

Dato 22-06-2021

BES

Sagsnr. 05-0601-1403

Vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® i de danske vaccinationsprogrammer

Nærværende notat skal ses i forlængelse af Sundhedsstyrelsens notat af d. 14. april 2021 vedr. fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria® samt notat af d. 3. maj 2021 vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark^{1,2}.

I nærværende notat opdateres det datagrundlag og de faglige vurderinger, der er beskrevet i de to nævnte notater, og som lå til grund for Sundhedsstyrelsens beslutninger om at fortsætte det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19 uden brug af vaccinerne fra AstraZeneca (Vaxzevria®), og fra Johnson & Johnson (COVID-19 Vaccine Janssen®).

Siden disse vurderinger er den forventede udrulning af vacciner i Danmark ('vaccinationskalenderen') blevet forlænget. Samtidig har de to adenovirusvektor-vacciner fortsat været anvendt i USA, Europa, Canada m.v., ligesom der er kommet yderligere dokumentation vedrørende forekomsten af syndromet Vaccine-induceret Immun Trombotisk Trombocytopeni (VITT), som nu også benævnes Trombose med Trombocytopeni Syndrom (TTS).

Endelig er der i lyset af yderligere genåbning mv. et behov for at opdatere status på epidemien og sygdomsbyrden i Danmark samt forventninger til udvikling i det relevante tidsrum, hvor en evt. ibrugtagning af adenovirusvektor-vacciner ville kunne medføre et forebyggelsespotentiale.

Notatet er udarbejdet med bidrag fra Lægemiddelstyrelsen og Statens Serum Institut og med inddragelse af faglig rådgivning fra den faglige ekspertgruppe vedr. VITT/TTS, som Sundhedsstyrelsen nedsatte medio marts 2021 ifm. de første vurderinger af Vaxzevria®.

Sundhedsstyrelsen har desuden foretaget en systematisk evidensgennemgang af litteraturen på området og en begrænset søgning efter faglige anbefalinger vedrørende brug af de to vacciner fra udvalgte, sammenlignelige landes myndigheder og internationale organisationer.

¹ Sundhedsstyrelsen. 2021. Notat vedr. 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>

² Sundhedsstyrelsen 2021. Notat vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-brug-af-COVID-19-Vaccine-Janssen-i-Danmark>

1. Baggrund

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og de amerikanske lægemiddelmyndigheder har efter ibrugtagning af Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® konkluderet, at der er en sammenhæng mellem vaccinerne og udvikling af VITT/TTS i sjældne tilfælde^{3,4,5}.

Betegnelsen ”TTS” bruges i høj grad af regulatoriske myndigheder og internationale smitteagenter, fx EMA, mens betegnelsen ”VITT” primært anvendes af lægefaglige selskaber og forskere. I nærværende notat vil Sundhedsstyrelsen derfor anvende VITT og TTS synonymt. VITT/TTS er et sjældent syndrom bestående af blodproppdannelse fx i de større vener i hjernen eller mavetarmsystemet ledsaget af samtidigt fald i antallet af blodplader og i visse tilfælde kompliceret af blødning. Tilstanden er alvorlig og potentielt livstruende med høj dødelighed.

Sundhedsstyrelsen har hhv. d. 14. april og d. 3. maj 2021 udsendt vurderinger, som viste at den gavnlige effekt ved Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®, i den aktuelle danske kontekst, ikke opvejede den mulige risiko for VITT efter vaccination, hvorfor Sundhedsstyrelsen ikke generelt kunne anbefale brug af disse to vacciner.

Vurderingen var baseret på den på daværende tidspunkt tilgængelige dokumentation vedrørende risikoen af VITT/TTS efter vaccination med de to vacciner, samt tilhørende beregninger vedrørende forebyggelsestab ved at fortsætte vaccinationsudrulningen uden de respektive vacciner. Vurderingerne tog afsæt i den aktuelle kontekst i Danmark, herunder status for og forventninger til smittryk, sygdomsbyrde, epidemikontrol, erhvervet og induceret immunitet, tilgængelighed af andre vacciner mv.

I begge tilfælde blev det understreget, at vurderingerne skulle ses i en aktuel og konkret dansk kontekst, og det blev derfor understreget, at Sundhedsstyrelsen i en anden situation end den aktuelle, kunne vælge at anbefale anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria® i Danmark.

Sundhedsstyrelsens indledende pausering af Vaxzevria® d. 11. marts 2021 var baseret på et forsigtighedsprincip i overensstemmelse med, at der blev reageret på baggrund af indrapporterede tilfælde af alvorlige blodpropper og dødsfald opstået efter vaccination med Vaxzevria® hos raske mennesker i forebyggende øjemed, og med en plausibel biologisk sammenhæng, men med på daværende tidspunkt endnu ufuldstændig viden om mulig sammenhæng mellem vaccinen og disse alvorlige bivirkninger.

De efterfølgende beslutninger om at fortsætte det generelle vaccinationsprogram uden brug af hhv. Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® blev imidlertid begge truffet på et fagligt oplyst

³ EMA 26. april 2021, DHPC COVID-19 Vaccine Janssen®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-vaccine-janssen-link-between-vaccine-occurrence-thrombosis-combination-thrombocytopenia>

⁴ EMA 13. april 2021, DHPC Vaxzevria®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-link-between-vaccine-occurrence-thrombosis>

⁵ FDA. 23. april 2021, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough>

grundlag med en proportionel afvejning af fordele og ulemper, og baseret på grundige sundhedsfaglige gennemgange, tilgængelig dokumentation og ikke mindst bred inddragelse af faglige eksperter på området. Kun få lande ud over Danmark, herunder fx Norge, har udarbejdet og fremlagt grundige og transparente faglige overvejelser i forbindelse med større ændringer i de nationale vaccinationsprogrammer⁶. Sundhedsstyrelsen har endvidere d. 29. april 2021 afholdt et internationalt webinar om VITT/TTS for netop at dele viden og overvejelser om VITT/TTS samt diskutere bl.a. epidemiologi, diagnostik og behandling.

Vaxzevria® og COVID-19 vaccine Janssen® blev d. 20. maj 2021 gjort tilgængelige i en tilvalgsordning (jf. afsnit 3.2). Opstarten af tilvalgsordning har nødvendiggjort et behov for opdatering af den tilgængelige information til læger vedrørende Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®, som beskrevet i seneste udgave af Månedsbladet for Rationel Farmakoterapi⁷ og EPI-NYT uge 19/21⁸, for på bedst mulig vis at kunne understøtte den konkrete lægefaglige vurdering forud for ordination af Vaxzevria® eller COVID-19 Vaccine Janssen®.

Sundhedsministeren har fastsat regler for vaccination mod COVID-19 i bekendtgørelse nr. 928 af 19. maj 2021 om gratis vaccination mod COVID-19⁹. Nærmere procedurer i forbindelse med vaccination er beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledning om vaccination mod COVID-19, VEJ nr. 9352 af 19. maj 2021¹⁰. Nævnte bekendtgørelse og vejledning omfatter både det generelle vaccinationsprogram med anbefalede vacciner, og tilvalgsordningen der omfatter vacciner, der generelt ikke anbefales af Sundhedsstyrelsen.

Alle danskere over 16 år tilbydes vaccination mod COVID-19 i det generelle nationale vaccinationsprogram. Tilbuddet gives ikke på baggrund af forudgående individuel og konkret, lægefaglig vurdering af indikation og risiko, men udføres som massevaccination baseret på generel anbefaling fra Sundhedsstyrelsen til alle inden for målgruppen.

Hvis vaccination mod COVID-19 pga. af en risikovurdering derimod skal anbefales og tilbydes udvalgte målgrupper i samfundet, skal der kunne opsættes klare kriterier for, hvem der tilhører disse målgrupper. Sundhedsstyrelsen kunne ved beslutning om at fortsætte den generelle udrulning uden Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® således ikke pege på konkrete målgrupper, herunder fx aldersgrupper og/eller køn, der er uden eller med betragtelig lavere risiko for at udvikle VITT/TTS, og som med en generel opfordring fra Sundhedsstyrelsen kunne anbefales vaccination med Vaxzevria® eller COVID-19 Vaccine Janssen®.

⁶ Folkehelseinstituttet. 2021. Anbefalinger om videre brug af AstraZeneca-vaksinen. https://www.fhi.no/contentassets/3596efb4a1064c9f9c7c9e3f68ec481f/2021_04_14-anbefalingsnotat-opdrag-21.pdf

⁷ Sundhedsstyrelsen 2021. Rationel Farmakoterapi 2, 2021. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Rationel-Farmakoterapi-2-2021>

⁸ Statens Serum Institut. 2021. EPI-NYT uge 19/21. [Uge 19/21 - 2021 \(ssi.dk\)](https://www.ssi.dk/da/Udgivelser/2021/EPI-NYT-uge-19-21)

⁹ Bekendtgørelse om gratis vaccination mod COVID-19, BEK nr. 928 af 19/05/2021, Retsinformation.dk

¹⁰ Vejledning om vaccination mod COVID-19, VEJ nr. 9352 af 19/05/2021, Retsinformation.dk

2. Sikkerhed

2.1 Sikkerhedssignalprocedurer og produktresumeeer

På baggrund af flere sikkerhedssignalprocedurer har EMA fundet det sandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem sjældne alvorlige tilfælde af blodpropper ledsaget af et lavt antal blodplader (Vaccine-induceret Immun Trombotisk Trombocytopeni (VITT)/Trombose med Trombocytopeni Syndrom (TTS)) og COVID-19 Vaccine Janssen®¹¹ respektiv Vaxzevria®¹². Efterfølgende er produktresumeeet for Vaxzevria® blevet yderligere opdateret, således at det nu fremgår, at det er kontraindiceret at administrere Vaxzevria®, hvis denne vaccine tidligere har forårsaget VITT/TTS¹³.

Parallelt med EMA har Storbritannien også opdateret produktresumeeerne for både COVID-19 Vaccine Janssen®¹⁴ og Vaxzevria®¹⁵, således at risikoen for VITT/TTS fremgår. Tilsvarende har USA opdateret sit produktresumee for COVID-19 Vaccine Janssen®, så der også heri beskrives risiko for VITT/TTS¹⁶, ligesom Australien har opdateret produktresumeeet for Vaxzevria®, således at risikoen for VITT/TTS fremgår¹⁷. COVID-19 Vaccine Janssen® er ikke godkendt i Australien og Vaxzevria® er ikke godkendt i USA.

2.2 Løbende bivirkningsindberetninger

EMA om Vaxzevria®

EMA udgav den 23. april 2021 estimerer vedrørende risikoen for VITT/TTS efter Vaxzevria® afhængig af alder¹⁸. Risikoestimererne fremgår af Tabel 1. På et pressemøde den 28. maj 2021 oplyste

¹¹ EMA 26. april 2021, DHPC COVID-19 Vaccine Janssen®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-vaccine-janssen-link-between-vaccine-occurrence-thrombosis-combination-thrombocytopenia>

¹² EMA 13. april 2021, DHPC Vaxzevria®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-link-between-vaccine-occurrence-thrombosis>

¹³ EMA 2. juni 2021, DHPC Vaxzevria®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/vaxzevriacovid-19-vaccine-astrazeneca-risk-thrombosis-combination-thrombocytopenia-updated>

¹⁴ MHRA, Produktresumee COVID-19 Vaccine Janssen®, tilgået 7. juni 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-janssen/summary-of-product-characteristics-for-covid-19-vaccine-janssen>

¹⁵ MHRA, Produktresumee COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, tilgået 7. juni 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca>

¹⁶ FDA, Produktresumee COVID-19 Vaccine Janssen®, tilgået 7. juni 2021. <https://www.fda.gov/media/146304/download>

¹⁷ TGA, Produktresumee COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, tilgået 7. juni 2021. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2021-PI-01194-1&d=202106071016933>

¹⁸ EMA. Annex to Vaxzevria Art.5.3 – Visual risk contextualization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf

EMA, at der pr. denne dato var registreret i alt 316 tilfælde af VITT efter Vaxzevria® i EØS-landene, men at det overordnet ikke gav anledning til ændringer af risikoestimerne¹⁹. EMAs seneste sikkerhedsopdatering vedr. Vaxzevria® fra d. 18. juni 2021 meddeler, at de aktuelle data vedr. VITT/TTS er i overensstemmelse med den hidtidige risikovurdering²⁰.

Tabel 1. EMA risikoestimer VITT/TTS efter Vaxzevria – 23. april 2021

Alders- gruppe	Antal VITT/TTS pr. 100.000	Frekvens
20-29 år	1,9	1/52.600
30-39 år	1,8	1/55.600
40-49 år	2,1	1/47.600
50-59 år	1,1	1/90.900
60-69 år	1	1/100.000
70-79 år	0,5	1/200.000
80+ år	0,4	1/250.000

Lægemiddelstyrelsen kan ikke bekræfte, om alle VITT/TTS-rater er opgjort korrekt (antallet af bekræftede VITT/TTS-tilfælde er stillet op over for antal administrerede doser på det relevante tidspunkt).

Risikoestimer for forekomsten af VITT/TTS er et samlet skøn, der er baseret på et øjebliksbillede af antallet af bekræftede tilfælde af VITT/TTS og administrerede doser på et givet tidspunkt.

Vaxzevria® er i EU godkendt til brug af alle over 18 år. Flere medlemslande har indført nationale aldersbegrænsninger i den anbefalede brug. Vaxzevria® er dog kontraindiceret til personer, der tidligere har udviklet VITT/TTS efter Vaxzevria®²¹.

EMA om COVID-19 Vaccine Janssen®

Den månedlige sikkerhedsopdatering udsendt d. 11. maj 2021 vedr. COVID-19 Vaccine Janssen® omtaler, at der på baggrund af indberetninger af VITT/TTS fra USA er konkluderet en sandsynlig sammenhæng mellem COVID-19 Vaccine Janssen® og VITT/TTS, men denne rapport indeholder

¹⁹ EMA pressekonference 28. maj 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=5ix5DYqtz8k>

²⁰ PRAC. COVID-19 Vaccine Safety Update – Vaxzevria®, 18. juni 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf

²¹ EMA produktresumé Vaxzevria®, tilgået 10. juni 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_da.pdf

ingen indberetninger efter brug i EU²². EMAs seneste sikkerhedsopdatering vedr. COVID-19 Vaccine Janssen® fra d. 18. juni 2021 meddeler, at de aktuelle data vedr. VITT/TTS er i overensstemmelse med den hidtidige risikovurdering²³.

Der har i medierne været omtalt et tilfælde af VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® med dødelig udgang i Belgien. Det drejer sig om en kvinde på 37 år, og tilfældet har ført til, at Belgien har begrænset brugen af COVID-19 Vaccine Janssen® til personer over 41 år²⁴. Lægemiddelstyrelsen oplyser, at dette tilfælde af VITT/TTS er bekræftet.

Lægemiddelstyrelsen oplyser endvidere, at der på nuværende tidspunkt er indberettet yderligere 9 sager i EU, som efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ligner VITT/TTS-tilfælde. Det drejer sig om foreløbige indberetninger til EudraVigilance-databasen med løbende opdateringer, hvorfor flere data vil forventes over tid. Alle sager er indberettet 4-14 dage efter vaccination. Der er 5 mulige tilfælde blandt kvinder og 4 mulige tilfælde blandt mænd. Aldersmæssigt fordeler de ubekræftede tilfælde sig i aldersgrupper fra 30+ år. Den videre vurdering af de ubekræftede tilfælde afventes.

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) om Vaxzevria®

ATAGI udgiver regelmæssige opdateringer af oversigter over bivirkningsindberetninger efter COVID-19 vacciner. Den 17. juni 2021 udgav ATAGI deres seneste opdateringer, og samtidig blev det anbefalet at hæve aldersgrænsen for brug af Vaxzevria® i Australien fra 50 til 60 år på baggrund af et stigende risikoestimat i aldersgruppen 50-59 år²⁵. Der var registreret i alt 37 bekræftede tilfælde af VITT/TTS, mens yderligere 23 tilfælde blev vurderet som sandsynlige. I to tilfælde var der dødelig udgang. Risikoestimerne vedr. VITT/TSS pr. aldersgruppe fremgår af Tabel 2.

²² EMA. COVID-19 vaccine safety update. COVID-19 Vaccine Janssen®. 11. Maj 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-may-2021_en.pdf

²³ PRAC. COVID-19 Vaccine Safety Update – COVID-19 Vaccine Janssen®, 18. juni 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-18-june-2021_en.pdf

²⁴ Reuters. Belgium halts J&J COVID vaccine for under 41s after first EU death. 26. maj 2021. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/belgium-says-halts-jj-covid-jab-under-41s-after-one-dies-2021-05-26/>

²⁵ ATAGI statement on revised recommendations on the use of COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 17. juni 2021. <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-on-revised-recommendations-on-the-use-of-covid-19-vaccine-astrazeneca-17-june-2021>

Tabel 2. ATAGI risikoestimer VITT/TTS efter Vaxzevria® – 17. juni 2021

Alders-gruppe	Antal VITT/TTS pr. 100.000	Frekvens
<50 år	3,1	1/32.250
50-59 år	2,7	1/37.000
60-69 år	1,4	1/71.400
70-79 år	1,8	1/55.600
80+ år	1,9	1/52.600

Den 17. juni 2021 udgav den australske lægemiddelstyrelse, Therapeutic Goods Administration (TGA), deres ugentlige sikkerhedsrapport om COVID-19 vaccinerne, der indeholder yderligere detaljer om de nyeste VITT/TTS tilfælde²⁶. Det fremgår, at alle nye tilfælde (i alt 12), som var registreret i ugen op til udgivelsen af den seneste sikkerhedsrapport, var set i personer over 50 år (hvilket afspejler den aldersgrænse på 50 år, som indtil d. 17. juni 2021 var anbefalet vedr. Vaxzevria® i Australien), og i 7 af tilfældene var de ramte i aldersgruppen 50-59 år.

ATAGI anbefaler derfor aktuelt Pfizer/BioNTech's COVID-19 Vaccine, Comirnaty®, som det foretrukne valg til voksne under 60 år. For personer på 60 år eller derover anbefaler ATAGI fortsat brugen af Vaxzevria®, da det vurderes, at fordelene ved vaccination med Vaxzevria® opvejer ulemperne. Vaxzevria® kan anvendes til personer under 60 år, hvor fordelene ved vaccination vurderes klart at overstige risikoen for den enkelte person, og hvor det samtidig er sikret, at personen er informeret og forstår risici og fordele ved vaccination. Anbefalingerne er baseret på den øgede risiko for alvorligt sygdomsforløb med COVID-19 blandt ældre (og derved større fordele ved vaccination) samt en potentiel forøget risiko for VITT/TTS ved Vaxzevria® hos personer under 60 år^{27,28}.

