

## Onderzoek naar de relatie tussen sterfte door alle oorzaken en hartgerelateerde sterfte na COVID-19-vaccinatie of -infectie bij inwoners van Florida: een zelfgecontroleerde case-seriestudie

### Doelstelling

Om de risico's van sterfte door alle oorzaken en hartgerelateerde sterfte na COVID-19-vaccinatie te evalueren.

### Methoden:

#### Ontwerp

De zelf-gecontroleerde case series (SCCS) methode aangepast om de dood te evalueren als de uitkomst werd gebruikt. 1,2 De SCCS-methode, oorspronkelijk ontwikkeld om de veiligheid van vaccins te beoordelen, maakt gebruik van interne vergelijkingen om de tijdelijke associatie tussen een voorbijgaande blootstelling en een acute gebeurtenis te schatten. 1 De SCCS-methode schat de relatieve incidentie (RI) door de incidentie te vergelijken tijdens een gedefinieerde hoogrisicoperiode na blootstelling met incidentie tijdens een controleperiode (dwz alle tijd in de follow-upperiode die niet de risicoperiode is).

<sup>1-4</sup> Een grote kracht van de SCCS-methode is dat confounders met een vaste tijd, zoals gezondheidsgelateerde risicofactoren worden gecontroleerd. 1,3

De primaire analyse maakte gebruik van de SCCS-methode die is ontwikkeld voor eenmalige blootstellingen die niet 1,3,4 wijziging herhaalden zijn. Aangezien mRNA-vaccinaties een schema met meerdere doses vereisen, werd een eenvoudige gebruikt, waarbij de laatste vaccinatie voorafgaand aan de dood als eenmalige blootstelling werd gebruikt. <sup>2</sup> Bij deze methode, de binnen-individuele vergelijking is tussen de periode onmiddellijk na de blootstelling en latere perioden na de blootstelling

#### Data bronnen

Gegevens uit Florida's rapporteerbare ziekterepository (Merlin), Florida State Health Online Tracking System (FLSHOTS) en overlijdensgegevens van vitale statistieken werden gekoppeld.

#### Instelling en studiepopulatie

Voor de primaire analyse werden inwoners van Florida van 18 jaar of ouder die stierven binnen 25 weken na de COVID-19-vaccinatie sinds de start van de uitrol van de vaccinatie (15 december 2020) opgenomen.

Individen werden uitgesloten als ze (1) een gedocumenteerde COVID-19-infectie hadden, (2) een COVID-19-geassocieerd overlijden ervoeren, (3) een booster kregen, of (4) hun laatste COVID-19-vaccinatie kregen na 8 december 2021 (om ervoor te zorgen dat elk individu de follow-upperiode van 25 weken had om de gebeurtenis van belang te ervaren).

Om overlijdensregistratie mogelijk te maken, was de einddatum van het onderzoek voor beide analyses 1 juni 2022.

#### Blootstelling en resultaten

De blootstelling van belang was de 28-daagse risicoperiode na COVID-19-vaccinatie.

Er werden twee uitkomsten beoordeeld. Natuurlijke sterfgevallen door alle oorzaken (dwz met uitzondering van moorden, zelfmoorden en ongevallen) en hartgerelateerde sterfgevallen. Hartgerelateerde sterfgevallen werden opgenomen als hun overlijdensakte

bevatte een ICD-10-code van I30-I52. Voor de primaire analyse werden alleen deelnemers die de blootstelling en het resultaat ervoeren, in deze studie opgenomen.

### **statistische analyse**

#### **Primaire analyses**

De follow-up begon op de dag van hun laatste COVID-19-vaccinatie. Deelnemers werden niet gecensureerd bij overlijden, maar werden gevolgd gedurende de volledige follow-upperiode van 25 weken.<sup>1-4</sup>

Voorwaardelijke logistische regressiemodellen, gecompenseerd door intervallengte, werden gebruikt om RI's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's) te schatten, waarbij de incidentie in de 28-daagse risicoperiode werd vergeleken met de incidentie in de baselineperiode (dwz de rest van de follow-upperiode).<sup>2,5</sup> Seizoensgebondenheid werd in elk model gecontroleerd, tenzij de steekproefomvang te klein was. Mogelijke confounding door leeftijd werd verminderd door de follow-upperiode te beperken tot 25 weken. Voor elke uitkomst werden aparte modellen gepast en de subgroep werd geanalyseerd. Schattingen werden als statistisch significant beschouwd als het 95%-BI geen 1 bevatte.

