, og som faglig ramme for den prioriterede udrulning af vaccinationsindsatsen, fastlagde Sundhedsstyrelsen de overordnede målsætninger, i prioriteret rækkefølge<sup>2</sup>:

1. Minimering af død og alvorlig sygdom som følge af COVID-19
2. Minimering af smittespredning generelt i samfundet og sikre kontrol med epidemien
3. Sikring af samfundskritiske nøglefunktioner

I takt med udrulningen og de indhøstede erfaringer er både rammer og principper for prioritering løbende blevet justeret.

---

<sup>2</sup> Vaccination mod COVID-19: Planlægningsgrundlag for første fase af indsatsen. Sundhedsstyrelsen 26. november 2020: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Vaccination-mod-COVID-19-Planlaegningsgrundlag-for-foerste-fase-af-indsatsen>

De nærmere regler om vaccination mod COVID-19 er fastsat i bekendtgørelse nr. 2292 om gratis vaccination mod COVID-19 af 30. december 2020<sup>3</sup>, samt tilhørende vejledning fra Sundhedsstyrelsen<sup>4</sup>. Det bemærkes, at regelsættet aktuelt er under revision som følge af ny epidemilovgivning.

Indenfor regelsættet fastlægger Sundhedsstyrelsen de faglige rammer for vaccinationstilbudet i retningslinjer, der løbende opdateres<sup>5</sup>. Sundhedsstyrelsens retningslinjer er således den konkrete udmøntning af både prioriteringsrækkefølge, vaccinevalg, forholds- og forsigtighedsregler i forbindelse med vaccinationstilbud, rammer for det informerede samtykke, samt faglig rådgivning vedr. udførelse af de sundhedsfaglige opgaver.

Sundhedsstyrelsen fastlægger også de faglige og organisatoriske rammer for vaccinationsindsatsen<sup>6</sup>, hvorefter regionerne har ansvaret for at gennemføre vaccinationsindsatsen. Det skal regionerne gøre i samarbejde med kommuner, praksis sektor, private aktører m.v. i relevant omfang.

### **Vurderinger forud for ibrugtagning af Vaxzevria®**

Vaxzevria® fik en betinget markedsføringstilladelse i EU den 29. januar 2021. Danmark modtog den 6. februar 2021 den første sending af i alt 24.000 doser af vaccinen, som i ugen efter blev distribueret til de fem regioner i Danmark og taget i brug fra den 9. februar 2021. Siden er 149.885 personer blevet vaccineret med Vaxzevria® i Danmark, hvoraf kun 596 har modtaget 2. stik. Vaxzevria® har ikke været distribueret og anvendt i Grønland eller på Færøerne.

Ligesom for de øvrige godkendte COVID-19 vacciner har Sundhedsstyrelsen både forud for, og løbende efter ibrugtagning vurderet anvendelsen af Vaxzevria®. Detaljer om Vaxzevria® blev tilføjet i tredje udgave af Sundhedsstyrelsens retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19 udgivet den 5. februar 2021<sup>7</sup>. Grundlaget for Sundhedsstyrelsens initiale vurdering var hovedsageligt det dokumentationsgrundlag, der lå til grund for EU Kommissionens godkendelse.

Godkendelsesgrundlaget for den betingede markedsføringstilladelse af Vaxzevria®<sup>8</sup> inkluderede data fra fire studier udført på voksne personer, to i opgørelsen af vaccins effekt og fire i opgørelsen af bivirkninger. To godkendelsesstudier omfattede personer i alderen 18 år til over 65 år, mens to yderligere studier omfattede personer i alderen 18-65 år.

---

<sup>3</sup> Bekendtgørelse om gratis vaccination mod COVID-19: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2020/2293>

<sup>4</sup> Vejledning til bekendtgørelsen om gratis vaccination mod COVID-19: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2020/10058>

<sup>5</sup> Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19. Sundhedsstyrelsen. [www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19](http://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19)

<sup>6</sup> Sundhedsstyrelsen 2021 – Organisering af vaccinationsindsatsen mod COVID-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Organisering-af-vaccinationsindsatsen-mod-COVID-19-udrulning>

<sup>7</sup> Sundhedsstyrelsens retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

<sup>8</sup> Opsummering af effekt, sikkerhed og mulige bivirkninger ved vacciner mod COVID-19 fremgår af Sundhedsstyrelsens retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19 (kapitel 2 *Vacciner*): <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

Der blev rapporteret mulige, alvorlige bivirkninger blandt mindre end 1 pct. af alle studiedeltagere (sammenlignelig frekvens blandt COVID-19 vaccinerede og kontrolgruppe). Ud af de rapporterede mulige, alvorlige bivirkninger blev det vurderet, at der for tre alvorlige bivirkninger (feber, forhøjet CRP og transversel myelit) var en mulig årsagssammenhæng med Vaxzevria®. Alvorlige tromboemboliske tilfælde som fx blodpropper i hjernens og tarmenes store vener ledsaget af blodpladeforstyrrelser var ikke beskrevet i dette dokumentationsgrundlag.

Idet datagrundlaget var begrænset for graden af effekt af Vaxzevria® blandt ældre personer i forhold til at forebygge smitte med COVID-19 og/eller alvorligt sygdomsforløb af COVID-19, besluttede Sundhedsstyrelsen indledningsvis at tilbyde vaccination med Vaxzevria® til personer under 65 år.

Vaxzevria® har i Danmark været tilbudt personer under 65 år i målgruppe 4 (personale i sundheds-, ældre- og udvalgte dele af sociale sektoren med særlig risiko for smitte, eller som varetager en kritisk funktion) samt i målgruppe 6 (udvalgte pårørende til personer med særligt øget risiko)<sup>9</sup>.

### **Reaktion på sikkerhedssignal**

Lægemiddelstyrelsen orienterede i uge 10, 2021, Sundhedsstyrelsen om et indrapporteret tilfælde i Danmark af alvorlige bivirkninger i form af lavt antal blodplader, blodpropper og blødning efter vaccination med Vaxzevria®. Lægemiddelstyrelsen gjorde samtidig Sundhedsstyrelsen opmærksom på, at der var set flere lignende tilfælde i Europa.

På baggrund af disse indrapporterede tilfælde af alvorlige bivirkninger efter vaccination med Vaxzevria® valgte Sundhedsstyrelsen ud fra et forsigtighedsprincip at pausere vaccination med Vaxzevria® i 14 dage fra den 11. marts 2021<sup>10,11</sup> indtil EMA havde haft mulighed for at behandle det mulige bivirkningssignal og at foretage en grundigere vurdering af de indrapporterede tilfælde. Den 18. marts 2021 udsendte EMA en foreløbig vurdering i signalproceduren<sup>12</sup> hvor man fastholdt grundlaget for den betingede godkendelse. Det vil sige, at man fortsat fandt, at vaccinnens fordele i forhold til at kunne bekæmpe COVID-19 opvejede risiko for bivirkninger ved vaccination med Vaxzevria®. Samtidigt besluttede EMA at fortsætte sagsbehandlingen.

---

<sup>9</sup> Meddelelse om fordeling og prioritering af vaccineleverancer – uge 7, 2021. Sundhedsstyrelsen 12. februar 2021: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Breve-til-regionerne/Brev-til-regioner-om-maalgrupper-og-vaccinefordelinger-uge-7.ashx?la=da&hash=468DC18D02DCF114A62410C4125E6AA9CFA06B8F>

<sup>10</sup> Notat om pausering af COVID-19 Vaccine AstraZeneca® i det danske COVID-19 vaccinationsprogram: [Notat-om-pausering-af-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca-i-det-danske-COVID-19-vaccinationsprogram.ashx](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Notat-om-pausering-af-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca-i-det-danske-COVID-19-vaccinationsprogram.ashx) (sst.dk)

<sup>11</sup> Sundhedsstyrelsens nyhed 11. marts 2021: <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Vaccination-med-COVID-19-vaccinen-fra-AstraZeneca-saettes-paa-pause-indtil-videre>

<sup>12</sup> EMAs nyhed 18. marts 2021: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

Den 25. marts 2021 valgte Sundhedsstyrelsen at forlænge pauseringen med yderligere tre uger<sup>13,14</sup>. Dette skete med henblik på at få mere viden om omfanget og den eventuelle sammenhæng med alvorlige bivirkninger fra igangsatte undersøgelser på nationalt og internationalt niveau, samt i regi af EMA.