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) om Vaxzevria®

I Storbritannien udgiver MHRA ugentlige opdateringer af oversigter over bivirkningsindberetninger efter COVID-19 vacciner. Den 17. juni 2021 blev den seneste oversigt udgivet (data cut-off 9. juni)²⁹. Der var registreret i alt 390 tilfælde af VITT, heraf 207 (53%) blandt kvinder og 169 (47%) blandt mænd. Mortaliteten var 18% (71 dødsfald, heraf 4 efter anden dosis). Risikoestimerne vedr. VITT/TSS pr. aldersgruppe fremgår af Tabel 3.

²⁶ TGA. COVID-19 vaccine weekly safety report – 17-06-2021. [tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-17-06-2021](https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-17-06-2021)

²⁷ Australian Government Department of Health. About the AstraZeneca COVID-19 Vaccine. Tilgæet 17. juni 2021. <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/learn-about-covid-19-vaccines/about-the-astrazeneca-covid-19-vaccine#atagi-advice-on-covid19-astrazeneca-vaccine>

²⁸ Australian Government Department of Health. ATAGI statement on revised recommendations on the use of COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 17 June 2021. <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-on-revised-recommendations-on-the-use-of-covid-19-vaccine-astrazeneca-17-june-2021>

²⁹ MHRA Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card Reporting, 17. juni 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

Tabel 3. MHRA risikoestimer VITT/TTS efter 1. stik Vaxzevria® – 17. juni 2021

Alders- gruppe	Antal VITT/TTS pr. 100.000	Frekvens
18-49 år	2,02	1/49.500
50+ år	1,07	1/93.500

Estimatet af risikoen for VITT/TTS efter 2. stik Vaxzevria® er behæftet med større usikkerhed, fordi 2. stik er givet for nylig, og data dermed er påvirket af forsinket indrapportering. MHRAs anslåede risiko i deres bivirkningsopdatering d. 17. juni 2021 fremgår af Tabel 4 (på baggrund af 27 observerede tilfælde).

Tabel 4. MHRA risikoestimer VITT/TTS efter 2. stik Vaxzevria – 17. juni 2021

Alders- gruppe	Antal VITT/TTS pr. 1.000.000	Frekvens
18-49 år	0,7	1/1.430.000
50+ år	1,5	1/650.000

MHRA understreger, at risikoestimatet efter 1. hhv. 2. dosis ikke ukritisk bør sammenlignes, idet opfølgningstiden hvorunder tilfælde kan identificeres efter 2. stik er mere begrænset end efter 1. stik, og der yderligere er forskelle på tværs af aldersgrupper mellem dem, der har modtaget 1. hhv. 2. stik.

Man kan få et indtryk af, hvordan forsinket indrapportering påvirker risikoestimerne for VITT/TTS efter 1. stik Vaxzevria® ved at se på risikoestimerne i MHRAs ugentlige bivirkningsrapporteringer over tid fra det første signal om mulig VITT/TTS blev rejst³⁰. Ændringerne af risikoestimatet fremgår af Tabel 5. Risikoestimerne tager ikke højde for mulig køns- eller aldersforskel, og de afspejler heller ikke de gradvise restriktioner i anbefalingerne til yngre aldersgrupper, som blev indført i Storbritannien. Risikoestimerne angiver alene det overordnede risikoestimat i befolkningen.

³⁰ MHRA Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card Reporting, 1. april – 17. juni 2021.

<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

Table 5. MHRA risk estimates VITT/TTS after 1. dose Vaxzevria over time (data cut-off 9. juni)

Dato	Antal rapporterede VITT/TTS efter 1. stik	Antal vaccinerede med 1. stik (i millioner)	Frekvens
9. juni 2021	363	24,6	1/67.800
2. juni 2021	349	24,5	1/70.200
26. maj 2021	330	24,3	1/73.600
19. maj 2021	315	24,2	1/76.800
12. maj 2021	294	23,9	1/81.300
5. maj 2021	254	23,4	1/92.000
28. april 2021	236	22,6	1/95.000
21. april 2021	205	22,0	1/105.000
14. april 2021	168	21,2	1/125.000
7. april 2021	100	20,5	1/200.000
31. marts 2021	79	19,5	1/250.000
24. marts 2021	30	18,1	1/600.000

De stigende risikoestimer kan både skyldes øget opmærksomhed på VITT/TTS, inklusiv øget fokus på hurtig indrapportering og bedre validering af data. Da VITT/TTS udvikles over 3-30 dage, er der dog risiko for fortsat underestimering også af de nyeste risikoestimer, idet risikvinduet for VITT/TTS ikke er lukket for samtlige vaccinerede pr. en given opgørelsesdato. Det kan ikke udelukkes, at risikoestimatet fortsat vil stige, idet der ikke ses plateau af risikoestimatet.

I Storbritannien anbefaler Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), at personer i alderen 18-29 år uden underliggende sygdom, bør tilbydes et alternativ til vaccination med Vaxzevria®, hvis anden vaccination er tilgængelig og dette ikke medfører forsinkelse i vaccination. Anbefalingen er specifik i forhold til de aktuelle forhold i UK. For personer i alderen 30-39 år uden underliggende sygdom, er alternativer til Vaxzevria® at foretrække, hvis andre vacciner er tilgængelige og kun hvis dette ikke medfører betydelig forsinkelse i vaccination. Anbefalingen gælder i den nuværende situation³¹.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) om COVID-19 Vaccine Janssen®

I USA udgiver CDC løbende rapporter om udvalgte bivirkninger rapporteret efter COVID-19 vaccination. Den seneste opdatering er fra d. 14. juni 2021³². Der var på dette tidspunkt registreret i alt 36 bekræftede tilfælde af VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen®. CDCs Advisory Committee

³¹ JCVI advises on COVID-19 vaccine for people aged under 40. 7. maj 2021. <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40>

³² CDC Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination, 14. juni 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>

on Immunization Practices (ACIP) opgjorde d. 12. maj 2021 risikoestimer af VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® på baggrund af de på daværende tidspunkt i alt 28 indberettede tilfælde³³. Risikoestimerne fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. ACIP/CDC risikoestimer VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen®

Kvinder				Mænd			
Aldersgruppe	Antal doser	Antal VITT/TTS	Frekvens	Aldersgruppe	Antal doser	Antal VITT/TTS	Frekvens
20-29 år	641.510	3	1/231.000	20-29 år	714.458	2	1/357.000
30-39 år	642.745	8	1/81.000	30-39 år	728.699	1	1/714.000
40-49 år	743.256	7	1/106.000	40-49 år	775.390	1	1/769.000
50-64 år	1.463.416	4	1/370.000	50-64 år	1.505.505	2	1/769.000
65+ år	814.947	0	0	65+ år	697.925	0	0

På baggrund af tilgængelige data finder CDC, at fordelene ved vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® opvejer risikoen for personer over 18 år. Risikoen for VITT/TTS vurderes at være meget lav. Kvinder under 50 år skal informeres om risikoen for VITT/TSS ved COVID-19 Vaccine Janssen® og informeres om, at der er andre tilgængelige vacciner, hvor disse bivirkninger ikke er set³⁴.

Der skal tages højde for blandt andet forsinket indrapportering og underrapportering, lige som det skal erindres, at bivirkningsovervågningsdata primært tjener til at identificere sikkerhedssignaler men ikke til med sikkerhed at fastslå den underliggende frekvens for bivirkningerne. Underrapportering kan skyldes, at risikovinduet for VITT/TTS endnu ikke er lukket, men også opgørelsesmetoden. ACIP oplyser, at samtlige 28 VITT/TTS er sket på baggrund af vaccinationer, der har fundet sted før USA pauserede udrulningen af COVID-19 Vaccine Janssen® d. 14. april 2021.

Det samlede kumulerede antal vaccinationer, som antal VITT/TTS er sammenlignet med for at beregne frekvensen er opgjort pr. 7. maj 2021 (i alt 8.739.657 doser). Der er således fortsat et åbent risikovindue for en stor del af de administrerede vaccinationer, der indgår i opgørelsen.

Derudover kan det bidrage til underrapportering, at COVID-19 Vaccine Janssen® i nogen grad prioriteres til befolkningsgrupper, der er vanskelige at nå i det amerikanske sundhedsvæsen, fx hjemløse eller personer med vanskelig adgang til sundhedsydelser. Der er risiko for, at eventuelle bivirkninger blandt disse grupper bliver underrapporteret.

³³ ACIP Meeting 12. maj 2021, præsentationer. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-05-12.html>

³⁴ CDC Recommends Use of J&J's Janssen COVID-19 Vaccine Resume. Tilgået 10. juni 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUpdate.html>

Endvidere antages der en generel underrapportering i amerikanske bivirkningsovervågningssystemer sammenlignet med fx Danmark. Baseret på forskelle mellem USA og Danmark i indberetninger af svær allergisk straksreaktion (anafylaksi) efter COVID-19 vacciner antages en betydelig underrapportering i USA. Der er redegjort for denne antagelse om underrapportering i USA i detaljer i notat, Vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark, offentliggjort d. 3. maj 2021³⁵.

Lægemiddelstyrelsen oplyser derudover, at selvom det er det generelle indtryk, at sager vedrørende mistanke om VITT/TTS har høj prioritet i EMAs medlemslande, så er der ifølge EMA betydelige problemer med store mængder ubehandlede indberetninger om formodede bivirkninger vedr. COVID-19 vacciner (såkaldt *back-log*). Der kan både være forsinkelse fra, at de formodede bivirkninger indtræder, til at de rapporteres (såkaldt *report-lag*), og forsinkelse i forhold til rapportering af de formodede bivirkninger fra de nationale myndigheder og vaccine-producenterne til den europæiske bivirkningsovervågningsdatabase (EudraVigilance-databasen).

De nationale myndigheder i EU/EØS modtager ekstraordinært mange indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende COVID-19-vacciner, og myndighederne er under stort pres i forhold til at få behandlet og videresendt bivirkningsindberetninger til EudraVigilance-databasen. Derfor har EMA udstedt retningslinjer om, at de nationale myndigheder prioriterer indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger ved COVID-19-vacciner og indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger for andre lægemidler før indberetninger om formodede ikke-alvorlige bivirkninger vedrørende COVID-19-vacciner og andre lægemidler.

Retningslinjerne skal sikre, at der er en ensartet prioritering i medlemsstaterne og et bedre grundlag for fælles overvågning af indberetninger om formodede bivirkninger i en periode, hvor der modtages ekstraordinært mange indberetninger om formodede bivirkninger ved COVID-19-vaccinerne. Der er aktuelt indsendt over 500.000 rapporter om formodede bivirkninger ved COVID-19 vacciner (*Adverse Drug Reactions*) til EudraVigilance-databasen. Langt hovedparten omhandler dog milde bivirkninger.

Det store omfang af indberetninger er en usædvanlig stor belastning for samtlige lægemiddelmyndigheder i EU/EØS. Lægemiddelstyrelsen behandler som bekendt indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger først, og det er vigtigt, at alvorlige sager bliver prioriteret først af hensyn til overvågningen af vaccineres sikkerhed.

Lægemiddelstyrelsen mener ikke, at det er muligt at skønne, hvorvidt og i hvor stort omfang forsinket rapportering generelt giver anledning til fejl i opgørelsen af frekvensen af VITT/TTS. Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke tilgængelige data fra andre stater globalt, men det må formodes, at der også her findes en stor *back-log*, som kan give usikkerhed ift. aktuelle data, når de offentliggøres.

³⁵ Sundhedsstyrelsen. Vedr. Brug af COVID-19 Vaccine Janssen® i Danmark. 3. maj 2021. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/J-J/Vedroerende-brug-af-COVID-19-Vaccine-Janssen-Johnson-Johnson-i-Danmark.ashx?la=da&hash=BAD3584B56F36B7AD8AFFA6AD5F4CB4C25702291>

Lægemiddelstyrelsen oplyser, at selvom kun 35 VITT/TTS-tilfælde endnu er bekræftet af de amerikanske myndigheder, så har Lægemiddelstyrelsen kendskab til flere mulige tilfælde af VITT/TTS efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® i USA. Der er således indberettet 55 amerikanske sager, der dog formodes at omfatte de 35 bekræftede tilfælde, der efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ligner VITT/TTS-sager, til EudraVigilance-databasen. Den seneste vaccinationsdato, som fremgår af en af disse sager, er d. 14. maj 2021. Der er gennemsnitligt 32 dages indberetningstid – tid fra vaccination til indberetningen kan findes i EudraVigilance-databasen (det varierer mellem 7 og 69 dage), hvorfor det må forventes, at der er sager, der endnu ikke er registreret i databasen. Der er blandt samtlige 55 sager i alt 40 tilfælde blandt kvinder og 15 tilfælde blandt mænd. Aldersmæssigt fordeler de sig i aldersgrupper fra 18-65+ år. Videre vurdering af de ubekræftede tilfælde forventes.

2.3 Viden om forekomsten af VITT/TTS

Sundhedsstyrelsen har gennemført en systematisk litteratursøgning med henblik på en evidensgennemgang af risikoen for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® hhv. Vaxzevria®³⁶, jf. bilag 1. De vigtigste studier præsenteres mere detaljeret nedenfor, mens de øvrige gennemgås i det omtalte bilag.

Vaxzevria®

Et populationsbaseret dansk-norsk registerstudie har estimeret forekomsten af blodpropsygdom i pulsårer/arterier (kardiovaskulære arterielle tromboemboliske tilfælde) og blodpropper i de dybe vener (venøse tromboemboliske tilfælde) og vurderede ligeledes forekomsten af trombocytopeni og blødning inden for 28 dage efter vaccination med Vaxzevria®³⁷. Beregningerne er baseret på nationale sundhedsregistre omfattende hele befolkningen i Danmark og Norge. For blodpropper i de større vener i hjernen, såkaldte cerebrale venøse tromboser, der er et fremtrædende symptombillede ved VITT/TTS, var ratioen blandt vaccinerede sammenlignet med ikke-vaccinerede 20,25 (95 % konfidensinterval 8,14 - 41,73). Det svarer i absolutte tal til 2,5 (95 % konfidensinterval 0,9 - 5,2) yderligere tilfælde pr. 100.000 vaccinerede personer sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Dette svarer til et risikoestimat på 1/40.000 (95% konfidensinterval 1/20.000 - 1/110.000).

En metaanalyse har på baggrund af tilgængelige data i form af case rapporter, pressemeddelelser og oplysninger om antallet af vaccinerede i 10 forskellige lande udregnet estimater for forekomsten af VITT/TTS efter Vaxzevria®³⁸. Det poolede estimat var 0,73 (95 % konfidensinterval 0,43 - 1,23)

³⁶ Søgning i Medline (4. juni 2021) og WHO's COVID-19 database 'Global research on coronavirus disease (COVID-19)' (5. juni 2021) efter prædefineret søgeprotokol – journal nr. 05-0600-990

³⁷ 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 (Clinical research ed.)* 2021;373(Journal Article):n1114. 28. april 2021. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1114.full>

³⁸ Chan BTB et al. Meta-Analysis of Risk of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Following ChAdOx1-S Recombinant Vaccine 2021;(Generic): 8. maj 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.21256613v1>

tilfælde pr. 100.000 efter 1. dosis Vaxzevria®. Dette svarer til et risikoestimat på 1/137.000 (1/81.300 - 1/232.500). Incidensen var signifikant højere blandt personer under 55 år: 1,67 (95% konfidensinterval 1,30 - 2,14) tilfælde pr. 100.000 i Storbritannien svarende til et risikoestimat på 1/59.900 (1/46.700 - 1/76.900). I Norge var punkttestimatet for personer under 55 år 5,16 svarende til 1/19.400.

Et systematisk review har på baggrund af en systematisk litteratursøgning (pr. 20. april 2021) identificeret originalstudier, der rapporterer i alt 41 VITT/TTS-tilfælde efter vaccination med Vaxzevria³⁹. Patienterne udviklede symptomer 5,24 dage efter modtagelse af 1. dosis. I alt 66 % af tilfældene opstod hos kvinder. Aldersspændet var forholdsvis bredt, idet VITT/TTS blev set blandt personer i alderen 21 - 77 år. Tromboserne omfattede cerebrale tromboser samt blodpropper i mavetarmsystemet (såkaldte abdominale tromboser), blodpropper i de dybe vener i benet (dybe venteromboser) og blodpropper i lungerne (såkaldt lungeemboli).

For yderligere gennemgang af relevante studier vedr. Vaxzevria og risikoen for alvorlige bivirkninger, henvises til bilag 1.

COVID-19 Vaccine Janssen®

I godkendelsesstudiet for COVID-19 Vaccine Janssen®, der er et fase 3 studie med ca. 40.000 studiedeltagere randomiseret 1:1 til enten COVID-19 Vaccine Janssen® eller placebo, blev der blandt studiedeltagerne, der modtog COVID-19 Vaccine Janssen® konstateret 1 tilfælde af cerebral venøs sinus trombose og lave blodplader hos en 25-årig mand⁴⁰. Den umiddelbare vurdering fandt ingen sandsynlig sammenhæng mellem vaccinen og bivirkningen, men efterfølgende undersøgelser af plasmaprøver fra personen har vist, at han havde antistoffer mod blodplader/thrombocytter (anti-PF4-antistoffer)⁴¹, hvilket typisk ses ved VITT/TSS. Dermed er det sandsynligt, at der er tale om et tilfælde af VITT/TTS.

Et retrospektivt registerstudie på amerikanske data vedr. vaccinerede personer fandt på baggrund af 1.745 administrerede doser COVID-19 vaccine Janssen® (og derudover 94.818 doser Comirnaty® og 36.350 doser COVID-19 Vaccine Moderna®) ikke nogen signifikant sammenhæng mellem cerebral venøs sinus trombose og COVID-19 vacciner⁴². Data blev indhentet fra Mayo Clinic hospital system mellem d. 1. januar 2017 og d. 15. marts 2021. COVID-19 Vaccine Janssen® blev nødgod-

³⁹ Dotan A et al. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. Journal of Autoimmunity 2021;121(Journal Article):102663. England 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841121000718>

⁴⁰ Sadoff J et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2187-2201. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>

⁴¹ ACIP Meeting 14. april 2021. Præsentationer. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-04.html>

⁴² Pawlowski C et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi-state US health system. Preprint MedRxiv 23. april 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.20.21255806v1>

kendt i USA d. 27. februar 2021 og først taget i brug derefter. Datamaterialet for COVID-19 Vaccine Janssen® er spinkelt og grundet tidspunktet for data cut-off er der risiko for forsinket rapportering.