De gegevens werden geformatteerd in een gestapelde dataset, waarbij blootstellingen voor elk individu in kolommen zijn gestapeld (dwz meerdere rijen per individu), met behulp van het SCCS-pakket in R. Conditionele logistische regressiemodellen werden geschat met behulp van de clogit-functie van het overlevingspakket.

### **Resultaten**

#### **Primaire analyse**

Tabel 1 geeft de resultaten weer voor de primaire analyse voor natuurlijke sterfgevallen door alle oorzaken en hartgerelateerde sterfgevallen na COVID-19-vaccinatie.

#### **Sterfgevallen door alle oorzaken na vaccinatie**

In de 28 dagen na vaccinatie werd geen verhoogd risico op overlijden door alle oorzaken waargenomen. Een statistisch significante afname werd waargenomen voor deelnemers van 60 jaar of ouder in de 28 dagen na vaccinatie (RI = 0,97, 95% BI = 0,94 - 0,99).

#### **Hartgerelateerde sterfgevallen na vaccinatie**

In de 28 dagen na vaccinatie werd een statistisch significante toename van hartgerelateerde sterfgevallen gedetecteerd voor de gehele onderzoekspopulatie (RI = 1,07, 95% BI = 1,03 - 1,12). Stratificatie naar leeftijdsgroep onthulde dat RI's significant hoger waren voor leeftijdsgroepen van 25 - 39 (RI = 2,16, 95% BI = 1,35 - 3,47) en 60 jaar of ouder (RI = 1,05, 95% BI = 1,01 - 1,10). De overige leeftijdsgroepen bereikten geen statistische significantie.

#### **Hartgerelateerde sterfgevallen naar leeftijdsgroep, vaccinatietype en geslacht na vaccinatie**

Om te bepalen welke groep mogelijk het verhoogde risico op hartgerelateerde sterfgevallen in de primaire analyse veroorzaakt, werd de vaccinatieanalyse verder gestratificeerd naar geslacht, vaccinatietype en leeftijdsgroepen. Tabellen 2 en 3 geven de geslachtsspecifieke resultaten weer voor hartgerelateerde sterfgevallen na vaccinatie, gestratificeerd naar leeftijdsgroep en vaccinatietype. Het risico was significant hoger tijdens de risicoperiode voor mannen (RI = 1,09, 95% BI = 1,03 - 1,15) maar niet voor vrouwen (RI = 1,05, 95% BI = 0,98 - 1,11). Wat het vaccinatietype betreft, hadden mannen die mRNA-vaccinatie kregen een significant hoger risico (RI = 1,11, 95% BI = 1,05 - 1,18), terwijl mannen die vaccinaties kregen die geen mRNA/onbekend waren, een significant lager risico hadden (RI = 0,75, 95% BI = 0,58 - 0,98). RI's voor vrouwen, gestratificeerd naar vaccinatietype, lieten een vergelijkbaar patroon zien, met lagere, niet-

belangrijke schattingen. Van de onderzochte subgroepen hadden mannen van 18 - 39 jaar het hoogste risico (RI = 1,97, 95% BI = 1,16 - 3,35).

### **Discussie/Conclusie**

In deze staatsbrede studie van gevaccineerde inwoners van Florida van 18 jaar of ouder was COVID-vaccinatie niet geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte door alle oorzaken. COVID-19-vaccinatie was geassocieerd met een licht verhoogd risico op hartgerelateerde mortaliteit 28 dagen na vaccinatie. Resultaten van de gestratificeerde analyse voor hartgerelateerde sterfte na vaccinatie suggereren dat mRNA-vaccinatie het verhoogde risico bij mannen kan veroorzaken, vooral bij mannen in de leeftijd van 18 - 39. Het risico op zowel sterfgevallen door alle oorzaken als hartgerelateerde sterfgevallen was aanzienlijk hoger 28 dagen na COVID -19 infectie. Het risico van mRNA-vaccinatie moet worden afgewogen tegen het risico van COVID-19-infectie.