Lægemiddelstyrelsen har til dato fået indberetninger om i alt to danske tilfælde, hvor der er tale om det særlige sygdomsbillede med blodpropper i hjernens store vener ledsaget af blodpladeforstyrrelser. Både de to danske tilfælde og de lignende tilfælde, der er indberettet i andre lande, er hovedsageligt opstået inden for de første 14 dage efter vaccinationen. Det ene tilfælde i Danmark har haft dødeligt udfald<sup>15</sup>.

### **Sundhedsstyrelsens ekspertgruppe**

Til at rådgive vedr. undersøgelse af det formodede, alvorlige bivirkningssignal fra Vaxzevria® nedsatte Sundhedsstyrelsen i uge 11, 2021 en ekspertgruppe af førende danske fagpersoner inden for blandt andet koagulationsmedicin, immunologi, hæmatologi, pædiatri, neurologi, infektionsmedicin og farmakoepidemiologi.

De danske eksperter har på Sundhedsstyrelsens foranledning igangsat både laboratorieundersøgelser og farmakoepidemiologiske undersøgelser af registerdata. Sundhedsstyrelsen holder en fortsat tæt dialog med ekspertgruppen. Der har pr. 12. april 2021 været afholdt fem møder og flere er planlagt i nær fremtid. Referater af møderne samt mødebilag er offentligt tilgængelige<sup>16</sup>.

I ekspertgruppens arbejde har der været en række fokusområder, eller 'spor'. En undergruppe af eksperterne har således for Sundhedsstyrelsen udarbejdet strukturerede faglige anbefalinger vedr. lægelig håndtering af patienter med mulige alvorlige bivirkninger efter Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen udsendte disse anbefalinger efter det første møde med eksperterne, og har efterfølgende opdateret disse. Anbefalingerne omfatter bl.a. fælles standarder for indhentning af sygehistorier (anamnestiske oplysninger), for hvilke laboratorieundersøgelser der skal foretages, hvilke behandlingstiltag der er relevant samt kriterier for, hvornår behandlende læge skal kontakte en af landets specialiserede centre for koagulationsmedicin mhp. rådgivning.

Sundhedsstyrelsens kliniske anbefalinger indeholder desuden fælles anbefalinger for vidensopsamling i forbindelse med eventuelle fremtidige mulige tilfælde og behov for kommunikation vedr. indberetning af bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Endelig er der udarbejdet et flowchart til anvendelse for sundhedspersonale, der skal håndtere en patient med mulig bivirkning til Vaxzevria®.

Et andet spor i den, af Sundhedsstyrelsen iværksatte, ekspertindsats er en undersøgelse af deltagere i det såkaldte 'ENFORCE' studie, som er et prospektivt forskningsprojekt, der allerede

---

<sup>13</sup> Notat om fortsat pausering af COVID-19-Vaccine AstraZeneca® i det danske vaccinationsprogram: [Sundhedsstyrelsens faglige overvejelser bag fortsat pausering af COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Sundhedsstyrelsen](#)

<sup>14</sup> Sundhedsstyrelsens nyhed 25. marts 2021: <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Pausen-med-vaccination-med-COVID-19-vaccinen-fra-AstraZeneca-forlaenges-med-3-uger>

<sup>15</sup> Lægemiddelstyrelsens nyhed 8. april 2021: [EMA: AstraZeneca-vaccinen sandsynligvis årsag til sjældent, alvorligt sygdomsbillede – men fortsat godkendt til brug \(laegemiddelstyrelsen.dk\)](#)

<sup>16</sup> Materiale vedr. Vaxzevria®-vaccinen fra AstraZeneca på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <https://www.sst.dk/da/corona/Vaccination-mod-COVID-19/Vaxzevria-vaccinen-fra-AstraZeneca>

var iværksat på tværs af alle COVID-19 vacciner forud for det aktuelle sikkerhedssignal vedr. Vaxzevria®.

ENFORCE blev iværksat på statsligt initiativ, og har modtaget statslige midler, men er organiseret som et uafhængigt forskningsprojekt, der nyder opbakning fra Sundhedsstyrelsen, Statens Serum Institut, Sundhedsdatastyrelsen og Lægemiddelstyrelsen. Det er planlagt en samlet studiepopulation på 2500 personer for hver vaccine-type, samt hertil kontrolgruppe.

Efter pauseringen af Vaxzevria® er der i regi af ENFORCE inviteret 55 studiedeltagere, der er vaccineret med Vaxzevria®, samt 25 personer, der er vaccineret med Pfizer/BioNTech-vaccinen, som ekstraordinært er blevet indkaldt til at få taget yderligere blodprøver. Der måles blandt andet på markører for inflammation (betændelse) samt aktivering af trombocytter (blodplader) og endothel (den indre beklædning af blodkar) samt øvrige vaskulære markører (dvs. stoffer med betydninger for blodets størkningsfunktion m.v.). Sigtet med undersøgelse i dette spor har bl.a. været at identificere eventuelle udløsende faktorer hos vaccinerede, der kan give blodpropper, blødning og trombocytopeni (lavt antal blodplader). Prøvemateriale er indsamlet ind til uge 13, 2021, og foreløbige svar forventes snarligt.

Et tredje spor som Sundhedsstyrelsen har initieret som led i ekspertindsatsen, er registerundersøgelser af sammenhængen mellem vaccination og forskellige komplikationer, herunder blodpropper. Med udgangspunkt i eksisterende stærke faglige miljøer i Danmark, og med sigte på potentialet i et bredt samarbejde nationalt, internationalt og tværfagligt, bad Sundhedsstyrelsen repræsentanter fra fem danske forskningsmiljøer om at varetage disse farmako-epidemiologiske undersøgelser.

Det overvejende fokus har i første omgang været at finde et kvalificeret bud på diagnosekoder for relevante events, og dernæst undersøge antal events forventet i baggrundsbefolkningen for at kunne sammenholde med det observerede antal events blandt vaccinerede. Sundhedsstyrelsen har desuden gennem dialog med det norske Folkehelseinstitut formidlet samarbejde med forskningsmiljøer i Norge, så der er foretaget fælles analyser af både danske og norske registerdata. Norge har en vaccinationsudrulning og epidemisituation, der er sammenlignelig med den danske, og fælles opgørelser af registerdata vil øge statistisk power og skabe større overblik over de mulige bivirkninger.

Statens Serum Institut har derudover igangsat et samarbejde med forskningsmiljøer i både Norge og Finland, ligesom Statens Serum Institut analyserer data fra en allerede etableret kohorte på 415.000 vaccinerede sundhedspersoner.

### **Vurdering af årsagsmekanismer og størrelsen af risiko**

Flere mulige teorier vedrørende mulig årsagssammenhæng diskuteres fortsat. Én teori vedrørende mulig årsagssammenhæng fokuserer på, at Vaxzevria® muligvis kan udløse dannelse af specifikke antistoffer, der binder sig til den såkaldte 'blodpladefaktor 4' (platelet factor 4, PF4) hvorigennem en kraftig immunologisk reaktion finder sted, hvilket kan forårsage trombocytopeni, blodproppdannelse og blødning.

De sjældne bivirkninger opfattes af forskere som et syndrom, der bliver kaldt 'Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia' (VITT). Syndromet er beskrevet i videnskabe-

lige artikler fra norske og tyske forskergrupper<sup>17,18</sup>. Tilstanden har ligheder med ”Atypisk Heparin Induceret Trombocytopeni” (aHIT). Atypisk HIT er en sjælden tilstand, som en anden tysk forskergruppe har fundet 10 tilfælde af over en periode på 7 år i Tyskland.

De sjældne alvorlige bivirkningstilfælde er primært observeret inden for de første 14 dage efter vaccination med Vaxzevria®. Ganske få er på europæisk plan observeret senere, men inden for de første 21 dage efter vaccination med Vaxzevria®. Idet Danmark pauserede vaccination med Vaxzevria® den 11. marts 2021 er denne tidsperiode gået, og der forventes ikke yderligere forekomst af disse sjældne bivirkningstilfælde i den danske befolkning<sup>19</sup>, såfremt vaccination med Vaxzevria® ikke genoptages.

De foreløbige endnu upublicerede resultater fra den danske ekspertgruppes arbejde med nationale samt dansk-norske data tyder på en hyppighed af cerebrale venetromboser (blodpropper i hjernens store fraførende blodkar) blandt personer under 65 år (sundhedspersonale m.v.) vaccineret med Vaxzevria® på 2,5 tilfælde pr. 100.000 vaccinerede i de første 2 til 4 uger efter vaccination, hvilket er en betydelig overhyppighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen, hvor der i en tilsvarende kort tidsperiode ikke ville forventes nogle tilfælde<sup>20</sup>. Resultaterne er blevet præsenteret for EMAs bivirkningskomité (PRAC) som led i EMAs sagsbehandling af sikkerhedssignalet.

