

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Prikpauze AstraZeneca proportioneel?

Een reconstructie

Dominique P.M.S.M. Maas, C. (Kees) Kramers, Hans J.C.A. Smit, Saskia Middeldorp en Ira Helsloot

Onlangs heerste in heel Europa paniek over een mogelijke bijwerking van het AstraZeneca-vaccin. Uit voorzorg werd in ons land een prikpauze ingelast. Wat waren de gevolgen van de prikpauze? En was die pauze proportioneel? Een chronologische reconstructie van de gebeurtenissen.

Op 14 maart schreef minister Hugo de Jonge aan de Tweede Kamer dat hij had besloten om de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin uit voorzorg gedurende 2 weken te pauzeren.¹ Aanleiding hiervoor waren 6 meldingen uit Denemarken en Noorwegen van patiënten bij wie ernstige trombose én trombocytopenie waren opgetreden na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin.² Ook in andere Europese landen, zoals Denemarken, IJsland, Noorwegen, Oostenrijk, Luxemburg, de Baltische staten, Frankrijk, Italië, Spanje, Duitsland en Ierland, werd een prikpauze ingelast.

Was deze tijdelijke onderbreking van de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin proportioneel? De coronacrisis leidt immers elke dag tot directe (door de infectieziekte) en indirecte (door de coronamaatregelen) gezondheidsschade. In dit artikel zetten wij de gebeurtenissen omtrent de AstraZeneca-pauze in chronologische volgorde. Ook onderbouwen we op basis van objectieve gegevens of de prikpauze proportioneel was. De definitieve AstraZeneca-prikstop bij 60-minners bespreken wij in een apart kader.

Aanleiding voor de prikpauze

Op 14 maart adviseerde het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) om de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin tijdelijk te pauzeren, gebaseerd op meldingen uit Denemarken en Noorwegen van 6 patiënten onder de 50 jaar met ernstige trombose – veelal op ongebruikelijke plaatsen – én trombocytopenie.²

Bij Bijwerkingencentrum Lareb waren eerder 2 meldingen gedaan van patiënten bij wie trombose én trombocytopenie waren opgetreden na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin.³ Bij deze patiënten was volgens Lareb echter sprake van een ander soort trombose en van een minder ernstige trombocytopenie dan bij de 6 patiënten uit Denemarken en Noorwegen. Ook was melding gedaan van een patiënt bij wie alleen een ernstige trombocytopenie was opgetreden, die was geduid als immuuntrombocytopenie.³ De Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) besloot om nader onderzoek te doen naar deze zeldzame bijwerking. In afwachting van de uitslagen van dat onderzoek bleef het standpunt van de EMA dat de voordelen van het AstraZeneca-vaccin groter zijn dan het risico op een ernstige trombo-embolische bijwerking.⁴

Nader onderzoek

Tot 16 maart waren bij de EMA 25 meldingen gedaan van een ernstige trombo-embolische bijwerking: 18 meldingen van cerebrale-sinustrombose en 7 meldingen van diffuse intravasale stolling met trombose in meerdere bloedvaten. Bij 9 van de 25 meldingen was de patiënt overleden.⁵ Aangezien tot 16 maart circa 20 miljoen mensen gevaccineerd waren tegen covid-19 met het AstraZeneca-vaccin, werd het risico op een dergelijke ernstige trombo-embolische bijwerking geschat op 1,25 op 1.000.000 gevaccineerden. Het precieze risico was toen echter nog onduidelijk.

Op 18 maart werden de voorlopige resultaten van het PRAC-onderzoek gepubliceerd.⁵ De conclusie van de PRAC was dat vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin niet gerelateerd was aan een verhoogd risico op trombo-embolieën in het algemeen.⁵ Wel was er mogelijk een relatie tussen vaccinatie en het risico op trombose op ongebruikelijke plaatsen in combinatie met trombocytopenie. De EMA concludeerde dat de voordelen van vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin vele malen groter zijn dan het risico op een ernstige trombo-embolische bijwerking.⁵

Vaccinaties hervat

Op 19 maart maakte minister De Jonge dan ook bekend dat er op korte termijn weer gestart zou gaan worden met de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin. Onder zorgverleners werd een zogenoemde 'Direct Healthcare Professional Communication' (DHPC)

verspreid, om ze extra alert te maken op klachten van trombose en trombocytopenie bij patiënten die gevaccineerd zijn met het AstraZeneca-vaccin.

