

Kohortová studie kardiovaskulární bezpečnosti různých dávek očkování proti COVID-19 mezi 46 miliony dospělých v Anglii

 nature.com/articles/s41467-024-49634-x

Abstraktní

První dávka vakcín COVID-19 vedla k celkovému snížení kardiovaskulárních příhod a ve vzácných případech kardiovaskulárních komplikací. O vlivu druhé a posilovací dávky na kardiovaskulární onemocnění je méně informací. Na základě dlouhodobých zdravotních záznamů od 45,7 milionů dospělých v Anglii mezi prosincem 2020 a lednem 2022 naše studie porovnávala výskyt trombotických a kardiovaskulárních komplikací až 26 týdnů po první, druhé a posilovací dávce značek a kombinací vakcín COVID-19 používaných během Britský očkovací program s výskytem před nebo bez odpovídajícího očkování. Výskyt běžných arteriálních trombotických příhod (především akutního infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody) byl obecně nižší po každé dávce vakcíny, znače a kombinaci. Podobně byl po očkování nižší výskyt běžných žilních trombotických příhod (především plicní embolie a hluboké žilní trombózy dolních končetin). Po očkování byl vyšší výskyt dříve hlášených vzácných poškození: trombotická trombocytopenie vyvolaná vakcínou po první vakcinaci ChAdOx1 a myokarditida a perikarditida po první, druhé a přechodně po posilovací mRNA vakcinaci (BNT-162b2 a mRNA-1273). Tato zjištění podporují široké využití budoucích programů očkování proti COVID-19.

Introduction

SARS-CoV-2 vaccination prevented 14.4 million deaths from COVID-19 worldwide in the first year of the pandemic¹. In England, which entered its third COVID-19 vaccine season in autumn 2023², around 90% of people aged ≥ 12 years have been vaccinated at least once³.

COVID-19 vaccines are associated with rare cardiovascular complications: mRNA-based brands (e.g. BNT-162b2, mRNA1273) with myocarditis and adenovirus-based brands (e.g. ChAdOx1) with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT), leading to intracranial venous thrombosis (ICVT) and thrombocytopenia^{4,5}. It is important to understand the risk of thrombotic and cardiovascular complications arising from second and subsequent doses, within the general population and subpopulations⁶.

In this work, we use whole population longitudinal electronic health records from 45.7 million adults in England to quantify associations of first, second, and booster doses of mRNA and non-mRNA COVID-19 vaccine brands with subsequent thrombotic and cardiovascular events. Data were accessed within the NHS England Secure Data Environment (NHSE SDE)⁷, encompassing primary care, hospital admissions, COVID-19 testing and vaccination data, dispensed medication records in primary care data, and the Office of National Statistics death registrations. We use Cox regression to estimate adjusted hazard ratios (aHRs) and corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) in time intervals since vaccination, adjusted for a wide range of co-morbidities, age, sex, and prior COVID-19. We show that the incidence of thrombotic and cardiovascular complications was generally lower after each dose of each vaccine brand, except for previously recognised rare complications of the ChAdOx1 vaccine and the mRNA vaccines.

Results

Characteristics of the study populations for first, second and booster vaccination

Během studijního období od 8. prosince 2020 do 23. ledna 2022 splnilo kritéria způsobilosti pro naše analýzy první dávky 45,7 milionů jedinců (tabulka 1 , doplňkový obr. 1). Mezi nimi 37,3 milionu lidí dostalo první očkování ChAdOx1, BNT-162b2 nebo mRNA1273 a byli způsobilí pro analýzy druhé dávky (doplňková tabulka 1).

Očkování první a druhou dávkou označujeme jako „primární cyklus“, čímž se odlišují od přeočkování. Vakcinace třetí dávkou, která se liší od posilovací dávky a je podávána jako součást prodloužené základní kúry, nebyla zvažována. Z těch, kteří dostali první dávku, dostalo 35,9 milionu lidí primární očkování ChAdOx1, BNT-162b2 nebo mRNA1273 a byli způsobilí pro analýzy posilovací vakcinace (doplňková tabulka 2).

Tabulka 1 Charakteristika (počet [%]) studované populace – dávka 1 kohorta

Tabulka plné velikosti

Rozdíly v charakteristikách lidí ve třech očkovacích kohortách odrážejí známé profily absorpce očkování. Vzhledem k silné podobnosti charakteristik druhé a posilovací kohorty jsme porovnali charakteristiky druhé a posilovací dávkové kohorty s první dávkovou kohortou. Ve srovnání s kohortou s první dávkou (tabulka 1) byli lidé ve skupině s druhou a posilovací dávkou vakcíny (doplňkové tabulky 1 a 2), kteří dostali alespoň jednu dávku vakcíny COVID-19, starší (<40 let: 31 % vs. 38 %) a méně pravděpodobné, že budou mít nebílé etnikum (16 % vs. 20 %) nebo budou deprivováni (IMD deciluje 1–4, 36 % vs 39 %). Měli mírně vyšší pravděpodobnost rakoviny (18–19 % vs. 14 %), dříve se nakazili COVID-19 (7–8 % vs. 6 %), měli krevní tlak (22 % vs. 18 %) nebo snižovali hladinu lipidů medikací (17–18 % vs. 15 %) nebo být klinicky zranitelný (25 % vs. 22 %).

Charakteristiky lidí, kteří dostávají různé značky vakcín, odrážejí dostupnost vakcíny během zavedení vakcíny ve Spojeném království, což bylo v pořadí prioritních skupin specifikovaných Společným výborem pro vakcinaci a imunizaci (JCVI). Lidem mladším 40 let, kteří nepatří do prioritní skupiny, byly nabízeny pouze značky vakcín mRNA (BNT-162b2 nebo mRNA1273) ⁸.

Incidence různých kardiovaskulárních příhod

Od zahájení zavedení vakcíny (8. prosince 2020) do první vakcinace došlo během přibližně 21 milionů osoboroků k 75 655 arteriálním a 21 230 žilním příhodám trombotických příhod (tabulka 2 a doplňková tabulka 4). Arteriální trombózy zahrnovaly akutní infarkt myokardu (AMI; 37 915) a ischemickou cévní mozkovou příhodu (36 720). Žilní trombózy zahrnovaly plicní embolii (PE; 11 835) a hlubokou žilní trombózu dolních končetin (DVT; 9075), intrakraniální žilní trombózu (ICVT; 370) a trombózu portální žíly (PVT; 185). Mezi další kardiovaskulární příhody patřily subarachnoidální krvácení a hemoragická cévní mozková příhoda (SAH; 5235), mezenterický trombus (1515), trombocytopenie (1885), myokarditida (590) a perikarditida (455). Počty příhod a incidence po první, druhé a přeočkování odrážely vyšší věk očkovaných osob ve srovnání s neočkovanými (doplňkové tabulky 4 – 7).

Tabulka 2 Počet příhod, osoboroků a četnost výskytu složených arteriálních a žilních trombotických příhod pro první, druhé a přeočkování
Tabulka plné velikosti>