Cerebrale venetromboser er i sig selv en sjælden og behandlingskrævende tilstand, der i Danmark forekommer med 25-50 tilfælde pr. år. Selv med optimal behandling er der en høj dødelighed på måske omkring 5-15%, og patienter der overlever, kan få alvorlige følgevirkninger. Tidlig diagnose kan dog forbedre prognosen. Dødelighed og omfanget af følgevirkninger kan være højere ved det vaccinerelaterede syndrom (VITT), jf. nedenfor, hvor den centrale venetrombose samtidig kan være ledsaget af massive tromber i øvrige kar samt omfattende koagulationsforstyrrelser og immunaktivering.

Tromboserne, der er beskrevet ved VITT, er dog ikke udelukkende cerebrale venetromboser. I EMAs vurdering beskrives således også forekomst af tromboser i de store vener i bughulen (splanknikus-venetrombose), ligesom der beskrives tromboser i arterierne (dette fremgår nu også af produktresuméet). Det er ikke på baggrund af ovennævnte studier og udenlandske data muligt at udpege særlige risikofaktorer eller indikatorer for udvikling af det særlige sygdomsbillede med blodpropper i hjernens og tarmenes store blodkar kombineret med blodpladeforstyrrelser. Det er heller ikke på baggrund af gennemgangen og ekspertdrøftelserne muligt at afgrænse denne risiko til bestemte aldersgrupper eller køn, ligesom der heller ikke kan siges noget om risiko ved revaccination med Vaxzevria®.

Samlet set kan det konkluderes, at der ved vaccination med Vaxzevria® er en øget risiko for alvorlige tilfælde af blodpropper, med risiko for død eller udvikling af livstruende sygdom. Det må samtidig antages, at denne risiko vil være til stede i alle målgrupper for vaccination,

---

<sup>17</sup> Greinacher A et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. NEJM 9. april 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>

<sup>18</sup> 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>

<sup>19</sup> Sundhedsstyrelsens nyhed 8. april 2021: <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Undersoegelser-af-COVID-19-vaccinen-fra-AstraZeneca>

<sup>20</sup> Anton Pottegård, SDU, personlig meddelelse. Manuskript er indsendt og under fagfællebedømmelse ved internationalt fagtidsskrift.

men der kan ikke på det foreliggende datagrundlag siges noget sikkert om eventuelle forskellige i risici mellem grupper.

I absolutte tal er der tale om få personer, som vil blive ramt. En forekomst af 2,5/100.000 svarer til, at der ville blive set ca. 1 tilfælde for hver gang 40.000 personer bliver vaccinerede, hvoraf nogle vil dø. Dødeligheden kan ikke angives med sikkerhed ud fra tilgængelige data, men baseret på foreløbige indberetninger jf. nedenfor kan der for vaccinerelaterede cerebrale venetromber være en dødelighed mellem 20% og 40% hvilket svarer til at der kan være risiko for ét dødsfald for hver gang 100.000 – 160.000 bliver vaccinerede.

### **Internationale undersøgelser af bivirkningssignalet**

Den 7. april 2021 udsendte EMA en fornyet vurdering i signalproceduren. EMA konkluderede, at der er en sandsynlig sammenhæng mellem de sjældne, alvorlige bivirkninger og Vaxzevria®. Dette skete på baggrund af vurdering af i alt 62 tilfælde af cerebral sinusvenetrombose og 24 tilfælde af splanknikus-venetrombose, der var indberettet til EMA pr. 22. marts 2021. Disse var kompliceret af trombocytopeni (lavt antal blodplader), og i mange tilfælde samtidig indre blødning.

Af de indberettede tilfælde havde i alt 18 dødelig udgang svarende til ca. 20%. Tilfældene kom primært fra spontane indmeldinger fra lande i EU og Storbritannien, hvor omkring 25 millioner mennesker har modtaget vaccinen. EMA informerede desuden om, at de nyeste opgørelser viste, at der pr. 4. april 2021 var tale om i alt 169 tilfælde af cerebral sinusvenetrombose og 53 tilfælde af splanknikus-venetrombose (antal tilfælde med dødelig udgang ikke oplyst). Disse opgørelser var på baggrund af 34 millioner vaccinerede. Dette ændrer for nuværende ikke EMAs overordnede vurdering af at fordele opvejer risiko for bivirkninger ved vaccination med Vaxzevria®<sup>21</sup>.

Samlet set finder EMA en rapporteret forekomst af de sjældne alvorlige bivirkninger til Vaxzevria® på 1 tilfælde pr. 100.000 stik men tager forbehold for, at en egentlig incidensrate endnu ikke er fastslået på baggrund af EMAs undersøgelser<sup>22</sup>. Som nævnt finder den dansk-norske opgørelse dog, at frekvensen af cerebral venøs trombose efter Vaxzevria®-vaccination i Danmark og Norge ligger på 2,5 tilfælde pr. 100.000 stik. Baseret på indberetninger til de danske og norske lægemiddelmyndigheder tyder det på, at mortaliteten er ca. 40-50% (altså højere end EMAs estimat), men de absolutte tal er små og derfor behæftet med usikkerhed.

EMA fandt overordnet, at vurderingen af fordele vs. ulemper for Vaxzevria® fortsat er positiv – altså at brug af vaccinen overordnet er forbundet med flere fordele end ulemper. Der blev lagt vægt på, at vaccinsens effekt i forhold til at forebygge COVID-19-tilfælde overordnet opvejer risikoen for bivirkninger. EMA oplyste derudover, at den sundhedsfaglige vurdering af, om vaccinationerne med Vaxzevria® skal genoptages, bl.a. afhænger af smittetrykket, epidemiens karakter og tilgængeligheden af andre vacciner i de enkelte lande. Det blev desuden understreget, at godkendelsesstudierne for Vaxzevria® ikke var store nok til, at man kunne have påvist en bivirkning med en forekomst på ca. 1 pr. 35.000 – 50.000 tilfælde.

---

<sup>21</sup> EMAs 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>

<sup>22</sup> Oplyst på EMAs pressemøde 7. april 2021



I Storbritannien er der nedsat en ekspertgruppe der, i stil med proceduren i EMA, undersøger forhold vedr. bivirkningssignalet fra Vaxzevria® i samråd med den britiske lægemiddelstyrelse (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA).

Storbritannien har vaccineret ældre personer med Vaxzevria® i højere grad og over en længere periode end andre lande. Aktuelt er der administreret omkring 16 mio. doser Vaxzevria® i den britiske befolkning. Til at begynde med syntes der ikke at blive rapporteret tilfælde af alvorlige bivirkninger med blodpropper på atypiske steder og/eller blødning.

Da MHRA gennemførte en grundigere gennemgang af de indmeldte bivirkninger efter Vaxzevria®, blev der dog identificeret 22 tilfælde af cerebrale sinusvenetromboser og 8 tilfælde af andre trombosestilstande sammen med blødning<sup>23</sup>. Senere er tallet blevet opjusteret til 79 VITT-lignende tilfælde. Parallelt med MHRAs arbejde er der, via et såkaldt Expert Haematology Panel, udsendt et brev til alle læger i Storbritannien med henblik på at vejlede fagpersoner i erkendelse og håndtering af patienter med alvorlige bivirkninger efter vaccination, samt hvordan tilfælde indberettes korrekt<sup>24</sup>.

I USA har myndigheden (U.S. Food and Drug Administration, FDA) endnu ikke godkendt brugen af Vaxzevria®.

### **Konklusion vedrørende bivirkningssignalet**

På baggrund af den danske ekspertgruppes undersøgelser samt udenlandske data og vurderinger, herunder fra EMA, finder Sundhedsstyrelsen, at der er tale om et alvorligt og reelt bivirkningssignal ved Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen hæfter sig i den forbindelse ved de dansk-norske registerstudier, der viser overhyppighed af cerebral venetrombose blandt vaccinerede med Vaxzevria®, samt EMAs konklusion vedrørende sandsynlig sammenhæng mellem observationerne af det såkaldte VITT-syndrom og vaccination med Vaxzevria®.

På baggrund af de alvorlige, sjældne bivirkninger, der er set ved Vaxzevria®, finder Sundhedsstyrelsen samtidig, at der er behov for også fremadrettet at styrke overvågningen af alle COVID-19 vacciner, da det ikke kan udelukkes at tilsvarende sjældne reaktioner kan forekomme efter vaccination med andre vacciner mod COVID-19, herunder vacciner der anvender samme teknologi (adenovirusvektor).

