

Očkování proti SARS-CoV-2 a myokarditida v severské kohortové studii 23 milionů obyvatel

Øystein Karlstad, MScPharm, PhD¹; Petteri Hovi, MD, PhD²; Anders Husby, MD, PhD^{3,4}; [a kol](#)

Afiliace autorů [Informace o článku](#)

JAMA Cardiol. Publikováno online 20. dubna 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.0583

Informační centrum COVID-19

Klíčové body

Otázka Je očkování proti SARS-CoV-2 messenger RNA (mRNA) spojeno s rizikem myokarditidy?

Zjištění V kohortové studii 23,1 milionu obyvatel ve 4 severských zemích bylo riziko myokarditidy po první a druhé dávce vakcín mRNA SARS-CoV-2 nejvyšší u mladých mužů ve věku 16 až 24 let po druhé dávce. U mladých mužů, kteří dostali 2 dávky stejné vakcíny, byly údaje kompatibilní se 4 až 7 nadměrnými příhodami za 28 dní na 100 000 očkovaných po druhé dávce BNT162b2 a mezi 9 až 28 na 100 000 očkovaných po druhé dávce mRNA-1273 .

Význam Riziko myokarditidy v této velké kohortové studii bylo nejvyšší u mladých mužů po druhé dávce vakcíny proti SARS-CoV-2 a toto riziko by mělo být vyváжено přínosy ochrany před závažným onemocněním COVID-19.

Abstraktní

Význam Objevily se zprávy o myokarditidě po očkování proti SARS-CoV-2 messenger RNA (mRNA).

Cíl Vyhodnotit rizika myokarditidy a perikarditidy po očkování proti SARS-CoV-2 vakcínou, číslem očkovací dávky, pohlavím a věkem.

Design, nastavení a účastníci Čtyři kohortové studie byly provedeny podle společného protokolu a výsledky byly kombinovány pomocí metaanalýzy. Účastníků bylo 23 122 522 obyvatel ve věku 12 let a starších. Byli sledováni od 27. prosince 2020 do incidentní myokarditidy nebo perikarditidy, cenzury nebo konce studie (5. října 2021). Údaje o očkování proti SARS-CoV-2, nemocničních diagnózách myokarditidy nebo perikarditidy a kovariátech pro účastníky byly získány z propojených celostátních zdravotních registrů v Dánsku, Finsku, Norsku a Švédsku.

Expozice 28denní riziková období po datu podání první a druhé dávky vakcíny SARS-CoV-2, včetně BNT162b2, mRNA-1273 a AZD1222 nebo jejich kombinací. Homologní schéma bylo definováno jako

podání stejného typu vakcíny pro dávky 1 a 2.

Hlavní výsledky a opatření Následné události byly definovány jako datum prvního přijetí do nemocnice na základě primární nebo sekundární propouštěcí diagnózy pro myokarditidu nebo perikarditidu od 27. prosince 2020 dále. Sekundárním výsledkem byla myokarditida nebo perikarditida kombinovaná buď z ústavní nebo ambulantní nemocniční péče. Poissonova regrese poskytla upravené poměry četnosti výskytu (IRR) a překročení četnosti s 95% CI, srovnáním četnosti myokarditidy nebo perikarditidy v období 28 dnů po očkování s četnostmi mezi neočkovanými jedinci.

Výsledek Mezi 23 122 522 obyvateli severských zemí (81 % očkováných do konce studie; 50,2 % žen) bylo identifikováno 1 077 příhod myokarditidy a 1 149 příhod perikarditidy. Během 28denního období pro muže a ženy ve věku 12 let nebo starší dohromady, kteří dostávali homologní schéma, byla druhá dávka spojena s vyšším rizikem myokarditidy s upravenými IRR 1,75 (95% CI, 1,43-2,14) pro BNT162b2 a 6,57 (95% CI, 4,64-9,28) pro mRNA-1273. U mužů ve věku 16 až 24 let byly upravené IRR 5,31 (95% CI, 3,68-7,68) pro druhou dávku BNT162b2 a 13,83 (95% CI, 8,08-23,68) pro druhou dávku mRNA-1273 a čísla z nadměrných příhod bylo 5,55 (95% CI, 3,70-7,39) příhod na 100 000 očkováných po druhé dávce BNT162b2 a 18,39 (9,05-27,72) příhod na 100 000 očkováných po druhé dávce mRNA-1273.