Eveneens op 19 maart gaf de Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung aan dat ernstige trombose op ongebruikelijke plaatsen én trombocytopenie na vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin mogelijk het gevolg waren van een immunoreactie die lijkt op heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT-‘mimicry’).⁶ Waarschijnlijk worden antilichamen gevormd tegen plaatjesfactor 4 (PF4) van de trombocyt. Deze antilichaam-PF4-complexen induceren een massale activatie van trombocytten.⁶ Onderzoekers suggereren om deze nieuwe entiteit ‘vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia’ (VITT) te noemen.⁷ Of alle gemelde casussen door dit mechanisme kunnen worden verklaard, is niet duidelijk.

Proportioneel of niet?

Om te bepalen of de prikpauze in ons land proportioneel was, zetten we hieronder de aan de prikpauze gerelateerde gezondheidswinst af tegen de gezondheidsrisico’s.

Gezondheidswinst Door het tijdelijk stopzetten van de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin moesten bijna 289.000 prikafspraken worden afgezegd.^{8,9} Op basis van het toen bekende risico van 1,25 per 1.000.000 gevaccineerden is tijdens de prikpauze bij ongeveer 0,3 personen een ernstige trombo-embolische bijwerking voorkómen.

Gezondheidsrisico’s Volgens de wekelijkse update van het RIVM waren er in de week van 10-16 maart 39.527 nieuwe coronabesmettingen. Gemiddeld kregen in deze week 227 per 100.000 personen een positieve uitslag van een coronatest. Daarnaast stegen het reproductiegetal en het aantal patiënten dat met covid-19 werd opgenomen in het ziekenhuis.¹⁰

De bijna 289.000 geannuleerde prikafspraken waren bedoeld voor mensen met een verhoogd risico op een ernstig beloop van covid-19 (dat wil zeggen: ouderen van 60-64 jaar, mensen met obesitas en mensen met het syndroom van Down) en zorgmedewerkers die met kwetsbare patiënten of covid-19-patiënten werken. Uitgaande van 227 besmettingen per 100.000 personen, waren in deze groep van bijna 289.000 mensen 1312 nieuwe besmettingen te verwachten tijdens de prikpauze.

Op 19 februari verscheen in *The Lancet* een artikel met daarin de resultaten van een gepoolde analyse van gegevens uit 4 gerandomiseerde onderzoeken.¹¹ Uit deze analyse bleek dat meer dan 14 dagen na de tweede prik bij 66,7% (95%-BI: 57,4-74,0) van de gevaccineerden het AstraZeneca-vaccin effectief was in het voorkómen van een symptomatische SARS-CoV-2-infectie. 22 dagen na de eerste prik was het vaccin bij 100% van de gevaccineerden effectief in het voorkómen van een aan covid-19 gerelateerde ziekenhuisopname.

Op basis van gegevens van oversterfte en gegevens uit sero-epidemiologische studies berekenden onderzoekers dat voor de algemene Nederlandse bevolking de zogenoemde ‘infection fatality rate’(IFR) 1% bedraagt.¹² De groep van bijna 289.000 mensen bestond uit zorgmedewerkers en voor een belangrijk deel uit kwetsbare mensen met een verhoogd risico op een ernstig beloop van covid-19. Binnen deze groep is de IFR niet voor alle subgroepen gelijk, en daarom is ook de verhouding tussen de aan de prikpauze gerelateerde gezondheidswinst en -risico’s voor deze subgroepen verschillend. Zo blijkt uit een systematische review dat de IFR voor mensen van 55-64 jaar 0,75% (95%-BI: 0,66-0,87) is.¹³ Voor alleen de groep van 60-64-jarigen, bij wie de reeds geplande prikafpraak geannuleerd werd, zal de IFR dus wat hoger liggen. Voor mensen met obesitas en mensen met het syndroom van Down is de IFR niet bekend.