Der blev tidligt etableret en prospektiv overvågning af alle vacciner i det danske vaccinationsindsats mod COVID-19 i regi af ENFORCE-studiet. Sundhedsstyrelsen har, på baggrund af den aktuelle udvikling, anmodet forskningsledelsen af ENFORCE om at studiet bliver udvidet, således at det er muligt at tilføje ekstra kontrolbesøg og ekstra laboratorieanalyser af udvalgte kohorter af vaccinerede, hvor der specifikt monitoreres for symptomer som dem, der er set i forbindelse med Vaxzevria®.

Derudover vil EMAs signalprocedure vedr. Vaxzevria® og fund af sammenhæng mellem vaccinen og symptomer på de sjældne, alvorlige bivirkninger blive beskrevet i den kommende opdatering af Sundhedsstyrelsens retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19.

---

<sup>23</sup> Analyserne har medtaget data frem til 24. marts 2021 - <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

<sup>24</sup> Siden opdateres løbende - [https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine\\_20210330.pdf](https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210330.pdf)

Denne retningslinje danner baggrund for den sundhedsfaglige håndtering af vaccinerne mod COVID-19.

Endelig er Sundhedsstyrelsen opmærksom på, at EMA har indledt en signalprocedure vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen® med særlig opmærksomhed på bivirkninger som de, der er observeret i forbindelse med Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen følger denne signalprocedure nøje, ligesom dialogen med Lægemiddelstyrelsen fortsætter.

Lægemiddelstyrelsen vil også fremadrettet overvåge alle vaccinerne i det danske vaccinationsprogram mod COVID-19 nøje, og den tætte dialog mellem Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen vil følge signalproceduren vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen® meget tæt.

### **Forebyggelsespotentialitet ved Vaxzevria®**

Baseret på foreliggende dokumentation kan der antages en effekt af Vaxzevria® overfor symptomatisk COVID-19 på ca. 60%, mens effekten på forebyggelse af alvorlig, indlæggelseskrævende COVID-19 må antages at være op mod 80-90%. Disse estimater er for færdigvaccination efter 2. stik.

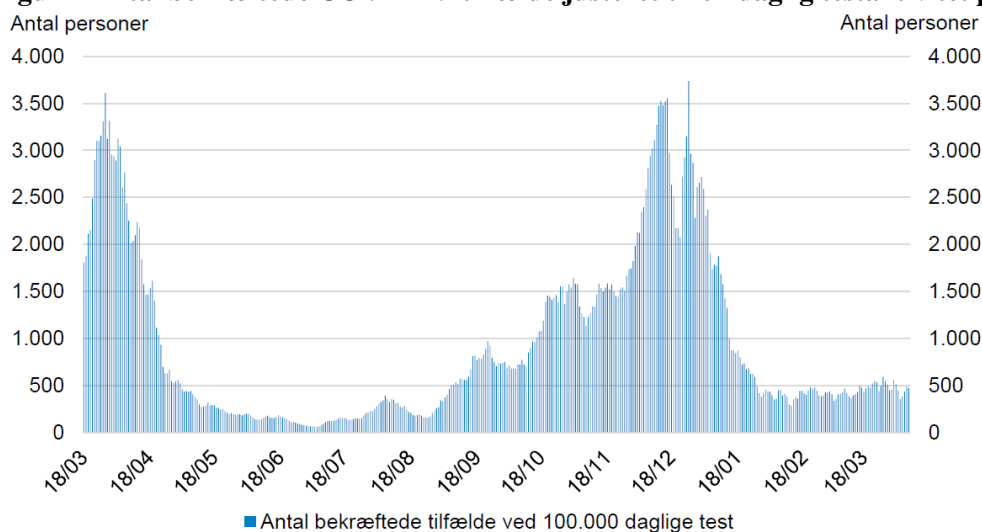
Forebyggelsespotentialitet af vaccination med Vaxzevria® er på populationsniveau afhængig af den overordnede epidemikontrol, og skal derfor ses i sammenhæng med den forventede smitтерisiko og sygdomsbyrde på det tidspunkt efter vaccination, hvor det kan forventes at der ses en effekt. Overvejelser om befolkningens accept af et tilbud om vaccination med Vaxzevria® bør i den aktuelle situation også indgå. En lav tilslutning i bestemte målgrupper vil forsinke udrulningen af vaccinationssprogrammet og dermed forsinke effekten i disse målgrupper.

Aktuelt medio april 2021 har COVID-19 epidemien i Danmark vurderet nationalt været stabil siden slutningen af januar 2021, jf. figur 1. Aktuelt er incidensen ca. 75 per 100.000 personer per uge. Den mere smitsomme variant B.1.1.7 har overtaget, hvorfor epidemien fremadrettet, sammenlignet med for et år siden, alt andet lige kræver et højere niveau af smitteforebyggende indsatser for at bevare kontrollen fremadrettet.

Omvendt vil en øget immunitet i befolkningen, både erhvervet immunitet gennem overstået infektion, og induceret immunitet gennem vaccination, i stigende grad bidrage til bedre epidemikontrol, og vil i særlig grad give øget kontrol over sygdomsbyrden, da vaccinationen er udrullet efter en risikogruppe strategi. Endelig vil den øgede brug af antigenscreeninger ifm. genåbning m.v. have en yderligere smitteforebyggende effekt.

Incidensen målt ved test for SARS-CoV-2 vil til en hver tid være påvirket af det aktuelle antal af test, hvorfor figur 1 viser antal bekræftede tilfælde, justeret for testaktiviteten. Årsagen til at personer lader sig teste kan desuden påvirke positivprocenten, og dermed i hvilket omfang den målte incidens er et reelt udtryk for den underliggende epidemi ("mørketallet").

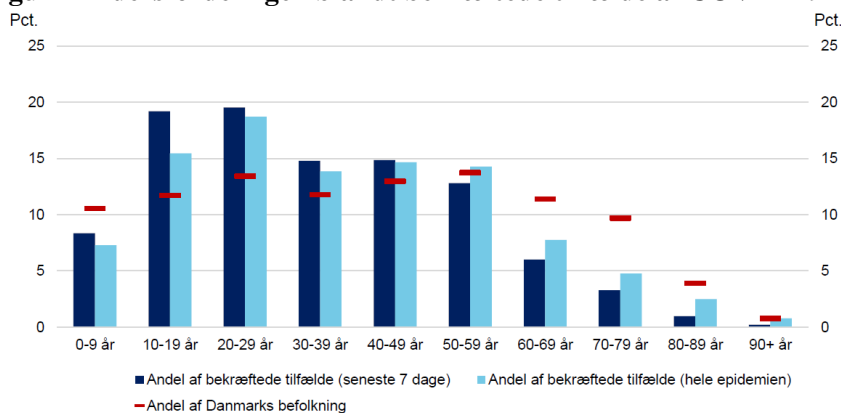
**Figur 1 Antal bekræftede COVID-19 tilfælde justeret til en daglig testaktivitet på 100.000 test**



Kilde: Statens Serum Institut: Dashboard, 11. april 2021<sup>25</sup>

Figur 2 viser aldersfordelingen blandt bekræftede tilfælde over den seneste uge og sammenholdt med hele epidemien, og viser at personer over 50 år generelt udgør en forholdsvis mindre andel af de smittede. Fremadrettet forventes denne tendens at øges i takt med den fortsatte prioriterede vaccinationsudrulning.

**Figur 2 Aldersfordelingen blandt bekræftede tilfælde af COVID-19**



Kilde: Statens Serum Institut: Dashboard, 11. april 2021<sup>26</sup>

Ift. en vurdering af forebyggelsespotentialer ved at ibrugtage Vaxzevria® fra uge 16, 2021 og frem, så er det nødvendigt at lave antagelser om graden af epidemikontrol og sygdomsbyrde fra medio maj 2021 og nogle uger frem, svarende til en periode hvor der kan forventes en vis effekt hos førstegangsvaccinerede med Vaxzevria®, og som samtidig repræsenterer en periode af epidemien, hvor vaccineudrulningen vil blive forsinket ved eventuelt at undlade brug af Vaxzevria®.

<sup>25</sup> Statens Serum Institut's COVID-19 dashboard – opdateres dagligt kl. 14: <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d>

<sup>26</sup> Statens Serum Institut's COVID-19 dashboard – opdateres dagligt kl. 14: <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d>

Som et konservativt estimat kan for nærværende formål antages et smittetryk og en sygdomsbyrde svarende til den aktuelle medio april 2021. I den forbindelse lægger Sundhedsstyrelsens vægt på, at der alt andet lige må forventes en fortsat betydelig sæsoneffekt, der ligesom i 2020 må forventes at slå igennem i de kommende måneder. Samtidigt vil øvrige tiltag, herunder vaccination, screeninger m.v. understøtte fortsat epidemikontrol.