Závěry a relevance Výsledky této velké kohortové studie ukázaly, že jak první, tak druhá dávka mRNA vakcín byly spojeny se zvýšeným rizikem myokarditidy a perikarditidy. U jedinců, kteří dostali 2 dávky stejné vakcíny, bylo riziko myokarditidy nejvyšší u mladých mužů (ve věku 16-24 let) po druhé dávce. Tato zjištění jsou kompatibilní s 4 až 7 nadměrnými příhodami za 28 dní na 100 000 očkováných po BNT162b2 a 9 až 28 nadměrnými příhodami na 100 000 očkováných po mRNA-1273. Toto riziko by mělo být vyváženo přínosy ochrany před závažným onemocněním COVID-19.

Úvod

Evropská léková agentura a Evropská komise do října 2021 schválily 4 vakcíny proti SARS-CoV-2: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 (AstraZeneca) a Ad26.COV2.S (Janssen). Severské země primárně používaly vakcíny 2 messenger RNA (mRNA) BNT162b2 a mRNA-1273. Tyto vakcíny se ukázaly jako účinné a bezpečné, ačkoli byly hlášeny případy myokarditidy nebo perikarditidy během prvních týdnů po očkování.¹

Případové zprávy, údaje o sledování a další zprávy z USA, Izraele a Kanady naznačují zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínami SARS-CoV-2 mRNA, vyšší po druhé dávce, zejména u mladších mužů.²⁻⁹ Údaje z Kanady a Francie naznačují více případů myokarditidy po mRNA-1273 než po BNT162b2, ale to zbývá ještě objasnit.^{10, 11}

V celostátních kohortových studiích v Dánsku, Finsku, Norsku a Švédsku jsme hodnotili rizika myokarditidy a perikarditidy po očkování proti SARS-CoV-2 v kombinované populaci 23,1 milionu jedinců. Kvalitní celostátní registry nám umožnily vyhodnotit riziko podle přípravku vakcíny, čísla očkovací dávky, pohlaví a věku.

Metody

Nastavení a zdroje dat

Provedli jsme populační kohortové studie ve 4 severských zemích (Dánsko, Finsko, Norsko a Švédsko) s použitím propojených dat z celostátních zdravotnických registrů o očkování proti SARS-CoV-2, diagnózách myokarditidy a perikarditidy a dalších kovariátech (eMetody v příloze). . Všem obyvatelům severských zemí je při narození nebo přistěhovalectví přidělen jedinečný osobní identifikátor, který umožňuje deterministické propojení mezi registry. Tyto země mají univerzální a z daní financované systémy zdravotní péče a hlášení do národních registrů je povinné, což v průběhu času zajišťuje téměř kompletní sledování všech rezidentů. ¹² ¹³ Každá kohortová studie byla analyzována samostatně podle společného protokolu a výsledky byly kombinovány pomocí metaanalýz. Na základě platných zákonů v každé ze zemí byl tento výzkum založený na registrech prováděn v souladu se zákony, předpisy a povoleními úřadů a informovaný souhlas jednotlivců nebyl použitelný (eMetody v dodatku). ¹⁴ Od požadavku na získání informovaného souhlasu bylo upuštěno, protože všechny údaje jsou veřejně dostupné. Tato studie se řídila směrnicí pro podávání zpráv o Posílení podávání zpráv o pozorovacích studiích v epidemiologii (**STROBE**).