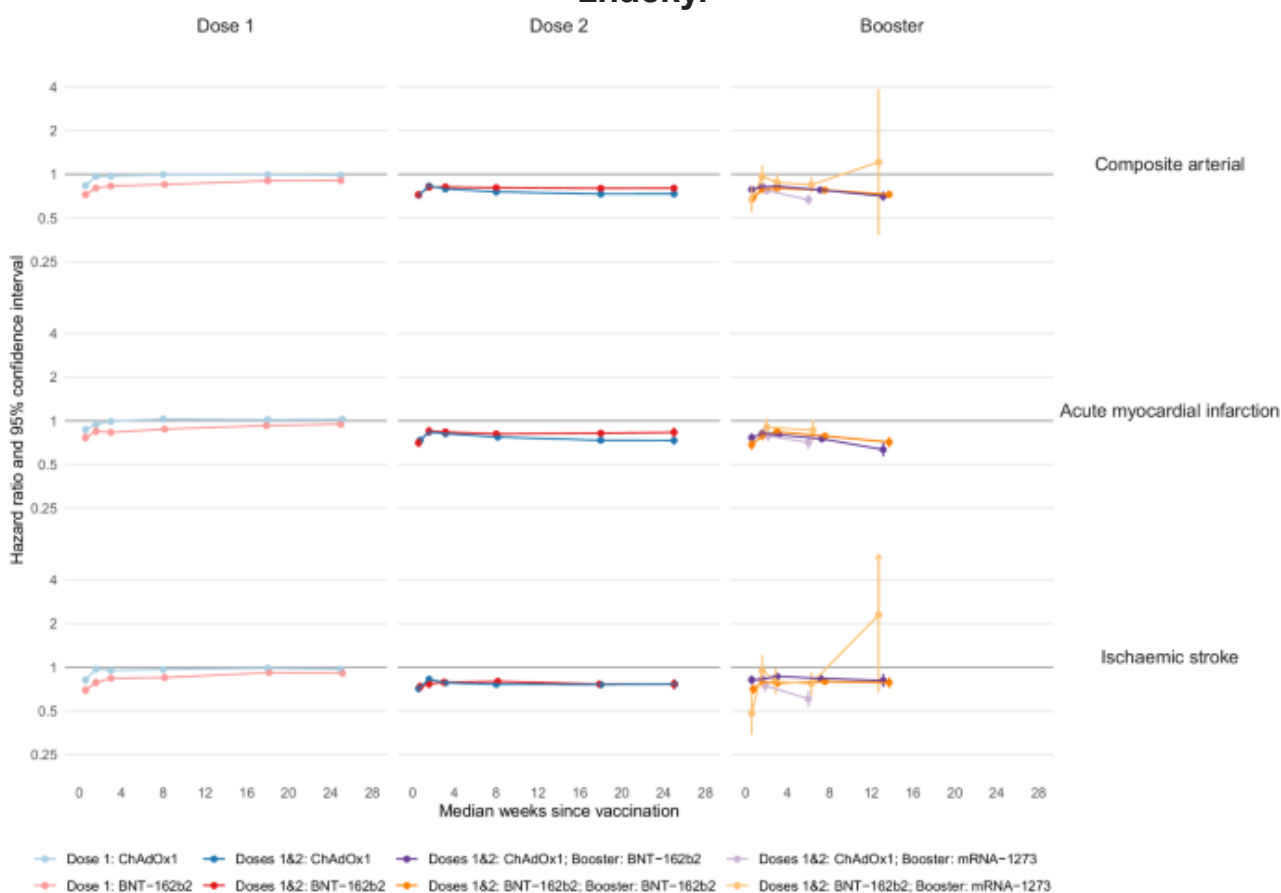
Očkování proti COVID-19 a arteriální, žilní a jiné trombotické příhody

Použili jsme Coxovy modely k odhadu upravených poměrů rizik (aHR) a odpovídajících 95% CI, přičemž jsme porovnávali výskyt trombotických a kardiovaskulárních příhod po první, druhé a posilovací dávce vakcíny s výskytem před nebo bez odpovídající dávky vakcíny, s úpravou pro široký rozsah potenciálních matoucích faktorů (doplňkové tabulky 8 – 25). Souvislost s druhou dávkou byla odhadnuta u lidí, kteří měli první dávku, a asociace s přeočkováním u lidí, kteří měli první i druhé očkování. Hodnoty aHR po prvních dávkách mRNA-1273 byly nepřesně odhadnuty, protože tuto značku obdrželo méně lidí, kteří byli obecně mladší, takže byly uvedeny v doplňkových tabulkách, ale vynechány v obrázcích.

Výskyt složených arteriálních trombotických příhod (AMI, ischemická cévní mozková příhoda a jiná arteriální embolie) byl po první, druhé a posilovací dávce vakcín ChAdOx1 a BNT-162b2 a posilovacích

dávkách mRNA-1273 podobný nebo nižší ve srovnání se sledováním před nebo bez odpovídající dávky vakcíny u způsobilých osob (obr. 1 , doplňkové tabulky 8 – 25). Po druhé a posilovací dávce vakcíny bylo snížení výskytu kompozitní arteriální trombózy větší než po první vakcinaci. Například aHR pro arteriální trombotické příhody 13–24 týdnů po první dávce vakcíny byly 0,99 (95% CI 0,97–1,02) po ChAdOx1 a 0,90 (0,88–0,93) po BNT-162b2. Odpovídající aHR po druhých dávkách byly 0,73 (0,70–0,76) a 0,80 (0,77–0,83). aHRs pro mRNA booster vakcinaci po primárním cyklu ChAdOx1 byly 0,71 (0,66–0,76) 13–24 týdnů po BNT-162b2 a 0,67 (0,62–0,72) 5–24 týdnů po mRNA-1273, v daném pořadí. Po primární kúře BNT-162b2 byly aHR 13–24 týdnů po přeočkování 0,73 (0,69–0,77) a 1,21 (0,38–3,86) po BNT-162b2 a mRNA-1273, v daném pořadí. U všech značek a dávek vakcín byly aHR v prvních týdnech nižší než v pozdějších týdnech. Profily aHR pro AMI a ischemickou cévní mozkovou příhodu byly podobné jako u kompozitní arteriální trombózy pro všechny značky a dávky vakcín.

Obr. 1: Upravené poměry rizik (aHR) a 95% intervaly spolehlivosti (95% CI) pro arteriální trombózy po očkování proti COVID-19, podle dávky a značky.



Vertikální čáry znázorňují 95% CI; tyto nejsou vidět, když jsou velmi úzké.

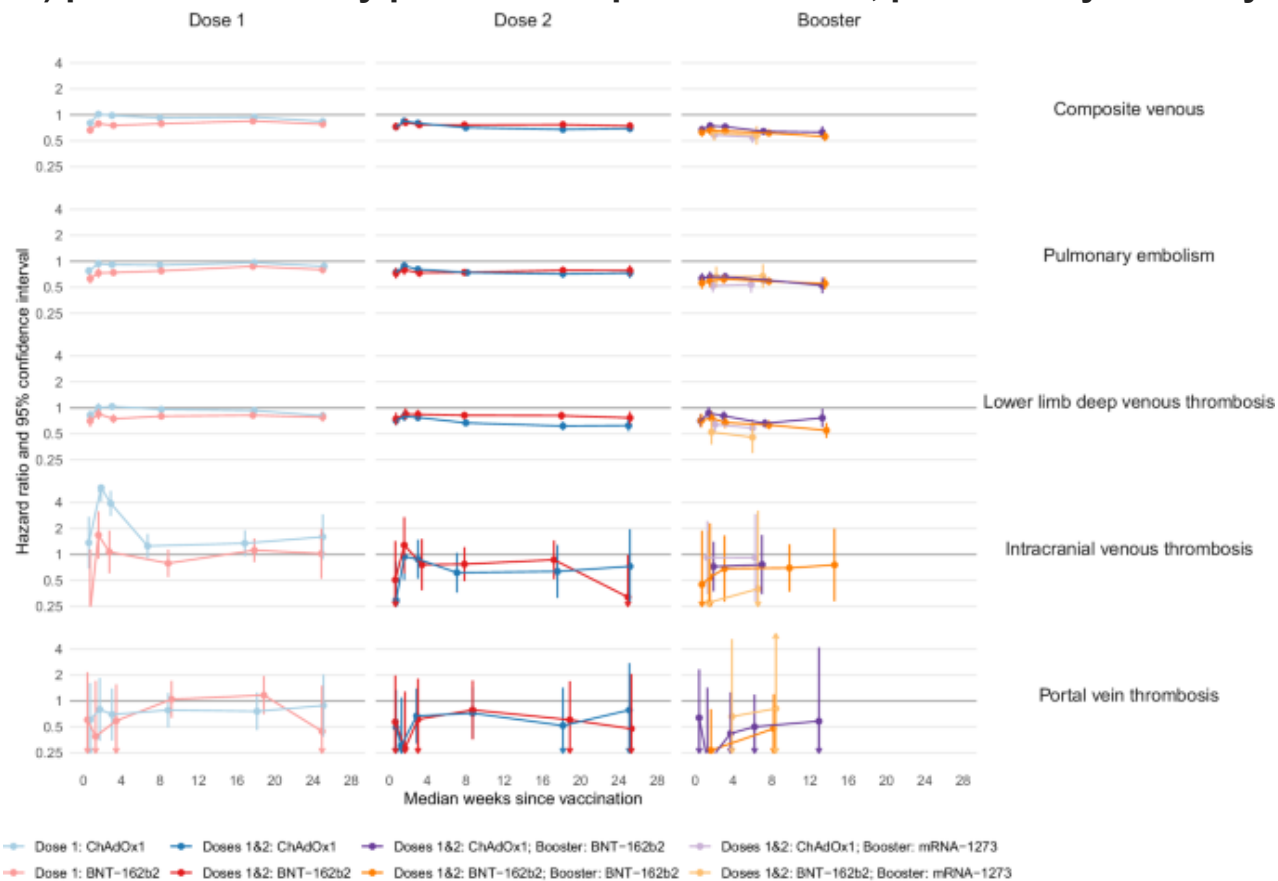
Během 13.–26. týdne po přeočkování mRNA-1273 nedošlo k žádným příhodám AIM, takže sledování je seskupeno jako 1–4 a 5–26 týdnů po vakcinaci. Počet osob způsobilých pro analýzu první, druhé a posilovací dávky byl 45 673 965; 37,249,850, respektive 35,853,120. Počet lidí, kteří dostali první dávku ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273, byl 19 317 985, 16 846 995 a 1 084 865; druhá dávka ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273 byla 18,920,225, 15,961,330, respektive 971,565; posilovací dávka BNT-162b2 a mRNA-1273 po primární kúře ChAdOx1 byla 11 964 635 a 4 153 760, v tomto pořadí; posilovací dávka BNT-162b2 a mRNA-1273 po primárním cyklu BNT-162b2 byla 9 821 835 a 1 914 925, v daném pořadí. Číselné hodnoty poměrů rizik a 95% CI jsou zobrazeny v doplňkových tabulkách [8](#) , [9](#) , [11](#) , [12](#) , [14](#) , [15](#) , [17](#) a [18](#) .