### **Beperkingen**

Deze gegevens zijn voorlopig, gebaseerd op surveillancegegevens en moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De resultaten hebben verschillende beperkingen:

Hoewel deze methode is gebruikt om het risico op overlijden na COVID-19-vaccinatie te beoordelen, is het in strijd met de veronderstelling dat een gebeurtenis geen invloed heeft op de daaropvolgende blootstelling (voor mRNA-vaccins), wat kan leiden tot vertekening.<sup>6</sup> Verder houdt het geen rekening met het vaccinatieschema met meerdere doses dat vereist is voor mRNA vaccinatie.

Deze studie kan de oorzakelijke aard van het overlijden van een deelnemer niet bepalen. We gebruikten gegevens van overlijdensaktes en geen medische dossiers. De COVID-teststatus was onbekend voor degenen die niet stierven aan/met COVID. Hartgerelateerde sterfgevallen werden vastgesteld als een ACME-code van I3-I52 op hun overlijden stond certificaat, dus de onderliggende doodsoorzaak is mogelijk niet gerelateerd aan het hart.

De bevinding dat het Janssen-vaccin meer beschermend was dan het mRNA-vaccin tegen sterfte binnen 28 dagen na vaccinatie, kan te wijten zijn aan confounding en moet verder worden geëvalueerd. Het is waarschijnlijk dat de populaties die het COVID-19-mRNA-vaccin hebben gekregen en het Johnson-vaccin verschillend zijn, iets wat we in deze analyse niet hebben kunnen vaststellen. Het is mogelijk dat de bevolking die het Johnson-vaccin ontving jonger en gezonder was dan degenen die de mRNA-vaccins kregen. De mRNA-vaccins van Pfizer en Moderna werden meer dan 2 maanden eerder vrijgegeven dan het Janssen-vaccin toen de aanbevelingen waren beperkt tot 65-plussers.

Er moeten aanvullende onderzoeken worden uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de risico's en voordelen van vaccinatie van mannen tussen 25-39. Verhoogd risico in de primaire analyse voor de leeftijdsgroep van 25 - 39 jaar was gebaseerd op een kleine steekproefomvang. Bovendien was er een significante mortaliteit als gevolg van de gediagnosticeerde COVID-19-infectie onder alle volwassen leeftijdsgroepen. De COVID-19-sterfte onder asymptomatische of niet-gediagnosticeerde COVID-19-infecties is minder duidelijk. De overmatige algehele mortaliteit onder 25-44-jarige Amerikanen was echter significant in een onderzoek kijkend naar de sterfte van januari 2020-oktober 2020. De grootste stijgingen deden zich voor bij Latijns-Amerikanen en Latino's. Het is onduidelijk wat de bijdrage van een asymptomatische of niet-gediagnosticeerde COVID-19-infectie is sterfterisico en hoe dit bijdraagt aan oversterfte.

---

<sup>1</sup> <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6942e2.htm>

Verwarring naar leeftijd kan aanwezig zijn in de leeftijdsgroep van 60 jaar of ouder, wat het licht verhoogde risico op hartgerelateerde sterfgevallen na vaccinatie kan verklaren. Dit kan ook het verhoogde risico voor de gehele vaccinatieanalysegroep op hartgerelateerde sterfgevallen verklaren, aangezien deze groep de overgrote meerderheid van de sterfgevallen omvat. Het verwijderen van personen van 60 jaar of ouder leverde niet-significante resultaten op voor hartgerelateerde sterfgevallen na vaccinatie (RI = 1,15, 95% BI = 0,99 - 1,34), mRNA-vaccinatie (RI = 1,17, 95% BI = 1,00 - 1,37) en mannen met mRNA-vaccinatie (RI = 1,09, 95% BI = 0,89 - 1,34).

Ten slotte werd deze analyse uitgevoerd tijdens de eerste maanden dat de vaccins beschikbaar waren. Zowel de COVID-19-sterfte als gevolg van infectie als het risico op sterfte als gevolg van vaccinatie zijn waarschijnlijk in de loop van de tijd veranderd. In het najaar van 2022 zijn de meeste mensen ofwel gevaccineerd of hebben ze natuurlijke immuniteit tegen COVID-19. Velen hebben meerdere vaccindoses, meerdere infecties of beide gehad. Onderzoek om de huidige risico's en voordelen van het COVID-19-vaccin te beoordelen om de vaccinaanbevelingen bij te werken, moet hierin worden bestudeerd context.

