



Hoge Gezondheidsraad

UW BRIEF VAN Follow-up van de aanvraag van woensdagavond 31-03-2021 en na schriftelijke ontvangst in de late voormiddag op 01-04-2021 en 05-04-2021

UW REF. /

ONZE REF. HGR-9626_DBrief3-9642/AstraZeneca 60+

DATUM 08/04/2021

BIJLAGE(N) /

Ter attentie van de heer Frank Vandenbroucke,
minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

ter attentie van mijnheer de minister Wouter Beke,
voorzitter van de IMC

en ter attentie van professor Dirk Ramaekers,
voorzitter van de Taskforce operationalisering
“Vaccinatiestrategie COVID-19”

ONDERWERP Dringende follow-up van de adviesaanvraag aan de Hoge Gezondheidsraad (domein NITAG),
betreffende de toediening van het AstraZeneca-Oxford vaccin.
DEADLINE Antwoord per brief uiterlijk donderdag 01-04-2021 in de namiddag en donderdag 08-04-2021.

Mijnheer de minister, geachte heer Vandenbroucke,
Mijnheer de minister, geachte heer Beke,
Geachte professor Ramaekers,

Naar aanleiding van uw dringende adviesaanvragen per telefoon en e-mail op donderdag 01-04-2021 en maandag 05-04-2021 betreffende de “voortzetting zonder wijziging” of de “voorlopige herziening” van de toediening van het AstraZeneca-Oxford vaccin (Vaxzevria®), heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) donderdag 01-04-2021 per e-mail contact opgenomen met de deskundigen van de NITAG-groep, op dinsdag 06-04-2021 een spoedvergadering georganiseerd en op donderdag 08-04-2021 dit onderwerp opnieuw besproken tijdens de NITAG-vergadering.

De HGR heeft namelijk nota genomen van nieuwe elementen die onder meer afkomstig zijn van de Europese NITAG-vergadering, het PRAC¹-verslag en de mededelingen van het EMA (31-03-2021 en 07-04-2021) over het AstraZeneca-vaccin, alsook van publicaties en situaties/posities die in diverse landen, waaronder Duitsland, zijn beschreven.

Context en historiek van de aanvraag

Het EMA heeft op 31-03-2021 een voorlopige verklaring gepubliceerd over de trombo-embolische risico's van het AstraZeneca vaccin. Het definitieve advies van het PRAC werd op zijn vroegst verwacht in de week van 05-04-2021. Deze mededeling is hieronder te vinden.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf

In dit persbericht van 31-03-2021 schat het EMA in dat *“a causal link with the vaccine is not proven, but is possible and further analysis is continuing”*.

¹ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee



Hoge Gezondheidsraad

Zonder het definitieve advies van het PRAC af te wachten, hebben sommige landen al besloten de vaccinatie met het AstraZeneca vaccin op te schorten voor mensen jonger dan 55 (Canada, Frankrijk) of 60 jaar (Duitsland, Nederland). In Finland en Zweden is de minimumleeftijd 65 jaar.

Geïsoleerde gegevens uit Duitsland en Finland werden gepresenteerd tijdens de vergadering van de Europese NITAG (ECDC²) op 31-03-2021.

Uit de door **Duitsland** gepresenteerde gegevens blijkt dat bij 1,3 miljoen doses AstraZeneca bij vrouwen <60 jaar 27 gevallen van CVST³ in deze leeftijdsgroep werd vastgesteld en bij 1,7 miljoen doses Pfizer-BioNtech in deze zelfde leeftijdsgroep slechts 2 gevallen (equivalent aan de basisincidentie). De verhouding waargenomen/verwacht voor het AstraZeneca vaccin is significant, terwijl deze voor het vaccin van Pfizer-BioNtech niet significant is.

Er werden op dat moment 9 sterfgevallen vastgesteld ten gevolge van deze complicaties (op 33 gevallen waaronder 29 vrouwen en 4 mannen waarvan 94% ≤ 55 jaar oud was). Ze schatten dat het risico bij vrouwen 24 keer hoger is dan verwacht.

De door **Canada** gepresenteerde gegevens laten incidenties zien van dezelfde grootteorde als Duitsland ("*spiegel*"), maar zij hebben geen sterfgevallen geconstateerd. Zij wachten op de Europese gegevens. Sinds 29 maart beveelt de NACI aan het vaccin niet meer te geven aan personen jonger dan 55 jaar ("*onmiddellijk van toepassing*").