Trods øget screeningsaktivitet har den seneste uge med genåbning og påskeaktivitet ikke givet anledning til en øgning i antallet af registrerede smittede, og ligger nu lavere end det estimerede antal smittede modelleret i forbindelse med genåbningen<sup>27</sup>. Det må forventes at der også fremadrettet, og i forbindelse med den yderligere genåbning vil ske lokale udbrud af smitte, som skal håndteres, hvorfor smittetallet lokalt kan fluktuere. Der forventes også ændringer i adfærd i forbindelse med genåbningen, især i forhold til antallet af kontakter, der forventes at stige. En antagelse af smittetryk medio/ultimo maj sv.t. det aktuelle er konservativt, da ovenstående faktorer, særligt sæsonskiftet, kan trække smittetrykket betydeligt ned.

Som nævnt ovenfor er der et 'mørketal' som angiver hvor mange, der har været smittet uden at være blevet testet positive. En opgørelse fra danske bloddonorer fra forår og sommer 2020 viser, at der på daværende tidspunkt skulle tillægges en betydelig faktor for at finde det reelle antal smittede i samfundet. Således skal der for hver indlagt med COVID-19 tillægges en faktor 25 til 70<sup>28</sup>. Det betyder tilsvarende, at antallet af personer, der indlægges og dør pr. antal smittede i samfundet, også er langt mindre end den rate, der udregnes på baggrund af det antal bekræftede tilfælde, der dør inden for en defineret tid efter at være testet positive (typisk indenfor 30 dage). Den rate, der udregnes på baggrund af det reelle antal smittede i samfundet inkl. Mørketallet, kaldes Infection Fatality Rate (IFR), mens den rate, der udregnes på baggrund af de bekræftede tilfælde kaldes Case Fatality Rate (CFR).

Antallet af sygehusindlagte, særligt antallet af indlagte på intensiv afdeling, er imidlertid et meget sikkert udtryk for den reel sygdomsbyrde ved COVID-19 dvs. hvor stor en del af befolkningen, der har behandlingskrævende COVID-19 sygdom og som ønsker behandling.

Figur 3 viser antallet af nye indlæggelser per dag af personer, der har en positiv test for SARS-CoV-2. Langt de fleste af disse vil være indlagt på grund af COVID-19-sygdom, og alle vil være indlagt på isolationsstue på sygehus og dermed trække ekstra ressourcer, men en mindre del, formentlig op mod én ud af 10 vil være indlagt af anden årsag end COVID-19, men være testet positiv ved indlæggelsesscreeningen. Så godt som alle, der indlægges på intensiv afdeling med positiv SARS-CoV-2 er svært syge af COVID-19.

Af figur 3 ses det, at antallet af nyindlæggelser har været stabilt på et lavt niveau siden primo februar 2021, og det danske sygehusvæsen er således ikke belastet heraf.

Det aktuelle niveau er således ca. 150 nyindlagte per uge, hvoraf ca. 12 per uge nyindlægges på intensiv afdeling. Af de patienter, der indlægges på intensiv afdeling er gennemsnitsalde-

---

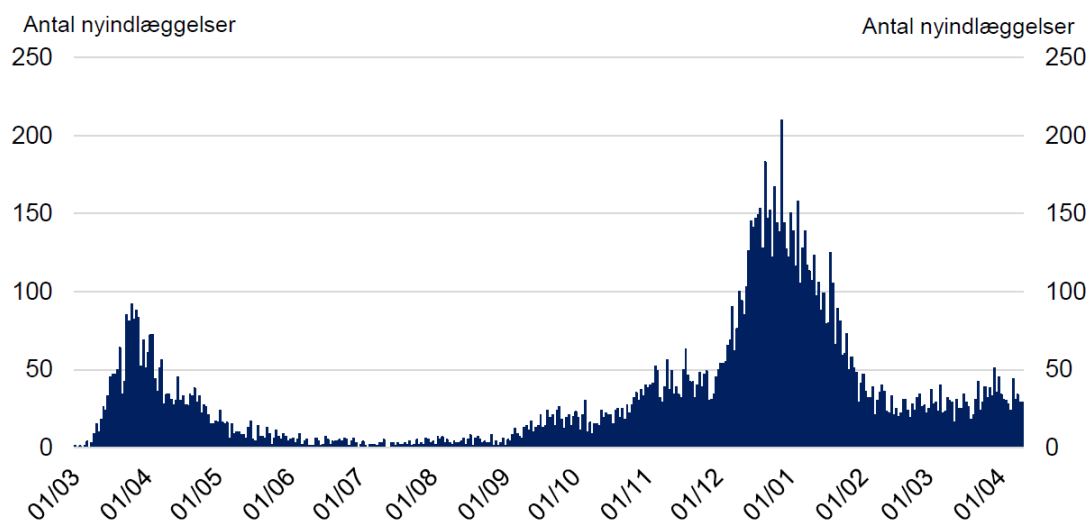
<sup>27</sup> Notat med en vurdering af den samlede effekt på smittespredning, Statens Serum Institut 21. marts 2021: <https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/risikovurderinger/notat-vurdering-af-den-samlede-effekt-p-smittespredning-af-scenarier.pdf?la=da>

<sup>28</sup> Fokusrapport vedr. mørketal for COVID-19, Statens Serum Institut 24. august 2020: <https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/aktuelt/sygdomsudbrud/covid19/fokusrapport---uge-35---mrketallet---final.pdf?la=da>

ren 68 år, og de fleste patienter har forudgående og betydelige risikofaktorer, herunder hjertesygdom, lungesygdom og svær overvægt. Ud af patienter, der indlægges på intensiv vil ca. 35% af 60-69-årige dø, og ca. 15% af 50-59-årige.

Antages for medio maj 2021 en uændret grad af epidemikontrol, og et uændret niveau af sygdomsbyrde, så kan disse tal, særligt antallet der indlægges på intensiv, bruges til et vurdere forebyggelsespotentialet ved Vaxzevria®.

**Figur 3: nye indlæggelser hos personer med et en bekræftet positiv test for SARS-CoV-2-virus per dag**



Kilde: Statens Serum Institut: Dashboard, 11. april 2021<sup>29</sup>

Tabel 1 viser fordelingen af indlagte med en positiv test for SARS-CoV-2-virus, med en tydelig aldersgradient med fx over 10% indlagt blandt mænd over 60 år. Komorbiditet er en meget væsentlig faktor i forhold til indlæggelse. En mindre del af de indlagte er indlagt af anden årsag end COVID-19, da alle indlagte screenes for SARS-CoV-2 ved indlæggelse.

**Tabel 1 Antallet af indlagte med positivt prøvesvar for SARS-CoV-2-virus i 2021**

Aldersgrupper	Mænd			Kvinder		
	Antal positive	Indlagte (%)	Heraf med komorbiditet (%)	Antal positive	Indlagte (%)	Heraf med komorbiditet (%)
18-24 år	4105	32 (0,8)	6 (18,8)	4191	62 (1,5)	18 (29,0)
25-29 år	2730	58 (2,1)	8 (13,8)	2926	65 (2,2)	29 (44,6)
30-34 år	2506	65 (2,6)	16 (24,6)	2620	99 (3,8)	41 (41,4)
35-39 år	2213	68 (3,1)	15 (22,1)	2307	68 (2,9)	31 (45,6)
40-44 år	2232	94 (4,2)	27 (28,7)	2489	93 (3,7)	47 (50,5)
45-49 år	2337	130 (5,6)	46 (35,4)	2579	114 (4,4)	53 (46,5)
50-54 år	2357	166 (7,0)	69 (41,6)	2488	135 (5,4)	69 (51,1)
55-59 år	2240	198 (8,8)	101 (51,0)	2306	139 (6,0)	74 (53,2)

<sup>29</sup> Statens Serum Instituts COVID-19 dashboard – opdateres dagligt kl. 14: <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d>

<b>60-64 år</b>	1723	198 (11,5)	110 (55,6)	1740	128 (7,4)	76 (59,4)
<b>65-69 år</b>	1047	188 (18,0)	123 (65,4)	897	126 (14,0)	82 (65,1)
<b>70-74 år</b>	873	235 (26,9)	173 (73,6)	838	181 (21,6)	134 (74,0)
<b>75-79 år</b>	784	312 (39,8)	241 (77,2)	773	228 (29,5)	169 (74,1)
<b>80-84 år</b>	495	241 (48,7)	184 (76,3)	637	219 (34,4)	178 (81,3)
<b>85+ år</b>	533	266 (49,9)	223 (83,8)	965	310 (32,1)	236 (76,1)
<b>Total</b>	<b>26175</b>	<b>2251 (8,6)</b>	<b>1342 (59,6)</b>	<b>27756</b>	<b>1967 (7,1)</b>	<b>1237 (62,9)</b>

Kilde: Statens Serum Institut 11. april 2021

Det forventes, at antallet af indlæggelser følger udviklingen i smittetallet og at antallet af indlæggelser reduceres af vaccinationsudrulningen.