Om een grove schatting te kunnen maken van de gezondheidsrisico’s van de prikpauze, gaan we uit van een groep van 289.000 kwetsbare mensen en een zeer conservatief geschatte IFR van 1%. Als we veronderstellen dat tijdens de prikpauze 1312 nieuwe coronabesmettingen plaatsvonden in deze groep, dan zouden in deze groep ongeveer 13 mensen overlijden aan covid-19. Om het aantal extra aan covid-19 gerelateerde ziekenhuisopnames als gevolg van de prikpauze in te kunnen schatten, gaan we ervan uit dat alleen mensen met covid-19 ouder dan 50 jaar werden opgenomen in het ziekenhuis en doen we de heel conservatieve aanname dat alle Nederlanders ouder dan 50 jaar – 7 miljoen in totaal – een evenzo groot risico hebben op een ziekenhuisopname. In die periode werden dagelijks circa 150 patiënten met covid-19 opgenomen in het ziekenhuis. Hieruit volgt dat in de door de prikpauze getroffen groep naar verwachting zo’n 90 extra aan covid-19 gerelateerde ziekenhuisopnames plaats zouden vinden ($(289.000/7.000.000) \times 150 \times 14$). Volgens een soortgelijke berekening komen we in die periode op ongeveer 30 extra aan covid-19 gerelateerde IC-opnames.

Conclusie Op basis van onze berekeningen is het duidelijk dat de gezondheidswinst van de prikpauze niet opweegt tegen de gezondheidsrisico’s. Graag merken wij nog op dat een SARS-CoV-2-infectie zelf ook een sterke risicofactor is voor het ontwikkelen van een diepveneuze trombose of longembolie.

Bestuurskundige mechanismen

Er zijn 3 bestuurskundige mechanismen die het besluit van minister De Jonge mogelijk kunnen verklaren: (a) adviseurs die redeneren

vanuit een smalle opvatting; (b) politici die beweren dat zij met geen mogelijkheid kunnen afwijken van dit eenzijdige advies; en (c) politici die druk ervaren om het beleid van andere landen te volgen.

Adviseurs met smalle opvatting Opvallend is dat de EMA adviseerde om het AstraZeneca-vaccin te blijven gebruiken, omdat de voordelen van het vaccin groter zouden zijn dan het risico op een ernstige trombo-embolische bijwerking. Het CBG adviseerde echter om de vaccinatie tijdelijk stop te zetten. Dat advies was slechts gericht op de bevordering van één veiligheidsaspect, namelijk het risico van vaccinatie, zonder aandacht voor de kosten-batenverhouding van de maatregel. Adviseurs, zoals die van het CBG, redeneren dan vanuit een smalle opvatting van het voorzorgsprincipe, namelijk 'verbied de activiteit die tot het risico leidt'.¹⁴

Politici die niet afwijken van eenzijdig advies Op 14 maart benadrukte minister De Jonge dat het om een onvermijdelijke beslissing uit voorzorg ging. 'We moeten altijd het zekere voor het onzekere nemen, en daarom is het verstandig om nu uit voorzorg even op de pauzeknop te drukken. Ik vaar hierbij volledig op onze experts.' Het bredere EMA-advies met een afweging tussen de gezondheidswinst en -risico's van de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin werd dus buiten beschouwing gelaten.

Druk om beleid van andere landen te volgen Aanvankelijk pauzeerden Oostenrijk, Luxemburg en de Baltische staten de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin. De aandacht die de media en de politiek aan deze berichten gaven, was groot. In navolging lasten ook Denemarken, IJsland, Noorwegen en Italië een prikpaus in. Later legden andere landen de vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin tijdelijk stil, waaronder Nederland, Frankrijk, Italië, Spanje, Duitsland en Ierland. In de bestuurskunde wordt dit verschijnsel van landen die elkaars beleid min of meer blindelings overnemen 'institutionele isomorfie' genoemd.¹⁵