Studijní populace

Zahrnuli jsme všechny osoby, které v roce 2021 dosáhly věku 12 let nebo více, byly rezidenty 1. ledna 2017 a 27. prosince 2020 byly naživu a stále pobývaly v zemi. Vyloučili jsme 20 211 osob s jakoukoli myokarditidou nebo perikarditidou v ústavní nebo ambulantní péči, nemocniční péče od 1. ledna 2017 do 26. prosince 2020 (eMetody v příloze).

Očkování proti SARS-CoV-2

Severské země zavedly národní očkovací kampaně proti SARS-CoV-2 od 27. prosince 2020 a poskytly bezplatné očkování všem obyvatelům. Byly implementovány plány distribuce po etapách, upřednostňující očkování jedinců s nejvyšším rizikem komplikací COVID-19 (tj. obyvatelé pečovatelských domů, zdravotníci a starší dospělí). Dánsko, Finsko a Norsko téměř výhradně používaly mRNA vakcíny po úplném nebo částečném vysazení AZD1222 v březnu 2021 kvůli závažným, ale vzácným příhodám trombózy s trombocytopenií. ¹⁵ ¹⁶ Švédsko používalo AZD1222 pro většinu populace starší 64 let a mRNA vakcíny v jiných věkových skupinách. Vakcína Ad26.COV2.S měla velmi omezené použití. Severské země očkovaly přibližně 6krát více jedinců BNT162b2 než mRNA-1273 kvůli vyšší dostupnosti první vakcíny. Studovali jsme riziko myokarditidy a perikarditidy ve 28denních rizikových obdobích po datu podání první a druhé dávky BNT162b2, mRNA-1273 a AZD1222 (obrázek 1). Homologní schéma bylo definováno jako podání stejného typu vakcíny pro dávky 1 a 2.

Myokarditida a Perikarditida

Definovali jsme události jako datum prvního přijetí do nemocnice pro myokarditidu nebo perikarditidu od 27. prosince 2020 dále. Primárním výsledkem byla hlavní nebo sekundární diagnóza myokarditidy při propuštění z lůžkové nemocniční péče. Sekundárními výstupy byly hlavní nebo sekundární diagnóza

perikarditidy (lůžková nemocniční péče) a hlavní nebo sekundární diagnóza obou onemocnění (myokarditida nebo perikarditida) kombinovaná buď z ústavní nebo ambulantní nemocniční péče (eTabulka 1 v [Dodatku](#)).

Kovarianty

Pro úpravu a stratifikaci jsme použili následující kovariáty: pohlaví, věk, kalendářní období, status zdravotnického pracovníka, obyvatel pečovatelského domu a 5 komorbidit (plicní onemocnění, onemocnění ledvin, autoimunitní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění nebo diabetes a rakovina) definovaných diagnózami před zahájením sledování (eTabulka 2 v [Dodatku](#)). Také jsme se přizpůsobili pro ověřenou infekci SARS-CoV-2 před 27. prosincem 2020, zatímco infekce po tomto datu byla cenzurní událostí. Definovali jsme přítomnost SARS-CoV-2 jako datum vzorku pozitivní reverzní transkriptáza-polymerázová řetězová reakce nebo laterální průtokový test.

Statistická analýza

Využili jsme longitudinální informace v našich národních kohortách k výpočtu přesného neočkovaného a očkovaného rizikového času pro každého jednotlivce ([obrázek 1](#)). Sledování jsme zahájili 27. prosince 2020. Každý jedinec byl sledován až do první výsledné zájmové události nebo cenzorské události, definované jako první výskyt pozitivního výsledku testu na infekci SARS-CoV-2, dostávající Ad26.COV2.S vakcína, obdržení třetí dávky jakékoli vakcíny proti SARS-CoV-2, emigrace, úmrtí nebo ukončení studie specifické pro danou zemi (nejpozději 5. října 2021). Jednotlivci přispívali osobním časem jako neočkovaní do prvního očkování. Po každé první nebo druhé dávce jednotlivci přispěli osobním časem v hlavním rizikovém období zájmu definovaném jako den 0 až do dne 28 včetně ([obrázek 1](#)). Výsledná období sledování a počty případů myokarditidy a perikarditidy byly agregovány pro všechny jedince podle stavu očkování (tj. neočkovaní, rizikové období po první dávce a rizikové období po druhé dávce).