For yderligere information om COVID-19 Vaccine Janssen® beskrevet i kasuistikker henvises til bilag 1.

2.4 Sammenfatning vedr. risiko for VITT/TTS

EMA og en række andre lægemiddelmyndigheder har fastslået, at der er en sandsynlig sammenhæng mellem Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® og udvikling af VITT/TTS. Dokumentation for sammenhængen og risikoestimerne er bedre dokumenteret for Vaxzevria® end for COVID-19 Vaccine Janssen®, men Vaxzevria® har også været anvendt i adskillige måneder længere end COVID-19 Vaccine Janssen®. Der er således bedre og længere dataopsamling for Vaxzevria®, ligesom den uundgåelige forsinkelse i indrapportering til bivirkningsovervågningsystemer på nuværende tidspunkt spiller en mindre rolle for risikoestimerne vedr. Vaxzevria® end for COVID-19 Vaccine Janssen®.

I det dansk-norske registerstudie er frekvensen af VITT/TTS anslået til at være 1/40.000 (95 % konfidensinterval 1/20.000 - 1/110.000)⁴³. Bivirkningsindberetninger over tid har vist, at flere andre myndigheder og lande, blandt andre EMA, Australien, Storbritannien og Norge, uafhængigt af hinanden gradvist har justeret deres risikoestimer, således at de nu nærmer sig eller endda overstiger estimatet rapporteret i det dansk-norske studie.

På baggrund af ovenstående forhold finder Sundhedsstyrelsen fortsat, at det bedste risikoestimat for VITT/TTS efter Vaxzevria® er på 1 per 40.000 vacciner, med et 95 % konfidensinterval på mellem 1 per 20.000 og 1 per 110.000, således forstået, at den sande værdi med mindst 95 % sandsynlighed skal findes inden for dette spænd.

Desuden vurderer Sundhedsstyrelsen på baggrund af bl.a. nyere britiske data, at der fsva. VITT/TTS efter Vaxzevria® ikke er tale om en væsentlig kønsforskel.

Fsva. forskel mellem aldersgrupper, så tyder data imidlertid på, at der hos begge køn kan være tale om en reelt højere risiko for VITT/TTS efter Vaxzevria® blandt yngre sammenlignet med ældre. Den endelige årsag til VITT/TTS er endnu ikke fastlagt, men blandt andet spekulerer forskere i, at VITT/TTS kan skyldes en overreaktion af immunsystemet efter vaccination. Dette ville kunne bidrage til, at forklare en aldersbetinget risikogradient, således at risikoen er højere for yngre end for ældre, idet yngre mennesker generelt har et stærkere og mere reaktivt immunsystem end ældre.

⁴³ 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 (Clinical research ed.)* 2021;373(Journal Article):n1114. 28. april 2021. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1114.full>

I Danmark er det på nuværende tidspunkt kun den sidste målgruppe (benævnt som målgruppe 10d/4 i vaccinationskalenderen), bestående af yngre mennesker mellem 30-34 år, der endnu ikke er inviteret til det nationale vaccinationsprogram (jf. afsnit 3.3). Derfor er det rimeligt ift. de efterfølgende beregninger at tage udgangspunkt i risikoestimatet på 1/40.000 (95 % konfidensinterval 1/20.000 - 1/110.000).

Fsva. risiko for VITT/TTS efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®, så kan det med baggrund i data fra både USA og EU samt vurderinger fra EMA og FDA med sikkerhed fastslås, at vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® kan forårsage VITT/TTS, at det kan ses hos både kvinder og mænd, samt at det kan have dødelig udgang.

Data viser desuden, at VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® kan forekomme i alle aldersgrupper, dog med forbehold for, at VITT/TTS-tilfældene i personer over 65 år endnu er ikke verificerede. Det er derfor muligt, at der ligesom for Vaxzevria® er tale om en aldersbetinget risikogradient, men en eventuel gradients størrelse kan endnu ikke estimeres.

Der er ikke samme grad af sikkerhed for risikoestimererne for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® som efter Vaxzevria®. Det skyldes, at der er få europæiske data samt at data fra USA forventes, at være påvirket af underrapportering, ligesom der både i amerikansk og europæisk bivirkningsovervågning vil være tale om forsinket indrapportering af bivirkninger.

I EMA-regi har det betydning for synligheden af VITT/TTS-signalet, idet vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® her er påbegyndt for relativt nylig, og der er derfor på nuværende tidspunkt desværre ikke er mere solide data, som en risikoestimering kan baseres på. Baseret på udviklingen i risikoestimeringen af VITT/TTS efter Vaxzevria® over tid i Storbritannien, må det dog antages, at risikoestimeringen af VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® over tid vil blive mere præcis.

Der er således på nuværende tidspunkt ikke sikker dokumentation for størrelsen af risikoen for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen®, og – ligesom i Sundhedsstyrelsens vurdering af 3. maj 2021 – må det derfor lægges til grund, at risikoen kan være både lavere, sammenlignelig eller højere end risikoen efter Vaxzevria®.

Begge vacciner bygger på ikke-replikerende viral vektor teknologi. De to virale adenovirus vektorer, som benyttes, er dog ikke fuldstændig ens. Den virale adenovirusvektor i Vaxzevria® er en chimpanse adenovirus, mens der i COVID-19 Vaccine Janssen® er tale om en human adenovirusvektor. Den indsatte DNA-sekvens, der koder for spike-proteinet i SARS-CoV-2, er heller ikke fuldstændig identisk i de to vacciner. Endelig har der været fremsat en teori om, at VITT/TTS-risikoen kunne skyldes urenheder i vaccinerne, og urenhederne forventes også at kunne variere mellem vaccinerne⁴⁴. Det er dog endnu uvist, om det er en eller flere af de ovenstående faktorer, der giver

⁴⁴ Greinacher A et al. 2021. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). Preprint. [10.21203/rs.3.rs-440461/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-440461/v1)

anledning til VITT/TTS, og derfor er det også vanskeligt at bedømme, hvorvidt forskellene mellem de to vacciner har betydning for VITT/TTS-frekvensen.

Blandt kvinder i aldersgruppen 30 - 39 år i USA er der i den seneste risikoopgørelse estimeret en risiko for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® på ca. 1/81.000. Dette svarer til en risiko, der er ca. halvt så stor som den estimerede risiko for VITT/TTS efter Vaxzevria®. Der må som nævnt dog tages forbehold for underrapportering og underestimering i de amerikanske dataopgørelser.

En rimelig antagelse i vaccinenes favør vil derfor være at fastsætte et risikoestimat, med et spænd hvor både øvre og nedre risikoestimat ligger på ca. det halve af det mere sikre estimat for Vaxzevria®, hvilket betyder, at et konservativt skøn for risikoen for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® kunne være et sted mellem ca. 1/50.000 - 1/200.000.

Dette spænd vil derfor blive brugt i efterfølgende beregninger, men det må understreges, at estimatet er behæftet med stor usikkerhed. Baseret på data for og erfaringerne for Vaxzevria® må det antages, at risikoen for VITT/TTS blandt kvinder og mænd er sammenlignelig, men at der kan være tale om en aldersgradient i risikoen for VITT/TTS, således at risikoen for yngre grupper må antages at være i den høje ende af estimatet (nærmere 1/50.000), og for ældre i den lave ende (nærmere 1/200.000).

3. Vaccinationsprogram for COVID-19

3.1 Ibrugtagning i andre lande

For at belyse ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® i andre lande, har Sundhedsstyrelsen pr. 14. juni 2021 via Udenrigsministeriet modtaget indberetninger vedr. udvalgte landes anbefalinger om brug af COVID-19 Vaccine Janssen®. Denne status fremgår af bilag 2, som dog skal læses med det forbehold, at det ikke for alle lande har været muligt at få bekræftet, hvorvidt oplysningerne reelt afspejler de respektive nationale vaccineansvarlige myndigheders aktuelle anbefalinger, samt den reelle efterspørgsel og anvendelse af vacciner. Nedenfor er gengivet status i udvalgte lande pr. 14. juni 2021.

Flertallet af EU/EØS-lande tilbyder COVID-19 Vaccine Janssen® uden begrænsninger ift. hvilke aldersgrupper, den tilbydes, mens andre lande, som fx Frankrig, Irland, Italien, Holland, Portugal, Tjekkiet og Tyskland har fastsat nedre aldersrestriktioner.

I Belgien blev COVID-19 Vaccine Janssen® ved ibrugtagning anbefalet til alle aldersgrupper, men siden en kvinde under 40 år udviklede VITT/TTS med dødelig udgang efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®, er anbefalingen blevet indskrænket til personer over 40 år⁴⁵. Ifølge bilag 2 er der dog mulighed for at tilbyde yngre vaccinen som tilvalg.

I Norge er COVID-19 Vaccine Janssen® ikke en del af det generelle vaccinationsprogram⁴⁶. Per 15. juni 2021 tilbyder Norge dog COVID-19 Vaccine Janssen® uden for vaccinationsprogrammet som led i en tilvalgsordning⁴⁷.

I Sverige anbefales COVID-19 Vaccine Janssen® på lige fod med Vaxzevria®, dvs. til personer over 65 år. Imidlertid er COVID-19 Vaccine Janssen® ikke taget i brug i Sverige, da personer over 65 år allerede var inviteret til vaccination, da COVID-19 Vaccine Janssen® blev tilgængelig⁴⁸. Det samme er tilfældet i Finland⁴⁹.

Ifølge det oplyste anvender flere lande uden for EU, som fx Australien, Israel og Schweiz, ikke COVID-19 Vaccine Janssen®. Myndighederne i Storbritannien har godkendt vaccinen, men afventer fortsat leverancer. I USA anvendes COVID-19 Vaccine Janssen® uden restriktioner, men CDC oplyser, at særligt kvinder under 50 år skal være opmærksomme på den forøgede risiko for VITT/TTS, og at der er andre tilgængelige vacciner, der ikke er forbundet med denne risiko⁵⁰.

For yderligere oplysninger vedr. status for anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® i en række udvalgte lande se bilag 2.

⁴⁵ Reuters. Belgium halts J&J COVID vaccine for under 41s after first EU death, 26. maj 2021. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-belgium-johnson-jo-idCAKCN2D719J>

⁴⁶ FHI anbefaler ikke bruk av Janssen-vaksinen i Norge, 10. maj 2021. <https://www.fhi.no/nyheter/2021/fhi-anbefaler-ikke-bruk-av-janssen-vaksinen-i-norge/>

⁴⁷ Helse- og Omsorgsdepartementet. Janssen-vaksinen som tilvalg. 9. juni 2021. <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/janssen-vaksinen-som-tilvalg/id2858005/>

⁴⁸ Folkhälsomyndigheten. Beslut om att avvakta användning av Janssens vaccin i Sverige, 23. april 2021. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/april/beslut-om-att-avvakta-anvandning-av-janssens-vaccin-i-sverige/>

⁴⁹ YLE. THL: Finland holding off using J&J Covid vaccine, 19. maj 2021. https://yle.fi/uutiset/osasto/news/thl_finland_holding_off_using_jj_covid_vaccine/11937830

⁵⁰ CDC recommends use of Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine resume, 6. maj 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUpdate.html>

3.2 Tilvalgsordning

Efter bekendtgørelse nr. 928 af 19. maj 2021 tilbydes gratis vaccination mod COVID-19 i to adskilte programmer⁵¹. I det nationale, generelle vaccinationsprogram tilbydes de vacciner, der anbefales af Sundhedsstyrelsen, mens der i tilvalgsordningen tilbydes øvrige vacciner med markedsføringstilladelse, men som ikke anbefales af Sundhedsstyrelsen. Vaccination gennem tilvalgsordningen er forudsat skærpede krav til bl.a. informeret samtykke, lægens ordination, journalføring mv. For yderligere vilkår og procedurer for tilvalgsordningen henvises til bekendtgørelsen, BEK nr. 928 af 19. maj 2021 og den dertilhørende vejledning, VEJ nr. 9352 af 19. maj 2021⁵².

Tilvalgsordningen monitoreres løbende som en del af Statens Serums Instituts overvågning af vaccinationsindsatsen mod COVID-19⁵³. Status for tilslutning til ordningen er, at der per 13. juni 2021, er vaccineret omkring 30.000, mens ca. 70.000 er skrevet op på venteliste. Karakteristika for de personer, der har benyttet sig af ordningen viser, at langt størstedelen er mænd (ca. 80%) i alderen 20-39 år. Derudover viser data, at ca. 15% ikke ordineres vaccination efter den indledende lægekonsultation.

Som et resultat af, at målgruppe 10d/3, dvs. personer mellem 25-29 år og 35-39 år, nu er inviteret til vaccination i det generelle vaccinationsprogram, må det forventes, at efterspørgslen efter vaccination under tilvalgsordningen kan blive påvirket, således at interessen for ordningen vil være størst blandt målgruppe 10d/4, dvs. personer i alderen 30-34 år.

Ud af de personer, der er vaccineret via tilvalgsordningen, er ca. 8.000 mellem 30-34 år og dermed tilhørende målgruppe 10d/4. Baseret på den hidtidige daglige tilslutning i målgruppen (ca. 850 personer) antages det, at der via tilvalgsordningen, frem til uge 27 vil være vaccineret yderligere 17.850 personer i målgruppe 10d/4, hvilket sv.t. i alt ca. 25.000 personer.

For hele tilvalgsordningen forventes det, at der frem til uge 27, vil være omkring 82.500 personer der er vaccineret med enten COVID-19 Vaccine Janssen® eller Vaxzevria®, ud fra en antagelse om en gennemsnitlig, daglig tilslutning på ca. 2.500 personer. For nuværende er 44.300 COVID-19 Vaccine Janssen®-doser videredistribueret til denne ordning. For at kunne imødekomme den aktuelle efterspørgsel antages det derfor, at der som minimum skal allokeres i alt ca. 100.000 COVID-19 Vaccine Janssen® doser til tilvalgsordningen frem til uge 27.

⁵¹ Bekendtgørelse om gratis vaccination mod COVID-19, BEK nr. 928 af 19/05/2021, Retsinformation.dk

⁵² Vejledning om vaccination mod COVID-19, VEJ nr. 9352 af 19/05/2021, Retsinformation.dk

⁵³ Statens Serums Institut, 2021. Interaktivt vaccinationsdashboard, <https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/vaccinationstilslutning>.

3.3 Status og konsekvenser for det generelle vaccinationsprogram

Der er fortsat god fremdrift i vaccinationsudrulningen i Danmark. Ved udgangen af uge 24 har næsten 2 ud af 3 i målgrupperne på 16 år og derover fået mindst én vaccination mod COVID-19, hvilket sv.t. at knap 3 mio. personer, hvoraf ca. 1,6 mio. personer har færdiggjort deres vaccinationsforløb. Baseret på de gældende prognoser, hvor bl.a. godkendelse og leverance af vaccinen fra CureVac er udskudt til efteråret, må det forventes, at vaccinationsudrulningen i Danmark alene færdiggøres med mRNA-vaccinerne, Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna®.

Status for vaccinationsudrulningen er, at hovedparten i målgrupperne 1-9 allerede er færdigvaccineret med en høj tilslutning til 1. dosis på over 91%, fraset mindre undtagelser for målgrupperne 4 og 5⁵⁴. For målgruppe 10a til 10c (50-64-årige) er næsten alle påbegyndt et vaccinationsforløb, mens målgruppe 10d/1 (16-19-årige og 45-49-årige) og 10d/2 (20-24-årige og 40-44-årige), er indkaldt, har booket tid eller påbegyndt vaccination med enten Comirnaty® eller COVID-19 Vaccine Moderna®. Dertil er invitation til målgruppe 10d/3 (25-29-årige og 35-39-årige) udsendt i uge 23.

Som følge af, at alle til og med målgruppe 10d/3 nu er inviteret til vaccination mod COVID-19, er det, i den aktuelle danske kontekst, kun relevant at belyse en evt. forebyggelsesgevinst for målgruppe 10d/4 (30-34-årige), som er den gruppe, der vil kunne opnå fremskyndet færdigvaccination ved ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® i det generelle vaccinationsprogram. I den forbindelse lægges det til grund, at Vaxzevria® i det følgende ikke vil blive overvejet i det generelle program.

Ved indgangen til uge 27 vil Danmark have modtaget ca. 500.000 doser af COVID-19 Vaccine Janssen®, hvoraf 100.000 forventeligt anvendes i regi af tilvalgsordningen, hvorfor de resterende 400.000 doser principielt kan ibrugtages allerede fra uge 27. Målgruppe 10d/4 vurderes samlet til at rumme ca. 350.000 personer, hvoraf det antages, at ca. 25.000 vil have taget imod et tilbud om vaccination via tilvalgsordningen med udgangen af uge 26. De resterende 325.000 kan med andre ord principielt inviteres og færdigvaccineres i uge 27 ved, at tilbyde fremskyndet vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® til denne målgruppe.

Se i øvrigt den nuværende vaccinationskalender per 1. juni 2021 på Sundhedsstyrelsens hjemmeside samt Sundhedsstyrelsens notat fra 21. maj 2021 vedr. antagelserne bag vaccinationskalenderens opbygning og formål⁵⁵.

⁵⁴ Sundhedsstyrelsen, 2021. Vaccination mod COVID-19: Statusrapport per 25. maj 2021.

⁵⁵ Sundhedsstyrelsen, 2021. Vaccinationskalenderens opbygning og formål. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vaccinationskalenderens-opbygning-og-formaal>

3.4 Tillid til vaccinationsprogrammer

Det er afgørende at bevare tilliden i den danske befolkning til vaccinationsprogrammet for COVID-19 således at den høje tilslutning, hvor den enkelte træffer beslutning om vaccination på et oplyst og transparent grundlag, fastholdes. Dette har ikke kun afgørende betydning i den aktuelle situation i Danmark, men har ligeledes stor betydning i relation til et evt. revaccinationsprogram for COVID-19, og i særdeleshed ift. et mere langsigtet fokus, med potentielle afledte effekter på tilslutningen til andre nationale vaccinationsprogrammer, herunder den årlige sæsoninflenzavaccination, vaccination mod pneumokoksygdom til risikogrupper og ikke mindst børnevaccinationsprogrammet.

Seneste afrapportering fra HOPE-projektet per 21. maj 2021 illustrerer, at danskernes vaccinationsvillighed fortsat er på et højt niveau og synes ikke betydeligt påvirket af beslutningerne om at fortsætte det nationale vaccinationsprogram uden hhv. Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen®⁵⁶. Således svarer 87 % af respondenterne ”helt enig” eller ”delvist enig” til spørgsmålet ”Jeg vil følge sundhedsmyndighedernes råd, hvis de anbefaler folk som mig at få en godkendt vaccine mod coronavirus”.