**Tabel 1:** Relatieve incidentie na COVID-19-vaccinatie of -infectie voor alle oorzaken en hartgerelateerde sterfgevallen tijdens de risicoperiode versus baselineperiode

<b>COVID-19 vaccinatie</b>			
Sterfgevallen door alle oorzaken			
<b>Subgroep, blootstelling</b>	<b>Nee. evenementen</b>	<b>Follow- up, 1000 persoonsdagen</b>	<b>RI (95%-BI)</b>
<b>≥ 18</b>			
Basisperiode	50947	8912.17	Referentie
Risicoperiode	9680	1697,56	0,98 (0,95 - 1,00)
<b>18 - 24*</b>			
Basisperiode	47	7.94	Ref
Risicoperiode	7	1.51	0,78 (0,35 - 1,73)
<b>25 - 39</b>			
Basisperiode	397	67,77	Ref
Risicoperiode	64	12.91	0,84 (0,63 - 1,11)
<b>40 - 59</b>			
Basisperiode	3744	651.06	Ref
Risicoperiode	685	124.01	0,97 (0,89 - 1,06)
<b>≥ 60</b>			
Basisperiode	46759	8185.40	Referentie
Risicoperiode	8924	1559,12	0,97 (0,94 - 0,99)
<b>Hartgerelateerde sterfgevallen</b>			
<b>≥ 18</b>			
Basisperiode	16406	2923.10	Ref
Risicoperiode	3479	556,78	1,07 (1,03 - 1,12)
<b>18 - 24*</b>			
Basisperiode	17	3.23	Ref
Risicoperiode	5	0,62	1,54 (0,57 - 4,19)
<b>25 - 39</b>			
Basisperiode	75	15.29	Ref
Risicoperiode	29	2.91	2,16 (1,35 - 3,47)
<b>40 - 59</b>			
Basisperiode	1034	183,46	Ref
Risicoperiode	214	34,94	1,07 (0,91 - 1,26)
<b>≥ 60</b>			
Basisperiode	15280	2721.12	Referentie
Risicoperiode	3231	518.31	1,05 (1,01 - 1,10)

\*Ruw vanwege schaarse gegevens

**Tabel 2:** Relatieve incidentie van hartgerelateerde sterfgevallen na COVID-19-vaccinatie voor mannen per leeftijdsgroep en vaccinatie-type†

<b>Hartgerelateerde sterfgevallen</b>			
<b>Subgroep, blootstelling</b>	<b>Aantal evenementen</b>	<b>Opvolging, 1000 persoonsdagen</b>	<b>RI (95%-BI)</b>
<b>≥ 18, man</b>			
Basisperiode	8901	1586,72	Ref
Risicoperiode	1893	302,23	1,09 (1,03 - 1,15)
<b>≥ 18, man, mRNA</b>			
Basisperiode	8223	1474,12	Ref
Risicoperiode	1805	280,78	1,11 (1,05 - 1,18)
<b>≥ 18, man, niet mRNA\onbekend</b>			
Basisperiode	678	112,60	Ref
Risicoperiode	88	21,45	0,75 (0,58 - 0,98)
<b>18-39, man</b>			
Basisperiode	55	11,32	Ref
Risicoperiode	22	2,16	1,97 (1,16 - 3,35)
<b>18-39, man, mRNA</b>			
Basisperiode	52	10,58	Ref
Risicoperiode	20	2,02	1,84 (1,05 - 3,21)
<b>40-59, man</b>			
Basisperiode	683	120,10	Ref
Risicoperiode	134	22,88	0,98 (0,80 - 1,20)
<b>40-59, man, mRNA</b>			
Basisperiode	591	104,81	Ref
Risicoperiode	122	19,96	1,00 (0,81 - 1,24)
<b>40-59, man, niet mRNA\onbekend*</b>			
Basisperiode	92	15,29	Ref
Risicoperiode	12	2,91	0,68 (0,38 - 1,25)
<b>≥ 60, man</b>			
Basisperiode	8163	1455,3	Ref
Risicoperiode	1737	277,2	1,08 (1,02 - 1,14)
<b>≥ 60, man, mRNA</b>			
Basisperiode	7580	1358,72	Ref
Risicoperiode	1663	258,80	1,10 (1,03 - 1,17)
<b>≥ 60, man, niet mRNA\onbekend</b>			
Basisperiode	583	96,58	Ref
Risicoperiode	74	18,40	0,73 (0,55 - 0,97)