Overordnet er ca. 1,5% af personer med et bekræftet tilfælde af SARS-CoV-2-virus i 2021, døde indenfor 30 dage af deres positive prøvesvar. Det svarer til Case Fatality Rate (CFR) for 2021. Tabellen nedenfor viser den betydelige aldersgradient i antal døde med meget få dødsfald hos personer under 65 år og en meget lav CFR. I de seneste 4 uger har antallet af dødsfald været stabilt lavt med cirka 8-14 per uge. I samme periode er der kun registreret ét dødsfald hos en person under 60 år. Det kan ud fra opgørelsen ikke afgøres, om personerne er døde med eller af COVID-19 og der må blandt de yngre med en positiv SARS-CoV-2-virus test forventes at være en del, der er døde af anden årsag som fx svær sygdom som kræft eller ulykker mv.

Antallet og fordelingen af dødsfald understøtter, at personer under 65 år har meget lille risiko for at dø af COVID-19 (CFR <0,3%) og at udrolning af vaccination til de ældre målgrupper samt personer med betydelig komorbiditet først, må forventes at reducere antallet af døde af eller med COVID-19 betragteligt.

**Tabel 2 Antal døde indenfor 30 dage af et positivt prøvesvar med SARS-CoV-2-virus i 2021 fordelt på køn, alder samt komorbiditet**

Aldersgrupper	Mænd			Kvinder		
	Antal positive	Døde (%)	Heraf med komorbiditet (%)	Antal positive	Døde (%)	Heraf med komorbiditet (%)
<b>18-24 år</b>	4105	0 (0,0)	0 (0,0)	4191	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>25-29 år</b>	2730	0 (0,0)	0 (0,0)	2926	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>30-34 år</b>	2506	1 (0,0)	0 (0,0)	2620	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>35-39 år</b>	2213	0 (0,0)	0 (0,0)	2307	1 (0,0)	0 (0,0)
<b>40-44 år</b>	2232	1 (0,0)	0 (0,0)	2489	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>45-49 år</b>	2337	2 (0,1)	2 (100)	2579	1 (0,0)	1 (100)
<b>50-54 år</b>	2357	4 (0,2)	3 (75,0)	2488	4 (0,2)	2 (50,0)
<b>55-59 år</b>	2240	4 (0,2)	3 (75,0)	2306	3 (0,1)	1 (33,3)
<b>60-64 år</b>	1723	6 (0,3)	5 (83,3)	1740	6 (0,3)	6 (100)
<b>65-69 år</b>	1047	25 (2,4)	20 (80,0)	897	12 (1,3)	9 (75,0)
<b>70-74 år</b>	873	39 (4,5)	33 (84,6)	838	29 (3,5)	22 (75,9)
<b>75-79 år</b>	784	68 (8,7)	56 (82,4)	773	44 (5,7)	37 (84,1)
<b>80-84 år</b>	495	80 (16,2)	67 (83,8)	637	60 (9,4)	45 (75,0)
<b>85+ år</b>	533	154 (28,9)	129 (83,8)	965	184 (19,1)	139 (75,5)
<b>Total</b>	<b>26175</b>	<b>384 (1,5)</b>	<b>319 (83,1)</b>	<b>27756</b>	<b>344 (1,2)</b>	<b>262 (76,2)</b>

Kilde: Statens Serum Institut, 11. april 2021

Der er fortsat god fremdrift i vaccinationsudrulningen i Danmark, til trods for pauseringen af vaccination med Vaxzevria® fra AstraZeneca den 11. marts 2021.

I næste uge forventer vi at runde 1 mio. personer der har fået vaccination mod COVID-19, hvoraf over 400.000 personer har færdiggjort et vaccinationsforløb<sup>30</sup>.

Alle i målgrupperne 1 til 8 er inviteret til vaccination og størsteparten har påbegyndt vaccination. Desuden er der taget hul på invitation af de ældste i målgruppe 9 (dvs. personer på 65- til 74 år), og gruppen ventes inviteret færdig i de kommende uger.

I denne uge afvikles generalprøve på opskalering af vaccinationsindsatsen. Dermed er det forventningen, at man d. 12 april 2021 vil vaccinere omkring 100.000 borgere i Danmark eller godt 2% af alle, som skal vaccineres. Den gruppe der fortrinsvis tilbydes vaccination nu, vil især være i alderen 70-79 år. De 70-79-årige har været årsag til 23% af alle indlæggelser for COVID-19. Det er forventningen, at man efter et par uger vil begynde at se en effekt af vaccination af de 70-79-årige i form af færre indlæggelser.

Når alle på 65 år eller ældre, der ønsker det, er blevet færdigvaccinerede og alle på 50 år eller ældre, der ønsker det, er enten færdigvaccinerede eller har modtaget første stik, vil væsentlige milepæle i epidemihåndteringen i Danmark været nået. Risikoen for sygdom og dødsfald samt overbelastningen af sundhedsvæsenet som følge af COVID-19 vil herefter drastisk reduceres, og samfundslivet kan normaliseres.

Med en vaccinationsudrulning uden brug af Vaxzevria® forsinkes den samlede vaccineudrulning med et par uger og disse milepæle forsinkes, hvilket – afhængig af epidemiudviklingen - kan forsinke genåbningen og genoptagelse af samfundsfunktions, herunder hvornår alle i gruppen har mulighed for at opnå 'grønt' coronapas.

Forebyggelsespotentialitet ved ibrugtagning af AstraZeneca (og modsvarende forebyggelsestab ved ikke at ibrugtage AstraZeneca) kan estimeres ud fra ovenstående data for den aktuelle epidemi og sygdomsbyrde i Danmark. I den fortsatte udrolning vil der være flere vacciner i spil til de kommende rent aldersbetingede målgrupper, men hvis det antages at der er 200.000 tilgængelige regimer af AstraZeneca som enten bruges eller udelades, kan estimatet laves for populationer af denne størrelse, og for forskellige målgrupper.

Antages et smittetryk som aktuelt og en aldersfordeling som angivet i figur 2, og risici for indlæggelse som angivet i tabel 1 m.v., så kan det ugentlige antal bekræftede tilfælde af COVID-19 medio/ultimo maj ud af 200.000 personer på 50-54 år være ca. 158, hvoraf 13 kan forventes at blive indlagt på sygehus med mellem 0 og 1 på intensiv afdeling. For 65-69-årige vil de tilsvarende tal være ca. 74, 12 og 1.

Antages førstegangsvaccination med AstraZeneca at kunne forebygge halvdelen eller mere af disse indlæggelser er forebyggelsestab ved 2 ugers forsinkelse for 200.000 personer formentlig mindre end en indlæggelse på intensiv ved vaccination af 50-54-årige, mens det kan være omkring en indlæggelse på intensiv afdeling ved vaccination af 65-69-årige.

---

<sup>30</sup> Sundhedsstyrelsen, 2021: Vaccination mod COVID-19: Statusrapport. Data opgjort 6. april 2021. Udgivet 12. april 2021: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vaccination-mod-COVID-19-Statusrapport>

Dette skal holdes op imod at 5 ud af de 200.000 vaccinerede kan forventes at blive ramt af cerebral venetrombose som led i VITT.

Forebyggelsestabet ved at undlade brug af AstraZeneca, givet forventning til smitte og sygdomsbyrde, opvejer således ikke de forventede skadevirkninger ved vaccination. Selv ved en følsomhedsanalyse, hvor der antages opblussen af epidemi med 2-3 fold større sygdomsbyrde vil balancen være ugunstig for vaccination.

### **Konsekvenser ved fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria®**

På nuværende tidspunkt er næsten alle uvaccinerede personer i målgrupperne 1, 2, 3, 5, 7 og 8 enten bookede eller inviterede til vaccination med enten Comirnaty® eller COVID-19 Vaccine Moderna®. Det samme gælder også for personer over 65 år i målgrupperne 4 og 6, samt de fire ældste årgange (personer på 71 til 74 år) af målgruppe 9. Disse grupper er derfor 'låste' og kan som udgangspunkt ikke inddrages ved en evt. genoptagelse af Vaxzevria®.