Samme tendens beskrives i seneste afrapportering fra EPINION, som under epidemien løbende har udarbejdet befolkningsundersøgelser for Sundhedsstyrelsen omhandlende danskernes adfærd og holdninger til COVID-19 epidemien⁵⁷. Her ses, at 90 % af respondenterne er enten vaccineret eller fortalere, som er sikre på, at de vil lade sig vaccinere mod COVID-19. Dertil viser undersøgelsen, at vaccinationsvilligheden er steget siden seneste afrapportering i april 2021 både blandt personer mellem 35-50 år, mellem 51-65 år og personer over 65 år, til hhv. 87 %, 96 % og 99 %. I henhold til danskernes opfattelse af vaccinerne, ses det af undersøgelsen, at danskernes bekymring er faldet og trygheden omkring vaccinerne steget til omtrent samme niveau som inden pauseringen af Vaxzevria®.

Vigtigheden af transparens, fremlæggelse af data og beslutningsgrundlag inklusiv alle mellemregninger, samt relevant faglig ekspertinddragelse er alt sammen med til, at sikre og efterfølgende opretholde en høj tillid til vaccinationsprogrammer og ikke mindst sundhedsmyndighederne. Generelt viser forskning fra HOPE-projektet, at transparent kommunikation om vacciner øger tilliden, også når der åbent erkendes negative forhold ved vaccinerne⁵⁸.

Vedrørende villighed til at lade sig vaccinere med COVID-19 Vaccine Janssen® viser en tidligere dansk spørgeskemaundersøgelse, at ca. en tredjedel vil takke nej til vaccinen, at en tredjedel er i

⁵⁶ HOPE. 2021. Danskernes adfærd og holdning til coronaepidemien d. 21. maj 2021. [Hope Project \(hope-project.dk\)](https://hope-project.dk)

⁵⁷ EPINION. Maj 2021. Danskernes adfærd og holdninger i forbindelse med COVID-19 epidemien. Syvende måling.

⁵⁸ Petersen et al. 2021. Transparent Communication About COVID-19 Vaccines Is Not Sufficient for Acceptance but It is Necessary for Trust, <https://psyarxiv.com/vx84n>

tvivl og en tredjedel vil takke ja til COVID-19 Vaccine Janssen®, hvis den blev tilbudt af myndighederne⁵⁹. Af ovenstående undersøgelser ses desuden, at vaccinationsvilligheden varierer på tværs af aldersgrupper, hvor de 18-34-årige er de mindst vaccinationsvillige.

På baggrund af ovenstående, og til brug for beregninger i det følgende, må det derfor lægges til grund, at en tilslutning til vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® blandt de 30-34-årige – også selvom dette skulle blive anbefalet af Sundhedsstyrelsen og dermed tilbudt i det generelle vaccinationsprogram – må forventes at ligge lavere end for de to mRNA-vacciner, der p.t. anbefales. En rimelig antagelse for tilslutning til COVID-19 Vaccine Janssen® blandt de 30-34-årige kan være et sted mellem 30 % og 60%.

Faktorer som risiko for VITT/TTS, det at en mindre andel i målgruppen allerede har ladet sig vaccinere via tilvalgsordningen, evt. mulighed for på et senere tidspunkt at få tilbudt en mRNA-vaccine mv. taler for en tilslutning i den lavere ende af spændet, mens de unges risikovillighed, at vaccinen i så fald vil komme med en anbefaling fra Sundhedsstyrelsen, muligheden for fremskyndet vaccination mv. taler for en tilslutning i den højere ende af spændet.

3.5 Relevante tilpasninger i vaccinationsprogrammet

Sundhedsstyrelsen har løbende, i samråd med førende eksperter på området, drøftet relevante tilpasninger i det nuværende vaccinationsprogram med det formål, at en større andel danskere, på faglig forsvarlig vis, hurtigst muligt opnår vaccineinduceret immunitet.

Flere lande har udvidet intervallet mellem 1. og 2. dosis af vaccination mod COVID-19, med det formål at omfordele de tilgængelige vaccinedoser, så flere modtager 1. stik tidligere og en større andel af befolkningen dermed tidligere opnår delvis beskyttelse mod et alvorligt sygdomsforløb. Et eksempel herpå er Norge, som ultimo april 2021 udvidede intervallet mellem 1. og 2. dosis af mRNA-vaccinerne fra 6 til 12 uger og sidenhen både har indsnævret og udvidet intervallet igen baseret på omfanget af tilgængelige doser. Finland har foretaget lignende ændringer i deres nationale vaccinationsprogram⁶⁰.

Sundhedsstyrelsen har i vaccineudrulningen fastholdt vaccinationsintervallet, som det fremgår af godkendelsesgrundlaget. En udvidelse af perioden mellem 1. og 2. stik vil have store praktiske konsekvenser, i form af ombooking af et meget stort antal personer, samt sociale og personlige konsekvenser for de personer, der allerede nu har afsat tid i kalenderen og dermed har forventninger til en status som færdigvaccineret og de muligheder, det medfører. En udvidelse af intervallet mellem 1.

⁵⁹ Voxmeter for Ritzau. 2021. <https://finans.dk/politik/ECE12918025/naesten-hver-tredje-dansker-vil-sige-nej-til-johnsonvaccinen/?ctxref=ext>

⁶⁰ ECDC. 14. juni 2021. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-the-implementation-of-COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-14-June-2021.pdf>

og 2. stik, kan derudover risikere at medvirke til en mere grundlæggende usikkerhed til vaccinerne og vaccinationsprogrammet. Samtidig har et nyligt engelsk studie påvist en nedsat beskyttelse mod deltavarianten B.1.617.2 efter 1. dosis, sammenlignet med et fuldt vaccinationsregime bestående af 2 doser⁶¹, hvilket ligeledes taler for at fastholde det nuværende interval mellem 1. og 2. stik. Dette beskrives nærmere i Sundhedsstyrelsens gældende retningslinjer⁶².

Derudover har forsinkelser i vaccinationskalenderen medført et øget behov for fortsat visitation til fremskudt COVID-19 vaccination via målgruppe 5, som omfatter udvalgte personer med tilstande og sygdomme, som medfører særligt øget risiko for alvorligt forløb ved COVID-19. Sundhedsstyrelsen har løbende været i dialog med relevante parter for at nuancere de forudsætninger, der skal være opfyldt forud for visitation og har senest yderligere forlænget fristen for at visitere til målgruppe 5 til uge 35, i takt med justeringer i vaccinationskalenderen. Det er desuden gjort mere tydeligt og i højere grad eksemplificeret for de henvisende instanser, dvs. almen praksis og den pågældende sygehusafdeling, hvilke sygdomme/tilstande, der enkeltstående kan medføre henvisning til fremskyndet vaccination som en del af målgruppe 5, fx svær overvægt med BMI >35. Relevante tilpasninger af denne målgruppe er i øvrigt foretaget løbende, hvilket tilsvarende har resulteret i en målgruppe, som er væsentligt større end først estimeret og fortsat voksende.

4. Effektivitet efter ibrugtagning af COVID-19 vaccinerne

COVID-19 vaccinerne effekt under kontrollerede studiebetinger, er dokumenteret i såkaldte godkendelsesstudier. Disse godkendelsesstudier har blandt andet vist, at den forventelige effekt af mRNA-vaccinerne generelt er højere (ca. 94 - 95 %^{63,64}) end den forventelige effekt af viral vektor vaccinerne (ca. 60 - 66%^{40,65}) målt på symptomatisk COVID-19 sygdom.

Der udgives imidlertid løbende studier, der dokumenterer effektiviteten af COVID-19 vaccinerne, når de anvendes som led i storskala vaccinationsindsatser. Effektiviteten under *real-life* betingelser er vigtig at kende, fordi disse betingelser i højere grad end et kontrolleret studie kan afspejle den situation, som vaccinerne bliver brugt i.

Nedenfor opsummeres resultaterne fra udvalgte studier på området, herunder data for hhv. mRNA vaccinerne og viral vektor vaccinerne effektivitet overfor asymptomatisk smitte med SARS-CoV-

⁶¹ Bernal JL et al. 2021. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. Artikel i preprint.

⁶² Sundhedsstyrelsen. 2021. Retningslinjer for håndtering af vaccination mod COVID-19.

⁶³ Baden LR et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. NEJM 2021; 384:403-416. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>

⁶⁴ Polack FP et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. NEJM 2020; 383:2603-2615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301246/>

⁶⁵ Voysey 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. The Lancet 2021; 397:99-111. [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)

2, COVID-19 sygdom og indlæggelse, på at forebygge smittespredning, samt på nye virusvarianter. I bilag 3 findes en mere detaljeret gennemgang af studierne.

Data fra *real-life* studier efter ibrugtagning i massevaccinationsprogrammer viser, at der er en høj effektivitet af både mRNA-vaccinerne^{66,67,68,69} og viral vektor vaccinerne^{70,71}, både hvad angår asymptomatisk smitte med SARS-CoV-2, symptomatisk COVID-19, indlæggelseskrævende COVID-19 og død som følge af COVID-19. Data peger desuden i stigende grad på, at den samlede opnåelige effektivitet for mRNA vaccinerne er ganske betydeligt højere end for Vaxzevria®⁷². Evidensen for effekt af COVID-19 Vaccine Janssen® stammer endnu primært fra godkendelsesstudierne.

Data tyder samtidigt på, at immuniteten efter både mRNA vaccinerne og viral vektor vaccinerne, særligt efter 1. stik, er nedsat over for delta-varianten sammenlignet med f.eks. alpha-varianten⁷³. For Vaxzevria® tyder data også på, at effektiviteten er nedsat over for delta-varianten efter 2. stik i modsætning til hvad der ses efter færdigvaccination med mRNA-vaccinen fra Pfizer-BioNTech, hvor der fortsat ses en høj effektivitet⁷³. For COVID-19 Vaccine Janssen® er der endnu ikke *real-life* evidens vedrørende vaccinenes effekt over for delta-varianten.

Data efter ibrugtagning i massevaccinationsprogrammer viser desuden, at både mRNA vaccinerne og viral vektor vaccinerne forebygger transmission af SARS-CoV-2 virus^{73,74}. Det er dog ikke på

⁶⁶ Emborg HD et al. Vaccine effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine against RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 infections, hospitalisations and mortality in prioritised risk groups. medRxiv 2021, 2. juni. doi.org/10.1101/2021.05.27.21257583. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257583v1.full.pdf>

⁶⁷ Haas EJ et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. The Lancet 2021; 397:1819-1829. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00947-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00947-8/fulltext)

⁶⁸ Hall VJ et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicenter, cohort study. The Lancet 2021; 397:1725-1735. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00790-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00790-X/fulltext)

⁶⁹ Pilishvili T et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines among health care personnel – 33 US sites, January-March 2021. MMWR 2021, 21. maj;70:753-758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136422/>

⁷⁰ Corchado-Garcia J et al. Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19. medRxiv preprint 2021 30. april, doi.org/10.1101/2021.04.27.21256193. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256193v1.full.pdf>

⁷¹ Bernal JL et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ 2021;373:n1088. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>

⁷² Bernal JL et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. medRxiv 2021, 24. maj, doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>

⁷³ ECDC Technical Report. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination. 20. marts 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-of-transmission-and-reinfection-of-SARS-CoV-2-following-vaccination.pdf>

⁷⁴ Harris RJ et al. Impact of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. Public Health England, London. Citeret 17. juni 2021. <https://static.poder360.com.br/2021/04/public-health-1stdose-abr2021.pdf>

grundlag af foreliggende data muligt med sikkerhed, at sige om der er en betydende forskel mellem hhv. mRNA vaccinerne og viral vektor vaccinerne ift. deres effekt på transmission af SARS-CoV-2. Derudover må der tages forbehold for, at data vedrørende transmission af alle de nuværende *Variants of Concern* ikke er tilgængelige.

5. Forebyggelsespotentialet

5.1 Status på den danske COVID-19 epidemi

Efter en stigning i antallet af personer, der tester positiv for SARS-CoV-2, i maj 2021, ses der primo juni 2021 et tydeligt fald i smittetrykket i Danmark. Baseret på antal indlagte, testkorrigeret incidens, og kontakttal, er der dermed tegn på en kraftigt aftagende epidemi.

Aktuelt er incidensen af personer, der tester positiv for SARS-CoV-2 på landsplan, ca. 55 pr. 100.000 personer. En ugentlig incidens på 55 pr. 100.000 personer svarer til cirka 320 daglige nye smittetilfælde i Danmark.

I fordelingen af antal personer der tester positiv for SARS-CoV-2, ses en tydelig effekt af vaccination i de fleste aldersgrupper, enten som følge af en direkte effekt af vaccination mod COVID-19 i aldersgruppen, eller grundet en indirekte beskyttelse af uvaccinerede aldersgrupper, som følge af vaccination af personer i samme omgangskreds.

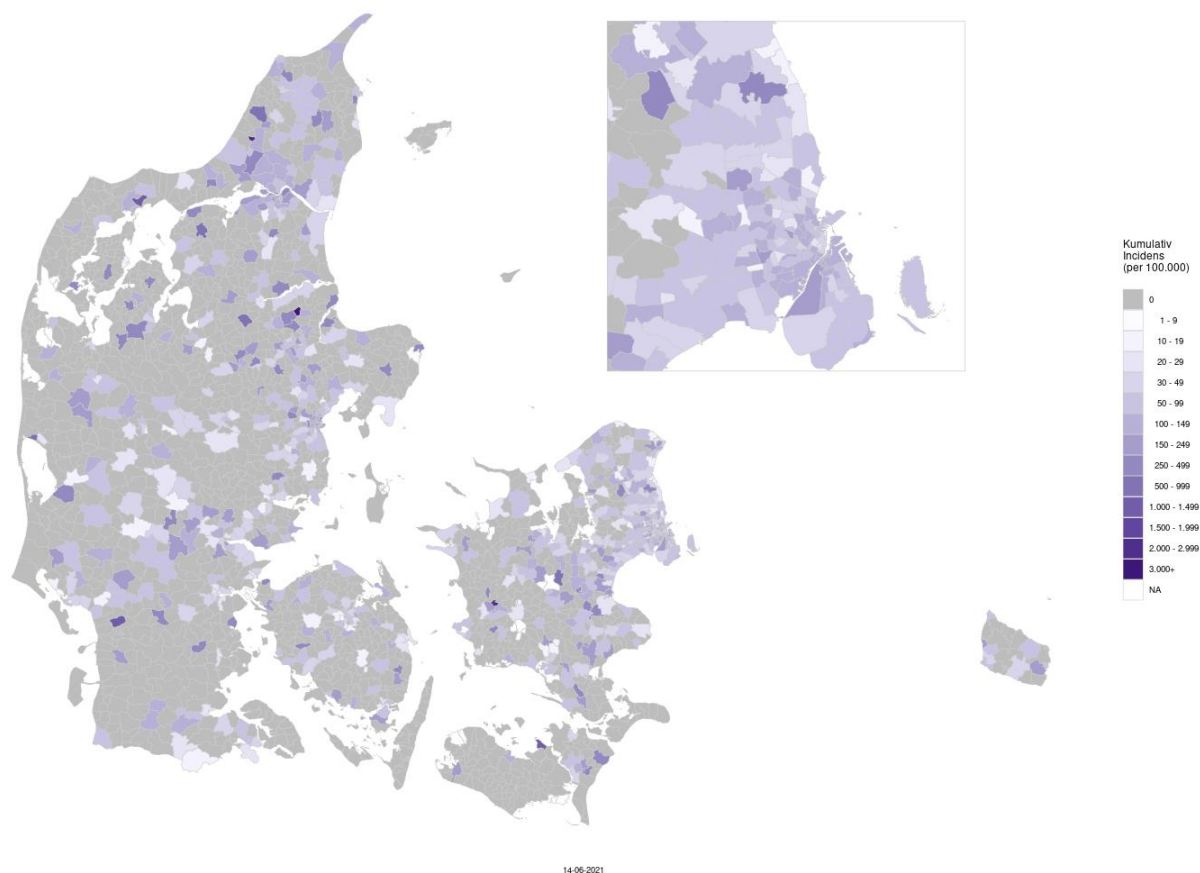
Af nedenstående Figur 1 ses et *heatmap*, som beskriver intensiteten i incidensen af personer der tester positivt for SARS-CoV-2 pr. uge, i de enkelte aldersgrupper relativt til de øvrige aldersgrupper. Figuren viser, at der særligt i forbindelse med genåbningen sås en stigende incidens blandt de 15-30-årige. Over den seneste tid, ses der dog et fald i alle aldersgrupper, som er størst i den yngre del af befolkningen.

Figur 1. Opgørelse af 7-dages-incidens af antal personer, der tester positivt for SARS-CoV-2 per 100.000 personer, fordelt på aldersgrupper

Opgørelsesdato/ aldersgruppe	12-06- 2021	05-06- 2021	29-05- 2021	22-05- 2021	15-05- 2021	08-05- 2021	01-05- 2021	24-04- 2021	17-04- 2021	10-04- 2021	03-04- 2021
0-4 år	24	50	53	58	63	60	49	53	60	44	47
5-9 år	42	96	85	94	122	94	112	125	111	76	109
10-14 år	68	139	138	141	158	131	114	126	104	87	95
15-19 år	129	275	289	318	313	251	162	140	161	163	118
20-24 år	142	274	313	303	239	202	153	113	134	137	119
25-29 år	105	167	168	182	176	163	132	108	108	90	89
30-34 år	67	117	126	128	147	146	114	95	111	90	104
35-39 år	52	101	119	123	141	126	112	112	97	93	103
40-44 år	51	108	122	121	121	114	108	93	96	82	94
45-49 år	63	103	131	134	134	131	103	96	81	82	86
50-54 år	47	85	107	109	111	99	83	87	75	75	76
55-59 år	27	58	86	89	91	95	86	78	67	64	70
60-64 år	20	32	54	54	62	70	63	58	54	48	53
65-69 år	7	14	21	42	46	43	39	31	26	29	34
70-74 år	3	8	10	14	20	22	22	20	26	28	26
75-79 år	5	5	6	9	14	14	19	20	24	24	32
80-84 år	3	5	7	2	7	6	5	16	8	22	27
85-89 år	4	8	6	6	14	14	10	13	11	15	10
+90 år	7	11	9	2	16	4	4	11	22	13	11

Figur 2 viser incidenserne af personer, der tester positiv for SARS-CoV-2, per 100.000 for de seneste 7 dage per 14. juni 2021 fordelt på sogne. Kortet illustrerer bl.a., at smittekæderne er centreret omkring de større byer og at der ikke ses smitte i større sammenhængende geografiske områder. Baseret på den seneste udvikling i smittetryk forventes, at kommende udbrud primært vil centreres omkring mindre geografiske områder, og i høj grad kan inddæmnes som følge af smitteopsporing og den løbende vaccinationsindsats.

