



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 29-05-2024

BES

Sagsnr. 05-0600-2234

Bilag til brev til Foreningen for bivirkningsramte – Covid-19 vaccination

I dette notat præsenteres den faglige rådgivning fra Lægemiddelstyrelsen (LMST) og Statens Serum Institut (SSI), som Sundhedsstyrelsen har indhentet på baggrund af et møde med Foreningen for bivirkningsramte – Covid-19 vaccination.

Lægemiddelstyrelsen

Sundhedsstyrelsen har anmodet Lægemiddelstyrelsen om følgende: 1) en beskrivelse af systemet for indberetning af bivirkninger, herunder håndtering af signaler, 2) en beskrivelse af dansk og international viden om og evt. signaler i relation til kendte og mistænkte langvarige bivirkninger efter covid-19 vaccination (uanset vaccine), herunder forekomst af et eventuelt *post-vaccinationssyndrom* og 3) muligheder og evt. begrænsninger for at opdage og analysere eventuelle mønstre af symptomer med det eksisterende bivirkningsovervågningssystem.

Lægemiddelstyrelsen oplyser følgende:

Ad 1

Covid-19-vaccinerne er godkendt ved fællesskabsmarkedsføringstilladelser af Europa-Kommissionen på baggrund af anbefaling fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Markedsføringstilladelserne er gældende i hele EU/EØS. De kendte bivirkninger og frekvenser fremgår af vaccineres godkendte produktresumé og indlægssedlerne. Vaccinernes produktinformation (produktresumé og indlægsseddel) bliver opdateret, når der kommer ny viden og dokumentation om bivirkninger efter godkendelsen. Den viden om bivirkninger, der er samlet i produktresuméerne, er baseret på kliniske studier og bivirkningsdata, der er indsamlet efter godkendelse og ibrugtagning af vaccinerne. Der er indsamlet store mængder af data fra kliniske studier, observationsstudier, registerstudier, periodiske sikkerhedsopdateringer og indberetninger om formodede bivirkninger for vaccinerne. Oplysningerne om vaccineres sikkerhed er baseret på globale data.

Lægemiddelstyrelsen og de andre nationale lægemiddelmyndigheder i EU/EØST registrerer indberetninger om formodede bivirkninger, der er modtaget fra patienter/borgere og sundhedspersoner, og sender indberetningerne til den fælles europæiske bivirkningsdatabase, Eudravigilance-databasen, hos EMA. I Danmark har læger, tandlæger, jordemødre og behandlerfarmaceuter indberetningspligt. Covid-19-vaccinerne er omfattet af skærpet indberetningspligt¹.

¹ Skærpet indberetningspligt indebærer, at læger, tandlæger, jordemødre og behandlerfarmaceuter skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) hos patienter, som de har i behandling eller har behandlet, til Lægemiddelstyrelsen. Alvorlige bivirkninger skal indberettes senest 15 dage efter, at lægen, tandlægen, jordemoderen eller behandlerfarmaceuten har fået formodning herom. Andre sundhedspersoner, patienter og pårørende kan

Lægemiddelvirksomhederne (indehavere af markedsføringstilladelserne) skal også indsende modtagne indberetninger om formodede bivirkninger set i EU/EØS samt indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger set i tredjelande til Eudravigilance-databasen, således at indberetningerne kan indgå i overvågningen af vaccineres sikkerhed.

EMA overvåger løbende sikkerheden ved vaccinerne i et tæt samarbejde med Lægemiddelstyrelsen og de andre nationale lægemiddelmyndigheder i EU/EØS. Overvågningen omfatter bl.a. indberetninger om formodede bivirkninger, vurderinger af resultater af studier og periodiske sikkerhedsopdateringer. Signaler om nye eller ændrede risici behandles i den europæiske bivirkningskomité, PRAC, hos EMA.

En indberetning om en formodet bivirkning er *ikke* ensbetydende med, at der faktisk er en sammenhæng mellem vaccinen og de oplevede symptomer. Der kan være andre årsager, f.eks. borgerens helbredstilstand eller anden behandling. Lægemiddelmyndighederne vurderer løbende, om indberetninger om formodede bivirkninger indeholder signaler om nye/ændrede risici, der skal undersøges nærmere. Det *kan* være tilfældigt, at oplevede symptomer opstår i tiden efter vaccination, og der kan forventes flere tilfælde af tilfældige sammenfald, hvis der er en baggrundsforekomst i befolkningen, når mange er blevet vaccineret, og der er benyttet flere milliarder vaccinedoser på verdensplan. Derfor er det også vigtigt, at bivirkningsovervågningen er baseret på bivirkningsindberetninger af høj kvalitet, den samlede viden om vaccineres sikkerhed og et tæt myndighedssamarbejde om overvågningen.