Nogle lande har valgt at indføre en nedre aldersgrænse for benyttelse af Vaxzevria®.

Jf. ovenfor finder Sundhedsstyrelsen dog ikke, at der kan fastlægges en aldersbetinget forskel i risikoen for VITT-komplikationer, jf. også vurderingen fra 8. april 2021 fra EMA hvor det fremhæves, at specifikke risikofaktorer, herunder alder, ikke har kunnet bekræftes<sup>31</sup>. Sundhedsstyrelsen finder på den baggrund, at det alene vil være en betydende forskel i forebyggelsespotentialet, der ville kunne begrunde en eventuel aldersdifferentieret ibrugtagning af Vaxzevria®. I den forbindelse vil det i en aktuel dansk kontekst, hvor de ældre årgange i gruppe 9 allerede er inviterede, være relevant at sammenligne gruppen af personer mellem 65 og 69 år med personer mellem fx 50 og 54 år.

Såfremt vaccination med Vaxzevria® genoptages, vil der, baseret på nuværende leveranceplaner, være i alt ca. 310.000 Vaxzevria®-doser i opbevaring hos regionerne og på Statens Serum Institut ved udgangen af uge 15. Disse vacciner vil hurtigt kunne bringes i anvendelse ved en storskalavaccinationsindsats fra starten af uge 16 og dagene herefter.

Såfremt Vaxzevria® genoptages, og fra uge 16 tilbydes til personer på 65 år eller ældre vil det betyde, at milepælen hvor alle på 65 år eller ældre er blevet tilbudt et vaccinationsforløb nås allerede ved udgangen af uge 16. Milepælen, hvor alle på 50 år eller ældre er blevet tilbudt et vaccinationsforløb, vil blive nået ved udgangen af uge 22.

Det må dog forventes, at tilslutningen til Vaxzevria® vil være væsentligt nedsat som følge af den fastslåede risiko for mulige alvorlige bivirkninger. Antages det, at tilslutningen til Vaxzevria® generelt reduceres til 50%, vil udrulningen blandt ældre blive forsinket, da mange af dem, som får tilbudt Vaxzevria®, vil afvente eller udskyde vaccination til senere i forventningen om at få tilbudt en anden vaccine.

Hvis man vælger at fortsætte vaccinationsudrulningen i Danmark uden at genoptage brugen af Vaxzevria® på nuværende tidspunkt, så vil konsekvensen være, at vaccinationskalenderen

---

<sup>31</sup> EMAs 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>



for hele befolkningen udskydes med ca. to uger. Det vil sige, at alle på 65 år eller ældre vil være blevet tilbudt et vaccinationsforløb ved udgangen af uge 17, alle på 50 år eller ældre vil være blevet tilbudt et vaccinationsforløb ved udgangen af uge 21 og alle på 16 år eller ældre vil være blevet tilbudt et vaccinationsforløb ved udgangen af uge 26.

Der er således ikke i den aktuelle danske kontekst nogen væsentlig øget hastighed i udrulningen ved ibrugtagning af Vaxzevria® til en målgruppe af fx personer på 65 år og ældre. Den væsentligste forskel ville ses såfremt Vaxzevria® blev ibrugtaget til yngre aldersgrupper.

### **Konklusion**

Samlet set finder Sundhedsstyrelsen at en opvejning af muligt forebyggelsespotentialt og mulige skadevirkning tilsiger, at COVID-19 vaccinationsindsatsen i Danmark fortsættes uden brug af Vaxzevria®. Det er vigtigt at understrege, at denne vurdering er baseret på den aktuelle kontekst i Danmark, herunder smittetryk, sygdomsbyrde, epidemikontrol og vaccineudrulning.

Forebyggelsespotentialt for de hhv. 65-69-årige og 50-54-årige forventes at være forholdsvis beskedent da vaccinationsudrulningen uden brug af Vaxzevria® ikke udskyder vaccination af gruppen mere end en uge og forebyggelsespotentialt for begge grupper ved fx 2 ugers forsinkelse er beskedent. Over for det står risikoen for bivirkninger samt risiko for lav tilslutning og udskydelse af vaccination i målgrupper af ældre.

Mange vil være tvivlende overfor at modtage vaccination med Vaxzevria®, hvilket kan påvirke tilslutningen til vaccinationsprogrammet og forsinke udrulningen, hvis brug af Vaxzevria® genoptages. Det er væsentligt at der er transparens i beslutningsprocessen og klar kommunikation, således at tilliden til anbefalinger vedr. vaccination bevares<sup>32</sup>. Hvis tilslutningen til Vaxzevria® reduceres til fx 50% vil udrulningen blandt ældre personer reelt kunne blive forsinket langt ud over en uge, da mange af dem, som får tilbudt Vaxzevria®, må formodes at ville afvente eller udskyde vaccination til senere, i forventningen om at få tilbudt en anden vaccine.

Hvis COVID-19 vaccinationsudrulningen i Danmark fortsættes uden Vaxzevria® vil konsekvensen være, at vaccinationskalenderen for hele befolkningen udskydes med ca. to uger. Der vil ikke i den aktuelle danske kontekst være væsentlig øget hastighed i udrulningen at opnå ved ibrugtagning af Vaxzevria® til en målgruppe af fx personer på 65 år og ældre. Den væsentligste forskel ville kunne opnås såfremt Vaxzevria® ibrugtages til yngre aldersgrupper, hvor ulemperne ved brug af Vaxzevria® dog klart overstiger mulige fordele givet den aktuelle danske epidemi og sygdomsbyrde.

Sundhedsstyrelsen er enig i EMAs generelle vurdering af, at fordele ved Vaxzevria® i bekæmpelse COVID-19 sygdom overordnet opvejer risikoen for bivirkninger. Sundhedsstyrelsen finder det er vigtigt at understrege, at denne afbalancering skal kvalificeres i en aktuel og national kontekst under hensyntagen til risiko for smitte og sygdom, erhvervet og induceret immunitet på populationsniveau, tilgængelighed til øvrige vacciner m.v. I en anden situation end den aktuelle ville Sundhedsstyrelsen ikke tøve med at anbefale anvendelsen af Vaxzevria® i Danmark, hvorfor man bør bevare muligheden for at genoptage brugen hvis det bliver relevant.

---

<sup>32</sup> Rapport fra HOPE-projektet – Danskerne adfærd og holdninger til corona-epidemien d. 19. marts 2021: [https://hope-project.dk/#/reports/danskernes\\_adfaerd\\_og\\_holdninger](https://hope-project.dk/#/reports/danskernes_adfaerd_og_holdninger)

Sundhedsstyrelsen vil i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen og de faglige miljøer fortsat tæt overvåge alle anvendte vacciner, herunder også COVID-19 Vaccine Janssen® som forventes ibrugtaget i Danmark snarest. Denne vaccine er også af typen adenovirusvektor, og både europæiske og amerikanske lægemiddelmyndigheder har iværksat sikkerhedsovervågning ift. indrapporteringer af bivirkninger, der har lighed med dem, der er observeret i forbindelse med Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen står over for introduktion af COVID-19 Vaccine Janssen® i vaccinationsprogrammet inden for de kommende uger, og vil derfor følge situationen nøje. I samarbejde med ekspertgruppen vil Sundhedsstyrelsen desuden sikre, at det bedst mulige udgangspunkt for opsamling af viden er tilstede fra begyndelsen.