Figur 2. Geografisk udbredelse af positive tests for SARS-CoV-2 fordelt på sogne opgjort som incidens per 100.000 de seneste 7 dage per 14. juni 2021

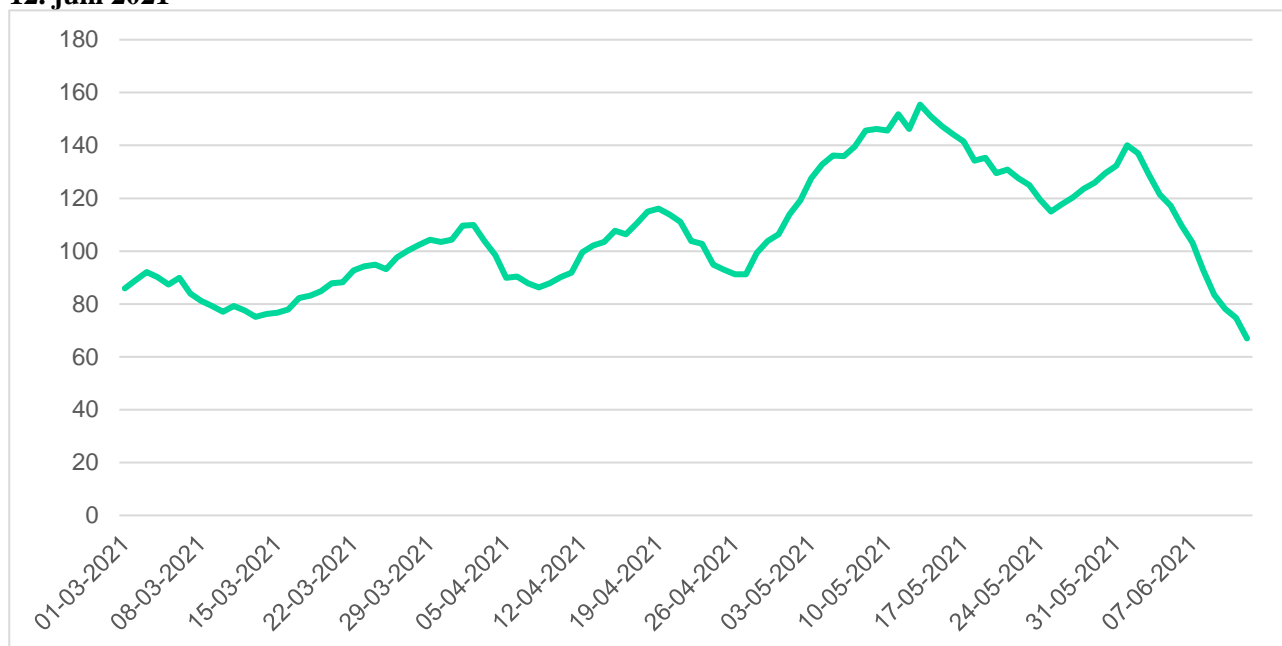


Udvikling i smittetryk blandt de 30-34-årige

Af Figur 3 fremgår det, en løbende 7-dages-incidens pr. 100.000 personer, der tester positivt for SARS-CoV-2, blandt 30-34-årige, ligger på 67 pr. 100.000 per uge, svarende til cirka 35 nye daglige tilfælde. Der bemærkes et markant fald fra 140 pr. 100.000 per uge, i uge 22. Faldet forventes at fortsætte i den kommende periode, som følge af en betydelig sæsoneffekt, samt en forventning om en indirekte effekt blandt de 30-34-årige som følge af vaccination af de omkringliggende målgrupper.

Som følge af at de 30-34-årige i en periode over sommeren forbliver uvaccinerede, kan der blandt denne gruppe forventes lokale udbrud af smitte, hvilket i en periode vil kunne påvirke incidenserne blandt denne aldersgruppe.

Figur 3. Incidens af tilfælde med SARS-CoV-2 per uge, blandt 30-34-årige i perioden 1. marts 2021 til 12. juni 2021



Kilde: Baseret på bagvedliggende data fra Statens Serum Institut

Sygdomsbyrde

Antallet af indlagte på sygehus og indlagte på intensiv afdeling med COVID-19, er en god indikator for den reelle sygdomsbyrde ved COVID-19, dvs. hvor stor en del af befolkningen, der har alvorlig behandlingskrævende COVID-19-sygdom.

Antal indlagte med SARS-CoV-2 opgøres ved træk fra Landspatientregisteret, som automatisk sammenkøres med den danske mikrobiologidatabase (MiBa), der overvåger smitsomme sygdomme og mikroorganismer på nationalt niveau, herunder positive prøver for SARS-CoV-2. Antal indlagte med SARS-CoV-2 defineres som indlagte med en positiv test indenfor 14 dage for indlæggelse.

Mange af de indlagte vil være indlagt på grund af COVID-19. En mindre del vil dog være indlagt af anden årsag end COVID-19, men være testet positiv for SARS-CoV-2 ved screening forud for indlæggelse eller i 14 dage inden indlæggelse. Det skal understreges, at særligt for de yngre aldersgrupper, herunder de 30-34-årige, vil andelen med en positiv test for SARS-CoV-2, der indlægges af anden årsag end COVID-19, udgøre en større andel.

Blandt 30-34-årige kvinder og mænd har hhv. 3,6 % og 2,4 % af dem der har været testet positiv for SARS-CoV-2, været indlagt på sygehus i perioden 1. marts til 31 maj 2021 med en positiv test inden for 14 dage før indlæggelse (se Tabel 7). Kønsforskellen i andelen, der indlægges på sygehus, formodes at skyldes, at de 30-34-årige kvinder som gruppe har flere sygehuskontakter og dermed screeningstests ved indlæggelse end mænd, formentlig som følge af graviditet og fødsel.

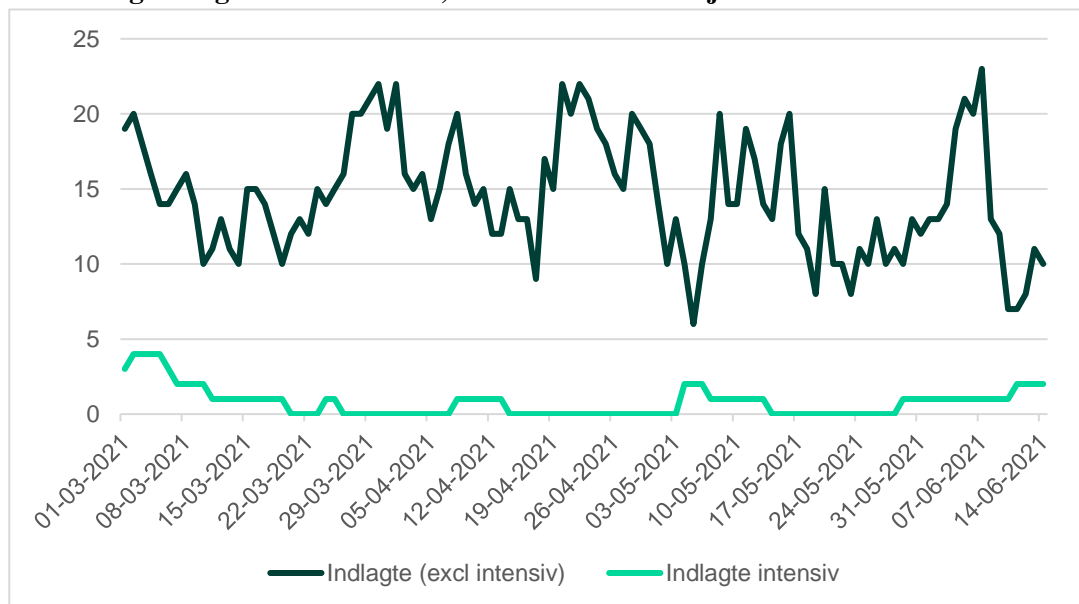
Tabel 7. Indlagte med en positiv test for SARS-CoV-2 indenfor 14 dage før indlæggelse, 1. marts til 31. maj 2021, fordelt på køn og alder

Aldersgrupper	Mænd		Kvinder	
	Antal positive	Indlagte (%)	Antal positive	Indlagte (%)
18-24 år	6613	48(0,7)	5753	76(1,3)
25-29 år	3359	62(1,8)	3084	78 (2,5)
30-34 år	2780	68(2,4)	2416	86(3,6)
35-39 år	2402	78(3,2)	2328	97(4,2)
40-44 år	2481	98(4,0)	2404	91(3,8)
45-49 år	2573	146(5,7)	2569	129(5,0)
50-54 år	2408	161(6,7)	2200	130(5,9)
55-59 år	2130	186(8,7)	1775	134(7,5)
60-64 år	1366	126(9,2)	1131	90(8,0)
65-69 år	735	102(13,9)	645	81(12,6)
70-74 år	462	105(22,7)	439	77(17,5)
75-79 år	303	101(33,3)	316	84(26,6)
80-84 år	116	47(40,5)	160	43(26,9)
85+ år	84	34(40,5)	115	44(38,3)
Total	27812	1362(4,9)	25335	1240(4,9)

Kilde: Statens Serum Institut, 2. juni 2021

I Figur 4 ses den løbende belastning af sygehusvæsenet i form af antal indlagte på sygehus og på intensiv afdeling, med et positivt prøvesvar for SARS-CoV-2 indenfor 14 dage, opgjort for aldersgruppen 30-39 år. Det ses, at der siden marts 2021 har været ganske få indlæggelser på intensiv afdeling og belastningen har været mellem 0 og 2 patienter i det meste af perioden. De store udsving i antallet af indlagte ekskl. intensiv afdeling indikerer, at der i aldersgruppen generelt er tale om kortere indlæggelser. Ved et nuværende eller lavere smittetryk er det forventningen, at antallet af indlagte i aldersgruppen vil være stabilt eller faldende. Det bemærkes samtidig, at den stigende incidens i antal personer, der testede positivt for SARS-CoV-2 i maj måned, ikke har medført et stigende antal indlæggelser i aldersgruppen.

Figur 4. Løbende belastning af indlagte mellem 30-39 år med positivt prøvesvar for SARS-CoV-2 på intensiv og indlagte ekskl. Intensiv, 1. marts 2021 til 14. juni 2021



Af Tabel 8 nedenfor fremgår, at blot én person i aldersgruppen 30-34 år, svarende til 0,5 % af de indlagte med en positiv test for SARS-CoV-2, har haft behov for indlæggelse på intensiv afdeling i perioden 1. marts 2021 til 31. maj 2021. For hele epidemien drejer det sig om 0,7 %. Det vurderes i de faglige miljøer, at det som udgangspunkt er COVID-19, der er årsag til indlæggelse på intensiv afdeling for de 30-34-årige og at den positive test for SARS-CoV-2 kun i meget få tilfælde er et udtryk for et tilfældigt fund.

Tabel 8. Indlagte med COVID-19 på intensiv afdeling, 1. marts 2021 – 31. maj 2021

Indlagte på intensiv afdeling

Aldersgrupper	Antal indlagte	Andel (%)
16-19 år	0	0,0 %
20-24 år	2	0,9 %
25-29 år	3	1,4 %
30-34 år	1	0,5 %
35-39 år	3	1,4 %
40-44 år	7	3,2 %
45-49 år	18	8,1 %
50-54 år	19	8,6 %
55-59 år	36	16,3 %
60-64 år	35	15,8 %
65-69 år	30	13,6 %
70-74 år	33	14,9 %
75-79 år	24	10,9 %
80-84 år	9	4,1 %
85 + år	0	0,0 %
I alt	221	100 %

Kilde: Baseret på bagvedliggende data fra Den Danske COVID-19 Intensiv Rapport

5.2 Muligt forebyggelsespotentiale ved at fremskynde tilbud om vaccination til 30-34-årige

Antagelser

Det mulige forebyggelsespotentiale ved at ibrugtage COVID-19 Vaccine Janssen® kan estimeres på baggrund af en række antagelser om forventninger til epidemi og sygdomsbyrde i den periode, hvor man grundet fremskyndelse af det generelle vaccinationsprogram vil se en effekt af vaccination i en given population.

Fremskyndelse af tilbud om vaccination vil, jf. ovenstående afsnit, alene være relevant for målgruppe 10 d/4, som er de 30-34-årige. Denne målgruppe rummer omkring 350.000 personer.

En delmængde af de 350.000 personer i målgruppe 10d/4 vil være færdigvaccineret som følge af vaccination i tilvalgsordningen (se afsnit 3.2). Dette efterlader en målgruppe på ca. 325.000 personer, der skal tilbydes vaccination via det generelle vaccinationsprogram.

Derudover bør overvejelser om de 30-34-åriges accept af et tilbud om vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® i den aktuelle situation også indgå, da det kan påvirke tilslutningen og tempoet hvormed der opnås vaccineinduceret immunitet i målgruppen. Dette som følge af at mange af dem, som får tilbudt COVID-19 Vaccine Janssen®, kan vælge at udskyde vaccination til et senere tidspunkt, i håb om at få tilbudt en anden vaccine. Med baggrund i den etablerede risiko for VITT/TTS ved COVID-19 Vaccine Janssen® blandt unge og raske personer, må det dog antages, at der kan forventes en væsentligt nedsat tilslutning til COVID-19 Vaccine Janssen® blandt de 30-34-årige. Til estimering af den mulige forebyggelsesgevinst tages der udgangspunkt i en tilslutning til vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® i spændet 30 - 60 % (jf. afsnit 3.4), svarende til en population af 30-34-årige der vil tage imod tilbud om vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® på hhv. ca. 100.000 og 200.000 personer.

Til estimering af en mulig forebyggelsesgevinst ved at ibrugtage COVID-19 Vaccine Janssen® tages der udgangspunkt i et "worst case" scenarie baseret på justerede prognoser til vaccineleverancer og dermed en yderligere forsinkelse af vaccinationsudrulningen. Der tages endvidere udgangspunkt i, at hele målgruppen kan tilbydes vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® primo juli, svarende til en fremskyndet vaccination af de 30-34-årige på 8 uger ift. "worst case" scenariet, hvor vaccination forventes påbegyndt i uge 35.

Derudover inddrages der i beregningerne et estimat for et forventet smittetryk blandt de 30-34-årige i juli og august 2021, svarende til den periode hvor der kan opnås en forebyggelsesgevinst ved at tilbyde fremskyndt vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®. Den aktuelle uge-incidens medio juni 2021 blandt de 30-34-årige er på ca. 70 pr. 100.000 personer. Til illustrering af den mulige forebyggelsesgevinst ved hhv. en epidemi med en trefold højere incidens og sygdomsbyrde, og modsat en fortsat aftagende epidemi grundet tiltagende sæson- og vaccinationseffekt, estimeres forebyggelsesgevinsten også i følsomhedsanalyser med en uge-incidens på mellem 20 og 200 pr.

100.000 personer. Hermed tages der højde for en situation, hvor fx nye mere smitsomme virusvarianter udbredes i Danmark før den primære udrulning af det generelle vaccinationsprogrammet er gennemført.

Endeligt antages den samme sandsynlighed for indlæggelse blandt mænd og kvinder i aldersgruppen 30-34-årige (jf. afsnit 5.1), og der forventes en effekt på forebyggelse af alvorlig, indlæggelseskrævende COVID-19 sygdom på ca. 85 % (54 - 97), fra 4 uger efter vaccination⁴⁰.

Nedenfor præsenteres beregningerne for den mulige forebyggelsesgevinst blandt de 30-34-årige ved at tilbyde målgruppen vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® primo juli 2021, i regi af det generelle vaccinationsprogram. Beregningerne sammenholdes herefter med risikoen for VITT/TTS i samme population, hvis de tilbydes vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®. Til sammenligning med forebyggelsesgevinsten anlægges der et spænd af risikoen for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® på mellem 1/50.000 - 1/200.000. Dette spænd repræsenterer Sundhedsstyrelsens for nuværende bedste estimat af risikoen for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen®, men det understreges, at estimatet fortsat er behæftet med usikkerhed (se afsnit 2.4). Derudover antages det samme estimat for VITT/TTS for kvinder og mænd. Sammenligning af VITT/TTS med indlæggelse på intensiv vurderes fortsat som et rimeligt sammenligningsgrundlag til vurdering af forebyggelsesgevinst ift. skadevirkninger, da både VITT/TTS og indlæggelse på intensiv, begge indebærer en betydelig sygelighed og dødelighed.

Der gøres opmærksom på, at en incidens på ca. 70 pr. 100.000 personer, der tester positivt for SARS-CoV-2 blandt de 30-34-årige, vurderes som et konservativt estimat. Dette på baggrund af en forventning om et endnu lavere smittetryk over sommeren, baseret på det allerede nu tydelige fald i incidensen af personer der tester positiv for SARS-CoV-2, i befolkningen som helhed, men også særsomt for de 30-34-årige. Dette fald antyder en start på en betydelig sæsoneffekt. Dertil forventes der en indirekte effekt, såkaldt spillover effekt, af udrulningen af det generelle vaccinationsprogram på de 30-34-årige, som følge af vaccination af de omkringliggende målgrupper og aldersgrupper, som vaccineres hen over sommeren. Derudover rummer spændet på incidensen op til 200 pr. 100.000 personer risikoen for en situation med en mere smitsom virusvariant hen over sommeren.

De indlagte følsomhedsanalyser for sygdomsbyrde over sommeren, samt det brede spænd for frekvensen af VITT/TTS gør, at de anførte analyser er vægtet i favør af ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen®.

Estimater for gruppen af 30-34-årige

Gruppen af 30-34-årige forventes, jf. ovenfor, at påbegynde vaccination primo september (uge 35). Ved at tilbyde fremskyndet vaccination til de 30-34-årige til primo juli (uge 27) med COVID-19 vaccine Janssen®, må der forventes en forebyggelsesgevinst, målt på den andel af alvorlig COVID-19 sygdom i gruppen af 30-34-årige, der kan forebygges via vaccination med COVID-19 vaccine Janssen®.

I det følgende tages der udgangspunkt i en gruppe af 325.000 30-34-årige kvinder og mænd, hvilket svarer til den andel af 30-34-årige som forventes at være uvaccineret frem til tilbud om vaccination primo september, samt i en uge-incidens på 70 per 100.000. Dette vil betyde, at ca. 1.820 af de uvaccinerede 30-34-årige kan forventes at teste positivt for SARS-CoV-2 over en periode på 8 uger (fra uge 27-35). Heraf kan ca. 66 af de 30-34-årige forvente at blive indlagt på sygehus, uden at de dog alle vil blive indlagt pga. COVID-19, hvoraf ingen kan forventes indlagt på intensiv afdeling, da risikoen for dette med det estimerede smittetryk vil være ca. 2 pr. år.