Uit de door **Finland** gepresenteerde gegevens blijkt dat de basisincidentie van CVST (in het ziekenhuis opgenomen gevallen op basis van nationale registers) ongeveer 1/100.000 personen per jaar bedraagt (60 gevallen per jaar), iets meer nog bij vrouwen. Er zijn echter weinig gevallen in verband gebracht met trombocytopenie (analyse van de gegevens is lopende). De basisincidentie van "CVST + trombocytopeniesyndroom" blijkt dus uiterst zeldzaam te zijn, waarschijnlijk minder dan 0,1/100.000 personen per jaar.

Duitsland en Finland hebben ook het algemene effect van deze aanbeveling op hun vaccinatiecampagne geëvalueerd en spreken van een mogelijke, aanvaardbare vertraging van enkele weken tot een maand in hun specifieke context.

Op woensdag 07-04-2021 heeft het EMA een nieuwe mededeling gepubliceerd op basis van de nieuwe gegevens die uit Europa en Groot-Brittannië zijn verzameld en door het PRAC zijn geanalyseerd (het volledige verslag is nog niet beschikbaar). Deze mededeling is hieronder te vinden.

[AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

² EU-EEA NITAG COLLABORATION WEBINAR: Follow-up Thromboembolic events reported following vaccination with the COVID-19 Vaccine AstraZeneca

³ Cerebral venous sinus thrombosis



Op basis van deze gedeeltelijke gegevens over de zeer zeldzame ernstige bijwerkingen van het type "zeldzame trombose geassocieerd met trombocytopenie" (vroeger bekend als CVST, VIPIT⁴, enz.) kan de HGR op dit moment de hieronder vermelde richtlijnen geven.

Dit document zal de komende weken moeten worden aangevuld, aangepast en gewijzigd in het licht van nieuwe beschikbare gegevens, de ontwikkeling van epidemiologische indicatoren (infecties, ICU, sterfte, enz.) en nieuwe informatie over pathofysiologie, over causaliteit en over de risicobatenstudies van het EMA per leeftijdsgroep.

OPINIE VAN DE EXPERTEN

Gezien de resultaten van deze dringende raadpleging beveelt de HGR de bevoegde autoriteiten aan hun besluit te baseren op het **finale advies van het PRAC** en ook op de **resultaten van de lopende Belgische modellering (simulaties, scenario's)** over de mogelijke gevolgen voor de vaccinatiecampagne.

In zijn persbericht van 7 april herinnert het EMA de gezondheidswerkers en de ontvangers van dit vaccin eraan dat zij zich bewust moeten blijven van de mogelijkheid van zeer zeldzame gevallen van bloedstolsels in combinatie met een laag gehalte aan bloedplaatjes binnen twee weken na de vaccinatie. Tot nu toe hebben de meeste gemelde gevallen zich voorgedaan bij vrouwen jonger dan 60 jaar binnen 2 weken na vaccinatie. De voordelen van het vaccin wegen nog steeds op tegen de risico's voor degenen die het krijgen toegediend. Het vaccin is doeltreffend bij de preventie van COVID-19 en vermindert het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen. In dit stadium heeft het EMA de leeftijdsgrens voor toediening van het AstraZeneca vaccin niet gewijzigd. Het CHMPC⁵ van het EMA zal eventuele noodzakelijke wijzigingen in de productinformatie binnenkort beoordelen.

Het EMA is tevens van mening dat de risicobatenanalyse onder de verantwoordelijkheid van elke lidstaat valt en dat daarbij ook rekening moet worden gehouden met de epidemiologische situatie en de nationale beschikbaarheid van vaccins.

In België moet worden opgemerkt dat nog niet alle risicogroepen zijn gevaccineerd, dat de epidemiecijfers stijgen en dat de gegevens nog steeds wijzen op een zeer hoge morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van COVID-19.

⁴ *Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia*

⁵ *Committee responsible for the evaluation of safety issues for human medicines*



Rekening houdend met deze aspecten, formuleert de HGR verschillende scenario's:

- 1) Indien de modellen een **vertraging van minder dan een maand voor de vaccinatie van de gehele bevolking** suggereren, acht de HGR het verstandig om het AstraZeneca vaccin **bij voorkeur toe te dienen aan <60-jarigen, de door het EMA gesignaleerde bovengrens.**

Onder de deskundigen van de HGR bestaat er namelijk geen consensus om een andere definitieve leeftijdsgrens voor de toediening van het AstraZeneca vaccin te definiëren.

