

Veneuze trombose na COVID-19 vaccinatie

Inleiding

In samenwerking met de afdeling Klinische Epidemiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum is een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd naar het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) na COVID-19 vaccinatie.

Onderzoek

Tien ziekenhuizen participeerden in het selecteren en includeren van de patiënten voor dit onderzoek: Martini Ziekenhuis, Catharina Ziekenhuis, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Maasstad Ziekenhuis, OLVG, St. Antonius, Erasmus Medisch Centrum, HAGA ziekenhuis, Leids Universitair Medisch Centrum en het Radboud Medisch Centrum. Vanuit diagnose-behandelcombinatie (DBC) codes werden in elk ziekenhuis patiënten met een eerste veneuze trombose gediagnostiseerd in 2021 geselecteerd en uitgenodigd voor deelname. De controles voor dit onderzoek zijn deelnemers aan het LISS-Panel, een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking, geselecteerd door het CBS. Bij deelname hebben zowel patiënten als controles een (digitale) vragenlijst ingevuld over risicofactoren voor veneuze trombose (waaronder datum en type vaccinatie). Het aantal inclusies van patiënten met een eerste VTE was 765 en het aantal inclusies van controles was 5.418. Na het verkrijgen van toestemming van de deelnemende patiënten, werden de vragenlijstgegevens verrijkt door middel van een koppeling met gegevens van het CBS over coronavaccinatie, ziekenhuisdiagnoses en medicatiegebruik. Het risico op VTE werd bepaald per vaccinmerk (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Janssen). Het *relatief* risico op VTE na de verschillende vaccinaties is berekend voor iedere dosis apart en gestratificeerd per leeftijd, geslacht en enkele veel voorkomende risicofactoren voor VTE. Om het risico op VTE geassocieerd met COVID-19 vaccinatie te bepalen, hebben we de risicoperiode van een vaccinatie-geassocieerde VTE tot 28 dagen na vaccinatie gedefinieerd. Dat wil zeggen, we hebben beoordeeld of patiënten en controles in de 28 dagen voorafgaand aan de indexdatum waren gevaccineerd. Voor patiënten was de indexdatum de datum van VTE-diagnose, voor controles werd een willekeurige indexdatum in het jaar 2021 gegenereerd. Inherent aan het studiedesign wordt het risico uitgedrukt in een Odds Ratio (OR), waarbij bijvoorbeeld een OR van 2 betekent dat mensen in aanwezigheid van een risicofactor (in dit onderzoek de vaccinatie) een tweemaal zo hoog risico hebben op VTE dan mensen zonder de risicofactor.

Resultaten

Voor het Pfizer/BioNTech vaccin werd geen verband met VTE gevonden (OR: 1.0, 95% CI: 0.7-1.3). De overige vaccins gaven wel een verhoogd risico op VTE (AstraZeneca: OR: 1.6, 95% CI: 1.0-2.5; Moderna: OR: 1.4, 95% CI: 0.8-2.4; Janssen: OR: 2.5, 95% CI: 0.8-7.8). Deze risico's waren met name aanwezig in specifieke subgroepen. Voor het vaccin van AstraZeneca werd een verhoogd risico op VTE gevonden in personen onder de 60 jaar (OR: 2.0, 95% CI: 0.7-5.8), maar niet voor personen boven de 60 jaar. De eerste dosis van het Moderna vaccin gaf een verhoogd risico in personen boven de 60 jaar (OR: 6.1, 95% CI: 1.9-19.7) en het Janssen vaccin gaf een verhoging van het risico op VTE (OR: 3.0, 95% CI: 0.9-9.8) en is alleen toegediend bij mensen onder de 60 jaar. Alleen het verhoogd risico bij de eerste dosis van Moderna boven de 60 jaar was statistisch significant.

Een mogelijke verklaring voor het verhoogde risico bij AstraZeneca en Moderna vaccins zou kunnen zijn dat zij vaker toegediend werden aan personen met andere ziekten of karakteristieken die het risico op VTE al verhogen. Daardoor zouden de gevonden risico's in de analyses 'vals verhoogd' kunnen zijn. Daarom is ook een analyse uitgevoerd waarbij personen met een SARS-CoV-2 infectie, een operatie, kanker of immobilisatie in de periode voor de indexdatum zijn geëxcludeerd. Voor bijna alle vaccins gaf dit vergelijkbare uitkomsten (Pfizer/BioNTech: OR: 1.5, 95% CI: 1.0-2.1; AstraZeneca: OR: 2.0, 95% CI: 1.0-3.8; Moderna: OR: 0.8, 95% CI: 0.3-2.3; Jansen OR: 2.8, 95% CI: 0.6-12.8). In deze

laatste analyse zagen we geen verhoogd risico van Moderna, wat betekent dat het licht verhoogde risico van Moderna gezien in de totale studiepopulatie mogelijk berust op deze andere risicofactoren.

Discussie

Dit huidige onderzoek is uitgevoerd met gegevens zowel direct van de deelnemers (vragenlijsten) als met aanvullende gegevens uit registraties. Hierdoor zijn de gegevens zeer betrouwbaar. Een limitatie van dit onderzoek is dat er een relatief klein aantal patiënten is geïncludeerd, waardoor de power van de analyses laag is in de subgroepen.

VTE is opgenomen in de bijsluiters van de vector vaccins AstraZeneca en Janssen, maar niet van de mRNA vaccins. De resultaten van dit onderzoek zijn hiermee deels in lijn, met uitzondering van het gevonden verhoogde risico voor Moderna. Het gevonden verhoogde relatieve risico voor Moderna kan mogelijk verklaard worden door de associatie tussen vaccinatie met Moderna en andere risicofactoren voor VTE (confounding).

Conclusie

Dit onderzoek laat een verhoogd risico zien op VTE na COVID-19 vaccinaties. Met name bij personen onder de 60 jaar na het vaccin van AstraZeneca en Janssen. Voor het Moderna vaccin wordt het verhoogde risico mogelijk veroorzaakt door andere risicofactoren voor VTE. Voor het Pfizer/BioNTech vaccin werd geen verhoogd risico gezien op VTE.