Ad 2

De kendte bivirkninger fremgår af vaccineres produktresumé, der er offentliggjort på EMAs hjemmeside. Nedenfor er der henvist til kendte alvorlige bivirkninger, der i nogle tilfælde kan have længerevarende og alvorlige konsekvenser.

Comirnaty og Spikevax

Comirnaty og Spikevax kan i meget sjældne tilfælde medføre alvorlige bivirkninger i form af anafylaksi (kraftige allergiske reaktioner), betændelse i hjertemusklén (myokarditis) og betændelse i hjertehinden (perikarditis).

Vaxzevria

Vaxzevria kan i meget sjældne tilfælde medføre anafylaksi (kraftige allergiske reaktioner), trombose med trombocytopeni-syndrom (blodpropper i kombination med lavt antal blodplader), immun trombocytopeni (lavt antal blodplader), Kapillær-lækagesyndrom (udsivning af væske i blodkar), Guillain-Barré Syndrom (nervebetændelse) og Transversel myelitis (rygmarvsbetændelse) og Cerebro-vaskulær vene- og sinustrombose (blodpropper i hjernen).

Jcovden

Jcovden kan i meget sjældne/sjældne tilfælde medføre anafylaksi (kraftige allergiske reaktioner), trombose med trombocytopeni-syndrom (blodpropper i kombination med lavt antal blodplader), immun trombocytopeni (lavt antal blodplader), Kapillær-lækagesyndrom (udsivning af væske i blodkar), Guillain-Barré Syndrom (nervebetændelse) og Transversel myelitis (rygmarvsbetændelse) og Venøs

indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Ved en alvorlig bivirkning forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

trombo-emboli (blodprop i vene), betændelse i hjertemusklens (myokarditis) og betændelse i hjertehinden (perikarditis).

Signaler

Signaler om nye eller ændrede risici ved vaccinerne behandles som nævnt i PRAC. EMA og de nationale lægemiddelmyndigheder overvåger løbende, om der er signaler om nye eller ændrede risici, herunder langvarige bivirkninger, ved vaccinerne på grundlag af tilgængelige data (globale data). Der er f.eks. ikke på nuværende tidspunkt rejst et signal om et særligt ”post vaccinationssyndrom” eller signaler om langvarige bivirkninger i form af træthed, energiforladthed, koncentrationsproblemer, svimmelhed, hovedpine/migræne, muskelsmerter og føleforstyrrelser, der ifølge Sundhedsstyrelsen er nævnt som de symptomer, der hyppigst optrådte i beretningerne fra Foreningen for bivirkningsramte – covid-19 vaccination, som foreningen sendte til Sundhedsstyrelsen i august 2023. PRAC har tidligere vurderet, om blodpropper kan være en bivirkning ved Comirnaty og Spikevax. PRAC fandt ikke en sammenhæng mellem vaccinerne og risiko for blodpropper.

Nogle europæiske myndigheder/institutioner har offentliggjort resultater af undersøgelser, hvor der henvises til post vaccinationssyndrom. Paul-Ehrlich-Instituttet har f.eks. i maj 2023 offentliggjort en udtalelse, hvoraf det fremgår, at man ikke fandt signal om en sammenhæng mellem indberetninger om post vaccinationssyndrom, kronisk træthedssyndrom, Postural Ortostatisk Takykardi Syndrom (POTS), post-akut Covid-19 syndrom, anstrengelsesudløst utilpashed (Post-Exertional Malaise) og Covid-19-vaccinerne. Det hollandske center for bivirkningsindberetninger (Lareb) har i januar 2024 offentliggjort resultater af en gennemgang af indberetninger om post vaccinationssyndrom, kronisk træthedssyndrom, træthedssyndrom, post-akut Covid-19-syndrom, hvor konklusionen er, at der ikke kan påvises en årsagssammenhæng mellem symptomerne og vaccination mod Covid-19. Der er indsat link til begge publikationer her:

- www.pei.de/EN/newsroom/positions/covid-19-vaccines/statement-postvac.html
- www.lareb.nl/media/g54d3xrc/signals_2024_long-covid-like-symptoms-after-covid-19-vaccination_website.pdf

