

# דוח הבדיקה לסיכון מוגבר לתמותה או לאירוע קרדיו-וסקולרי בעקבות החיסון לקורונה בישראל

המרכז הלאומי לבקרת מחלות<sup>1</sup> ומכון גרטנר<sup>2</sup>

## 1. תקציר מנהלים

בעקבות פרסומים מדעיים שונים, שבדקו אם קיים סיכון מוגבר לתמותה ולאירועים קרדיו-וסקולריים בעקבות החיסון נגד קורונה, וברובם לא מצאו כל קשר למעט דיווח בודד אחד, החליט משרד הבריאות לבדוק שאלה זו גם בישראל. המחקר הנוכחי התמקד בשאלה של סיכון מוגבר לתמותה או לאירוע קרדיו-וסקולרי ב-30 הימים שלאחר קבלת חיסון פייזר (מנה שנייה) לעומת 30 הימים שלאחר מכן.

תבנית המחקר שנבחרה, בדומה לדיווח הקודם שמצא סיכון מוגבר, היא: Self-controlled case series, SCCS, שכללה את כל מי שהתחסנו חיסון שני נגד קורונה בתקופה שבין 11 בינואר 2021 וסוף אוקטובר 2021, וגם לקו באחד מהתוצאים שלעיל. מקור הנתונים היה (א) מסד המתחסנים נגד COVID-19; (ב) קובץ הפטירות; (ג) מסד הנתונים של קובץ האשפוזים.

התוצאות לגבי תמותה הצביעו על הטיה אפשרית, הידועה בשם healthy vaccinee effect, שנובעת מכך שאנשים שהגיעו להתחסן היו בריאים יחסית (גם אמפירית וגם לאור ההנחיות בהשוואה למי שלא חוסנו באותו זמן, ובשל כך לא ניתן היה לקבוע אם קיים או לא סיכון מוגבר לתמותה 30 יום לאחר החיסון. התוצאות לגבי אירועים קרדיו-וסקולריים בסמיכות לחיסון לא הצביעו על סיכון יתר ב-30 יום לאחר החיסון: הסיכון (Odds) בתקופה הראשונה (עד 30 יום מהחיסון) ביחס לשנייה (בין 31 ל-60 יום מהחיסון) הוא 0.95 (שמצביע על סיכון נמוך יותר בתקופה הראשונה) עם רווח סמך של 95% (0.90-1.01) שאינו מובהק סטטיסטית (p-value=0.12).

מסקנתנו היא, שלא ניתן לבדוק במתכונת מחקר זו סיכון עודף לתמותה, אבל ביחס לאשפוזים קרדיו-וסקולריים חדים, לא נמצאה עדות לסיכון מוגבר בתקופת הזמן של 30 יום לאחר החיסון השני לקורונה בהשוואה לתקופת הזמן של 31 - 60 יום.

## 2. מבוא

פרסומים מדעיים שונים התייחסו לאפשרות של סיבוכים קרדיו-וסקולריים או אף תמותה מסיבות אלה, בסמיכות למתן חיסון mRNA של פייזר ושל מודרנה נגד נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2. מחקר צרפתי מסוג סדרת מקרים בבקרה עצמית (Self-controlled case series, SCCS) שבחן את שכיחותם של אירועים קרדיו-וסקולריים חדים בשלושת השבועות לאחר מתן חיסון mRNA בהשוואה לתקופות זמן אחרות בבני 18 - 74, לא מצא כל הבדל [1]. מחקר בשיטה דומה מהונג-קונג, שהתמקד באנשים עם מחלת לב ידועה ובחן את שכיחותם של אירועים קרדיו-וסקולריים משמעותיים 0 - 13 יום ו-14 - 27 יום לאחר חיסון

