

Advies infrastructuur voor vervolgonderzoek veiligheidssignalen in het algemeen en specifiek onderzoek naar trombose na COVID19-vaccinaties

1. Samenvatting advies

Om snel te kunnen schakelen wanneer nader onderzoek noodzakelijk blijkt naar aanleiding van veiligheidssignalen van COVID-19 vaccins, is een werkgroep opgezet, gecoördineerd door Bijwerkingencentrum Lareb. Naast Lareb bestaat de werkgroep uit vertegenwoordigers van het CBG, RIVM en de het Universitair Medische Centrum Utrecht.

Hierbij geeft de werkgroep het advies aan VWS om:

1. Te komen tot een infrastructuur waarin vervolgonderzoek naar aanleiding van veiligheidssignalen van COVID-19 vaccinaties indien nodig snel en betrouwbaar kan worden uitgevoerd.
2. Het opzetten van een specifiek onderzoek naar risico op en risicogroepen voor trombose na COVID19-vaccinatie.

2. Achtergrond

Trombose

Een laag aantal bloedplaatjes in combinatie met uitgebreide trombose is beschreven als zeldzame bijwerking in de bijsluiters van het AstraZeneca vaccin (Vaxzevria) en het Janssen vaccin. Bijwerkingencentrum Lareb ontvangt ook meldingen van 'gewone' trombose en embolieën (diep-veneuze trombose in het been (DVT) en longembolie (PE) na coronavaccinaties. Hoewel in de bevolking frequent voorkomend (1-2/1000 per jaar) kunnen ook deze vormen ernstig verlopen (2-5% sterfte, >25% chroniciteit). In een analyse van de 399 meldingen ontvangen tot en met 14 april is het aantal meldingen vergeleken met schattingen van normaal te verwachten trombose en embolieën. Het aantal meldingen van diep veneuze trombose, longembolie en herseninfarct, dat optrad in de twee weken na de vaccinatie, bleek in de meeste gevallen niet hoger dan anders bij een vergelijkbaar aantal mensen verwacht kan worden. In de groep die gevaccineerd met het AstraZeneca vaccin was in deze analyses het aantal meldingen van diep veneuze trombose en longembolie wel hoger dan verwacht. Dit is opmerkelijk, en suggereert een relatie met vaccinaties. Echter, bij de vergelijkingen is gebruik gemaakt van schattingen voor het aantal dat normaal verwacht kan worden op basis van recent Deens onderzoek. Nederlandse cijfers waren helaas niet snel genoeg beschikbaar.

Spontane meldingen via het Lareb hebben een belangrijke signaalfunctie. Het kan nodig blijken naar aanleiding van signalen, dat vervolgonderzoek nodig is. In de signalering over trombose en embolieën is:

- Het niet duidelijk is of alle gevallen van longembolie en trombose na een vaccinatie zijn gemeld. Het daadwerkelijke aantal kan dus hoger liggen, en ook kan de meldingsbereidheid per vaccin verschillen.
- Kan op basis van de meldingen de hoogte van de risico's niet worden bepaald, noch of er specifieke groepen zijn met een (extra) verhoogd risico, welke kennis cruciaal is voor het vaccinatiebeleid, zowel in deze periode als gedurende vaccinatiecampagnes in volgende jaren.

Om beter inzicht te krijgen in alle aspecten: risicogroepen, absoluut en relatief risico adviseert Lareb vervolgonderzoek. De signalering is besproken met het CBG en het RIVM, en inhoudelijk deskundigen. Zij ondersteunen het advies voor verder onderzoek.

EMA

De EMA wil onderzoek naar de relatie van zowel de trombose met een tekort aan bloedplaatjes, als trombo-embolische gebeurtenissen (zonder een tekort aan bloedplaatjes). Een onderzoek op Europees niveau zal er daarom zeker komen. Dit zal onderzoek betreffen waarbij in bestaande medische registraties het optreden van de trombo-embolische gebeurtenissen vergeleken gaat worden tussen (perioden dat) mensen wel of niet gevaccineerd zijn. Daarbij zal per vaccin gekeken worden of er een verhoogd risico is en of er specifieke risicogroepen zijn. Dit zal plaatsvinden in landen waar medische gegevens gekoppeld kunnen worden aan vaccinatie gegevens (o.a. Noorwegen, Denemarken, Italië, Spanje, UK). Ook vanuit Nederland zouden we daarin een goede bijdrage moeten willen leveren.

Vorbereid op de toekomst

De COVID-19 vaccins zullen langere tijd gebruikt gaan worden. Ongetwijfeld komen er op korte termijn nieuwe signaleringen, met name wanneer ook jongere leeftijdsgroepen gevaccineerd worden. Zo speelt op dit moment op Europees niveau het signaal van myocarditis bij de mRNA vaccins. Ook loopt er een analyse van Bijwerkingencentrum Lareb van het Guillain-Barré syndroom na COVID19-vaccins. Naast het noodzakelijke onderzoek naar trombose, is het ook voor toekomstige veiligheidssignalen van COVID-19 vaccin van eminent belang dat er een infrastructuur voor handen is waarin noodzakelijk nader onderzoek relatief snel en betrouwbaar kan worden uitgevoerd.