[Obrázek v plné velikosti](#) >

Podobně jako u arteriálních příhod byl výskyt kompozitních žilních trombotických příhod (PE, DVT, ICVT a PVT) obecně nižší po první, druhé a posilovací dávce vakcinace ve srovnání se sledováním před

nebo bez odpovídající dávky vakcíny (obr. 2 , Obr. Doplnkové tabulky 8 – 25). Po druhé a posilovací dávce vakcíny bylo snížení výskytu kombinovaných žilních trombotických příhod větší než po první vakcinaci. Například aHR 13–24 týdnů po prvních dávkách vakcíny byly 0,94 (95% CI 0,90–0,98) po ChAdOx1 a 0,85 (0,81–0,88) po BNT-162b2. Odpovídající aHR po druhých dávkách byly 0,68 (0,63–0,73) a 0,77 (0,72–0,83). aHRs pro mRNA booster vakcinaci po primárním cyklu ChAdOx1 byly 0,63 (0,54–0,74) 13–24 týdnů po BNT-162b2 a 0,55 (0,47–0,65) 5–24 týdnů po mRNA-1273. Po primární kúře BNT-162b2 byly aHR pro booster vakcinaci 0,56 (0,49–0,63) 13–24 týdnů po BNT-162b2 a 0,58 (0,45–0,74) 5–24 týdnů po mRNA-1273. Profily aHR pro běžné žilní příhody PE a DVT byly podobné profilům kompozitní žilní trombózy pro všechny značky a dávky vakcín. Naproti tomu byl vyšší výskyt známé vzácné komplikace ICVT bezprostředně po první dávce ChAdOx1 s nejvyšší aHR 2 týdny po očkování (5,92; 95% CI 4,07–8,63). Nedošlo k žádnému zvýšení incidence ICVT po druhé dávce ChAdOx1 (doplnková tabulka 8) nebo po jakékoli jiné značce vakcíny.

Obr. 2: Upravené poměry rizik (aHR) a 95% intervaly spolehlivosti (95% CI) pro žilní trombozy po očkování proti COVID-19, podle dávky a značky.



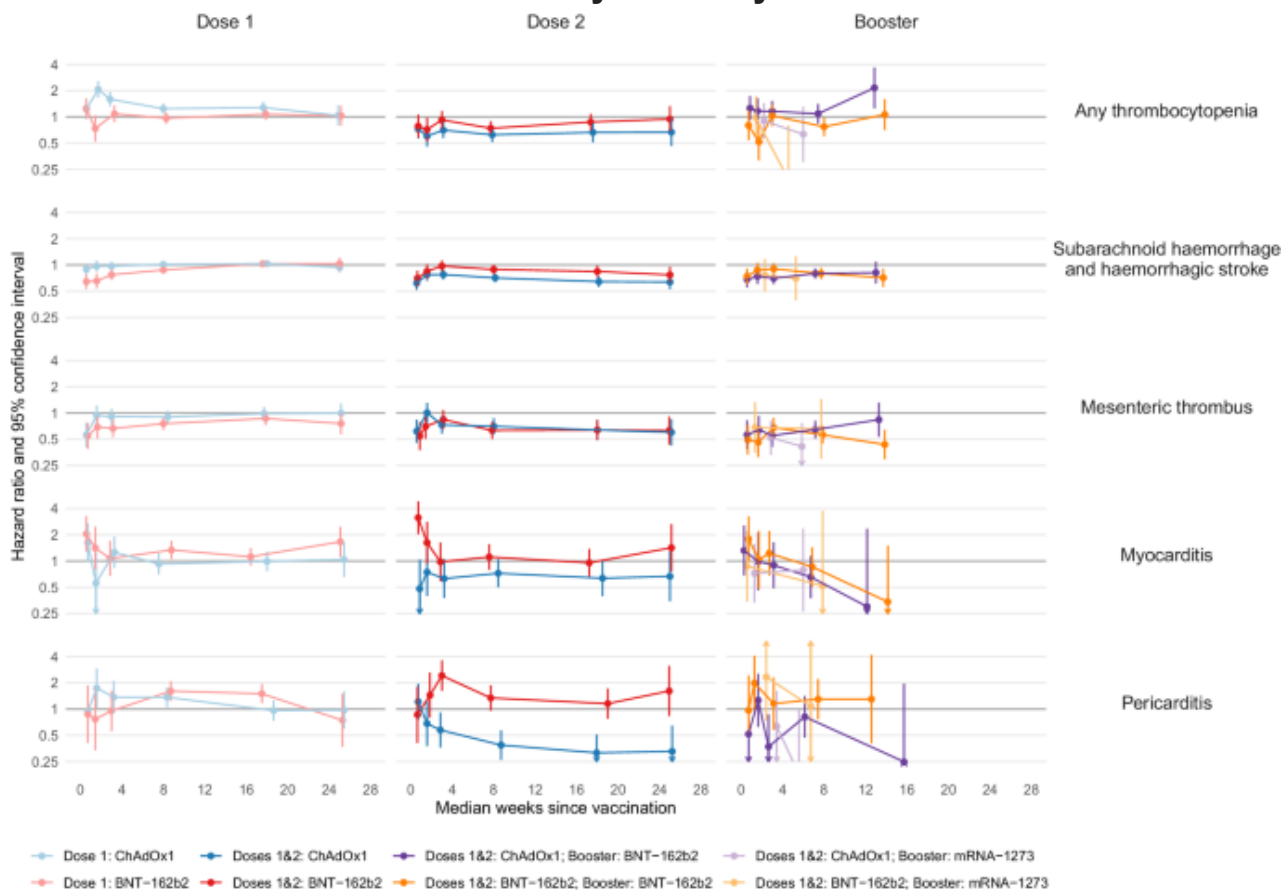
Vertikální čáry znázorňují 95% CI; tyto nejsou vidět, když jsou velmi úzké. Počet osob způsobilých pro analýzu první, druhé a posilovací dávky byl 45 673 965; 37,249,850, respektive 35,853,120. Počet lidí, kteří dostali první dávku ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273, byl 19 317 985, 16 846 995 a 1 084 865; druhá dávka ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273 byla 18,920,225, 15,961,330, respektive 971,565; posilovací dávka BNT-162b2 a mRNA-1273 po primární kúře ChAdOx1 byla 11 964 635 a 4 153 760, v tomto pořadí; posilovací dávka BNT-162b2 a mRNA-1273 po primárním cyklu BNT-162b2 byla 9 821 835 a 1 914 925, v daném pořadí. Číselné hodnoty poměrů rizik a 95% CI jsou zobrazeny v doplňkových tabulkách [8](#) , [9](#) , [11](#) , [12](#) , [14](#) , [15](#) , [17](#) a [18](#) .

[Obrázek v plné velikosti](#) >

Po první dávce ChAdOx1 byla vyšší incidence trombocytopenie (obr. [3](#) , doplňková tabulka [8](#)) ve srovnání s žádnou vakcinací, s nejvyšší aHR 2 týdny po vakcinaci (2,07; 95% CI 1,67–2,58), ale bez zvýšení incidence po druhé dávce ChAdOx1 nebo po první nebo druhé dávce BNT-162b2, nebo po booster dávce mRNA-1273 po primárním cyklu ChAdOx1 (doplňkové tabulky [9](#) , [11](#) a [12](#)). Vyšší

incidence trombocytopenie byla 13–24 týdnů po posilovací dávce BNT-162b2 po primární léčbě ChAdOx1 (aHR 2,16; 95% CI 1,26–3,69) (obr. 3, doplňková tabulka 15).

Obr. 3: Upravené poměry rizik (aHR) a 95% intervaly spolehlivosti (95% CI) pro další kardiovaskulární příhody po očkování proti COVID-19, podle dávky a značky.