<sup>1</sup> פרופ' ליטל קינן בוקר, ריטה דיכטיאר, ד"ר אלינה רוזנברג, מאיה בן לסן  
<sup>2</sup> ד"ר עמית הופרט, ד"ר רונן פלוס

mRNA ל-COVID-19, גם הוא לא מצא סיכון מוגבר [2]. עם זאת, דוח שהתפרסם על ידי מחלקת שירותי הבריאות של פלורידה [3] שהתמקד בתמותה בעקבות חיסון הקורונה, הצביע על עליה בסיכון לתמותה מסיבה קרדיאלית ב-28 הימים שלאחר החיסון לעומת תקופות זמן אחרות בבני 18 ומעלה (Relative Incidence, RI=1.07, 95% confidence interval, CI 1.03 - 1.12). הסיכון נצפה בכל קבוצת הגיל שנבדקו (18 - 24, 25 - 39, +60) למעט קבוצת הגיל 40 - 59 שנים. עם זאת, לא נצפתה עלייה דומה בתמותה מכלל הסיבות באף קבוצת גיל [3].

משרד הבריאות החליט לבחון את הקשר בין מתן חיסוני פייזר נגד COVID-19 לבין תמותה או אירוע קרדיו-וסקולרי חד גם בארץ, בשיטת מחקר דומה. מכיוון שפירוט סיבות המוות לנפטרים בשנים 2021 - 2022 עדיין אינו זמין בישראל, בחנו בעבודה זו אם בקרב מקבלי מנת חיסון שנייה של פייזר קיים סיכון מוגבר ל (i) תמותה מכל הסיבות; (ii) אירוע קרדיו-וסקולרי חד שגרם לאשפוז.

### 3. שיטות

תבנית המחקר בה עשינו שימוש נקראת: self-controlled case series. בתבנית מחקר זו, אוכלוסיית המחקר כוללת אך ורק מתחסנים (במנת חיסון שנייה) עם האירוע המבוקש (תמותה או אשפוז בגלל אירוע קרדיו-וסקולרי). אירוע קרדיו-וסקולרי חד הוגדר כאירוע של אוטם בשריר הלב, שבץ מוחי או אירוע תרומבואמבולי חדש.

המחקר התמקד בתקופה שבין 11 בינואר 2021 וסוף אוקטובר 2021. מקור הנתונים היה (א) מסד המתחסנים נגד COVID-19; (ב) קובץ הפטירות; (ג) מסד הנתונים של קובץ האשפוזים.

שיטת הניתוח התבססה על כך שלכל מתחסן במנת החיסון השנייה יש תקופת מעקב של 60 יום מיום החיסון. משך המעקב מתחלק ל 2 תקופות:

- תקופה ראשונה (1 - 30 יום), תקופת הסיכון: לפי ההשערה היא בעלת סיכון מוגבר בשל קרבתה למועד החיסון.
- תקופה שנייה (31 - 60 יום), תקופת הביקורת: משמשת כתקופת השוואה. לפי ההשערה הסיכון בתקופה זו נמוך מהסיכון בתקופה הראשונה בגלל הריחוק בזמן מיום החיסון.

אפשר לחלק את כלל המתחסנים כמו בטבלה 1. כאמור קודם, במחקר מסוג זה כוללים רק את המתחסנים שהיה להם אירוע בתקופת המעקב ולכן כל מי שנמצאים במשבצת A (בד"כ רוב אוכלוסיית המתחסנים) לא נכללים.

לפי השערת האפס אין הבדל בסיכון בין שתי התקופות ולכן האירועים יתפלגו באופן אחיד על פני משך המעקב. לעומת זאת, אם יהיו יותר אירועים בתקופה הראשונה, תיתמך ההשערה החלופית שיש סיכון מוגבר לאירוע בתקופה הסמוכה למתן החיסון.