Conclusie

In maart werd in Nederland de vaccinatie met AstraZeneca-vaccin tijdelijk stilgelegd vanwege het risico op ernstige trombose op ongebruikelijke plaatsen én trombocytopenie. De voordelen van vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin zijn echter vele malen groter dan het risico op een ernstige trombo-embolische bijwerking. Onze berekeningen laten zien dat bestuurlijke besluiten niet altijd logisch volgen uit risico-inschattingen op basis van objectieve gegevens. Politici en de maatschappij moeten zich hiervan bewust zijn en ervoor zorgen dat besluiten redelijkerwijs op een objectieve manier worden onderbouwd. Of simpeler gezegd: angst is een slechte raadgever.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6065
- Radboudumc, afd. Interne Geneeskunde, Nijmegen: drs. D.P.M.S.M. Maas, aios interne geneeskunde; prof.dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog (tevens: afd. Farmacologie-Toxicologie en Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Klinische Farmacie, Nijmegen); prof.dr. S. Middeldorp, internist-vasculair geneeskundige. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Klinische Farmacie, Nijmegen; drs. H.J.C.A. Smit, ziekenhuisapotheker. Radboud Universiteit, faculteit Bestuurskunde, Nijmegen; prof.dr. I. Helsloot, bestuurskundige.
- Contact: D.P.M.S.M. Maas (dominique.maas@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Prof.dr. C. Kramers en prof.dr. I. Helsloot leiden het onderzoeksprogramma 'Medicatieveiligheid' van Stichting Crisislab.

Aanvaard op 19 april 2021

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6065

Literatuur

1. De Jonge H. [Kamerbrief over het pauzeren van de toediening van het AstraZeneca-vaccin](#). 14 maart 2021.
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. [Advies CBG met betrekking tot voorzorgsmaatregelen in verband met onderzoek naar mogelijke bijwerkingen van vaccin AstraZeneca](#). 14 maart 2021.
3. Lareb. Update van bijwerkingen. www.lareb.nl/pages/update-van-bijwerkingen, geraadpleegd op 14 maart 2021.
4. European Medicines Agency. [EMA's safety committee continues investigation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events – further update](#). 15 maart 2021.
5. European Medicines Agency. [COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets](#). 18 maart 2021.
6. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH). [Aktualisierte Stellungnahme der GTH nach dem Beschluss der EMA, die Impfungen mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin fortzusetzen](#). 19 maart 2021.

7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 9 april 2021 (epub). [doi:10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840). [Medline](#)
8. [Bijna 289.000 prikafspraken afgezegd vanwege tijdelijke AstraZeneca-stop](#). NU.nl. 14 maart 2021.
9. [Nederland stopt uit voorzorg twee weken met AstraZeneca-vaccin, 289.000 afspraken afgezegd](#). De Volkskrant. 14 maart 2021.
10. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. [Situatie in Nederland blijft zorgelijk](#). 16 maart 03.
11. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397:881-91. [doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3). [Medline](#)
12. Van Asten L, Harmsen CN, Stoeldraijer L, et al. Excess deaths during influenza and coronavirus disease and infection-fatality rate for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:411-20. [doi:10.3201/eid2702.202999](https://doi.org/10.3201/eid2702.202999). [Medline](#)
13. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020;35:1123-38. [doi:10.1007/s10654-020-00698-1](https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1). [Medline](#)
14. Helsloot I, Scholtens A. [Krachten rond de risico-regelreflex beschreven en geïllustreerd in 27 voorbeelden](#). Den Haag: Boom Lemma uitgeverij; 2015.
15. Dimaggio PW, Powell WW. *The new institutionalism in organizational analysis*. Chicago: University of Chicago Press; 1991.
16. De Jonge H. [Kamerbrief over tijdelijke pauze van inenting met vaccin AstraZeneca bij personen onder 60 jaar](#). 2 april 2021.
17. Lareb. [Meldingen trombose en verlaagde bloedplaatjes na vaccinatie AstraZeneca](#). 2 april 2021.
18. European Medicines Agency. [AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets](#). 7 april 2021.
19. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. [Verband tussen stollingsproblemen en coronavaccin van AstraZeneca is waarschijnlijk](#). 7 april 2021.
20. Gezondheidsraad. [Doorgaan met AstraZeneca voor 60-plussers](#). 8 april 2021.
21. De Jonge H. [Kamerbrief over besluit inzet AstraZeneca-vaccin na advies Gezondheidsraad](#). 8 april 2021.
22. Gezondheidsraad. [Advies inzet AstraZeneca-vaccin](#). 9 april 2021.