- 2) Indien de modellen een **vertraging van meer dan een maand voor de vaccinatie van de gehele bevolking** suggereren, kan worden overwogen de leeftijd tot waarop het AstraZeneca vaccin wordt toegediend, progressief te verlagen vanaf de door het EMA gesignaleerde bovengrens (d.w.z. van 60 tot 55 of zelfs 50 jaar), **zodat deze vertraging alsnog minder dan een maand bedraagt.**
- 3) Indien de modellen **ondanks de verlaging van de leeftijdsgrens tot de leeftijd van 50 jaar een vertraging van meer dan een maand** suggereren, beveelt de HGR aan de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin voort te zetten zonder ingrijpende wijzigingen aan te brengen, omdat in dat geval de risicobatenverhouding volledig in het voordeel van vaccinatie blijft uitvallen, met name voor risicogroepen (d.w.z. ouderen en/of mensen met comorbiditeiten met prioriteit **1A**, cfr. HGR advies 9618).

In conclusie van 3 scenario's: het is aan de bevoegde autoriteiten om, rekening houdend met de beschikbaarheid van andere vaccins in België, de logistieke gevolgen en beschikbare middelen te evalueren hoe **het AstraZeneca vaccin optimaal te gebruiken (toe te wijzen) aan groepen die er het meeste baat bij hebben en het minste risico lopen.**



Bijkomende elementen

- De HGR raadt unaniem af om een **onderscheid te maken in gender**.
- Tot op heden is geen andere risicofactor dan leeftijd en mogelijks het geslacht in verband gebracht met het optreden van de zeer zeldzame "embolische en trombotische voorvallen" bij mensen die met het vaccin van AstraZeneca zijn gevaccineerd (zie persbericht van het EMA van 7/04/2021: "Deze voorvallen komen vaker voor bij vrouwen onder de 60 jaar").
- De HGR herhaalt bij deze nogmaals de **belangrijke voorzorgsmaatregelen** uit zijn vorige advies om de diagnose, snelle behandeling en melding van een mogelijke ernstige en ongunstige bijwerking te verbeteren.

Het is daarom absoluut noodzakelijk om alert te blijven voor het optreden van ernstige ongewenste reacties en bijwerkingen (SAE/SAR). Verder beveelt de HGR aan dat de bevoegde gezondheidsautoriteiten om gezondheidswerkers aansporen om ernstige en/of onbekende bijwerkingen op gedocumenteerde wijze te melden aan het FAGG.

Voor een goede behandeling en om SAE/SAR zo goed mogelijk te kunnen onderscheiden van mildere voorvallen, raadt de NITAG aan onmiddellijk medische hulp in te roepen voor iedereen die onlangs gevaccineerd werd (tegen SARS-CoV-2, ongeacht welk vaccin toegediend werd) en ten minste één van de volgende symptomen vertoont binnen 14 dagen na vaccinatie:

- kortademigheid;
- pijn op de borst;
- zwelling in een lidmaat;
- aanhoudende buikpijn (maag);
- neurologische symptomen, inclusief ernstige en aanhoudende hoofdpijn of troebel zicht;
- kleine roodachtige petechiën op de plaats van de injectie.

Patiënten die een antitrombotische behandeling ondergaan moeten hun behandeling niet wijzigen en kunnen zij zonder extra voorzorgsmaatregelen worden gevaccineerd. Bovendien beveelt de HGR het gebruik van preventieve antitrombotische geneesmiddelen in het kader van SARS-CoV-2-vaccinatie niet aan, ongeacht het toegediende vaccin.

Bovendien wenst de HGR bij gebrek aan Belgische therapeutische aanbevelingen, de aandacht te vestigen op het document ["Guidance produced from the Expert Haematology Panel \(EHP\) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination"](#), waarin de diagnostische middelen en de behandeling van deze patiënten worden gespecificeerd.



- Wat de toediening van de **tweede dosis van het AstraZeneca vaccin** betreft, zijn er tot op heden geen gepubliceerde wetenschappelijke studies en bestaat er geen internationale consensus. In Groot-Brittannië is tot dusver besloten door te gaan met de tweede dosis van het AstraZeneca-vaccin, terwijl Duitsland onlangs – op basis van een advies van deskundigen van het STIKO – heeft besloten de AstraZeneca-dosis te vervangen door een mRNA-vaccin. De HGR stelt voor om de resultaten van de lopende Britse studies (vaccinatie van AstraZeneca/Pfizer of Pfizer/AstraZeneca in vergelijking met de huidige regimes) en de immunogeniciteitsgegevens die zo mogelijk zullen worden verstrekt, af te wachten alvorens een besluit te nemen, aangezien de tweede dosissen van het AstraZeneca vaccin niet vóór begin mei in België zullen worden toegediend.
- Deze aanbevelingen zijn alleen gedaan op basis van de mogelijke bijwerkingen van het AstraZeneca vaccin. De HGR beveelt aan dat de mogelijke gevolgen van **soortgelijke bijwerkingen, mochten die zich ook voordoen met andere vaccins die gebruik maken van hetzelfde niet-replicerende adenovirusplatform (J&J)**, eveneens via de bestaande modellen onderzocht worden.
- De HGR vestigt ook de aandacht op de **complexiteit van de communicatie** over dit besluit om "de inzet (toewijzing) van het AstraZeneca vaccin te optimaliseren naar groepen met het grootste voordeel en het minste risico". Men moet er maximaal op toezien correcte informatie en communicatiemiddelen ter beschikking te stellen om te voorkomen dat de vaccinatietwijfel toeneemt.