## טבלה 1: התפלגות המתחסנים לפי זמן האירוע

התפלגות	לא היה אירוע בתקופה ראשונה	היה אירוע בתקופה ראשונה
לא היה אירוע בתקופה השנייה	A	B
היה אירוע בתקופה השנייה	C	D

רק האירועים במשבצות B ו C תורמים מידע להשערת המחקר. אם יש יותר מחוסנים במשבצת B (אירוע בתקופת הסיכון) לעומת C (אירוע בתקופת הביקורת) באופן מובהק, נתמכת ההשערה שיש סיכון יותר גבוה לאירוע בסמיכות לחיסון. כדי לבדוק את ההשערה משתמשים ברגרסיה לוגיסטית מותנית כאשר המשתנה התלוי הוא דיכוטומי: האם האירוע היה בתקופה הראשונה (=1) או בתקופה השנייה (=0).

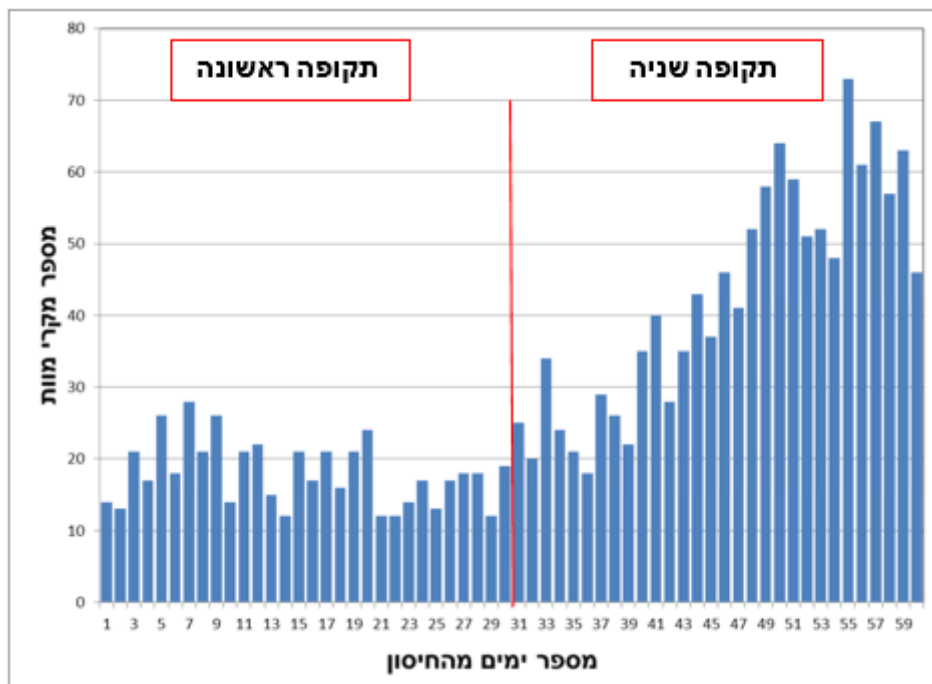
באירועים שלא יכולים לקרות פעמיים בתקופת המעקב, כמו מוות, ישנה הטיה מסוימת בשיטה זו, שכן כל מי שהיו אמורים להשתבץ ב-D (אירועים ב-2 התקופות), למעשה עוברים למשבצת B (אירוע בתקופה הראשונה, שמונע אפשרות לאירוע נוסף בתקופה השנייה). אבל היות ומדובר באירוע נדיר, ממילא לא היו יכולים להיות במשבצת D הרבה אנשים גם אם היה אפשרי לחוות שני אירועים, ולכן ההטיה קטנה.

יתרון חשוב לשיטת ה-SCCS הוא שמנטרלים הבדלים אפשריים בין אוכלוסיית המתחסנים ושאינם מתחסנים וכן במשתנים שעשויים להשפיע על התוצאות, כמו תחלואת רקע והבדלים התנהגותיים. ההשוואה המתבצעת בפועל היא בהינתן שלמתחסן היה אירוע, והמשתנה הנאמד הוא האם האירוע היה בתקופה הראשונה (תקופת הסיכון) או השנייה (תקופת הביקורת).

## 4. תוצאות 4.1 תמותה

הוכללו כל המתחסנים בשתי מנות עד סוף אוקטובר 2021 (לפני תחילת גל האומיקרון) שנפטרו במהלך המעקב של 60 יום מהחיסון ושלא היו חיוביים לקורונה (1815 מקרים). בתרשים 1 מוצגת ההתפלגות של מספר המתים לפי משך הזמן מהחיסון.

## תרשים 1: התפלגות מקרי מוות לפי מספר הימים מיום החיסון



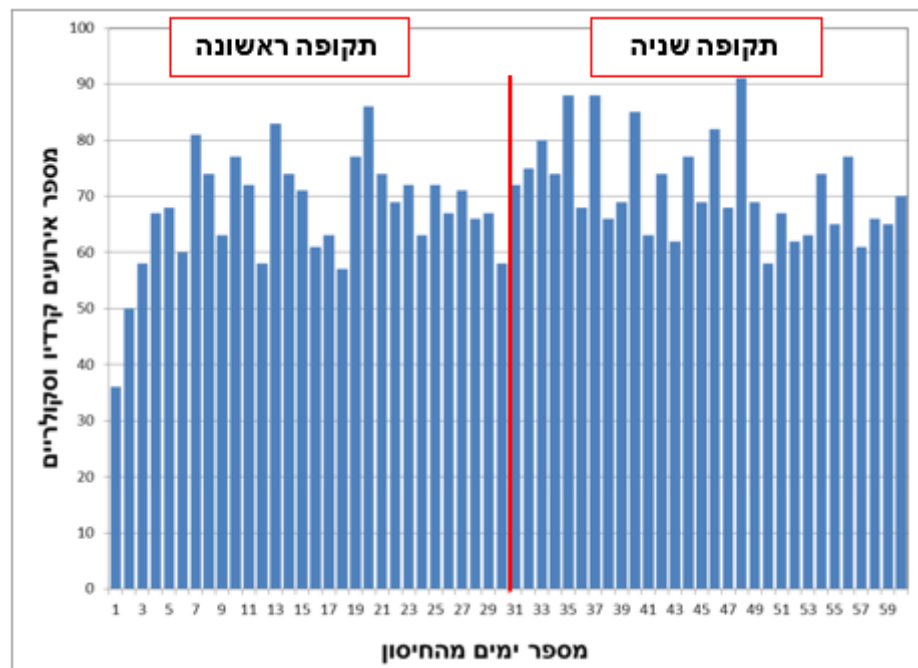
בתרשים נראה שיש הרבה פחות אירועי תמותה בתקופה הראשונה (540) לעומת התקופה השנייה (1,275). ההסבר לתופעה זו קשור כנראה להטיה שנקראת Healthy vaccinee effect [4]. מי שמגיעים להתחסן ככל הנראה בריאים יותר ביחס לאוכלוסייה הכללית. אנשים שלא מרגישים טוב, מאושפזים או כאלה שנמצאים במצב מסכן חיים לא באים להתחסן, ואף הייתה הנחיה ברורה לציבור על כך. ולכן בימים הראשונים שלאחר החיסון סביר שנראה פחות תמותה מהרגיל אצל המתחסנים. בגלל הטיה זו, למעשה לא יכולנו להוכיח את השערות המחקר. בנספח 1 מוצגת התפלגות התמותה בקרב אוכלוסיית המחקר עד 200 יום מהחיסון.

### 4.2 אשפוז בגלל אירוע קרדיו-וסקולרי חד

הוכללו כל המתחסנים עד סוף אוקטובר 2021 (לפני תחילת גל האומיקרון) שאושפזו בשל אירוע קרדיו וסקולרי חד (אוטם בשריר הלב, שבץ מוחי, אירוע תרומבואמבולי) במהלך 60 יום מהחיסון ושלא היו חיוביים לקורונה (4163 מקרים). לא הכללנו אירועי מיקרדיטיס מכיוון שכבר נמצא שהחיסון מעלה את הסיכון לכך, בעיקר בגברים צעירים [5]. למי שהיה אירוע בשתי התקופות נחשב כאילו היה לו באירוע רק בתקופה הראשונה מכיוון שסביר שהאירוע בתקופה השנייה, שסמוכה לראשונה, הוא סוג של המשך לאירוע הראשון. מסיבה זו גם לא הכללנו בניתוח הנתונים מתחסנים שהיה להם אירוע 60 יום או פחות לפני יום החיסון.