# Bilag til Sundhedsstyrelsens notat vedr. fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria®

## Vaccinationskalender uden brug af Vaxzevria® i vaccinationsprogrammet

### Vaccinationskalender, 14. april 2021\*

Vaccineforsyninger og vaccinationsforløb



Totale doser pr. måned**		45.825	226.905				387.360				646.650				906.540				1.808.050				3.153.750				4.624.000					
Pfizer (leverede og planlagte mængder) **		45.825	47.775	67.860	32.760	73.710	53.820	56.160	67.860	70.200	80.730	87.750	87.750	109.980	112.320	204.750	204.750	205.920	205.920	208.260	214.110	214.110	214.110	214.110	301.860							
Moderna (leverede og planlagte mængder) **			4.800			19.200			24.000	32.400			48.000		40.800	44.400																
AstraZeneca (leverede mængder) **						24.000	26.400	50.400		45.600	93.600																					
Johnson & Johnson (planlagte mængder) **																				105.600												
Øvrige vacciner (forventede mængder) **																				110.000	110.000	110.000	110.000	110.000	787.560	787.560	787.560	787.560	1.156.000	1.156.000	1.156.000	1.156.000

Målgruppe***	Antal personer	Dec.	Jan.				Feb.				Mar.				Apr.				Maj				Jun.				Jul.				Aug.				
		53	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
1. Borgere i plejebolig mv.	43.456																																		
2. Borgere ≥ 65 år, som både modtager praktisk hjælp og personlig pleje	60.036																																		
3. Borgere ≥ 85 år	97.602																																		
4. Frontpersonale i sundheds-, ældre- og dele af socialsektoren*	442.518																																		
5. Udvalgte patienter med særligt øget risiko	224.455																																		
6. Udvalgte pårørende til personer med særligt øget risiko	6.000																																		
7. Borgere 80-84 år	128.087																																		
8. Borgere 75-79 år	227.609																																		
9. Borgere 65-74 år	534.023																																		
10 a/ Borgere: 60-64 år	282.219																																		
10 b/ Borgere: 55-59 år	339.550																																		
10 c/ Borgere: 50-54 år	327.669																																		
10 d 1/ Borgere: 16-19 år & 45-49 år	593.122																																		
10 d 2/ Borgere: 20-24 år & 40-44 år	621.547																																		
10 d 3/ Borgere: 25-29 år & 35-39 år	633.312																																		
10 d 4/ Borgere: 30-34 år	323.728																																		
<b>Vaccinationsmilepæle</b>																																			

\*Kalenderen er en opdatering af versionen fra 29. marts. Personer, der har været inviteret eller har modtaget 1. vaccination med AstraZeneca, vil modtage et andet vaccinationstilbud senere. Udnyttelsesgraden for Pfizer samt interval mellem 1. og 2. stik for Pfizer og Moderna er opjusterede. Johnson & Johnson er sat i karantæne og beslutning om ibrugtagning, målgrupper m.v. afventer, så illustration af udrulning med denne vaccine fra primo maj er med forbehold

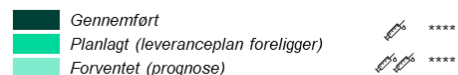
\*\*Der antages udnyttelsesgrad på 113% for Pfizer, 105% for Moderna og 90% for øvrige vacciner. Vedr. Pfizer beregnes 5 doser pr. hætteglas i uge 52-1 og 6 fra uge 2 og frem. Planlagte leverancer for Pfizer er angivet til uge 22, mens det for Moderna og Johnson & Johnson er angivet til uge 18. Herefter er forventninger til leverancer baseret på Lægemiddelstyrelsens seneste estimater (inkl. optioner) fra alle producenter og forudsætter derfor, at alle vacciner godkendes til brug i EU. Tallene er fratrukket leverancer til Grønland og Færøerne. Der antages gennemsnitligt interval mellem 1. og 2. stik på 5 uger for Pfizer og Moderna, og Johnson & Johnson er kun ét stik.

\*\*\*For beskrivelse af estimaterne for målgrupperne henvises til Sundhedsstyrelsens retningslinje af den 5. februar. Der er overlap mellem målgrupper således at fx en person, der er tilbudt vaccination i gruppe 4, skal fratækkes i de rent aldersdefinerede grupper, fx 9 eller 10. Summen af målgrupperne (1-10) overstiger derfor det reelle samlede antal personer. Generelt antages en tilslutning på 90% til første stik og 95% til andet stik.

\*\*\*\*For alle grupper markeres tidspunkt for forventet afslutning af målgruppen med to sprøjter. Generelt antages, at de fleste følger Sundhedsstyrelsens anbefaling og bliver vaccineret hurtigt efter invitation. Men da tilbuddet ikke forældes, og da der i alle målgrupper kan komme nye til også efter afslutning (fx nye beboere på plejehjem eller nydiagnosticerede med alvorlig sygdom), vil der for alle målgrupper være enkelte personer, som fortsat bliver tilbudt vaccination, også efter tidspunkt markeret med to sprøjter.

# Vaccinationskalenderen med anvendelse af Vaxzevria® til personer over 65 år

## Vaccinationskalender, 12. april 2021\*



### Vaccineforsyninger og vaccinationsforløb

Totale doser pr. måned**		45.825	226.905	387.360	856.540	1.261.878	2.027.450	3.478.750	5.274.000																										
<b>Pfizer (leverede og planlagte mængder) **</b>		45.825	47.775	67.860	32.760	73.710	53.820	56.160	67.860	70.200	80.730	87.750	87.750	109.980	112.320	204.750	204.750	205.920	205.920	208.260	214.110	214.110	214.110	301.860											
<b>Moderna (leverede og planlagte mængder) **</b>			4.800				19.200			24.000				32.400		48.000			40.800		44.400														
<b>AstraZeneca (leverede og planlagte mængder) **</b>							24.000	26.400	50.400					45.600	93.600	14.400	14.134	129.876	16.800	31.400	52.269	149.269													
<b>Johnson &amp; Johnson (planlagte mængder) **</b>																			38.400		67.200														
<b>Øvrige vacciner (forventede mængder) **</b>																							175.000	175.000	175.000	175.000	175.000	868.810	869.980	869.980	869.980	1.318.500	1.318.500	1.318.500	1.318.500

Målgruppe***	Antal personer	Dec.	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	Maj	Jun.	Jul.	Aug.
		53	1 2 3 4	5 6 7 8	9 10 11 12 13 14	15 16 17	18 19 20 21 22	23 24 25 26	27 28 29 30	31
1. Borgere i plejebolig mv.	43.456									
2. Borgere ≥ 65 år, som både modtager praktisk hjælp og personlig pleje	60.036									
3. Borgere ≥ 85 år	97.602									
4. Frontpersonale i sundheds-, ældre- og dele af socialektoren*	442.518									
5. Udvalgte patienter med særligt øget risiko	224.455									
6. Udvalgte pårørende til personer med særligt øget risiko	6.000									
7. Borgere 80-84 år	128.087									
8. Borgere 75-79 år	227.609									
9. Borgere 65-74 år	534.023									
10 a/ Borgere: 60-64 år	282.219									
10 b/ Borgere: 55-59 år	339.550									
10 c/ Borgere: 50-54 år	327.669									
10 d 1/ Borgere: 16-19 år & 45-49 år	593.122									
10 d 2/ Borgere: 20-24 år & 40-44 år	621.547									
10 d 3/ Borgere: 25-29 år & 35-39 år	633.312									
10 d 4/ Borgere: 30-34 år	323.728									

\*Kalenderen er en opdatering af versionen fra 29. marts. Kalenderen er justeret med opdaterede leveranceplaner fra producenterne.

\*\*Der antages udnyttelsesgrad på 105% for Pfizer, Moderna og AstraZeneca og 90% for øvrige vacciner. Vedr. Pfizer beregnes 5 doser pr. hætteglas i uge 52-1 og 6 fra uge 2 og frem. Planlagte leverancer for Pfizer er angivet til uge 22, mens det for Moderna, AstraZeneca og Johnson & Johnson er angivet til uge 18. Herefter er forventninger til leverancer baseret på Lægemiddelstyrelsens seneste estimater (inkl. optioner) fra alle producenter og forudsætter derfor, at alle vacciner godkendes til brug i EU. Tallene er fratrukket leverancer til Grønland og Færøerne. Der antages gennemsnitligt interval mellem 1. og 2. stik på 3 uger for Pfizer, 4 uger for Moderna og 4-9 uger for AstraZeneca, Johnson & Johnson er kun ét stik.

\*\*\*For beskrivelse af estimaterne for målgrupperne henvises til Sundhedsstyrelsens retningslinje af den 5. februar. Der er overlap mellem målgrupper således at fx. en person, der er tilbudt vaccination i gruppe 4, skal fratrækkes i de rent aldersdefinerede grupper, fx 9 eller 10. Summen af målgrupperne (1-10) overstiger derfor det reelle samlede antal personer. Generelt antages en tilslutning på 90% til første stik og 95% til andet stik.

\*\*\*\*For alle grupper markeres tidspunkt for forventet afslutning af målgruppen med to sprøjter. Generelt antages, at de fleste følger Sundhedsstyrelsens anbefaling og bliver vaccineret hurtigt efter invitation. Men da tilbuddet ikke forældes, og da der i alle målgrupper kan komme nye til også efter afslutning (fx nye beboere på plejehjem eller nydiagnosticerede med alvorlig sygdom), vil der for alle målgrupper være enkelte personer, som fortsat bliver tilbudt vaccination, også efter tidspunkt markeret med to sprøjter.