Ad 3

EMA overvåger i samarbejde med de nationale kompetente myndigheder, bl.a. om den fælles europæiske bivirkningsdatabase indeholder signaler om nye eller ændrede risici ved vaccinerne. Databasen indeholder indberetninger om formodede bivirkninger set i EU/EØS og formodede alvorlige bivirkninger set i 3. lande. Lægemiddelstyrelsen overvåger også løbende, om styrelsens bivirkningsdatabase indeholder nye signaler. Kvaliteten af indberetningerne har stor betydning for signalovervågningen, herunder mønstre af symptomer der kan være et muligt nyt signal. Det kan også have betydning for overvågningen, om der bliver indsendt opfølgende information om status på indberettede formodede bivirkninger, f.eks. om varigheden af symptomerne. Lægemiddelstyrelsen kan også indhente supplerende oplysninger fra patientjournaler til brug for behandlingen af danske bivirkningsindberetninger. Signaler om nye eller ændrede risici behandles i PRAC.

En anden vigtig del af overvågningen er resultater fra sikkerhedsundersøgelser/studier, som indehaverne af markedsføringstilladelserne til vaccinerne har indsendt til EMA som en del af deres risikostyringsplan.

EMA kan pålægge indehaverne af markedsføringstilladelserne at gennemføre sikkerhedsundersøgelser, hvis der er bekymring med hensyn til risici ved vaccinerne. Pålæggelse af en sådan forpligtelse skal være behørigt begrundet, meddeles skriftligt og omfatte målsætninger og tidsramme for fremlæggelse og gennemførelse af undersøgelsen. Det er EMA, der har kompetencen til at træffe beslutning herom, når det er et lægemiddel, der er godkendt ved en fællesskabsmarkedsføringstilladelse.

Det indgår som en del af den rutinemæssige myndighedsovervågning, at indehaverne af markedsføringstilladelserne med fastsat frekvens skal indsende periodiske sikkerhedsopdateringer til EMA. Sikkerhedsopdateringerne skal bl.a. indeholde en sammenfatning af oplysninger, der er relevante for vurdering af vaccinsens fordele og risici, herunder resultaterne af alle undersøgelser indeholdende en analyse af de potentielle følger for markedsføringstilladelsen, og en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved vaccinen. Resultater af undersøgelser om vacciners sikkerhed, både fra firmaet selv og fra publicerede studier, skal således indgå i de periodiske sikkerhedsopdateringer, og lægemiddelmyndighederne kan derigennem modtage ny information om vaccinerne. Der foretages fælles europæiske vurderinger af periodiske sikkerhedsopdateringer i PRAC. PRAC tager stilling til, om der er nye eller ændrede risici ved vaccinerne, og om det er nødvendigt at iværksætte foranstaltninger i forhold til markedsføringstilladelserne, herunder opdatering af produktresumeerne, eller evt. behov for iværksættelse af yderligere undersøgelser til brug for vurdering af vacciners sikkerhed. Det er Europa-Kommissionen, der træffer afgørelse om ændring af markedsføringstilladelserne. Det sker på grundlag af en udtalelse fra CHMP, der har modtaget en anbefaling fra PRAC. Lægemiddelstyrelsen er repræsenteret i PRAC og CHMP.

Statens Serum Institut

Sundhedsstyrelsen har anmodet Statens Serum Institut (SSI) om at beskrive, hvilke studier, SSI selv udfører, har udført, eller har kendskab til, som belyser eller kan belyse mulige langvarige bivirkninger efter vaccination mod covid-19, herunder studier om et eventuelt *post-vaccinationssyndrom* eller lignende symptomkomplekser, som beskrevet af Foreningen for bivirkningsramte - Covid-19 vaccination. Det gælder uanset type af vaccine og uanset, om der er tale om kendte bivirkninger eller symptomer, som ikke er kendte bivirkninger til vaccinerne.

SSI beskriver, at instituttet i et studie har undersøgt, om der er en sammenhæng mellem covid-19 vaccination og langtidssymptomer. Undersøgelsen tager udgangspunkt i data fra EFTER-COVID-undersøgelsen², som sammenkobles med data fra Det Danske Vaccinationsregister (DDV)³. Studiet kan findes her:

- [A register and questionnaire study of long-term general health symptoms following SARS-CoV-2 vaccination in Denmark | npj Vaccines \(nature.com\)](#)

EFTER-COVID-undersøgelsen er en stor landsdækkende spørgeskemaundersøgelse med deltagelse af mere end 800.000 danskere. SSI har løbende igennem pandemien inviteret alle danskere til at deltage i undersøgelsen, hvis de er testet positiv for SARS-CoV-2. Tilsvarende er der blevet inviteret danskere, der har fået et negativt test-svar, for på den måde at få en sammenligningspopulation for symptomhyppigheden. Deltagerne er blevet spurgt ind til oplevede fysiske, kognitive, og trætheds-relaterede

² www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/c/covid-19---efter-covid

³ www.ssi.dk/vaccinationer/det-danske-vaccinationsregister

symptomer i tiden lige efter testen og med måneders mellemrum senere hen, og helt op til 18 måneder efter infektion eller negativ test.