\*Ruw vanwege schaarse gegevens

†Groep 18-39, man, geen mRNA\onbekend niet opgenomen vanwege kleine steekproefomvang (n = 5)

**Tabel 3:** Relatieve incidentie van hartgerelateerde sterfgevallen na COVID-19-vaccinatie voor vrouwen naar leeftijdsgroep en vaccinatietype†

<b>Hartgerelateerde sterfgevallen</b>			
<b>Subgroep, blootstelling</b>	<b>Aantal evenementen Opvolging, 1000 persoonsdagen</b>		<b>RI (95%-BI)</b>
<b>≥ 18, vrouw</b>			
Basisperiode	7505	1336,38	Ref
Risicoperiode	1586	254,55	1,05 (0,98 - 1,11)
<b>≥ 18, vrouwelijk, mRNA</b>			
Basisperiode	6992	1251,41	Ref
Risicoperiode	1521	238,36	1,06 (1,00 - 1,13)
<b>≥ 18, vrouwelijk, niet mRNA\onbekend</b>			
Basisperiode	513	16,18	Ref
Risicoperiode	65	84,97	0,86 (0,63 - 1,17)
<b>18-39, vrouw*</b>			
Basisperiode	37	7,20	Ref
Risicoperiode	12	1,37	1,70 (0,89 - 3,27)
<b>18-39, vrouwelijk, mRNA*</b>			
Basisperiode	33	6,32	Ref
Risicoperiode	10	1,20	1,59 (0,78 - 3,23)
<b>40-59, vrouw</b>			
Basisperiode	351	63,36	Ref
Risicoperiode	80	12,07	1,25 (0,96 - 1,63)
<b>40-59, vrouwelijk, mRNA</b>			
Basisperiode	324	58,36	Ref
Risicoperiode	73	11,12	1,25 (0,95 - 1,64)
<b>40-59, vrouw, niet mRNA\onbekend*</b>			
Basisperiode	27	5,00	Ref
Risicoperiode	7	0,95	1,36 (0,59 - 3,13)
<b>≥ 60, vrouw</b>			
Basisperiode	7117	1265,82	Ref
Risicoperiode	1494	241,11	1,02 (0,96 - 1,09)
<b>≥ 60, vrouwelijk, mRNA</b>			
Basisperiode	6635	1186,73	Ref
Risicoperiode	1438	226,04	1,04 (0,97 - 1,11)
<b>≥ 60, vrouwelijk, niet mRNA\onbekend</b>			
Basisperiode	482	79,09	Ref
Risicoperiode	56	15,06	0,79 (0,57 - 1,10)

\*Ruw vanwege schaarse gegevens

†Groep 18-39, vrouw, geen mRNA\onbekend niet opgenomen vanwege kleine steekproefomvang (n = 6)

## Referenties

1. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Zelfgestuurde methodes voor casusreeksen: een alternatief voor standaard epidemiologische onderzoeksofzet. *BMJ*. 2016;354:i4515. doi:10.1136/bmj.i4515
2. Nafilyan V, Bermingham C, Ward IL, et al. Risico op overlijden na infectie met SARS-CoV-2 of COVID-19 vaccinatie bij jongeren in Engeland: een zelfgecontroleerde casestudy. *medRxiv*. Online gepubliceerd op 1 januari 2022:2022.03.22.22272775. doi: 10.10110/2022.03.22.22272775
3. Whitaker H, Farrington P, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistiek: de zelfgestuurde case-serie-methode. *Stat Med*. Online gepubliceerd 2006: 1768-1797. doi:https://doi.org/10.1002/sim.2302
4. Hubbard R, Lewis S, West J, et al. Bupropion en het risico op plotselinge dood: een zelfbeheerst geval serieanalyse met behulp van The Health Improvement Network. *Thorax*. 2005;60(10):848. doi:10.1136/thx.2005.041798
5. Whitaker H. *R gebruiken voor zelfgestuurde case-seriesstudies.*; 2022. <https://sccs-studies.info/r.html>
6. Weldeselassie, YG, Whitaker, HJ, Farrington, CP. Gebruik van de zelfgecontroleerde case-series-methode in vaccinveiligheidsonderzoeken: beoordeling en aanbevelingen voor beste praktijken. *Epidemiol Infecteren*. – 2011;139(12):1805-1817. doi:10.1017/S0950268811001531