AstraZeneca-prikstop bij 60-minners

Op 2 april schreef minister Hugo de Jonge aan de Tweede Kamer dat hij in afwachting van een nader oordeel van de Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) had besloten om mensen onder de 60 jaar per direct niet meer te laten vaccineren met het AstraZeneca-vaccin.¹⁶ Aanleiding hiervoor waren 5 meldingen bij het Lareb van patiënten met ernstige uitgebreide trombose én trombocytopenie na vaccinatie met AstraZeneca-vaccin.^{16,17} De 5 patiënten waren vrouwen in de leeftijd van 25-65 jaar, van wie er één was overleden. Op dat moment waren in Nederland ongeveer 400.000 prikken met het AstraZeneca-vaccin gezet.^{16,17}

Tot 22 maart waren bij de EMA 62 meldingen gedaan van cerebrale-sinustrombose en 24 meldingen van trombose in splanchnische venen. Na beoordeling van deze meldingen concludeerde de EMA dat er mogelijk een relatie was tussen vaccinatie en het risico op trombose op ongebruikelijke plaatsen in combinatie met trombocytopenie. De meeste patiënten waren vrouwen onder de 60 jaar.^{18,19} Deze ernstige trombo-embolische bijwerking werd opgenomen in de bijsluiters als 'zeer zeldzame bijwerking'. Het standpunt van de EMA bleef dat de voordelen van het AstraZeneca-vaccin opwegen tegen het risico op een dergelijke ernstige trombo-embolische bijwerking, ook na bekendmaking van de cijfers tot 4 april (169 meldingen van cerebrale-sinustrombose en 53 meldingen van trombose in splanchnische venen op ongeveer 34 miljoen gevaccineerden).^{18,19}

Op 8 april adviseerde de Gezondheidsraad om door te gaan met de vaccinatie van 60-plussers met het AstraZeneca-vaccin en om voor andere leeftijdsgroepen een ander vaccin te gebruiken.²⁰ De Gezondheidsraad constateerde dat het risico op gezondheidsschade door covid-19 bij 60-plussers vele malen groter is dan het risico op een ernstige trombo-embolische bijwerking. Voor mensen jonger dan 60 jaar zou het risico op sterfte door covid-19 even groot of zelfs kleiner zijn dan het risico op sterfte door de bijwerking.²¹

In Nederland is het geschatte risico op ernstige trombose op een ongebruikelijke plaats én trombocytopenie ongeveer 1 op 100.000 gevaccineerden (0,001%) en het risico op sterfte door deze zeldzame bijwerking 1 op 400.000 gevaccineerden (0,00025%). De precieze leeftijds- en geslachtsspecifieke risico's zijn niet bekend.²² Het risico op sterfte door covid-19 is wel bekend voor verschillende leeftijdscategorieën. Volgens de Gezondheidsraad was het sterfterisico voor mensen onder de 40 jaar in de periode

februari-maart 2021 0-0,2 per 100.000 personen; voor 40-49-jarigen was dit risico 0,4 en voor 50-59-jarigen 2,3 per 100.000 personen.²² Voor 60-plussers loopt het risico op sterfte door covid-19 snel verder op. Er is sprake van een onderrapportage, aangezien er geen meldingsplicht is voor overlijden bij mensen met een positieve testuitslag.²²

Uit deze cijfers kan afgeleid worden dat het risico op sterfte door covid-19 voor 40-minners even groot of zelfs kleiner is dan het risico op een fatale trombo-embolische bijwerking. Voor 40-plussers ligt dit echter anders, zeker als zij risicofactoren hebben voor ernstige morbiditeit en mortaliteit door covid-19. Voor hen geldt dat wachten met vaccineren een hoger risico oplevert dan vaccinatie met het AstraZeneca-vaccin. Daar komt bij dat hoe langer de vaccinatie uitgesteld wordt, hoe groter het risico op sterfte door covid-19. Een aanzienlijk deel van de 60-plussers zegt hun prikafspraak af uit angst voor bijwerkingen.