3. Advies 1: infrastructuur voor vervolgonderzoek signaleringen

Vele landen om ons heen kunnen per direct naar aanleiding van veiligheidssignalen van COVID-19 vaccins nader onderzoeken doen op basis van bestaande zorg data (e.g. Noorwegen, Denemarken, UK, Duitsland). Nederlandse onderzoekers (UMCU prof. Sturkenboom) zijn leidend en hebben ervaring en expertise in EU verband in onderzoek met dergelijke zorgdata. Maar helaas zijn er in Nederland tot nu toe nog geen concrete plannen voor een infrastructuur hiervoor, terwijl de mogelijkheden daartoe wel aanwezig zijn. De Nederlandse data van Stizon/PHARMO die hier nu voor gebruikt worden niet voldoende snel en volledig (mbt vaccinaties) beschikbaar om real-time de signalen uit te kunnen zoeken. Dit is wel mogelijk maar vereist twee wijzigingen in het systeem. Als deze worden geïmplementeerd kunnen Nederlandse data snel geanalyseerd worden voor Nederland en tevens voor de bijdrage aan het Europese onderzoek. Dat laatste is van belang omdat sommige bijwerkingen heel zeldzaam zijn er wel samengewerkt moet worden om uitspraken te kunnen doen.

Het voorstel is om

- 1) Maandelijks via de HIS leveranciers data van bij STIZON aangesloten huisartsen beschikbaar te maken (uit te lezen)
- 2) Deze data via een trusted third party (Stizon) te koppelen aan het RIVM vaccinatieregistratiesysteem CIMS. Maandelijks worden deze beschikbaar gemaakt op een beveiligde server, uiteraard alles conform de AVG.

Op deze data kunnen de gewenste analyses snel worden uitgevoerd, op dit moment is het uitlezen namelijk veel trager en is er geen koppeling waardoor de vaccinatie data niet compleet zijn.

Deze specifieke analyses op de Nederlandse data worden gerapporteerd aan VWS, CBG en RIVM, en kunnen bijdragen aan de Europese analyses.

Op dit moment is de registratie van vaccinaties in CIMS nog niet volledig, ook omdat een deel van de data bij huisartsen ligt. De gekoppelde data zullen vollediger zijn. De werkgroep adviseert een projectgroep te vragen deze infrastructuur te realiseren. Ter informatie is een eerder uitgebracht voorstel en offerte bijgevoegd.

Vervolgens wordt geadviseerd de analyses die noodzakelijk blijken in deze infrastructuur dr het Universitair Medische Centrum Utrecht uit te laten voeren, en ook samen te werken in het Europese onderzoek. De geschatte kosten naast de kosten van de data koppeling en kosten HIS leveranciers hiervoor zijn 5.1.1c per jaar.

4. Advies 2 : nationaal onderzoek trombose en COVID19-vaccins

Naast de noodzaak om een infrastructuur te hebben in Nederland waarbij we snel kunnen reageren op nieuwe veiligheidssignalen, is het ook van belang om nu specifiek een goed beeld van de risico's van COVID-19 vaccinatie op trombose te krijgen.

Omdat de COVID-19 vaccins ook in de toekomst ingezet zullen blijven worden is het van belang om complementair uitgebreider en specifiek onderzoek te doen in Nederland naar de hoogte van het risico en specifieke risicofactoren. Op basis daarvan kunnen betere afwegingen gemaakt worden voor wie welk vaccin het minste risico geeft. Voor dit doel stellen we een patiënt-controleonderzoek voor in samenwerking met Nederlandse ziekenhuizen. Geadviseerd wordt het LUMC, internationale deskundige in trombose-onderzoek, met decennia ervaring in het succesvol uitvoeren van dit soort onderzoek, dit onderzoek te laten coördineren.

Onderzoeksopzet

In de academische ziekenhuizen en de ziekenhuizen van de Santeon-groep (dekking 30% van Nederland), worden alle patiënten geselecteerd die een trombose hebben gehad gedurende de eerste 6 maanden van de COVID-19-vaccinaties. Naar schatting zullen dat er 5000-10.000 zijn. Aan hen - en een vergelijkbare controlegroep - wordt gevraagd aan online- vragenlijstonderzoek mee te doen. Daarin wordt naar informatie over vaccinaties gevraagd en een breed palet aan andere mogelijke risicofactoren. Bij de patiënten die zijn overleden of te ziek om deel te nemen, zal via een andere manier (nazoeken in medisch dossiers en nabellen) de benodigde data worden verkregen. Omdat behalve het (type) vaccin ook andere risicofactoren (leeftijd, geslacht, hormoongebruik, maligniteiten, cardiovasculaire risicofactoren en andere aandoeningen) gevraagd wordt, kan nagegaan worden of mensen met een bepaald risicoprofiel extra, of juist minder risico lopen dan anderen.

Projectplan

| <i>Fase</i> | <i>Duur</i> | <i>Periode</i> |
|--------------------------|-------------|-------------------------|
| 1.Vorbereidingen | 1 mnd | juli 2021 |
| 2. Uitvoering | 6 mnd | aug t/m jan 2022 |
| 3. Analyse en rapportage | 5 mnd | febr 2022 t/m juni 2022 |

Begroting

Bijdrage ziekenhuizen per record €30
 Coördinatie, onderzoekers 3 fte
 Wetenschappelijk en klinische expertise + begeleiding
 IT + algemene kosten

5.1.1c