Nedenfor i tabel 9 er beregningerne anført med spænd for estimater jfr. ovenfor.

Tabel 9. Incidens og sygdomsbyrde for gruppen af uvaccinerede 30-34-årige i 8-ugers-perioden ca. uge 27 – 35

Samlet population	Incidens per 100.000	Forventet antal tilfælde af SARS-CoV-2	Forventet antal indlagte på sygehus	Forventet antal indlagte på intensiv afdeling
325.000	70 (20 – 200)	1.820 (520 - 5200)	66 (18 – 187)	0,3 (0,1-0,9)

Hvis der kan opnås en tilslutning på 60% vil det svare til, at ca. 200.000 af de 30-34-årige vil tage imod tilbuddet om fremskyndet vaccination med COVID-19 vaccine Janssen® primo juli i stedet for, at vente til august-september hvor de ellers stod til at modtage en mRNA-vaccine. Med en effekt af COVID-19 vaccine Janssen® på alvorlig COVID-19 på ca. 85% (54% - 97%), vil der kunne forebygges ca. 34 (22 - 39) indlæggelser på sygehus blandt de 30-34-årige, og heraf vil der ikke forventes nogen mærkbar forebyggelsesgevinst ift. indlagte på intensiv, da forebyggelsesgevinsten her er på ca. 1 pr. år (se tabel 10).

Denne forebyggelsesgevinst skal holdes op imod risikoen for VITT/TTS, som kan estimeres til at ramme mellem 1 og 4 af de 200.000 kvinder og mænd på 30-34 år, der vaccineres med COVID-19 Vaccine Janssen® (se tabel 10).

I en følsomhedsanalyse hvor der antages en meget lav tilslutning til COVID-19 Vaccine Janssen® på kun 30%, vil forebyggelsesgevinsten være endnu lavere, ligesom risikoen for VITT/TTS ligeledes vil være lavere (se tabel 10).

I en anden følsomhedsanalyse, hvor der antages en epidemi med en trefold højere incidens på 200 per 100.000 og dermed en større sygdomsbyrde, vil balancen fortsat være ugunstig for vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen® (se tabel 10).

Tabel 10. Forebyggelsespotentiale vs. risiko for VITT/TTS ved fremskyndet vaccination med COVID-19 vaccine Janssen® til de 30-34- årige, primo juli (ca. uge 27) istf. at afvente vaccination med mRNA i august-september

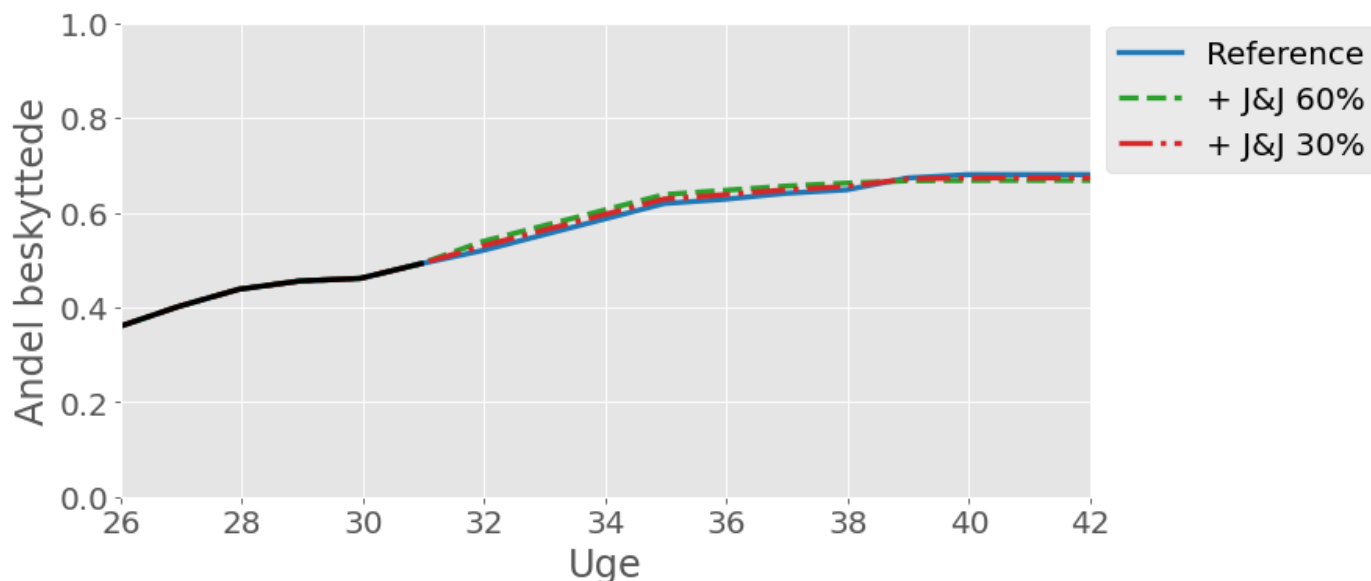
	Population der tager imod tilbud om vaccination	Incidens pr. 100.000 personer	Antal positive tests for SARS-CoV-2	Antal indlagte på sygehus med en positiv test for SARS-CoV-2	Antal indlagte på intensiv med COVID-19	Effekt på alvorlig COVID-19 sygdom	Antal forebyggede indlæggelser på sygehus	Antal forebyggede indlæggelser på intensiv afdeling	Risiko for VITT/TTS (1 per 50.000-200.000)
A: Tilslutning til vaccination med COVID-19 vaccine Janssen® på 60% <i>(inkl. følsomhedsanalyser for incidens og effekt)</i>	200.000	20	320	11,5	0,1	85% (54% - 97%)	9,8 (6,2-11,2)	0,0 (0,0-0,1)	1-4
		70	1120	40,3	0,2		34,3 (21,8-39,1)	0,2 (0,1-0,2)	
		200	3200	115,2	0,6		97,9 (62,2-111,7)	0,5 (0,3-0,6)	
B: Tilslutning til vaccination med COVID-19 vaccine Janssen® på 30% <i>(inkl. følsomhedsanalyser for incidens og effekt)</i>	100.000	20	160	5,8	0,0		4,9 (3,1-5,6)	0,0 (0,0-0,0)	0,5-2
		70	560	20,2	0,1		17,2 (10,9-19,6)	0,1 (0,1-0,1)	
		200	1600	57,6	0,3		49,0 (31,1-55,9)	0,2 (0,2-0,3)	

Simulering af dækning

Til brug for Sundhedsstyrelsens vurdering, har Statens Serum Institut udarbejdet nedenstående Figur 5, der viser den estimerede andel af personer, som har opnået vaccineinduceret immunitet over tid for hhv. en vaccinationsudrulning baseret på "worst case" scenariet (blå, fuldt optrukken linje) og scenariet, hvor COVID-19 Vaccine Janssen® inkluderes i programmet og tilbydes til de 30-34-årige fra uge 27 med en forventet tilslutning på hhv. 30% og 60% (stiplede linjer).

Figuren illustrerer, at en fremskydning af vaccination til de 30-34-årige med COVID-19 Vaccine Janssen® ikke medfører en væsentlig forskel i andelen af personer, som opnår vaccineinduceret immunitet over tid. Der skal i den forbindelse gøres opmærksom på, at såfremt tilvalgsordningen bliver meget udbredt, vil det føre til, at den vaccineinduceret immunitet blandt befolkningen vil indtræffe tidligere end illustreret nedenfor. Dertil vil en højere tilslutning til tilvalgsordningen føre til, at det generelle vaccinationsprogram gennemføres hurtigere.

Figur 5. Forskel i andel beskyttede blandt 30-34-årige med og uden COVID-19 Vaccine Janssen® i det generelle vaccinationsprogram



Revurdering for Vaxzevria®

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det i den aktuelle kontekst i Danmark ikke er relevant at foretage beregninger af, hvorvidt Vaxzevria® for nuværende bør anbefales som en del af det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19. Dette bundes i flere forhold. Blandt andet forventes denne vaccine ikke at være attraktiv i lyset af, at vaccinationsregimet kun er én dosis for COVID-19 Vaccine Janssen®, så den enkelte vil være færdigvaccineret langt hurtigere. Dette afspejles desuden i monitoreringen af tilvalgsordningen, hvor blot ca. 1% af de daglige ordinationer omfatter vaccination af Vaxzevria®. Til sammenligning er denne andel ca. 77% for COVID-19 Vaccine Janssen® og de resterende fordeler sig mellem ingen ordination og

ingen fremmøde. Dertil er der registreret bivirkningssignaler, som kunne indikere, at risikoen for VITT/TTS, er lavere efter 2. stik end efter 1. stik med Vaxzevria®, men risikoestimatet kan være påvirket af forsinket rapportering, da mange lande har udskudt 2. stik til op mod 12 uger efter 1. stik⁷⁵. Det kan derfor aktuelt ikke vurderes, om risikoen for VITT/TTS efter 2. stik med Vaxzevria® reelt er højere, sammenlignelig eller lavere end risikoen for VITT/TTS efter 1. stik med Vaxzevria®.

5.3 Brede samfundsmæssige vurderinger

Perspektivet i denne og tidligere vurderinger af anvendelsen af Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® er, at anse betragtningerne ud fra en samlet sundhedsfaglig vurdering af risici, og en afvejning af netop fordele og ulemper i den aktuelle kontekst og dermed en nødvendig dekobling mellem vaccinationsudrulning og drøftelser om genåbning. Ikke desto mindre er det stadig relevant at påpege de brede samfundsmæssige konsekvenser, som potentielt kan opstå ved yderligere forsinkelser af tilbuddet om vaccination mod COVID-19 for udvalgte målgrupper.

COVID-19 epidemien er alle vedkommende, ikke mindst i kraft af risikoen for smittespredning samt alvorlig sygdom og død hos personer i særlig øget risiko, men også i kraft af måden hvorpå epidemien gennem det seneste år har indskrænket befolkningens bevægelsesfrihed og sociale samvær. Dette har haft flere afledte samfundsmæssige konsekvenser. Undersøgelser har vist, at befolkningens trivsel, og særligt de unges trivsel, har været hårdt ramt under epidemien⁷⁶. I den seneste afrapportering fra HOPE-projektet fra maj 2021 ses, for første gang i foråret, tydelige fald i både ensomhed og stress blandt især de unge, som bl.a. forventes at være et resultat af genåbningen af samfundet. Det konkluderes i afrapporteringen, at trivslen igen er på niveau med trivslen på samme tid sidste år på trods af, at der fortsat formodes at være udfordringer med en genetablering af den velkendte hverdag og evt. en forsinkelse af afledte konsekvenser, som fx uopdaget sygdom og skadeligt hjemmemiljø. Dertil kommer konsekvenser for nogle erhvervsdrivende, som kan have oplevet manglende omsætning og dermed en usikkerhed om egen fremtid.

For nuværende er et omfattende testsystem og coronapasset blevet forudsætninger for deltagelse i udvalgte aktiviteter i samfundet, med det formål at understøtte den aktuelle epidemi-kontrol og forebygge yderligere smittespredning. Et coronapas dokumenterer, hvorvidt den enkelte er tidligere smittet med SARS-CoV-2, testet negativ inden for de seneste 72 timer ved antigen-test/96 timer ved PCR-test⁷⁷ eller er vaccineret. Coronapasset medfører således større frihed for indehaveren, men kan samtidig risikere at virke modsat for personer, som ikke har

⁷⁵ Sundhedsstyrelsen. 2021. Månedsskrift for Rationel Farmakoterapi 2, 2021.

⁷⁶ HOPE. 2021. Danskernes adfærd og holdning til coronaepidemien d. 21. maj 2021. [Hope Project \(hope-project.dk\)](https://hope-project.dk)

⁷⁷ Fra 1. juli 2021 indtræder ændringer i coronapasset, hvormed en PCR-test vil være gyldig i coronapasset i 96 timer.

det. Af samme årsag er bredden af coronapasset afgørende, således at personer der endnu ikke er vaccineret eller ikke ønsker at blive det, fortsat kan deltage i samfundets aktiviteter på lige fod med vaccinerede personer.

En yderligere forsinkelse af vaccination mod COVID-19 for de 30-34 årige, får selvsagt betydning for denne aldersgruppe, som først og fremmest kan risikere at blive smittet med SARS-CoV-2, som dog for et fåtal kan resultere i et mere alvorligt sygdomsforløb og dermed indlæggelse, samt risiko for senfølger fx i form af brystsmærter, træthed og feber samt nedsat lugte- og/eller smagssans mv. Helt overvejende er der dog tale om en aldersgruppe, hvor forebyggelsespotentialer ift. sygdom og indlæggelse er lavt, se Tabel 7. Dog vil det for denne målgruppe medføre en forlængelse af en hverdag med hyppig testning, ligesom en tilværelse uden begrænsninger og restriktioner ligger længere ud i fremtiden, sammenlignet med andre aldersgrupper.

Der bør derfor så vidt muligt balanceres mellem en hensyntagen til og beskyttelse af personer i øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 uden at det samtidig skaber andre udsatte grupper eller forværrer situationen for andre, fx i form af helbreds- og velfærdstab, som øget psykisk belastning, ensomhed og isolation, tabt samvær med venner og familie og ikke mindst betydelige restriktioner på den enkeltes bevægelsesfrihed.

6. Samlet vurdering

Sundhedsstyrelsen er fortsat enig i EMA's generelle vurdering af, at fordele ved Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® i bekæmpelse af COVID-19 sygdom overordnet opvejer risikoen for bivirkninger. Denne afvejning skal dog kvalificeres i en aktuel og national kontekst. Sundhedsstyrelsen bemærker i den forbindelse, at EMA i offentlig kommunikation har opfordret til, at landene ift. brug af adenovirusvektor-vacciner foretager netop denne kontekstuelle vurdering i lyset af faldende smittetal m.v.

Aktuelt er der i Danmark, trods udfasning af restriktioner m.v., en aftagende epidemi, samtidig med at der er meget høj tilslutning til det generelle vaccinationsprogram for COVID-19, og solid fremdrift i vaccinationsudrulningen. Disse positive tendenser forventes at fortsætte i den kommende periode, som følge af en betydelig sæsoneffekt og en stadig højere grad af induceret immunitet i befolkningen pba. af den fortsat løbende udrolning af det generelle vaccinationsprogram.

På trods af en konsekvent vægtning i favør af ibrugtagning af COVID-19 Vaccine Janssen® samt anvendelse af konservative estimater og store spænd i følsomhedsanalyserne, opvejer den mulige forebyggelsesgevinst ved at ibrugtage COVID-19 Vaccine Janssen® til de 30-34-årige, ikke risikoen for mulige skadevirkninger i form af VITT/TTS hos de vaccinerede.

På den baggrund kan Sundhedsstyrelsen derfor fortsat ikke generelt anbefale anvendelsen af vaccinerne Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® i den aktuelle danske kontekst. På den baggrund finder Sundhedsstyrelsen heller ikke, at de to vacciner kan inkluderes i det generelle vaccinationsprogram, som netop hviler på, at de tilbudte vacciner ledsages af en kraftig anbefaling fra Sundhedsstyrelsen.

De opdaterede vurderinger i nærværende notat er, som i notaterne af hhv. d. 14. april og d. 3. maj 2021, baseret på det foreliggende vidensgrundlag om de to vacciner samt på den aktuelle situation i Danmark, herunder smittetryk, sygdomsbyrde, epidemikontrol samt udrulning og tilgængelighed af vacciner i det generelle program, idet tilvalgsordningen for COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® også er inddraget i vurderingen.

Vaccinationsudrulningen i Danmark bør således alene færdiggøres med mRNA-vaccinerne, Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna®. Dette understøttes yderligere af, at der er efter ibrugtagning af vaccinerne er dokumenteret en utrolig høj effektivitet for mRNA-vaccinerne ift. både forebyggelse af sygdom og indlæggelse, men også forebyggelse af smittespredning, samt at færdigvaccination med mRNA-vaccine synes at give ganske høj immunitet overfor også nyere og mere smitsomme varianter. Samtidig noteres det, at data fra ibrugtagning i massevaccinationsprogrammer tilsvarende peger på, at disse effekter er lavere for adenovirusvektor-vacciner som Vaxzevria®.

Som tidligere belyst i notatet, står andre lande i verden i en anden kontekst, hvor sygdomsbyrden, epidemikontrollen, tilgængeligheden af vacciner mv. medfører, at anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria® anbefales til den brede befolkning. Sundhedsstyrelsen finder derfor, at Danmark fortsat har et globalt ansvar for at understøtte, at der genereres mere viden vedrørende adenovirusvektor-teknologien, herunder COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®, og sammenhængen med vaccinerelaterede komplikationer.

Bilag 1. Evidensgennemgang af risiko for VITT/TTS

Sundhedsstyrelsen har gennemført en systematisk litteratursøgning med henblik på en evidensgennemgang af risikoen for VITT/TTS efter COVID-19 Vaccine Janssen® hhv. Vaxzevria®. Derudover er der foretaget en begrænset søgning efter anbefalinger/vejledninger og guidelines fra udvalgte sammenlignelige landes myndigheder og internationale organisationer mhp. at beskrive faglige anbefalinger vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen® og Vaxzevria®⁷⁸.

Udvalgte studier er omtalt i afsnit 2.3, mens øvrig evidens gennemgås i det følgende. Evidensniveauet for studier, der beskriver risikoen for VITT/TTS i relation til Vaxzevria® er højere end evidensniveauet for studier, der undersøger risikoen for VITT/TTS i relation til COVID-19 Vaccine Janssen®. Vægten er lagt på gennemgang af evidens vedrørende COVID-19 Vaccine Janssen®, hvor tilgængelig evidens er beskrevet uafhængigt af evidensniveau. For Vaxzevria® er der generelt ikke medtaget kasuistikker, men kun evidens fra registerstudier, systematiske reviews, metaanalyser og enkelte retrospektive studier. Undtaget er dog 2 kasuistikker, der beskriver VITT/TTS efter Vaxzevria® hos 2 patienter i Danmark.

Vaxzevria®

Et prospektivt nationalt kohortestudie i Skotland har estimeret associationen mellem 1. dosis Vaxzevria® eller Comirnaty® og hæmatologiske og vaskulære bivirkninger opgjort mellem 8. december 2020 og 14. april 2021⁷⁹. I alt 1,71 millioner personer blev vaccineret med Vaxzevria® og 0,82 millioner blev vaccineret med Comirnaty®. Der blev set en forskel i observeret vs. forventet antal tromboemboliske tilfælde for de yngre aldersgrupper efter Vaxzevria®:

- Venøse tromboemboliske events (inklusiv central venøs sinus trombose)
 - 16-39-årige: 18,90 (95% konfidensinterval 8,42-30,25)
 - 40-59-årige: 71,11 (95% konfidensinterval 41,66-100,51)
- Arterielle tromboemboliske events
 - 16-39-årige: 10,67 (95% konfidensinterval 3,33-18,81)
 - 40-59-årige: 232,23 (95% konfidensinterval 182,63-282,63)

Et retrospektivt studie har opgjort bivirkninger i relation til Vaxzevria® indrapporteret til de franske sundhedsmyndigheder⁸⁰. Frem til 15. april 2021 var der indrapporteret 27 tilfælde af

⁷⁸ Australien, USA, Canada, ECDC, Norge, Sverige, Storbritannien, WHO

⁷⁹ Simpson CR. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature Medicine* 9. juni 2021. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01408-4>

⁸⁰ Gras-Champel V. Atypical thrombosis associated with VaxZevria (AstraZeneca) vaccine: data from the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres Therapies 2021;(Journal Article): 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165560/>

atypiske blodpropper, der levede op til VITT/TTS-kriterierne svarende til 0,8 (95% konfidensinterval 0,54-1,20) tilfælde pr. 100.000. Det svarer til et risikoestimat på 1/125.000 (1/1/83.300-1/185.200). Tilfældene omfattede 13 kvinder og 14 mænd, og medianalderen var 60 år (21-74 år). Symptomerne opstod 2-35 (median 11) dage efter vaccination.

Et retrospektivt deskriptivt studie har opgjort indrapporteringer af bivirkninger relateret til Vaxzevria® indrapporteret til EudraVigilance databasen (europæisk bivirkningsdatabase i EMA-regi) i perioden 17. februar til 12. marts 2021⁸¹. Der blev identificeret 28 tilfælde med trombotiske bivirkninger i relation til Vaxzevria®, 9 tilfælde blandt mænd og 19 blandt kvinder. Der var 3 tilfælde blandt 18-64-årige, 9 tilfælde blandt 65-85-årige og 16 tilfælde blandt personer over 85 år. I alt 17 millioner personer havde pr. 12. marts 2021 modtaget vaccination med Vaxzevria®, og forfatterne konkluderede, at eventuelle tromboemboliske bivirkninger var ekstremt sjældne.

Et tysk deskriptivt studie udsendte spørgeskemaer til samtlige neurologiske hospitalsafdelinger i Tyskland den 6. april 2021 med henblik på at indsamle information om tilfælde af venøs sinustrombose, venøse cerebrale tromboser, iskæmisk stroke og hjerteblødning opstået inden for en måned efter modtagelse af en COVID-19 vaccine⁸². Dataindsamlingen blev afsluttet den 14. april 2021. I alt 62 tilfælde blev identificeret. Heraf var der 45 tilfælde med cerebral venøs trombose, 9 tilfælde med iskæmisk stroke, 4 tilfælde med intracerebral blødning og 4 tilfælde med andre tilstande. I alt 11 (18,3%) af patienterne var døde. Der var 76% kvinder og 24 % mænd blandt de registrerede tilfælde, og gennemsnitsalderen var 47 år. 53 tilfælde (85,5%) var opstået efter vaccination med Vaxzevria®, og 9 tilfælde (14,5%) var opstået efter vaccination med Comirnaty®. Ingen tilfælde var rapporteret efter COVID-19 Vaccine Moderna®. Incidensraten for cerebral venøs trombose inden for en måned efter vaccination var 6,5 (95% konfidensinterval 4,4-9,2) pr. 100.000 personår og 8,8 (95% konfidensinterval 6,4-11,9) for et cerebrovaskulært event. En-månedens-incidensen var højere for personer vaccineret med Vaxzevria® svarende til 17,9 (95% konfidensinterval 11,8-26,1). Incidens rate ratioen mellem Vaxzevria® og mRNA baserede vacciner var 9,68 (95% konfidensinterval 3,64-34,98) og incidensrate-ratioen for kvinder var 3,14 (95% konfidensinterval 1,22-10,65) sammenlignet med andre (justeret for alder). I 26 ud af 45 tilfælde (58%) med cerebral venøs trombose blev det vurderet, at VITT/TTS var en meget sandsynlig årsag. I de resterende tilfælde (19/45, 42%) blev VITT/TTS vurderet til at være mindre sandsynligt. For patienter med iskæmisk stroke blev VITT/TTS vurderet som meget sandsynlig årsag i 56% af tilfældene. Sammenlignet med en incidens rate for cerebral venøs trombose i den generelle befolkning på 0,22-1,75 pr. 100.00 personår konkluderer forfatterne, at deres fund peger på en mulig større risiko for cerebral venøs trombose efter Vaxzevria® vaccination, især for kvinder.

⁸¹ Tobaiqy, M et al. Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database Vaccines 2021;9(4): Switzerland 2021. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/4/393>

⁸² Schulz, J et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany: a descriptive study. Preprint medRxiv 4. Maj 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21256383v1>

Statens Serum Institut har udført et endnu upubliceret registerstudie blandt 365.353 sundheds-personale i frontlinje prioriteret til vaccination mod COVID-19 i perioden fra 27. december 2020 til 13. april 2021⁸³. De finder, at for cerebral venøs sinus trombose (et fremtrædende symptom ved VITT/TTS) inden for 28 dage efter Vaxzevria® er hazard ratio 20,45 (95% konfidensinterval 2,20-199,26). Dette medfører en øget antal tilfælde af cerebral venøs sinus trombose inden for 28 dage efter Vaxzevria® svarende til 2,9 (95% konfidensinterval 1,6-3,0), hvilket svarer til et risikoestimat på 1/43.731 (1/41.802-1/79.404).

En dansk kasuistik beskriver en 60-årig kvinde med anamnese med Hashimoto's thyroiditis og hypertension og samtidig behandling med losartan, simvastatin og levothyoxin, der udviklede VITT/TTS efter vaccination med Vaxzevria®⁸⁴. Hun blev indlagt 7 dage efter vaccination med stærke, vedvarende mavesmerter. CT af abdomen viste blødning i begge binyrer og subkapsulært renalt hæmatom. Der blev påvist trombocytopeni. På indlæggelsens 2. dag udviklede hun en arteriel blodprop, der påvirkede hele det område af hjernen, der blev forsynet af højre a. cerebri media (påvist ved MR-scanning). På grund af blodproppens størrelse kunne der ikke tilbydes reperforationsbehandling. På 3. indlæggelsesdag viste CT scanning midtlinjeforskydning af hjernen. Der blev udført hemikraniektomi og administreret lavmolekylært heparin, men patienten genvandt ikke bevidstheden. Hun blev overført til palliativ behandling og døde efter 6 døgn indlæggelse. Efterfølgende blev der påvist anti-PF4-antistoffer, og VITT/TTS diagnosen blev bekræftet.

En dansk kasuistik beskriver en 30-årig kvinde med anamnese med migræne og samtidig behandling med en 3. generations østrogen/progestin p-pille (lav tromboembolisk risiko), der udviklede VITT/TTS efter vaccination med Vaxzevria®⁸⁵. På 11. dagen efter vaccination henvendte hun sig med 3 dages varende hovedpine og generel utilpashed. Hun havde trombocytopeni, men cerebral CT scanning var normal. Symptomerne aftog, og der blev planlagt ambulans opfølgning. To dage senere blev hun genindlagt pga. vedvarende hovedpine og fremkomst af hudblødninger. Der blev påvist trombocytopeni. Cerebral MR scanning var normal. Ultralyd påviste portalvenetrombose, og der blev indledt lavmolekylært heparinbehandling. Efter 3 dage forværredes hovedpinen, og CT scanning viste nyudviklet cerebral venøs sinus trombose. Der blev påvist anti-PF4-antistoffer, og VITT/TTS diagnosen blev bekræftet. Patienten blev udskrevet efter 15 dages indlæggelse uden større følger, dog med vedvarende svimmelhed og let hovedpine.

⁸³ Statens Serum Institut. Publikation under review.

⁸⁴ Blauenfeldt RA et al. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost* 2021, 20. april. Doi: 10.1111/jth.15347. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877737/>

⁸⁵ Sørensen ALT et al. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Advances* 2021, 22. juni, vol 5, issue 12. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/12/2569/476134/A-case-of-thrombocytopenia-and-multiple-thromboses>

COVID-19 Vaccine Janssen®

En kasuistik beskriver en 40-årig kvinde med anamnese med migræne og fedme og ingen andre kendte risikofaktorer for blodpropper, der udvikler VITT/TTS efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®⁸⁶. På 12. dagen efter vaccination henvendte kvinden sig på skadestuen med intolerabel hovedpine. Undersøgelser viste trombocytopeni, lungeemboli og dural venøs sinus trombose. Der blev påvist anti-PF4 antistoffer. Kvinden var ikke tidligere behandlet med heparin. Det blev vurderet, at den kliniske præsentation og laboratorieresultater var foreneligt med VITT/TTS.

En kasuistik beskriver en 24-årig tidligere rask mand, der henvendte sig med svære abdominale smerter, kvalme, opkast og nedsat appetit gennem 10 dage⁸⁷. Symptomer var opstået 11 dage efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®. CT-scanning viste udbredt okklusiv trombose i lever, milt og tarme (trombose i portalvener, vena mesenterica superior og miltvenerne) med svær tarmvægstykkelser tydende på venøs iskæmi. Undersøgelse viste anti-PF4-antistoffer og VITT/TTS diagnosen blev bekræftet.

En kasuistik beskriver en 40-årig tidligere rask kaukasisk kvinde (BMI 31), der henvendte sig på lokal skadestueklinikk med hovedpine, der var begyndt 7 dage efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®⁸⁸. Hovedpinen fortsatte yderligere 4 dage, og kvinden blev henvist til hospitalsudredning. CT-scanning viste okklusiv venøs sinus trombose, og der blev påvist trombocytopeni og anti-PF4-antistoffer, og VITT/TTS diagnosen blev bekræftet.

En kasuistik beskriver en 48-årig kaukasisk kvinde uden tidligere væsentlig sygdom, der henvendte sig på skadestue efter mavesmerter og sygdomsfølelse gennem 3 dage⁸⁹. Symptomerne var opstået 14 dage efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®. Kvinden havde trombocytopeni, og CT-scanninger viste venøs sinus trombose og tromboter i splanknikus-gebetet (lever og milt). Der blev påvist anti-PF4-antistoffer. Til trods for behandling med heparin progredierede sinus tromboterne, og der tilkom hjerneblødning.

En kasuistik beskriver en 40-årig tidligere rask kaukasisk kvinde, der henvendte sig på skadestuen med hovedpine, svimmelhed og lysfølsomhed 12 dage efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®⁹⁰. Hun havde mindre områder med petekkier på brystet og i ansigtet, og

⁸⁶ Costello, A et al. Case Report: Thrombotic Thrombocytopenia after COVID-19 Janssen Vaccination. American Family Physician 2021;103(11):646-647. <https://www.aafp.org/afp/2021/0601/p646.html>

⁸⁷ Dhoot, R et al. Thrombocytopenia and splanchnic thrombosis after Ad26.COVS2.S vaccination successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunting and thrombectomy. American Journal of Hematology 2021; 31. maj 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.26258>

⁸⁸ George, G et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS2.S vaccination American Journal of Hematology 2021; 14. maj 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26237?af=R>

⁸⁹ Muir KL et al. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS2 Vaccination. NEJM 20. maj 2021;384:1964-1965. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2105869>

⁹⁰ Clark, R et al. Early outcomes of bivalirudin therapy for thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis after Ad26.COVS2.S vaccination: A case report. Annals of Emergency Medicine. 09 May 2021.

der blev påvist trombocytopeni. CT-scanning vist cerebral venøs sinus trombose, der involverede venstre sinus transversus og sinus sigmoideus, og også strakte sig ned i venstre vena jugularis interna. Desuden blev der påvist lungeemboli. Blodprøver påviste anti-PF4-antistoffer, og VITT/TTS blev bekræftet. Hun blev med succes behandlet med bivalirudin.

En kasuistik beskriver en 48-årig mand kendt med astma men derudover tidligere rask, som henvendte sig på skadestuen med smerter i begge ben 19 dage efter vaccination med COVID-19 Vaccine Janssen®⁹¹. Han havde trombocytopeni, og ultralydsundersøgelse viste bilateral ikke-okklusive tromboser i vena poplitea og i vena gastrocnemius, og okklusive tromboser i venstre posteriore vena tibialis og bilateralt i vena saphena. Han blev sendt hjem efter opstart af blodfortyndende behandling. Den følgende dag henvendte han sig igen på skadestuen med brystmerter. En CT-scanning viste multiple akutte bilaterale lungeembolier. Der blev påvist anti-PF4-antistoffer, og på mistanke om VITT/TTS blev behandling med intravenøs immunoglobulin og binyrebarkhormon indledt. Patienten blev udskrevet til videre ambulante opfølgning og behandling på 4. dagen.

Web. 12 May 2021. https://www.annemergmed.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymem/YMEM_2021-969.pdf

⁹¹ Abou-Ismaïl MY et al. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following Ad26.COV2.S vaccine in a man presenting as acute venous thromboembolism. *American J Hematol.* 2021 7. juni. doi: 10.1002/ajh.26265. Online ahead of print. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajh.26265>

Bilag 2. Anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® i udvalgte lande

Via Udenrigsministeriet har Sundhedsstyrelsen indhentet information vedr. anvendelse af COVID-19 Vaccine Janssen® fra alle ambassader i EU- og Schengen-landene samt Storbritannien, USA, Canada, Australien, Israel og Japan (status meddelt pr. 14. juni 2021). Den tilbagemeldte status skal dog læses med det forbehold, at det ikke for alle lande har været muligt at få bekræftet, hvorvidt oplysningerne reelt afspejler de respektive nationale vaccineansvarlige myndigheders aktuelle anbefalinger.

Land	Anvendelse af Johnson & Johnson-vaccinen
Australien	Anvendes ikke
Belgien	Anvendes kun til personer over 40. Tilbydes til yngre som tilvalg
Bulgarien	Anvendes uden restriktioner
Canada	Brug af vaccinen er sat på pause
Cypern	Anvendes uden restriktioner
Estland	Anvendes uden restriktioner
Finland	Godkendt til personer over 65, anvendes ikke
Frankrig	Anvendes til personer over 55 år
Grækenland	Anvendes uden restriktioner
Irland	Anvendes til alle over 50
Island	Anvendes uden restriktioner
Israel	Anvender kun BioNTech/Pfizer
Italien	Øremærket til personer over 60. Tilbydes yngre som tilvalg.
Japan	Afventer godkendelse
Kroatien	Anvendes uden restriktioner
Letland	Anvendes uden restriktioner
Litauen	Anvendes uden restriktioner
Luxembourg	Anvendes uden restriktioner
Malta	Anvendes uden restriktioner
Nederlandene	Anvendes ikke til yngre, med undtagelse af særlige grupper. Tilvalgsordning på vej.
Norge	Taget ud af vaccinationsprogrammet. Tilbydes som tilvalg
Polen	Anvendes uden restriktioner
Portugal	Anvendes til mænd over 18 og kvinder over 50 år
Rumænien	Anvendes uden restriktioner
Schweiz	Godkendt for alle over 18, anvendes ikke
Slovakiet	Godkendt, endnu ikke taget i brug
Slovenien	Anvendes uden restriktioner
Spanien	Godkendt til alle over 40, samt visse yngre grupper
Storbritannien	Godkendt af myndighederne, afventer første leverance
Sverige	Godkendt til personer over 65, anvendes ikke
Tjekkiet	Anvendes til personer over 60 år
Tyskland	Anvendes uden restriktioner, anbefales til personer over 60
Ungarn	Anvendes uden restriktioner
USA	Anvendes uden restriktioner
Østrig	Anvendes uden restriktioner

Kilde: Indberetninger fra danske ambassader

Bilag 3. Detaljeret gennemgang vedr. effektivitet af udvalgte COVID-19 vacciner

Effektivitet - Viral vektor vacciner

COVID-19 Vaccine Janssen®

For COVID-19 Vaccine Janssen® er der endnu kun få real-life data, da vaccinen er taget i brug for relativt nylig.

I Fase 3 studiet, der ligger til grund for godkendelsen af COVID-19 Vaccine Janssen®, dokumenteres imidlertid effekt mod visse *Variants of Concern*. Studiet er blandt andet gennemført i Sydafrika og Brasilien. I Sydafrika blev 66,9% af SARS-CoV-2 prøverne sekventeret, og af disse blev 94,5% påvist at være af B.1.351-linjen (beta-varianten). I Brasilien blev 69,3% af SARS-CoV-2 prøverne sekventeret, og af disse blev 69,4% påvist at være af P.2-linjen (zeta-varianten)⁹². Effekten af COVID-19 Vaccine Janssen® mod disse varianter fremgår af Tabel 11.

Tabel 11. Effekt af COVID-19 Vaccine Janssen® mod hhv. beta-variant og zeta-variant af SARS-CoV-2

Land	Sygdomsdebut	Alvorsgrad	
		Punktestimat for COVID-19 (95% konfidensinterval)	Punktestimat for svær COVID-19 (95% konfidensinterval)
Sydafrika (domineret af beta-variant)	Mindst 14 dage efter vaccination	52,0% (30,26-67,44)	73,1% (40,03-89,36)
	Mindst 28 dage efter vaccination	64,0% (41,19-78,66)	81,7% (46,18-95,42)
Brasilien (domineret af zeta-variant)	Mindst 14 dage efter vaccination	66,2% (51,01-77,14)	81,9% (17,01-98,05)
	Mindst 28 dage efter vaccination	68,1% (48,81-80,74)	87,6% (7,84-99,72)

I Fase 1/2a studiet COV1001, der ligeledes var en del af godkendelsesgrundlaget for COVID-19 Vaccine Janssen®, indgik en kohorte med 25 raske voksne studiedeltagere. Ved hjælp af blodprøver blev studiedeltageres immunrespons overfor visse *Variants of Concern* vurderet. Der blev vurderet både neutraliserende antistof-titer, antistofbindings-titer og cellulært respons. I sammenligning med den originale WA1/2020 (Wuhan) SARS-CoV-2, var det mediane neutraliserende antistof-titer reduceret 5,0 gange ved B.1.351-linjen (beta-varianten) og 3,3 gange ved P.1-linjen (gamma-varianten) målt 71 dage efter vaccination. Det mediane antistofbindings-titer var reduceret 2,9 gange ved beta-varianten og 2,7 gange ved gamma-varianten). Det cellulære respons var sammenligneligt på tværs af SARS-CoV-2 varianter⁹³.

⁹² EMA produktresumé COVID-19 Vaccine Janssen®. Tilgået 16. juni 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_da.pdf

⁹³ Alter G et al. Immunogenicity of Ad26.CoV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. Nature 2021 9. juni. doi.org/10.1038/s41586-021-03681-2. https://www.nature.com/articles/s41586-021-03681-2_reference.pdf

Et prospektivt case-kontrol studie fra USA inkluderede 2.195 personer, som modtog Covid-19 Vaccine Janssen® i perioden 27. februar-14. april 2021, og sammenlignede dem med 21.950 ikke-vaccinerede personer. Effekten blev vurderet på antallet af personer med positiv SARS-CoV-2 test opgjort efter 3 prædefinerede tidsintervaller efter vaccination⁹⁴. Effektiviteten fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Effektivitet af COVID-19 Vaccine Janssen® mod COVID-19 efter 3 prædefinerede tidsintervaller

Tidsinterval mellem vaccination og sygdomsdebut	Antal vaccinerede smittede/person-dage [pr. 1000 person-dage] (antal personer)	Antal ikke-vaccinerede smittede/person-dage [pr. 1000 person-dage] (antal personer)	Incidensrate ratio (95% konfidensinterval)	Vaccineeffektivitet (95% konfidensinterval)
1 dag eller senere	13 / 73.809 [0,18] (n = 2.195)	262 / 735.390 [0,36] (n = 21.950)	0,49 (0,26-0,86)	50,6% (14,0%, 74,0%)
8 dage eller senere	6 / 56.264 [0,11] (n = 2.188)	173 / 560.124 [0,31] (n = 21.861)	0,35 (0,12-0,77)	65,5% (23,3%, 87,5%)
15 dage eller senere	3 / 41.924 [0,072] (n = 1.779)	128 / 416.894 [0,31] (n = 17.744)	0,23 (0,047-0,7)	76,7% (30,3%, 95,3%)

Vaxzevria®

For Vaxzevria® er der udgivet flere studier, der viser *real-life* data. Resultaterne af to større studier refereres i det følgende.

Et case-kontrol studie fra Storbritannien inkluderede 156.930 voksne i alderen 70 år eller derover, som mellem 8. december 2020 og 19. februar 2021 kunne matches med vaccinationsdata i det britiske National Immunisation Management System. Flertallet af personerne var blevet vaccineret med enten 1 dosis Comirnaty® eller 1 dosis Vaxzevria® (således havde disse personer ikke færdiggjort 2-dosis vaccinationsregimerne). Et mindretal af personerne var blevet vaccineret med 2 doser Comirnaty®. Resultaterne fandt, at en enkelt dosis Comirnaty® viste 61% (51-69%) effektivitet i forhold til at forebygge symptomatisk COVID-19 28-34 dage efter vaccination, hvorefter effektiviteten nåede et plateau. To doser viste 85-90% effektivitet. Tilsvarende viste en enkelt dosis Vaxzevria® 60% (41-73%) effektivitet i forhold til at forebygge symptomatisk COVID-19 14-20 dage efter vaccination, og denne effektivitet steg til 73% (27-90%) 28-35 dage efter vaccination. Data tillod ikke vurdering af effektiviteten af to doser Vaxzevria®. Efter vaccination med en dosis Comirnaty® blev risikoen for indlæggelse på hospital reduceret med 43% (33-52%) og risikoen for død blev reduceret med 51% (37-62%). Efter vaccination med en dosis Vaxzevria® blev risikoen for indlæggelse på hospital reduceret med 37% (3-59%), mens data ikke tillod en opgørelse af reduceret risiko for død. Data skal læses med forbehold for, at Comirnaty® og Vaxzevria® ikke er blevet

⁹⁴ Corchado-Garcia J et al. Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19. medRxiv preprint 2021 30. april, doi.org/10.1101/2021.04.27.21256193. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256193v1.full.pdf>

brugt til vaccination af homogene befolkningsgrupper i Storbritannien. Estimerne af effektivitet er desuden opnået i en epidemi, der var domineret af B.1.1.7 (alpha-varianten)⁹⁵. Data tillader således ikke en vurdering af effekt mod andre *Variants of Concern*.

Et case-kontrol studie fra Storbritannien inkluderede sekventerede prøver fra i alt 12.675 personer med COVID-19. I alt 11.621 fik påvist B.1.1.7 (alpha-varianten), mens i alt 1.054 fik påvist B.1.617.2 (delta-varianten)⁹⁶. Odds ratio for at påvise delta-varianten relativt til alpha-varianten i vaccinerede sammenlignede med uvaccinerede ses i Tabel 13.

Tabel 13. Odds ratio for at påvise delta-varianten relativt til alpha-varianten blandt vaccinerede vs. ikke-vaccinerede

Vaccinationsstatus	Antal tilfælde		Ratio delta-variant ift. alpha-variant	aOR
	Alpha	Delta		
Ikke-vaccineret	8.268	691	0.084	Baseline
Enhver vaccine				
- Dosis 1	2.237	272	0,122	1,38 (1,10-1,72)
- Dosis 2	81	25	0,309	1,60 (0,87-2,97)
- Dosis 1 eller 2	2.511	322	0,128	1,40 (1,13-1,75)
Vaccinetype (dosis 1 eller 2)				
Comirnaty®	720	68	0,094	1,17 (0,82-1,67)
Vaxzevria®	1791	254	0,142	1,48 (1,18-1,87)

Givet at vaccineeffektivitet mod symptomatisk sygdom forårsaget af alpha-varianten er ca. 60% efter 1. dosis og ca. 85% efter 2. dosis, så viser resultaterne i Tabel 13, at effektiviteten mod delta-varianten reduceres til hhv. 45% og 76%. Hvis man vurderer efter vaccinetype, ser reduktionen i effektivitet ud til at være større for Vaxzevria® (OR 1,48 (95% konfidensinterval 1,18-1,87)) end for Comirnaty® (OR 1,17 (95% konfidensinterval 0,82-1,67)), selvom konfidensintervallerne overlapper.

Effektiviteten efter 1. hhv. 2. dosis ses i Tabel 14.

⁹⁵ Bernal JL et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021;373:n1088. <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>

⁹⁶ Bernal JL et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv* 2021, 24. maj, doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>

Tabel 14. Vaccine effektivitet mod alpha-variant og delta-variant

Vaccinationsstatus	Test-negative kontroller	Alpha			Delta		
		Antal tilfælde	Antal tilfælde/kontroller	Effektivitet	Antal tilfælde	Antal tilfælde/kontroller	Effektivitet
Ikke-vaccineret	58.253	4.891	0,084	Baseline	695	0,012	Baseline
Enhver vaccine							
- Dosis 1	32.703	1.481	0,045	51,1 (47,3-54,7)	279	0,009	33,5 (20,6- 44,3)
- Dosis 2	8.483	74	0,009	86,8 (83,1-89,6)	27	0,003	80,9 (70,7-87,6)
Comirnaty®							
- Dosis 1	7.036	344	0,049	49,2 (42,6-55,0)	49	0,007	33,2 (8,3-51,4)
- Dosis 2	6.412	28	0,004	93,4 (90,4-95,5)	13	0,002	87,9 (78,2-93,2)
Vaxzevria®							
- Dosis 1	25.667	1.137	0,044	51,4 (47,3-55,2)	230	0,009	32,9 (19,3-44,3)
- Dosis 2	2.071	46	0,022	66,1 (54,0-75,0)	14	0,007	59,8 (28,9-77,3)

Der ses for både Comirnaty® og Vaxzevria® en effektiviteten på ca. 50% mod alpha-varianten efter 1. dosis, mens effekten stiger til ca. 93% (Comirnaty®) hhv. ca. 66% (Vaxzevria®) efter 2. dosis. Mod delta-varianten er effektiviteten derimod reduceret til ca. 33% efter 1. dosis for begge vacciner, men mens Comirnaty® efter 2. stik når en effektivitet på ca. 88%, når Vaxzevria® kun en effektivitet på ca. 60%.

Effektivitet - mRNA vacciner

Med hensyn til mRNA vacciner er der udgivet flere real-life studier af Comirnaty® end af COVID-19 Vaccine Moderna®. De real-life studier, der omhandler effektivitet af COVID-19 Vaccine Moderna®, angiver typisk enten kun effektivitet efter 1. dosis eller kumulerer data, således at der præsenteres samlet effektivitet for Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna®.

Et dansk kohortestudie inkluderede 864.096 personer i de første 5 prioriteringsgrupper til vaccination mod COVID-19 i det generelle vaccinationsprogram i Danmark (46.101 plejehjemsbeboere, 61.805 personer på 65 år eller derover som modtog hjemmehjælp, 98.533 personer på 85 år eller derover, 425.799 personer ansat som sundhedspersonale, og 231.858 personer med sygdomme der medførte særlig øget risiko for alvorligt forløb med COVID-19). Alle personer blev vaccineret med Comirnaty®. Det primære effektmål var PCR-bekræftet COVID-19 sygdom, COVID-19-relateret indlæggelse inden for 14 dage efter positiv PCR-test, indlæggelse af alle årsager, COVID-19-relateret død inden for 30 dage efter positiv PCR-test, og død af alle årsager. Resultaterne fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Den samlede effektivitet af Comirnaty® i de 5 første prioriteringsgrupper i det generelle vaccinationsprogram i Danmark – effektivitet opgjort >7 dage efter 2. dosis

Effektparameter	PCR-bekræftet COVID-19		
	Antal tilfælde	Personår	Adjusted effektivitet (95% konfidensinterval)
PCR-bekræftet COVID-19	304	37.294,9	0,82 (0,79-0,84)
COVID-19-relateret indlæggelse	24	37.429,7	0,93 (0,89-0,96)
Indlæggelse af alle årsager	13.496	37.429,7	0,28 (0,26-0,30)
COVID-19-relateret død	25	37.631,7	0,94 (0,90-0,96)
Død af alle årsager	2.952	37.631,7	0,49 (0,46-0,52)

Inden for hver prioriteringsgruppe varierede resultaterne på de respektive effektmål, men på tværs af grupper var vaccination med Comirnaty® associeret med en reduktion i PCR-bekræftet COVID-19 med 53-86%, en reduktion i COVID-19-relateret indlæggelse med $\geq 75\%$, og en reduktion i COVID-19-relateret død med $\geq 89\%$ ⁹⁷.

Et observationelt studie efter implementering af landsdækkende COVID-19 vaccination i Israel inkluderede overvågningsdata fra 24. januar 2021 til 3. april 2021. I Israel er der udelukkende anvendt Comirnaty® i det nationale vaccinationsprogram. I alt 232.268 tilfælde af COVID-19 blev diagnosticeret i studieperioden, og heraf blev 213.919 (92,1%) interviewet, mens 186.109 (87,1%) besvarede spørgsmål om tilstedeværelse eller fravær af symptomer⁹⁸. Resultaterne fremgår af Tabel 16.

⁹⁷ Emborg HD et al. Vaccine effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine against RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 infections, hospitalisations and mortality in prioritised risk groups. medRxiv 2021, 2. juni. doi.org/10.1101/2021.05.27.21257583. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257583v1.full.pdf>

⁹⁸ Haas EJ et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. The Lancet 2021; 397:1819-1829. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00947-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00947-8/fulltext)

Tabel 16. Effektivitet af Comirnaty® blandt færdigvaccinerede (mindst 7 dage efter 2. stik), alle aldersgrupper kumuleret

Effektparameter	Ikke-vaccineret		Færdigvaccineret		Effektivitet
	Antal tilfælde	Incidensrate pr. 100.000 person dage	Antal tilfælde	Incidensrate pr. 100.000 person dage	
SARS-CoV-2 infektion (inkl. tilfælde uden afsluttet interview)	109.876	91,5	6.266	3,1	95,3% (94,9-95,7)
Asymptomatisk SARS-CoV-2 infektion	49.138	40,9	3.632	1,8	91,5% (90,7-92,2)
Symptomatisk COVID-19	39.065	32,5	1.692	0,8	97,0% (96,7-97,2)
COVID-19-relateret indlæggelse	5.526	4,6	596	0,3	97,2% (96,8-97,5)
Alvorlig/kritisk COVID-19-relateret indlæggelse	3.201	2,7	364	0,2	97,5% (97,1-97,8)
COVID-19 relateret død	715	0,6	138	0,1	96,7% (96,0-97,3)

Et prospektivt kohortestudie i England blandt sundhedspersonale i Storbritannien inkluderede fra 7. december 2020 til 5. februar 2021 i alt 23.324 studiedeltagere. Blandt dem var 8.203 (35%) testet positiv (positiv kohorte) for SARS-CoV-2, mens 15.121 (65%) ikke havde haft en positiv SARS-CoV-2 test (negativ kohorte). 89% af alle inkluderede var vaccineret, og blandt dem var 94% blevet vaccineret med Comirnaty®. Det blev i løbet af opfølgingsperioden diagnosticeret 977 nye infektioner blandt ikke-vaccinerede, 71 nye infektioner blandt vaccinerede 21 dage eller længere efter deres 1. stik, og 9 infektioner blandt vaccinerede 7 dage eller længere efter deres 2. stik⁹⁹. Resultaterne for Comirnaty® fremgår af Tabel 17.

⁹⁹ Hall VJ et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicenter, cohort study. The Lancet 2021; 397;1725-1735. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00790-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00790-X/fulltext)

Tabel 17. Effektivitet af Comirnaty®

	Antal person-dage	Antal positive PCR	Incidens pr. 100.000 person-dage	aHR (95% konfidensinterval)
Fulde kohorte				
Ikke-vaccineret	710.587	977	14	1 (reference)
Dosis 1	87.278	71	8	0,30 (0,15-0,45)
Dosis 2	20.978	9	4	0,15 (0,04-0,26)
Negative kohorte				
Ikke-vaccineret	442.605	902	20	1 (reference)
Dosis 1	59.748	66	11	0,28 (0,14-0,42)
Dosis 2	14.746	8	5	0,14 (0,03-0,24)
Positive kohorte				
Ikke-vaccineret	267.982	75	3	
Dosis 1	27.530	5	2	
Dosis 2	6.232	1	2	

I et case-control studie fra USA har opgjort foreløbige effektivitetsdata vedrørende Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna®. Indtil 18. marts 2021 var i alt 623 personer med tidligere positiv SARS-CoV-2 test og 1.120 personer uden tidligere positiv SARS-COV-2 test blevet inkluderet. Flertallet var sundhedspersonale. I alt 10% af de tidligere smittede og 20% af de tidligere ikke smittede havde modtaget 1 dosis af en COVID-19 mRNA vaccine ≥ 14 dage før testdato, mens 3% af de tidligere smittede og 15% af de tidligere ikke smittede havde modtaget 2 doser ≥ 7 dage før testdato. Blandt de vaccinerede havde 76% af de tidligere smittede og 78% af de tidligere ikke smittede modtaget Comirnaty®, mens de resterende havde modtaget COVID-19 Vaccine Moderna®¹⁰⁰. Den poolede effektivitet af de to vacciner fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Effektivitet af mRNA COVID-19 Vaccine (Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna® kumuleret)

Interval fra vaccination til test	Antal tidligere COVID-19 smittede (n=623)	Antal ikke tidligere COVID-19 smittede (n=1.129)	Effektivitet justeret % (95% konfidensinterval)
Dosis 1			
≥ 14 dage	64 (10%)	241 (20%)	81,7 (74,3-86,9)
Dosis 2			
≥ 7 dage	19 (3%)	184 (15%)	93,5 (86,5-96,9)

Transmission

Allerede i en rapport fra 29. marts 2021 konkluderede ECDC, at der på daværende tidspunkt var evidens for, at vaccination med både Comirnaty® og Vaxzevria® bidrog til en markant

¹⁰⁰ Pilishvili T et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines among health care personnel – 33 US sites, January-March 2021. MMWR 2021, 21. maj;70:753-758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136422/>

reduktion i risikoen for transmission af virus fra fuldt vaccinerede til modtagelige personer. I rapporten blev der refereret studier, der viste 30% risikoreduktion, men ECDC vurderede, at dette sandsynligvis var et underestimat, og at der i realiteten kunne være tale om 60% risikoreduktion¹⁰¹. Der tages dog forbehold for, at visse *Variants of Concern* er så nye, at rapporten ikke har data, der kan understøtte konklusioner om transmission af disse.

Et igangværende registerstudie i England (routine HOSTED dataset), hvor laboratoriebekræftede tilfælde af COVID-19 linkes til personer, der er registreret på samme adresse, har vurderet transmissionen af SARS-CoV-2 efter vaccination blandt personer i samme husstand. Data blev udtrukket 23. marts 2021 og inkluderede mindst 14 dages opfølgningstid fra indeks-cases. I hver af sammenlagt 552.984 husstande med 2-10 beboere var der mindst ét tilfælde af SARS-CoV-2. I husstande, hvor indeks-casen ikke var vaccineret, før vedkommende testede positiv, var der 96.898 sekundære cases blandt i alt 960.765 beboere i samme husstand, svarende til 10,1%. I husstande, hvor indeks-casen havde modtaget Vaxzevria® mindst 21 dage eller mere, før vedkommende testede positiv, var der 196 sekundære cases blandt i alt 3.424 beboere i samme husstand, svarende til 5,72%. I husstande, hvor indeks-casen havde modtaget Comirnaty® mindst 21 dage eller mere, før vedkommende testede positiv, var der 371 sekundære cases blandt i alt 5.939 beboere i samme husstand, svarende til 6,25%. I alt 1.513 kontakter til indeks-cases, der var vaccineret med Vaxzevria®, blev matchet med kontakter til ikke-vaccinerede indeks-cases, og resultatet viste en OR for infektion på 0,62 (95% konfidensinterval 0,48-0,79). Tilsvarende blev i alt 2.694 kontakter til indeks-cases, der var vaccineret med Comirnaty®, matchet med kontakter til ikke-vaccinerede indeks-cases, og resultatet viste en OR for infektion på 0,51 (95% konfidensinterval 0,42-0,62)¹⁰².

¹⁰¹ ECDC Technical Report. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination. 20. marts 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-of-transmission-and-reinfection-of-SARS-CoV-2-following-vaccination.pdf>

¹⁰² Harris RJ et al. Impact of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. Public Health England, London. Citeret 17. juni 2021. <https://static.poder360.com.br/2021/04/public-health-1stdose-abr2021.pdf>