Použili jsme Poissonovu regresi pro počet příhod k odhadu poměrů incidence (IRR) s 95% CI, přičemž jsme porovnávali míry v rizikových obdobích po očkování s mírami v neočkovaných obdobích. Zohlednili jsme potenciální matoucí faktory úpravou ve 3 modelech. Model 1 zahrnoval úpravu pro pohlaví a věkovou skupinu (12-15, 16-19, 20-24, 25-29, 30-39, 40-64 a ≥ 65 let). Model 2 zahrnoval úpravu jako v modelu 1 a pro status zdravotnického pracovníka, obyvatele pečovatelského domu a výše uvedené komorbidity. Model 3 zahrnoval úpravu jako v modelu 2 a pro kalendářní období (prosinec až březen, duben až červen a červenec do konce studie). V hlavních analýzách jsme použili model 2, zatímco modely 1 a 3 byly použity pro analýzy citlivosti. Zahrnuli jsme výsledky podskupin podle pohlaví a věku (12-15, 16-24, 25-39 a ≥ 40 let).

Metaanalýzy

Metaanalýzy odhadů IRR byly založeny na modelech náhodných účinků implementovaných pomocí balíčku `mixmeta` ¹⁷ z R. ¹⁸ Testovali jsme homogenitu odhadů specifických pro zemi pomocí Cochranova Q testu, ¹⁹ vypočítali sdružené míry výskytu pomocí součtu událostí a osoboroků v zemích a vypočítala sdruženou míru překročení pomocí sdružené míry výskytu a odhadů IRR. Pro CI jsme použili delta metodu za předpokladu nezávislosti četnosti výskytu a odhadů IRR.

Doplňkové analýzy

V doplňkové analýze jsme studovali incidentní myokarditidu během 28 dnů po infekci SARS-CoV-2 od 1. srpna 2020 do konce studie. Studovali jsme také riziko myokarditidy nebo perikarditidy v kratším 7denním rizikovém období. Dále jsme mezi případy myokarditidy odhadli podíl pacientů propuštěných 4. den nebo později a podíl případů, kdy pacient zemřel do 28 dnů od data přijetí, pomocí Kaplan-Meierova odhadu. Mezi případy myokarditidy po očkování jsme vypočítali střední dobu od očkování do výsledku (datum přijetí do nemocnice).

Výsledek

Ve 4 severských zemích bylo od 27. prosince 2020 do 5. října 2021 sledováno 23 122 522 obyvatel (49,8 % mužů a 50,2 % žen). Do konce studie dostalo 17 129 982 obyvatel (74 %) 2 dávky a 1 681 930 obyvatel (7 %) jednu dávku vakcíny proti SARS-CoV-2. Ke konci studia 487 751 z 1 238 004 osob (39 %) ve věku 12 až 15 let, 2 009 995 z 2 675 558 osob (75 %) ve věku 16 až 24 let, 3 736 517 z 5 640 466 (1 74 %) ve věku 25 až 39 let a 12 579 805 ze 14 162 796 osob (89 %) ve věku 40 let nebo starších dostalo alespoň 1 dávku vakcíny proti SARS-CoV-2 ([Tabulka 1](#) ; eTabulka 3 v [Dodatku](#)).

Myokarditida a perikarditida během sledování

Během 28denních rizikových období po očkování a během neočkovaných období (celkem 13 milionů osoboroků) jsme zaznamenali 1077 incidentních případů myokarditidy a 1149 incidentních perikarditid. Incidence myokarditidy během neočkovaného období byla 9,7 na 100 000 osoboroků u mužů a 4,3 na 100 000 osoboroků u žen ([tabulka 2](#)). Mezi jednotlivci ve věku 16 až 24 let byla incidence 18,8 na 100 000 osoboroků u mužů a 4,4 na 100 000 osoboroků u žen. Míra výskytu perikarditidy se zvyšovala s věkem (eTabulka 4 v [Dodatku](#)).