Vertikální čáry znázorňují 95% CI; tyto nejsou vidět, když jsou velmi úzké. Počet osob způsobilých pro analýzu první, druhé a posilovací dávky byl 45 673 965; 37,249,850, respektive 35,853,120. Počet lidí, kteří dostali první dávku ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273, byl 19 317 985, 16 846 995 a 1 084 865; druhá dávka ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273 byla 18,920,225, 15,961,330, respektive 971,565; posilovací dávka BNT-162b2 a mRNA-1273 po primární kúře ChAdOx1 byla 11 964 635 a 4 153 760, v tomto pořadí; posilovací dávka BNT-162b2 a mRNA-1273 po primárním cyklu BNT-162b2 byla 9 821 835 a 1 914 925, v daném pořadí. Číselné hodnoty poměrů rizik a 95% CI jsou zobrazeny v doplňkových tabulkách 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17 a 18.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Incidence SAH a mezenterického trombu byla podobná nebo nižší po všech dávkách a značkách vakcinace (doplňkové tabulky 8 – 25) ve srovnání s před nebo bez odpovídající dávky. Incidence mezenterického trombu a SAH byla výrazně nižší po 4 týdnech po druhé dávce vakcín ChAdOx1 nebo BNT-162b2. Například aHR pro mezenterický trombus 13–24 týdnů po druhé dávce byly 0,64 (95% CI 0,49–0,83) pro ChAdOx1 a 0,64 (0,49–0,83) pro BNT-162b2. Odpovídající aHR pro SAH 13–24 týdnů po druhé dávce byly 0,64 (0,56–0,74) pro ChAdOx1 a 0,84 (0,73–0,98) pro BNT-162b2.

Incidence myokarditidy byla vyšší po první dávce vakcíny BNT-162b2, s nejvyšší aHR 1 týden po očkování (2,05; 95% CI 1,28–3,29) (obr. 3; doplňková tabulka 9), vyšší jeden týden po druhé dávce BNT-162b2 (aHR 3,14; 95% CI 2,04–4,85) (doplňková tabulka 12) a vyšší po některých posilovacích vakcinacích mRNA (například aHR 1 týden po posilovací vakcinaci BNT-162b2 byla 1,65; 95% CI 1,07–2,57 po základním očkování průběh kteréhokoli z ChAdOx1, BNT-162b2 nebo mRNA-1273) (doplňkové tabulky 19, 21, 22, 24 a 25). Jinak byl výskyt myokarditidy po očkování podobný nebo nižší než před očkováním nebo bez něj.

Incidence perikarditidy byla vyšší po první dávce ChAdOx1, s nejvyšší aHR 2 týdny po očkování (1,74; 95% CI 1,04–2,91), po první dávce BNT-162b2 (např. aHR 13–24 týdnů po očkování byla 1,50; 95% CI 1,17–1,92) (doplňkové tabulky 8 a 9), po druhé dávce BNT-162b2 (aHR 3–4 týdny po očkování 2,42; 95% CI 1,62–3,62) (doplňková tabulka 12), a posilovací vakcinace založená na přeočkování (například aHR 2 týdny po posilovací dávce vakcíny BNT-162b2 po základním cyklu jakékoli značky vakcíny byla 1,73; 95% CI 1,05–2,83) (doplňkové tabulky 22 a 25). Jinak byla incidence perikarditidy po vakcinaci podobná nebo nižší než před vakcinací nebo bez ní, se snížením incidence za 4 týdny po druhé dávce ChAdOx1 na polovinu (například aHR po 13–24 týdnech byla 0,32; 95% CI 0,19–0,51) (doplňková tabulka 11).

Když bylo sledování cenzurováno v době veřejného oznámení amerického Centra pro kontrolu nemocí (CDC) o myokarditidě a perikarditidě dne 17. května 2021, výskyt myokarditidy a perikarditidy po první i druhé dávce ChAdOx1 a BNT-162b2 byl podobný. k tomu před nebo bez takového očkování. Jednou výjimkou byl vyšší výskyt perikarditidy 5–24 týdnů po první dávce očkování BNT-162b2 (aHR 1,89; 95% CI 1,13–3,16) (doplňkový obr. 8 ; doplňková tabulka 30). Všimněte si, že menší počet událostí v těchto analýzách citlivosti znamenal, že aHR byly odhadnuty méně přesně než v hlavních analýzách.

Očkování proti COVID-19 a trombotické příhody v podskupinách populace

Analýzy podskupin podle věkové skupiny, etnické skupiny, předchozí historie COVID-19, historie zájmové události a pohlaví byly provedeny pro kompozitní arteriální a kompozitní venózní výsledky (doplňkové obrázky 2 – 7 ; doplňkové tabulky 26 – 29). Asociace mezi očkováním a trombotickými příhodami byly obecně podobné napříč podskupinami, s následujícími výjimkami. U složených arteriálních příhod po prvních dávkách ChAdOx1 nebo BNT-162b2 byly aHR u lidí s neznámou etnickou příslušností vyšší než u lidí se známou etnickou příslušností (doplňkové obrázky 2 a 4 ; doplňkové tabulky 26 a 27). Obecně byly aHR pro kompozitní arteriální a kompozitní venózní příhody po první a druhé dávce ChAdOx1 nebo BNT-162b2 vyšší u mužů než u žen (doplňkové obrázky 2 – 5).

Diskuse

Tato studie použila dlouhodobé zdravotní záznamy celé populace od více než 45,7 milionů dospělých v Anglii ke kvantifikaci souvislostí mezi první, druhou a posilovací dávkou značek vakcín COVID-19 použitých během prvních dvou let zavedení vakcíny ve Spojeném království s výskytem arteriálních a žilních trombóz, trombocytopenie a myokarditida. Odhadované poměry rizik byly upraveny pro širokou škálu potenciálních matoucích faktorů. Výskyt trombotických a kardiovaskulárních komplikací byl obecně nižší po každé dávce

každé značky vakcíny. Výjimky v souladu s předchozími zjištěními, které byly uznány regulačními orgány pro léčiva, zahrnovaly vzácné komplikace vakcíny ChAdOx1 (ICVT a trombocytopenie v důsledku vakcínou vyvolané imunitní trombocytopenie a trombózy) a mRNA vakcín (myokarditida a perikarditida). Mezi podskupinami definovanými podle demografických a klinických charakteristik bylo jen málo rozdílů. Tato zjištění ve spojení s dlouhodobě vyšším rizikem závažných kardiovaskulárních a dalších komplikací spojených s COVID-19 nabízejí přesvědčivé důkazy podporující čistý kardiovaskulární přínos očkování proti COVID.

Silné stránky této studie spočívají v reprezentativnosti celopopulačních dat, která nabízí přehled trombotických příhod po očkování, stejně jako komplexní analýzy různých kombinací dávek vakcín a značek v běžné populaci. V důsledku toho by se zjištění měla vztahovat na země se srovnatelnými demografickými a zdravotními systémy. Velmi velká velikost vzorku usnadnila odhad asociací se vzácnými výsledky v časových obdobích po očkování a v rámci populačních podskupin. Rozsáhlé dlouhodobé pokrytí zdravotních záznamů také umožnilo prozkoumat události po prvním, druhém a posilovacím očkování. Potenciální zmatky jsme vyřešili přizpůsobením se širokému spektru demografických faktorů a dřívějších diagnóz dostupných v záznamech primární a sekundární péče, definovaných pomocí kliniky ověřených číselníků, které jsou přístupné přes naše úložiště GitHub (dostupné na https://github.com/BHFDSC/CCU002_06). Naše analýza se držela předem stanoveného protokolu s jednou odchylkou: všechny analýzy jsme cenzurovali 26 týdnů po vakcinaci, abychom se vyhnuli interferenci z následných vakcinací ⁹.

Tato studie má několik omezení. Za prvé, zbytkové zmatení, včetně toho, které souvisí s opožděným očkováním u vysoce rizikových jedinců, může přetrvávat i přes rozsáhlé úpravy dostupných kovariát. Podařilo se nám identifikovat některé, ale ne všechny lidi, kteří byli klinicky zranitelní (a tudíž mohli být způsobilí pro dřívější očkování):

například mladší dospělé v zařízeních s dlouhodobým pobytem nebylo možné spolehlivě identifikovat. Za druhé, neupravili jsme se na potenciální zkreslení v důsledku časově proměnných post-základních faktorů, které mohly ovlivnit přijetí očkování a sledované výsledky: například rozvoj respiračních příznaků nebo přijetí do nemocnice vedoucí k odložení očkování. Takové zmatení může vysvětlit odhadovaný nižší poměr rizik brzy po očkování ¹⁰. Za třetí, zjišťování některých výsledků mohlo být ovlivněno veřejnými oznámeními regulačních agentur, jako je oznámení Výboru pro hodnocení rizik farmakovigilance Evropské lékové agentury ¹¹ nebo oznámení CDC o myokarditidě ¹², ¹³. To bylo řešeno v analýzách citlivosti pro myokarditidu a perikarditidu, cenzurující sledování v době veřejného oznámení těchto nežádoucích účinků očkování, ačkoli kratší doby sledování a odpovídající menší počet událostí v omezených analýzách znamenaly, že aHR byly odhadnuty se sníženou přesností. Za čtvrté, výsledky mohou být podhodnoceny, zejména od lidí v pečovatelských domech nebo mezi lidmi s těžkým zdravotním stavem, kvůli diagnostickým problémům; také rutinní elektronické zdravotní záznamy, které nejsou určeny pro výzkum, mohou podhodnotit méně závažné, nehospitalizované události. Očekává se však, že obě formy potenciálního nedostatečného hlášení budou u hospitalizovaných trombotických příhod neobvyklé ¹⁴. Za páté, omezili jsme sledování na 26 týdnů po vakcinaci, abychom zabránili vlivu následných vakcinací na odhadované souvislosti a omezili dopad opožděného očkování na naše zjištění. Horne a kol. prokázali selekční zkreslení v odhadovaných HR pro úmrtí mimo COVID-19 v důsledku odloženého očkování další dávkou u lidí s nedávno potvrzenou diagnózou COVID-19 nebo ve špatném zdravotním stavu ⁹. Za šesté, neřešili jsme dlouhodobou bezpečnost očkování ani dopad následných posilovacích dávek.

Výskyt arteriálních a žilních trombotických příhod byl po očkování COVID-19 obecně nižší než před očkováním nebo bez něj. Vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod po COVID-19 je dobře prokázaný ¹⁴, ¹⁵, ¹⁶, ¹⁷ a věrohodným vysvětlením pro snížení těchto příhod po

očkování je to, že očkování zabraňuje COVID-19, zvláště závažnému COVID-19 [18](#) , [19](#) , [20](#) , [21](#) , [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#) , [26](#) . Kvantifikace zprostředkující role COVID-19 v kardioprotektivních účincích očkování však přesahuje rámec tohoto článku.

Uspořádání kohorty naší studie umožňuje odhad míry výskytu (viz tabulka [2](#)), a tím usnadňuje pochopení dopadu očkování na běžné a vzácné kardiovaskulární příhody na úrovni populace. Naše zjištění však mohou být zkreslena neměřeným zmatením, jak je uvedeno výše. Metoda self-controlled case series (SCCS) si klade za cíl vyhnout se nutnosti kontrolovat časově invariantní zmatky, ale zahrnuje předpoklady, jako jsou období pozorování nezávislá na události a lékařsky podložené definice rizikového období, a je zvláště vhodná pro krátkodobé výsledky. . Naše výsledky tak doplňují a mohou být triangulovány s předchozími publikacemi, které zkoumaly kardiovaskulární důsledky očkování proti COVID-19 pomocí metody SCCS [25](#) , [27](#) , [28](#) .

Tato celoanglická studie nabízí ujištění ohledně kardiovaskulární bezpečnosti vakcín COVID-19, přičemž nižší výskyt běžných kardiovaskulárních příhod převažuje nad vyšším výskytem jejich známých vzácných kardiovaskulárních komplikací. Nejistili jsme žádné nové kardiovaskulární komplikace nebo nové souvislosti s následnými dávkami. Naše zjištění podporují široké využití budoucích programů očkování proti COVID-19. Doufáme, že tyto důkazy řeší obavy veřejnosti a podporují trvalou důvěru a účast na očkovacích programech a dodržování pokynů pro veřejné zdraví.

Metody

Tato analýza byla provedena podle předem specifikovaného plánu analýzy zveřejněného na GitHubu spolu s číselníky pro definování proměnných a kódu analýzy:

https://github.com/BHFDSC/CCU002_06 .

Studijní populace

Analyzovali jsme neidentifikovaná data, která byla zpřístupněna konsorciu CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT v BHF Data Science Centre v rámci NHS England Secure Data Environment ⁷, ²⁹, což je bezpečná platforma chránící soukromí. Tato data se skládají z propojených souborů dat, včetně extraktu ze služby extrakce praktického lékaře pro plánování a výzkum pandemie (GDPPR), údajů o přijetí do nemocnice ze služby sekundárního použití (SUS), statistik nemocničních epizod pro péči o přijaté pacienty (HES-APC), národní laboratoře COVID-19 údaje o testování z Agentury pro zdravotní bezpečnost Spojeného království (UKHSA), systému sledování druhé generace (SGSS), Úřadu pro národní statistiku (ONS) pro civilní registraci úmrtí (registr úmrtí ONS), údaje o léčivech vydávaných v rámci primární péče a údaje o očkování proti COVID-19.

Základní vakcinace sestává z první a druhé vakcinace u určitých skupin, jako jsou lidé se závažnou imunosupresí, z třetí vakcinace: to se liší od posilovací vakcinace, která se provádí nějakou dobu po základní kúře ³⁰.

Do studie byli zahrnuti lidé, pokud byli naživu 8. prosince 2020; ve věku 18–110 let včetně; měl záznam v GDPPR; zaznamenané jako muž nebo žena; a žije v Anglii. Předpokládalo se, že lidé s chybějícími daty LSOA (Lower-layer Super Output Area) žijí v Anglii. Lidé byli vyloučeni, pokud (1) byli očkovaní před 8. prosincem 2020; (2) u nich byla zaznamenána druhá dávka a/nebo přeočkování nebo třetí dávka před nebo bez záznamů o první a druhé dávce očkování; (3) interval mezi jejich prvním a druhým očkováním byl kratší než 21 dní³¹; (4) měli smíšenou první a druhou značku vakcíny, kde byla druhá dávka podána 7. května 2021 nebo dříve ³², ³³, ³⁴; (5) interval mezi jejich druhou a posilovací vakcinací byl kratší než 90 dnů ³⁵; (6) měli protichůdné záznamy o očkování nebo situační kód připojený k jakémukoli očkování označující, že očkování nebylo

provedeno ³⁶ . Aplikovali jsme obecné kontroly kvality, včetně odstranění lidí z analýzy, kteří měli nesmyslná data narození nebo úmrtí (podrobnosti viz https://github.com/BHFDSC/CCU002_06).

Pro analýzu první dávky byly zváženy všechny způsobilé osoby. Ti, kteří dostali první dávku ChAdOx1, BNT-162b2 nebo mRNA1, byli zahrnuti do analýz druhé dávky. Lidé, kteří dostali stejnou značku vakcíny pro svou první a druhou dávku, byli zahrnuti do analýz přeočkování.

Data pro studii byla extrahována dne 12. května 2022. Studie zahrnovala záznamy od 8. prosince 2020, kdy bylo zahájeno zavádění vakcín ve Spojeném království, do 23. ledna 2022, což je poslední dostupné datum, aby byla zajištěna úplnost záznamů ze všech souborů dat při extrakci dat. Dne 8. prosince 2020 pro všechny osoby začalo sledování analýz první dávky očkování. U analýz druhé a posilovací vakcinace bylo sledování zahájeno dnem předchozí vakcinace. Termín „datum indexu“ bude od nynějška označovat začátek sledování pro každého jednotlivce v každé analýze.

Expozice

Pro analýzu první a druhé dávky byly samostatně analyzovány značky ChAdOx1, BNT-162b2 a mRNA-1273. Pro analýzy posilovací dávky jsme analyzovali všechny kombinace primárních cyklů (ChAdOx1, BNT-162b2, BNT-162b2/mRNA-1273) s posilovacími vakcínami (BNT-162b2, mRNA-1273 a BNT-162b2/mRNA-1273). (Doplňková tabulka 3).

Zmatovatelé

Uvažovali jsme následující faktory: věk, pohlaví, etnická skupina, index mnohonásobné deprivace (decily IMD 2010 seskupené do decilov 1–4, 5–6, 7–10/chybějící), kuřácký status (nikdy/nikdy, s chybějící klasifikací jako „nikdy“), anamnéza (včetně akutního infarktu myokardu (AMI), diabetes, deprese, obezita, rakovina,

chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), onemocnění jater, chronické onemocnění ledvin, demence, všechny mozkové příhody, všechny žilní tromboembolické příhody a trombofilie), velký chirurgický zákrok za poslední rok, počet unikátních zdravotních stavů za poslední rok, předchozí COVID-19 k datu indexu, léky užívané v posledních 90 dnech (včetně protidestiček, snížení krevního tlaku, snížení lipidů, perorálních antikoagulancií, kombinovaných perorální antikoncepce (COCP) a hormonální substituční terapie (HRT)) a klinická zranitelnost (klinicky extrémně zranitelná/klinicky zranitelná/ani jedna). Kovariáty lékařské anamnézy byly definovány jako diagnóza stavu před datem indexu s výjimkou diabetu, který byl navíc definován jako záznam diabetické medikace v datech GDPPR v období 90 dnů před datem indexu. Klinická zranitelnost byla definována 8. prosince 2020. Lidé byli označeni jako „klinicky extrémně zranitelní“ pomocí kódu SNOMED 1300561000000107 ³⁷ a „klinicky zranitelní“ identifikací stavů komponent, jak je uvedeno v tabulce 3 kapitoly COVID-19 v Zelené knize ³⁰ . Kromě pohlaví, klinické zranitelnosti a etnické skupiny byly všechny ostatní kovariáty aktualizovány v individuálních indexových datech pro analýzu dávky 1, dávky 2 a posilovací dávky. Historie potvrzené diagnózy COVID-19 byla zjišťována pomocí zavedených algoritmů, které kombinují informace z registru úmrtí SGSS, HES-APC, SUS, ONS38 .

Výsledky

Bylo analyzováno 11 kardiovaskulárních výsledků: AMI, ischemická cévní mozková příhoda, hluboká žilní trombóza dolních končetin (DVT), plicní embolie (PE), intrakraniální žilní trombóza (ICVT), mezenterický trombus, trombóza portální žíly (PVT), jakákoli trombocytopenie, subarachnoidální krvácení a hemoragická mrtvice (SAH & HS), myokarditida a perikarditida. Kromě toho byly analyzovány dva kompozitní výsledky: kompozitní arteriální (AMI, ischemická cévní mozková příhoda a jiná arteriální embolie) a kompozitní venózní (PE, DVT, ICVT a PVT). Z registru úmrtí

GDPPR, SUS, HES-APC a ONS jsme vybrali nejbližší datum výsledné události v den indexu nebo po něm. Zvažovali jsme pouze první/primární pozici z HES-APC a SUS a použili jsme základní příčinu z údajů o úmrtí, abychom odlišili akutní, nové příhody od převažujících stavů. Dále jsme již dříve zjistili, že aHR pro výsledky zaznamenané jako primární nebo sekundární důvod přijetí nebo úmrtí byly v souladu s hodnotami z analýz výsledků v primární pozici 5.

Statistické analýzy

Kritéria způsobilosti a data indexu pro každý očkovací cyklus jsou podrobně uvedeny v doplňkové tabulce 3. Cenzurovali jsme sledování při nejbližším úmrtí, sledované výsledné události, přijetí jiné značky vakcíny, 26 týdnech od uvažovaného očkování 9 nebo datum ukončení studie. Základní demografické a klinické charakteristiky byly podrobně popsány pro každou kohortu studie a byl kvantifikován počet výsledných událostí a osoboroků sledování před a po každé vakcinaci, s mírou výskytu vyjádřenou na 100 000 osoboroků. Po procesu kontroly statistik NHSE jsou všechny počty nižší než 10 uvedeny jako „10“ a všechna čísla nad 10 jsou zaokrouhlena na nejbližších 5. Procenta a míry výskytu byly vypočteny pomocí zaokrouhlených počtů. Proto by četnost výskytu odpovídající počtu příhod nižším než 10 měla být považována za horní hranici a měla by být interpretována opatrně.

Pro každý výsledek jsme analyzovali dobu od očkování do první události tím, že jsme Coxovy modely propojili s kalendářním časovým měřítkem, s 8. prosincem 2020 jako časem nula pro analýzu první dávky a datem předchozí dávky jako časem nula pro druhou a posilovací dávku. analýzy dávek. Odhadli jsme aHR a odpovídající 95% CI srovnáním sledování po první, druhé a posilovací dávce vakcíny s následným sledováním před nebo bez odpovídající dávky vakcíny pro časové intervaly od očkování: 1 týden, 2 týdny, 3–4 týdny, 5– 12 týdnů, 13–24 týdnů a 25–26 týdnů po očkování. Očekáváme, že v průměru a při absenci zkreslení bude

5 % z 95 % CI vylučovat skutečnou hodnotu aHR. Každá srovnávací skupina zahrnovala pouze jednotlivce způsobilé k získání značky vakcíny a uvažované dávky. Například posilovací dávky mohou dostat pouze jedinci, kteří dostali základní vakcínu. Při absenci jakýchkoliv příhod v jednom z těchto intervalů jsme období sloučili do 1–4 týdnů a 5–26 týdnů po vakcinaci. U kategorických matoucích prvků, u kterých došlo k události méně než dvěma lidem v jakékoli kategorii, jsme kategorie zkombinovali, pokud to bylo možné, a odstranili jsme matoucí, pokud to nebylo možné. Kromě toho jsme stratifikovali všechny modely podle regionů, abychom zohlednili variace mezi regiony.

Pro výpočetní proveditelnost naše analytické datové soubory zahrnovaly lidi, kteří zažili výsledek („případy“) během sledování, a náhodně vybraný dílčí vzorek o velikosti dvacetinásobku počtu případů těch, kteří výsledek nezažili. Pro zohlednění této metody vzorkování jsme použili inverzní pravděpodobnostní váhy a k výpočtu intervalů spolehlivosti jsme použili robustní standardní chyby. Pro každý výsledek a očkovací cyklus jsme odhadli poměry rizik přizpůsobené (i) věku a pohlaví; a (ii) všechny měřené konfundery (maximálně upravené).

Provedli jsme podskupinové analýzy pro složené arteriální a venózní výsledky podle věkové skupiny, etnické skupiny, předchozí anamnézy příhody (arteriální: AMI, ischemická cévní mozková příhoda a jiná arteriální embolie; žilní: PE, DVT, ICVT, PVT a další DVT), předchozí anamnéza potvrzené diagnózy COVID-19 a pohlaví. Zopakovali jsme maximálně upravené analýzy na myokarditidu a perikarditidu, přičemž následná cenzura proběhla 17. května 2021, kdy CDC zveřejnilo své potenciální spojení s mRNA vakcínami COVID-19.

Software

Analýzy používaly SQL a Python (v Databricks, verze 3.68) a RStudio (Professional) verze 1.3.1093.1 řízené verzí R 4.0.3 (10. října 2020).

Etické schválení a správa informací

Etická komise pro výzkum North East – Newcastle a North Tyneside 2 poskytla etický souhlas výzkumnému programu CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT (REC č. 20/NE/0161), aby v rámci zabezpečeného důvěryhodného výzkumného prostředí měl bez souhlasu přístup k celému populaci, deidentifikovaná data z elektronických zdravotních záznamů shromážděných v rámci běžné zdravotní péče pacientů.

Shrnutí hlášení

Další informace o designu výzkumu jsou k dispozici v [Nature Portfolio Reporting Summary](#) propojeném s tímto článkem.

Dostupnost dat

Data použitá v této studii jsou k dispozici ve službě NHS England's Secure Data Environment pro Anglii pro Anglii, ale protože platí omezení, nejsou veřejně dostupná (<https://digital.nhs.uk/services/secure-data-environment-service>). Program CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT vedený BHF Data Science Center (<https://bhfdatasciencecentre.org/>) získal souhlas k přístupu k datům ve službě NHS England's SDE pro Anglii od Independent Group Advising on Release of Data (IGARD) (<https://digital.nhs.uk/about-nhs-digital/corporate-information-and-documents/independent-group-advising-on-the-release-of-data>) prostřednictvím aplikace vytvořené v online systém Data Access Request Service (DARS) (reference: DARS-NIC-381078-Y9C5K; <https://digital.nhs.uk/services/data-access-request-service-dars/dars-products-and-services>). Výbor CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Approvals & Oversight Board (<https://bhfdatasciencecentre.org/areas/cvd-covid-uk-covid-impact/>)

následně udělil souhlas s tímto projektem pro přístup k datům v rámci SDE NHS England službu pro Anglii. Neidentifikovaná data použitá v této studii byla zpřístupněna pouze akreditovaným výzkumníkům. Ti, kteří chtějí získat přístup k datům, by měli kontaktovat bhfdsc@hdruc.ac.uk.

Dostupnost kódu

Všechny kódy a číselníky jsou sdíleny otevřeně za účelem kontroly a opětovného použití pod otevřenou licencí MIT (https://github.com/BHFDSC/CCU002_06/).

Reference

1. Watson, OJ a kol. Globální dopad prvního roku očkování proti COVID-19: studie matematického modelování. *Lancet Infect Dis.* **22**, 1293-1302 (2022).
2. Prohlášení JCVI k programu očkování proti COVID-19 na podzim 2023, 26. května 2023. *GOV.UK*
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-autumn-2023-vaccination-programme-jcvi-advice-26-kvetna-2023/jcvi-prohlášení-o-očkovacím-programu-na-podzim-2023-26-kvetna-2023> (2023).
3. Týdenní očkování proti COVID-19: Týden končící v neděli 23. ledna 2022. *NHS Anglie*,
<https://www.england.nhs.uk/statistics/wp-content/uploads/sites/2/2022/01/COVID-19-weekly-ohlášené-očkování-27.ledna-2022.pdf> (2022).
4. Publikace o bezpečnosti vakcín | Výzkum | Bezpečnost vakcín | CDC.
<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/research/publications/index.html> (2023).

5. Whiteley, WN a kol. Asociace vakcín COVID-19 ChAdOx1 a BNT162b2 s velkými žilními, arteriálními nebo trombocytopenickými příhodami: populační kohortová studie 46 milionů dospělých v Anglii. *PLOS Med.* **19** , e1003926 (2022).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

6. Demasi, M. FDA vyzvala, aby zveřejnila následné studie o signálech bezpečnosti vakcíny covid-19. *BMJ* **379** , o2527 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

7. Služba Secure Data Environment pro Anglii. *NHS Digital* , <https://digital.nhs.uk/services/secure-data-environment-service> (2024).

8. JCVI radí ohledně vakcíny proti COVID-19 pro lidi mladší 40 let. *GOV.UK*, <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40> (2021).

9. Horne, EMF a kol. Výzvy při odhadování účinnosti 2 dávek vakcíny COVID-19 po 6 měsících v Anglii. *American Journal of Epidemiology* **193** , 227–231 (2024).

10. Hulme, WJ a kol. Výzvy při odhadování účinnosti očkování proti COVID-19 pomocí pozorovacích dat. *Ann. Internat. Med.* **176** , 685-693 (2023).

[Článek](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

11. Curtis, HJ a kol. Trendy a klinické charakteristiky příjemců vakcíny COVID-19: federovaná analýza záznamů primární péče o 57,9 milionu pacientů in situ pomocí OpenSAFELY. *Br. J. Gen. Pract.* **72** , e51–e62 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

12. Technická zpráva COVID-19 VaST 17. května 2021 | CDC.
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/work-groups-vast/report-2021-05-17.html> (2021).
13. Klinické úvahy: Myokarditida po mRNA vakcínách COVID-19 | CDC.
<https://web.archive.org/web/20210528145419/https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html> (2021).
14. Knight, R. a kol. Asociace COVID-19 s velkými arteriálními a venózními trombotickými chorobami: Celopopulační kohortová studie 48 milionů dospělých v Anglii a Walesu. *Circulation* **146** , 892–906 (2022).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
15. Nishiga, M., Wang, DW, Han, Y., Lewis, DB & Wu, JC COVID-19 a kardiovaskulární onemocnění: od základních mechanismů ke klinickým perspektivám. *Nat. Rev. Cardiol.* **17** , 543-558 (2020).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
16. Davidson, JA a kol. Akutní kardiovaskulární příhody po COVID-19 v Anglii v roce 2020: Samokontrolovaná případová studie. *Clin. Epidemiol.* **15** , 911-921 (2023).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
17. Mafham, M. & Baigent, C. Jaká je souvislost COVID-19 se srdečními infarkty a mrtvicemi? *Lancet* **398** , 561-563 (2021).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
18. Andrews, N. a kol. Doba trvání ochrany proti mírným a těžkým onemocněním vakcínami Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **386** , 340-350 (2022).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

19. Pritchard, E. a kol. Vliv očkování na nové infekce SARS-CoV-2 ve Spojeném království. *Nat. Med.* **27** , 1370-1378 (2021).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

20. Lopez Bernal, J. et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N. Engl. J. Med.* **385**, 585–594 (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

21. Voysey, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Lond. Engl.* **397**, 99–111 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

22. Horne, E. M. F. et al. Waning effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 covid-19 vaccines over six months since second dose: OpenSAFELY cohort study using linked electronic health records. *BMJ* **378**, e071249 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

23. Modin, D. et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **142**, 2080–2082 (2020).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

24. Katsoularis, I., Fonseca-Rodríguez, O., Farrington, P., Lindmark, K. & Connolly, A.-M. F. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet* **398**, 599–607 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

25. Hippisley-Cox, J. et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* **374**, n1931 (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

26. Bilaloglu, S. et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* **324**, 799–801 (2020).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

27. Simpson, C. R. et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat. Med.* **27**, 1290–1297 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

28. Patone, M. et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* **28**, 410–422 (2022).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

29. Wood, A. et al. Linked electronic health records for research on a nationwide cohort of more than 54 million people in England: data resource. *BMJ* **373**, n826 (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

30. Wayback Machine.

https://web.archive.org/web/20210215140119/https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf (2021).

31. Statement from the UK Chief Medical Officers on the prioritisation of first doses of COVID-19 vaccines. *GOV.UK*
<https://www.gov.uk/government/news/statement-from-the-uk-chief-medical-officers-on-the-prioritisation-of-first-doses-of-covid-19-vaccines> (2020).
32. Wayback Machine.
https://web.archive.org/web/20210702185339/https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/998309/Greenbook_chapter_14a_1July2021.pdf (2021).
33. Mahase, E. Covid-19: Vaccine brands can be mixed in “extremely rare occasions,” says Public Health England. *BMJ* **372**, n12 (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
34. COVID-19 vaccination programme: FAQs on second doses. *NHS England*,
<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/covid-19-vaccination-programme-faqs-on-second-doses/> (2021).
35. NHS booster bookings open to every eligible adult. *NHS England*, <https://www.england.nhs.uk/2021/12/nhs-booster-bookings-open-to-every-eligible-adult/> (2021).
36. COVID-19 Vaccination Status. *NHS Digital*,
<https://digital.nhs.uk/services/data-access-request-service-dars/dars-products-and-services/data-set-catalogue/covid-19-vaccination-status> (2024).
37. High Risk from COVID-19 code. *OpenCodelists*,
<https://www.opencodelists.org/codelist/primis-covid19-vacc-uptake/shield/v.1.5.3/#full-list> (2024).

38. Thygesen, J. H. et al. COVID-19 trajectories among 57 million adults in England: a cohort study using electronic health records. *Lancet Digit Health* 4, e542–e557 (2022).

[Download references](#) ↓

Acknowledgements

This work was supported by the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study (UKRI Medical Research Council MC_PC_20030 and MC_PC_20059); and by the CONVALESCENCE long COVID study, funded by the UK National Institute for Health and Care Research (COVID-LT-009). This study was also supported by core funding from the: British Heart Foundation (RG/18/13/33946), NIHR Cambridge Biomedical Research Centre (BRC-1215-20014; NIHR203312) [*], Cambridge BHF Centre of Research Excellence (RE/18/1/34212), BHF Chair Award (CH/12/2/29428) and by Health Data Research UK, which receives its funding from HDR UK Ltd (HDR-9006), which is funded by the UK Medical Research Council, Engineering and Physical Sciences Research Council, Economic and Social Research Council, Department of Health and Social Care (England), Chief Scientist Office of the Scottish Government Health and Social Care Directorates, Health and Social Care Research and Development Division (Welsh Government), Public Health Agency (Northern Ireland), British Heart Foundation and the Wellcome Trust. The British Heart Foundation (BHF) Data Science Centre, led by Health Data Research (HDR) UK (BHF Grant no. SP/19/3/34678, awarded to HDR UK) also supported this work. This study made use of de-identified data held in NHS England's Secure Data Environment service for England and made available via the BHF Data Science Centre's CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT consortium. This work used data provided by patients and collected by the NHS as part of their care and support. We would also like to acknowledge all data providers who make health relevant data available for research. The BHF Data Science Centre funded co-development (with NHS