Referenties en diverse bronnen

EU - EMA - PRAC 24/03/2021

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf

EU – EMA – 31/03/2021

Evaluation of thromboembolic events reported following vaccination with the COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria). EU-EEA NITAG COLLABORATION meeting March 31 2021

EU – EMA – 07/04/2021

<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

Geinacher et al. <https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1>

Canada - NACI

<https://www.canada.ca/en/public-health/news/2021/03/use-of-astrazeneca-covid-19-vaccine.html>

Allemagne - STIKO

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/AstraZeneca-Impfstoff-2021-03-30.html;jsessionid=BDC3B2385D7361A993023CF8777F956F.internet102>.

UK - EHP : Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination

<https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-from-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-syndrome-of-thrombosis-and-thrombocytopenia-occurring-after-coronavirus-vaccination/>



Betrokken deskundigen

Gezien de opgelegde termijnen was het niet mogelijk een consensus en een conventionele goedkeuring van dit document te verkrijgen. De meningen van de betrokken deskundigen, die hieronder worden opgesomd, zijn dus niet allemaal eensluidend en tot op de dag van vandaag blijven er nuances in de beoordeling bestaan.

De leiding van deze uiterst dringende adviesvraag was in handen van **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat werd verzorgd door Jean-Jacques DUBOIS, Muriel BALTES en Fabrice PETERS.

De volgende deskundigen kregen de gelegenheid om in zeer korte tijd te reageren en hun mening en beslissing te geven:

BEUTELS Philippe	Gezondheidseconomie	UA
BLUMENTAL Sophie	Infectiologie	HUDERF
BRASSEUR Daniel	Pediatrie, Voedingsleer	Ex-ULB, HUDERF, CHU St-Pierre
CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Preventieve geneeskunde en volksgezondeheid, vaccinologie	ONE
CHATZIS Olga	Kindergeneeskunde, vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidemiologie, verloskunde, gynaecologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Huisartsgeneeskunde	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Interne geneeskunde, infectiologie, reisgeneeskund, HIV	UZGEnt
DE SCHUTTER Iris	Pediatrie	VAZG
DONDERS Gilbert	Gynaecologie - Obstetrie	UA – RZ Tienen
FLAMAING Johan	Geriatric	KU Leuven
FRERE Julie	Kindergeneeskunde, infectiologie	CHR Citadelle
GOVAERTS Frans	Algemene geneeskunde, Preventie en Gezondheids promotie	Domus Medica
HULSTAERT Frank	Vaccinologie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, infectiepreventie, microbiologie	UZ Gent
LEURIDAN Elke	Vaccinologie, tropische infectieziekten	UZA
MAHIEU Romain	Algemene geneeskunde	Cocom-GGC, Directorate of Health
MALFROOT Anne	Kindergeneeskunde, infectiologie	UZ Brussel



Hoge Gezondheidsraad

MALI Stephanie	Epidemiologie	FAGG
MANIEWSKI Ula	Infectiologie, tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG-IMT
MICHIELS Barbara	Algemene geneeskunde	UAntwerpen
PELEMAN Renaat	Infectiologie, vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Epidémiologie	KCE, UNamur
ROSSI Camelia	Vaccinologie, infectiologie, HIV	CHU Ambroise Paré
SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten	ITG
SPODEN Julie	Algemene geneeskunde	SSMG
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, vaccinologie	ULB
THEETEN Heidi	Vaccinologie	UAntwerpen, VAZG
TOP Geert	Manager vaccinatieprogramma	VAZG
TUERLINCKX David	Kindergeneeskunde, vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, vaccinologie	UAntwerpen
VAN DER LINDEN Dimitri	Pediatrie, vaccinologie	UCLouvain
VAN ERMEN Ann	Farmacologie	BCFI-CBIP
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, reisgeneeskunde, HIV	CHU Saint-Pierre, ULB
VANDERMEULEN Corinne	Epidemiologie, vaccinologie	KU Leuven
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, bacteriologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Epidemiologie	Sciensano
WUILLAUME Françoise	Epidémiologie	AFMPS
WYNDHAM-THOMAS Chloé	Infectiologie	Sciensano

In naam van de HGR-CSS,

Dr. Yves Van Laethem,
Voorzitter van de NITAG

Prof. Jean Nève,
Voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad