

Huisartsenconsulten voor veneuze trombose na COVID-19 vaccinatie

Inleiding

Veneuze trombo-embolie (VTE) is opgenomen als bijwerking in de bijsluiters van de COVID-19 vaccins AstraZeneca en Janssen. In dit onderzoek is op basis van huisartsgegevens uit Nederland onderzocht hoe hoog het risico op VTE is na COVID-19 vaccinatie en of er potentiële risicogroepen zijn met een verhoogd risico op VTE na COVID-19 vaccinatie. Dit onderzoek is onderdeel van het pilot project “Pilot infrastructuur zorgdatabases”.

Onderzoek

Er is een self-controlled cohort studie uitgevoerd, waarbij personen als hun eigen controles dienen. In deze cohort studie zijn personen geïnccludeerd van 12 jaar en ouder die minimaal één COVID-19 vaccinatie hebben ontvangen in 2021 en die geregistreerd stonden in de huisartsendatabases van het Nivel (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn)¹ of PHARMO¹ op 01-01-2016. Personen werden geëxcludeerd als zij in de vijf jaar vóór de cohort instroomdatum (01-01-2021) de huisarts hebben geconsulteerd voor VTE. Gegevens over COVID-19 vaccinatie werden uit het vaccinatie register CIMS verzameld en aangevuld met gegevens uit de huisartsendatabases van PHARMO en het Nivel (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn). Alle overige gegevens werden verzameld uit de huisartsendatabases van PHARMO en het Nivel (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn). Alle gegevens werden geanonimiseerd ontvangen voor de data-analyse.

De geïnccludeerde personen werden gevolgd vanaf 01-01-2021 (cohort instroomdatum). De cohort uitstroomdatum was de datum van het huisartsenconsult voor VTE in 2021, de uitschrijvingsdatum bij de huisartsenpraktijk in 2021, of het bereiken van 31-12-2021, afhankelijk welke als eerste optrad. De risicoperiode werd vastgesteld op één maand (28 dagen) na elke COVID-19-vaccinatie en de controleperiode werd gedefinieerd als de periode die daarbuiten valt. Incidence rate ratio's (IRR) werden berekend met behulp van Poisson-regressie, waarbij het aantal huisartsenconsulten voor VTE in de risicoperiode vergeleken werd met het aantal in de controleperiode. Hierbij werd gecorrigeerd (adjusted) voor de tijdsafhankelijke variabele ‘doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie in 2021’. De resultaten werden per vaccintype (mRNA [Pfizer/BioNTech en Moderna] versus vector [AstraZeneca en Janssen]), per vaccinmerk (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Janssen) en per prikmoment (prik 1, 2, 3) geanalyseerd. Bij de analyses per vaccintype en per vaccinmerk werden enkel personen geïnccludeerd met een homogeen vaccinmerksequentie, dus hetzelfde vaccintype of vaccinmerk bij alle prikken bij dezelfde persoon. De risicogroepen die onderzocht werden zijn leeftijd (12-60/60+ jaar), geslacht (man/vrouw), vrouwen die hormoonbevattende anticonceptiemiddelen (zoals de pil of spiraaltje) en hormoonsuppletie gebruiken (ja/nee), maligniteit (ja/nee), chronische longziekte (ja/nee) en hartziekte (ja/nee).

Resultaten

In totaal werden 2.133.853 personen geïnccludeerd, waarvan 1.053.702 (49,4%) mannen en 1.080.151 (50,6%) vrouwen. In de eerste analyse werden de resultaten per prikmoment, per vaccintype en per vaccinmerk geanalyseerd. Deze analyse liet een stijging zien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE na vaccinatie met een vector vaccin (adjusted IRR: 1.53; 95% CI: 1.07-2.18), na de 1^e prik met Pfizer/BioNTech (adjusted IRR: 1.19; 95% CI: 1.002-1.42) en na vaccinatie met Janssen (adjusted IRR: 2.81; 95% CI: 1.35-5.83).

¹ Het gebruik van gegevens uit elektronische patiëntendossiers, zoals verzameld door Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn en PHARMO, is onder voorwaarden toegestaan, zonder dat van iedere afzonderlijke patiënt daarvoor toestemming wordt gevraagd of dat toetsing door een medisch ethische commissie heeft plaatsgevonden (art. 24 UAVG jo art. 9.2 sub j AVG). Deze studie is goedgekeurd volgens de governance code van Nivel Zorgregistraties onder nummer NZR-00322.008 en van STIZON onder nummer CC2022-13.

Bij de analyse per leeftijdscategorie werd een stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE bij 12-60 jarigen na zowel vaccinatie met een vector vaccin (adjusted IRR: 2.17, 95% CI: 1.35-3.46) als na vaccinatie met een mRNA vaccin (adjusted IRR: 1.19, 95% CI: 1.01-1.40). In de analyse per vaccinmerk, werd onder 12-60 jarigen een stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE na vaccinatie met Janssen (adjusted IRR: 2.80, 95% CI: 1.35-5.82) en Pfizer/BioNTech (adjusted IRR: 1.27, 95% CI: 1.05-1.53). Bij personen ouder dan 60 jaar werd er geen significante stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE na COVID-19 vaccinatie. Bij de analyses per leeftijdscategorie én geslacht werd een stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE bij 12-60 jarige mannen na zowel vaccinatie met een mRNA vaccin (adjusted IRR: 1.29, 95% CI: 1.03-1.63) als met een vector vaccin (adjusted IRR: 2.52, 95% CI: 1.37-4.66). Daarnaast werd, in de analyse per vaccinmerk, een stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE bij mannen van alle leeftijdsgroepen na vaccinatie met het Janssen vaccin (adjusted IRR: 3.46, 95% CI: 1.48-8.07) en bij 12-60 jarige mannen na Pfizer/BioNTech vaccinatie (adjusted IRR: 1.38, 95% CI: 1.04-1.82). Bij vrouwen werd er geen significante stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE na COVID-19 vaccinatie.

Bij vrouwen die hormoonbevattende anticonceptiemiddelen en hormoonsuppletie gebruiken werd een stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE na vaccinatie met een vector vaccin (adjusted IRR: 3.64, 95% CI: 1.57-8.41), na Pfizer/BioNTech (adjusted IRR: 1.41, 95% CI: 1.04-1.90) en na AstraZeneca (adjusted IRR: 2.87, 95% CI: 1.13-7.33). Daarnaast werd bij personen zonder een maligniteit, chronische longziekte of hartziekte een stijging gezien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE na vaccinatie met een vector vaccin en, in de analyse per vaccinmerk, na vaccinatie met Janssen.

Discussie

VTE is opgenomen in de bijsluiters van de vector vaccins AstraZeneca en Janssen, maar niet van de mRNA vaccins. In lijn met ons onderzoek, zijn er inmiddels verschillende onderzoeken gepubliceerd die ook een verhoogd risico op VTE laten zien na de mRNA vaccins. Een recent gepubliceerde cohort studie onderzocht het risico op verschillende soorten trombose na COVID-19 vaccinatie onder 99 miljoen gevaccineerde personen uit acht wereldwijde landen. Deze studie was gebaseerd op zorgdata. De studie liet een verhoogd risico zien van longembolie na zowel vaccinatie met AstraZeneca als na vaccinatie met de mRNA vaccines Pfizer/BioNTech en Moderna².

In dit onderzoek beperkt de analyse naar risicogroepen zich tot enkele, relevante comorbiditeiten, terwijl er meerdere risicogroepen bestaan. Dergelijke aandoeningen zoals degenen meegenomen in de huidige analyse (maligniteit, chronische longziekte of hartziekte) zijn mogelijk ondergerapporteerd in huisartsendatabases. Het aantal personen met een maligniteit, chronische longziekte of hartziekte was ook relatief laag in de huidige studie, waardoor voor deze groep niet altijd de resultaten weergegeven konden worden. Dit maakt het lastig om duidelijke conclusies uit deze resultaten te trekken.

Conclusie

Dit onderzoek liet een stijging zien in het aantal huisartsenconsulten voor VTE niet alleen na vaccinatie met een vector vaccin, maar ook na vaccinatie met een mRNA vaccin. Met name mannen, 12-60 jarigen en vrouwen die hormoonbevattende anticonceptiemiddelen en hormoonsuppletie gebruiken bezochten vaker de huisarts voor VTE na COVID-19 vaccinatie ten opzichte van de controleperiode.

² Faksova K, Walsh D, Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*. 2024-04-02;42(9):2200-11.