התפלגות מספר האירועים לפי משך הזמן מהחיסון מוצגת בתרשים 2. ביום הראשון היו מעט מקרים, אולי בשל הטיה של מתחסנים בריאים כפי שהוסבר לגבי תמותה, אבל לתקופה מאוד קצרה. לכן בשביל ההשוואה הוצאנו את היום הראשון מהתקופה הראשונה ובמקביל – בכדי לאזן את משך זמן המעקב - את היום האחרון מהתקופה השנייה.

## תרשים 2: התפלגות מספר אירועים קרדיו-וסקולריים לפי מספר הימים מיום החיסון



מתוך 4057 מקרים, אירעו בתקופה הראשונה לעומת 2078 בשנייה. הסיכון (Odds) בתקופה הראשונה ביחס לשנייה הוא 0.95 (מדד שמצביע על סיכון נמוך יותר בתקופה הראשונה) עם רווח סמך של 95% (0.90 – 1.01) שאינו מובהק סטטיסטית ( $p=0.12$ ). התאמנו מודל של רגרסיה לוגיסטית מותנית כדי לבדוק את השפעת המשתנים הבאים על ההבדל בין שתי התקופות: מין, קבוצת גיל (בחלוקה ל- 0, 29 - 30, 59 - 60, עשינו בקרה על העונה (חורף לעומת שאר השנה). האפקטים של כל המשתנים הנ"ל לא היו מובהקים ברמת מובהקות של  $>5\%$  (טבלה 2).

**טבלה 2: יחס הסיכויים לאירוע קרדיו-וסקולרי חד בין תקופת הזמן הראשונה לשנייה – רגרסיה לוגיסטית מותנית מרובה**

משתנה	יחס הסיכויים (OR) ורווח סמך של 95%	$\chi^2$	דרגות חופש	מובהקות
תקופה (ראשונה לעומת שנייה)	0.89 (1.09 - 0.73)	3.24	1	0.07
עונה (חורף לעומת השאר)	1.04 (1.27 - 0.86)	0.17	1	0.68
קבוצת גיל		3.61	3	0.31
0-29	1.75 (3.72 - 0.82)			
30-59	1.12 (1.31 - 0.95)			
60-79	1.00 (קטגוריית יחס)			
+80	1.03 (1.21 - 0.88)			
מין (נשים לעומת גברים)	1.03 (1.18 - 0.91)	0.24	1	0.63
אירוע קודם בעשור האחרון	0.93 (1.06 - 0.81)	1.11	1	0.29

השערת המחקר נבדקה גם בריבוד לגיל: אמדנו את הסיכון של התקופה הראשונה בהשוואה לשנייה עבור כל קבוצת גיל. הממצאים מופיעים בטבלה 3. באף קבוצת גיל אין אינדיקציה לסיכון מוגבר בתקופה הראשונה. אומנם בקבוצת הגיל הצעירה נראה שיש אומדן נקודתי גבוה (Odds=1.7) אבל המספרים מאוד קטנים, 20 אירועים בתקופה הראשונה לעומת 12 בתקופה השנייה, ואין מובהקות סטטיסטית. כמו-כן, נראה שיש סיכון מופחת בתקופה הראשונה בקבוצת הגיל 60 - 79.