England) of the Secure Data Environment service for England, provision of linked datasets, data access, user software licenses, computational usage, and data management and wrangling support, with additional contributions from the HDR UK Data and Connectivity component of the UK Government Chief Scientific Adviser's National Core Studies programme to coordinate national COVID-19 priority research. Consortium partner organisations funded the time of contributing data analysts, biostatisticians, epidemiologists, and clinicians. Further support came from the Con-COV team funded by the Medical Research Council (grant number: MR/V028367/1) and the ADR Wales programme, part of the ADR UK investment, which unites expertise from Swansea University Medical School, WISERD at Cardiff University, and Welsh Government analysts. ADR UK is funded by the Economic and Social Research Council (ESRC), part of UK Research and Innovation. This research was also supported by ESRC funding, including Administrative Data Research Wales (ES/W012227/1). S.I. was funded by the International Alliance for Cancer Early Detection, a partnership between Cancer Research UK C18081/A31373, Canary Center at Stanford University, the University of Cambridge, OHSU Knight Cancer Institute, University College London and the University of Manchester. S.I. and Y.L. are supported by Cancer Research UK EDDPMA-May22\100062. A.B. has received funding from NIHR (COV-LT2-0043) as PI of the STIMULATE-ICP study. V.W. is supported by the Medical Research Council Integrative Epidemiology Unit at the University of Bristol [MC_UU_00032/03]. R.D. and J.A.C.S. are supported by the NIHR Bristol Biomedical Research Centre (NIHR203315) and by Health Data Research UK South-West (HDRUK2023.0022). A.M.W. and JACS are supported by the National Institute for Health Research (NIHR) (NIHR135073). A.M.W. is supported by the BHF Data Science Centre (HDRUK2023.0239) and as an NIHR Research Professor (NIHR303137). A.M.W. conducted this research whilst part of the BigData@Heart Consortium, funded by the Innovative Medicines Initiative-2 Joint Undertaking under grant agreement No

116074 and whilst supported by the BHF-Turing Cardiovascular Data Science Award (BCDSA\100005). The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of NIHR or the Department of Health and Social Care.

Author information

Author notes

1. These authors contributed equally: Samantha Ip, Teri-Louise North.
2. These authors jointly supervised this work: Jonathan A. C. Sterne, Angela M. Wood, Venexia Walker.

Authors and Affiliations

1. British Heart Foundation Cardiovascular Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, UK

Samantha Ip, Yangfan Li, Spencer Keene & Angela M. Wood

2. Centre for Cancer Genetic Epidemiology, University of Cambridge, Cambridge, UK

Samantha Ip & Yangfan Li

3. Victor Phillip Dahdaleh Heart and Lung Research Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK

Samantha Ip, Yangfan Li, Spencer Keene & Angela M. Wood

4. Department of Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK

Teri-Louise North, Elsie Horne, Rachel Denholm, Jonathan A. C. Sterne & Venexia Walker

5. Population Data Science, Swansea University Medical School,
Faculty of Medicine, Health, and Life Science, Swansea
University, Swansea, Wales, UK

Fatemeh Torabi, Hoda Abbasizanjani & Ashley Akbari
6. NIHR Bristol Biomedical Research Centre, Bristol, UK

Rachel Denholm & Jonathan A. C. Sterne
7. Health Data Research UK South-West, Bristol, UK

Rachel Denholm & Jonathan A. C. Sterne
8. Health Data Research UK, London, UK

Spiros Denaxas
9. Institute of Health Informatics, University College London,
London, UK

Spiros Denaxas & Amitava Banerjee
10. University College London Hospitals Biomedical Research
Centre, University College London, London, UK

Spiros Denaxas
11. BHF Accelerator, London, UK

Spiros Denaxas
12. British Heart Foundation Data Science Centre, Health Data
Research UK, London, UK

Spiros Denaxas, Cathie Sudlow, William N. Whiteley & Angela
M. Wood
13. Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK

Kamlesh Khunti

14. Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh,
Edinburgh, UK

William N. Whiteley

15. National Institute for Health and Care Research Blood and
Transplant Research Unit in Donor Health and Behaviour,
University of Cambridge, Cambridge, UK

Angela M. Wood

16. British Heart Foundation Centre of Research Excellence,
University of Cambridge, Cambridge, UK

Angela M. Wood

17. Health Data Research UK Cambridge, Wellcome Genome
Campus and University of Cambridge, Cambridge, UK

Angela M. Wood

18. Cambridge Centre for AI in Medicine, Cambridge, UK

Angela M. Wood

19. MRC Integrative Epidemiology Unit, Bristol, UK

Venexia Walker

20. Department of Surgery, University of Pennsylvania Perelman
School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Venexia Walker

Consortia

the CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Consortium

- Samantha Ip
- , Teri-Louise North
- , Fatemeh Torabi

- , Yangfan Li
- , Hoda Abbasizanjani
- , Ashley Akbari
- , Elsie Horne
- , Rachel Denholm
- , Spencer Keene
- , Spiros Denaxas
- , Amitava Banerjee
- , Kamlesh Khunti
- , Cathie Sudlow
- , William N. Whiteley
- , Jonathan A. C. Sterne
- , Angela M. Wood
- & Venexia Walker

the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study

- Samantha Ip
- , Teri-Louise North
- , Elsie Horne
- , Rachel Denholm
- , Spiros Denaxas
- , Jonathan A. C. Sterne
- , Angela M. Wood
- & Venexia Walker

Contributions

Author contributions are reported below in line with the Contributor Roles Taxonomy (CRediT). Conceptualisation: J.A.C.S., A.M.W., V.W., W.N.W., S.I., T.-L.N. Methodology: J.A.C.S., A.M.W., V.W., W.N.W., S.I., T.-L.N., A.A., E.H. Software: S.I., T.-L.N., E.H., S.K. Validation: S.I., T.-L.N., F.T. Formal analysis: S.I., T.-L.N.

Investigation: S.I., T.-L.N. Resources: C.S. Data curation: S.I., T.-L.N. Writing - Original Draft: S.I., T.-L.N., Y.L., W.N.W., J.A.C.S., A.M.W., V.W. Writing - Review & Editing: S.I., T.-L.N., F.T., Y.L., H.A., A.A.,

E.H., R.D., S.K., S.D., A.B., K.K., C.S., W.N.W., J.A.C.S., A.M.W., V.W. Visualisation: S.I., T.-L.N., Y.L., W.N.W., J.A.C.S., A.M.W., V.W. Project administration: S.I., T.-L.N., J.A.C.S., A.M.W., V.W. Funding acquisition: J.A.C.S., A.M.W., C.S.

Corresponding author

Correspondence to [Samantha Ip](#).

Ethics declarations

Competing interests

K.K. was chair of the ethnicity subgroup of the UK Scientific Advisory Group for Emergencies (SAGE) and was a member of SAGE. C.S. is Director of the BHF Data Science Centre (whose main funding support comes from the British Heart Foundation) and Chief Scientist and Deputy Director at Health Data Research UK, the UK's Institute for Health Data Science. She played a key role in co-developing NHS England's national secure data environment and leads the CVD-COVID UK/COVID-IMPACT Consortium, which enabled this work. W.W. is supported by the Chief Scientists Office (CAF/01/17) and Stroke Association (SA CV 20100018). W.W. has given expert testimony to UK courts. The remaining authors declare no competing interests.

Peer review

Peer review information

Nature Communications thanks Nick Andrews and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work. A peer review file is available.

Additional information

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary information

Supplementary Information

Peer Review File

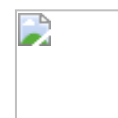
Reporting Summary

Rights and permissions

Otevřený přístup Tento článek je licencován pod mezinárodní licenci Creative Commons Attribution 4.0, která umožňuje použití, sdílení, adaptaci, distribuci a reprodukci na jakémkoli médiu nebo formátu, pokud uvedete příslušné jméno původního autora (autorů) a zdroje, uveďte odkaz na licenci Creative Commons a uveďte, zda byly provedeny změny. Obrázky nebo jiný materiál třetích stran v tomto článku jsou zahrnuty v licenci Creative Commons k článku, pokud není uvedeno jinak v kreditní hranici k materiálu. Pokud materiál není zahrnut v licenci Creative Commons článku a vaše zamýšlené použití není povoleno zákonnými předpisy nebo překračuje povolené použití, budete muset získat povolení přímo od držitele autorských práv. Chcete-li zobrazit kopii této licence, navštivte <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> .

Dotisky a oprávnění

O tomto článku



Citujte tento článek

Ip, S., North, T.L., Torabi, F. *a kol.* Kohortová studie kardiovaskulární bezpečnosti různých dávek očkování proti COVID-19 mezi 46 miliony dospělých v Anglii. *Nat Commun* **15** , 6085 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-49634-x>

Stáhnout citaci ↓

- Přijato 22. února 2024
- Přijato 11. června 2024
- Publikováno 31. července 2024
- DOI (Digitální identifikátor objektu) <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49634-x>

Sdílejte tento článek

Každý, s kým sdílíte následující odkaz, bude moci číst tento obsah:

Poskytuje iniciativa Springer Nature ShareIt pro sdílení obsahu

Předměty

Komentáře

Odesláním komentáře souhlasíte s tím, že se budete řídit našimi Podmínkami a Pokyny pro komunitu. Pokud najdete něco urážlivého nebo co není v souladu s našimi podmínkami nebo pokyny, označte to jako nevhodné.