I undersøgelsen af mulig sammenhæng mellem covid-19 vaccination og langtidssymptomer, blev der inkluderet 36.436 deltagere fra EFTER-COVID-undersøgelsen, der ikke havde haft en kendt covid-19 infektion på det tidspunkt, hvor de deltog i spørgeskemaundersøgelsen. Af deltagerne var 34.868 (95,7 pct.) vaccineret. Langt de fleste af disse havde modtaget to doser mRNA-vaccine. Spørgeskemaerne blev udfyldt i perioden fra 1. september 2021 til 6. maj 2022, det vil sige i en periode hvor først delta-varianten og siden omikron-varianten var dominerende. De fleste deltagere (87,4 procent) besvarede spørgeskemaerne 7-25 uger efter 2. dosis (middeltid siden vaccination var 19,1 uger).

I de første 6 uger efter vaccination (med to doser) havde vaccinerede i forhold til ikke-vaccinerede øget forekomst af fysisk udmattelse (risikoen var 4,9 procentpoint højere hos de vaccinerede, 95% CI 1,1% til 8,4%), feber eller kuldegysninger (4,4 procentpoint højere, 95% CI 2,1% til 6,7%) og muskel- eller ledsmerter (7 procentpoint højere, 95% CI 3,1% til 10,7%).

I perioden 7 til 25 uger efter vaccination (med to doser) havde vaccinerede i forhold til ikke-vaccinerede ingen øget forekomst af koncentrationsvanskeligheder, hukommelsesvanskeligheder, mental udmattelse, fysisk udmattelse, søvnproblemer, feber eller kuldegysninger, muskel eller ledsmerter, smags- eller lugteforstyrrelser, brystsmertter, åndedrætsbesvær, udpræget træthed, anstrengelsesudløst træthed, hovedpine, svimmelhed, diarré, kvalme eller opkastninger, tab af styrke i arme eller ben, føleforstyrrelser i benene, eller kognitive vanskeligheder.

I perioden senere end 26 uger efter vaccination (med to doser) havde vaccinerede i forhold til ikke-vaccinerede en let øget forekomst af søvnproblemer (3 procentpoint højere hos de vaccinerede, 95% CI 0,2 til 5,8), feber eller kuldegysninger (2 procentpoint højere, 95% CI 0,4 til 3,6), smagsforstyrrelser (1,2 procentpoint højere, 95% CI 0,2 til 2,3) og åndedrætsbesvær (2,6 procentpoint højere, CI 0,9 til 4,0).

Ingen af disse sammenhænge var til stede, når SSI kun så på besvarelser fra før omikron-varianten blev dominerende. SSI beskriver, at dette var en periode, hvor sandsynligheden for ikke-registrerede infektioner var større, særligt hos tidligere vaccinerede med ingen eller mildere symptomer, hvilket ifølge SSI kan være en forklaring på de øgede risici for forskellige symptomer mere end 26 uger efter vaccination – at der altså var tale om symptomer på en infektion, som ikke er bekræftet ved test.

SSI vurderer, at de overordnet set ikke finder tegn på sammenhænge mellem covid-19 vaccination og langtidssymptomer i det omfang SSI har spurgt ind til dem i spørgeskemaundersøgelsen.

SSI beskriver, at studiet har en række styrker. Besvarelserne kommer fra EFTER-COVID og ikke fra en undersøgelse af vaccinebivirkninger, hvor der kan være en tendens til overrapportering af oplevede bivirkninger blandt vaccinerede deltagere. SSI har inkluderet en ikke-vaccineret referencegruppe for at få indsigt i, hvor hyppige de forskellige symptomer er i baggrundsbefolkningen. SSI tager højde for forskelle, der kunne skyldes livsstil, socioøkonomiske faktorer og allerede eksisterende sygdom, og SSI undersøger et bredt udsnit af symptomer.