**טבלה 3: יחס הסיכויים לאירוע קרדיו-וסקולרי חד בין תקופת הזמן הראשונה לשנייה בריבוד לקבוצות גיל – רגרסיה לוגיסטית מותנית מרובה**

קבוצת גיל	הסיכון (Odds) בין התקופות*	רווח סמך של 95%	מובהקות
0-29	1.64	0.77 - 3.46	0.20
30-59	1.03	0.90 - 1.17	0.68
60-79	0.91	0.84 - 0.99	0.04
+80	0.95	0.83 - 1.07	0.38

\* ערך גדול מ 1 מצביע על סיכון יתר בתקופה הראשונה

**ניתוחי רגישות**

נעשו שלושה מבחני רגישות. בראשון המודל הותאם רק למתחסנים שלא היה להם אירוע לב ב-10 השנים האחרונות. בשני נבדק הסיכון החל מהחיסון הראשון עם מעקב של 100 יום סה"כ (בחלוקה לשתי תקופות, כל תקופה של 50 יום). בשני הניתוחים לא נמצא סיכון מוגבר בתקופה הראשונה והממצאים דומים לאלה שמוצגים בדוח זה. בשלישי הכללנו אירועי מיקרודיטיס בעיבוד ואכן, בדומה לידוע ממחקרים קודמים [5], נמצא סיכון מוגבר לאירוע בתקופה הראשונה ביחס לתקופה השנייה, בקבוצת הגיל הצעירה (ההתפלגות מוצגת בתרשים 4 בנספח 2).

## 5. סיכום

לאור המחקרים הקודמים שפורסמו, כולל הדוח מפלורידה ושאלות שעלו מהציבור, בדקנו אם יש עליה בסיכון לאירוע קרדיו-וסקולרי חד שדורש אשפוז לאחר התחסנות בחיסון השני לקורונה בעזרת שיטת המחקר Self-controlled case series. לא נמצאה אינדיקציה לסיכון מוגבר בתקופת הזמן של 30 יום לאחר החיסון בהשוואה לתקופת הזמן של 31-60 יום, וגם לא בניתוחי רגישות נוספים.

ניסינו לבדוק גם אם קיימת עליה בסיכון לתמותה אבל בשל הטיה מובנית (אפקט המתחסן הבריא), לפיה מתחסנים נמצאים במצב בריאות טוב יותר מלא מתחסנים סביב מועד החיסון, לא יכולנו לבדוק זאת.

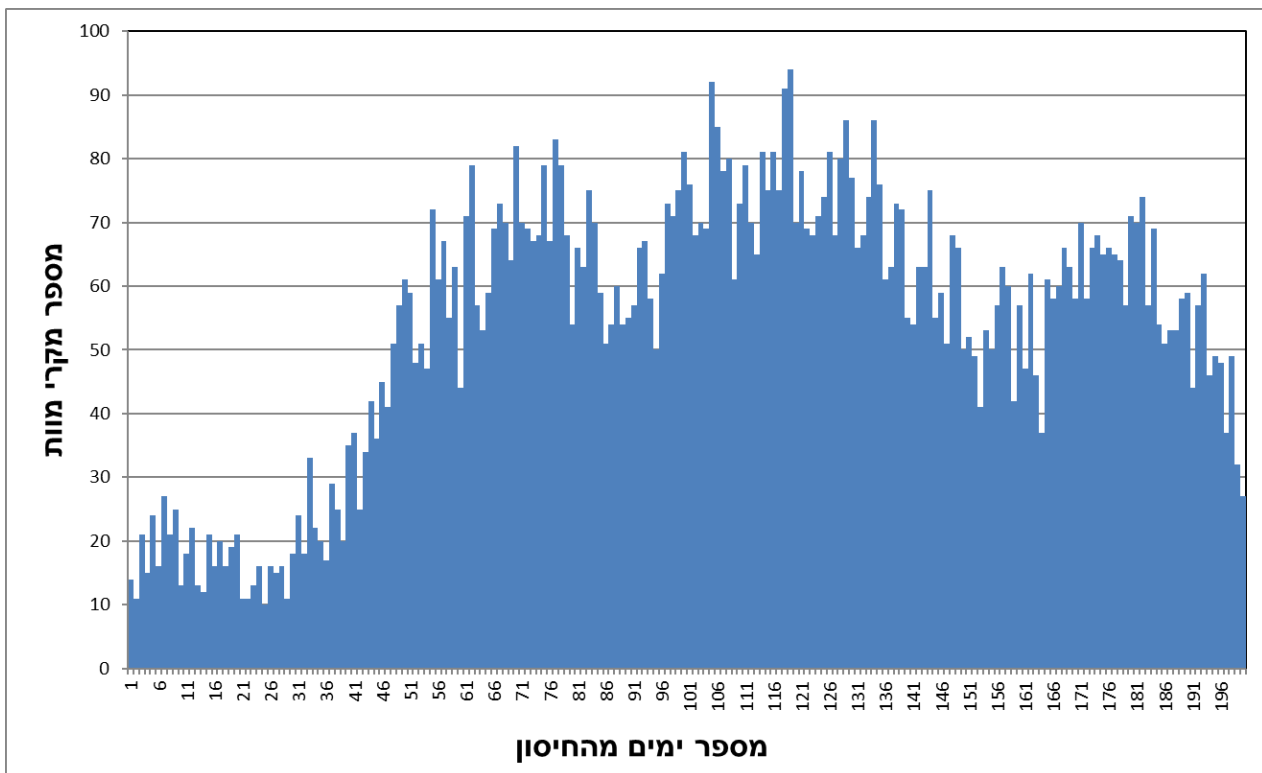
## 6. References

1. Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M et al. "Risk for myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism following COVID-19 vaccines in adults younger than 75 years in France". *Ann Intern Med* 2022; 175(9):1250-1257.
2. Ye X, Ma T, Blais JE, Yan VKC, Kang W, Chui CSL, Lai FTT, Li X, Wan EYF, Wong CKH, Tse HF, Siu CW, Wong ICK, Chan EW. "Association between BNT162b2 or CoronaVac COVID-19 vaccines and major adverse cardiovascular events among individuals with cardiovascular disease". *Cardiovasc Res* 2022;118(10):2329-2338.
3. Florida's Health Department Report. "Exploring the relationship between all-cause and cardiac-related mortality following COVID-19 vaccination or infection in Florida residents: a self-controlled case series study" 2022. [Not published in a peer-reviewed journal].
4. Fine PEM, Chen RT. "Confounding in Studies of Adverse Reactions to Vaccines". *Am J Epidemiol* 1992; 136(2):121-35.
5. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, Olsha-Castell S, Arad D, Hasin T, Levi N, Asleh R, Amir O, Meir K, Cohen D, Dichtiar R, Novick D, Hershkovitz Y, Dagan R, Leitersdorf I, Ben-Ami R, Miskin I, Saliba W, Muhsen K, Levi Y, Green MS, Keinan-Boker L, Alroy-Preis S. "Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel". *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2140-2149.

### נספח 1: התפלגות התמותה עד 200 יום מהחיסון

בתרשים 3 מוצגת ההתפלגות של מספר המתים כמו בתרשים 1 אבל עם מעקב עד 200 יום מהחיסון. בשל ההטיה הנובעת מכך שמתחסנים היו בד"כ בריאים יותר בזמן ההתחסנות (כפי שהוסבר לעיל) לא ניתן לשלול סיכון יתר בימים הראשונים. בתרשים נראה שההטיה נעלמת בערך אחרי 50 יום. לאחר מכן ישנם גלים שלא נראים מתאימים לאפקט משמעותי של החיסון לטווח ארוך. גלים אלו אינם מוסברים על ידי עונתיות רגילה של השנה כפי שנאמדה משנת 2019. יתכן שהם קשורים לגלי הקורונה והעומסים במערכת הבריאות.

### תרשים 3: התפלגות מקרי מוות לפי מספר הימים מיום החיסון עד 200 יום





נספח 2: בדיקת הרגישות של הממצאים עם הכללת מקרי מיו-קרדיטיס

תרשים 4: התפלגות מספר אירועים קרדיו-וסקולריים לפי מספר הימים מיום החיסון בקבוצת הגיל הצעירה