Očkování a myokarditida

Během 28denního rizikového období jsme pozorovali 105 případů myokarditidy po podání první dávky BNT162b2 a 115 případů myokarditidy po podání druhé dávky. Pozorovali jsme také 15 případů myokarditidy po podání první dávky mRNA-1273 a 60 případů myokarditidy po podání druhé dávky.

Upravené IRR porovnávací 28denní rizikové období po první a druhé dávce ve srovnání s neočkovaným obdobím byly 1,38 (95% CI, 1,12-1,69) pro první dávku BNT162b2 a 1,75 (95% CI, 1,43-2,14) pro druhou dávku a 1,16 (95% CI, 0,69-1,93) pro první dávku mRNA-1273 a 6,57 (95% CI, 4,64-9,28) pro druhou dávku. U mužů byly po první a druhé dávce upravené IRR 1,40 (95% CI, 1,09-1,80) pro první dávku BNT162b2 a 2,04 (95% CI, 1,61-2,58) pro druhou dávku a 1,45 (95% CI, 0,84-2,52) pro první dávku mRNA-1273 a 8,55 (95% CI, 6,40-11,41) pro druhou dávku. U žen byly po první a druhé dávce upravené IRR 1,46 (95% CI, 1,01-2,11) pro první dávku BNT162b2 a 1,25 (95% CI, 0,77-2,05) pro druhou dávku a 1,45 (95% CI, 0,35-5).

U mužů ve věku 16 až 24 let byly upravené IRR pro myokarditidu 5,31 (95% CI, 3,68-7,68) pro druhou dávku BNT162b2 a 13,83 (95% CI, 8,08-23,68) pro druhou dávku mRNA-1. U žen byly srovnávací

upravené IRR nižší ([tabulka 2](#) , [obrázek 2](#) , [obrázek 3](#) ; eobrázek 1 v [dodatku](#)).

Také jsme odhadli nadměrný počet příhod myokarditidy na 100 000 očkovaných v 28denních rizikových obdobích. U všech mužů byla tato čísla 0,27 (95% CI, 0,09-0,46) příhod po první dávce BNT162b2 a 0,67 (95% CI, 0,46-0,88) příhod po druhé dávce a 0,33 (95% CI, -0,11 až 0,78) příhod po první dávce mRNA-1273 a 4,97 (95% CI, 3,62-6,32) příhod po druhé dávce. Mezi všemi ženami byl nadměrný počet příhod na 100 000 očkovaných v 28denních rizikových obdobích 0,15 (95% CI, 0,02-0,28) příhod po první dávce BNT162b2 a 0,09 (95% CI, -0,09 až 0,26) příhod po druhé dávce a 0,05 (95% CI, -0,13 až 0,23) příhod po první dávce mRNA-1273 a 0,48 (95% CI, 0,07-0,89) příhod po druhé dávce ([Tabulka 2](#)).

U mužů ve věku 16 až 24 let byl nadměrný počet příhod myokarditidy na 100 000 očkovaných v 28denním rizikovém období po první dávce BNT162b2 1,55 (95% CI, 0,70-2,39) příhod a po druhé dávce byl 5,55 (95% CI, 3,70-7,39) příhod a to bylo 1,75 (95% CI, -0,20 až 3,71) příhod po první dávce mRNA-1273 a 18,39 (95% CI, 9,05-27,72) příhod po druhé dávce ([tabulka 2](#)).

U heterologního schématu (1 dávka s BNT162b2 a druhá dávka s mRNA-1273) se po druhé dávce vyskytlo 38 případů myokarditidy (34 mužů), s nadměrným počtem příhod u mužů o 10,34 (95% CI, 6,86-13,83) Události. U mužů ve věku 16 až 24 let se vyskytlo 17 případů myokarditidy s vyšším počtem příhod o 27,49 (95% CI, 14,41-40,56) příhod ([tabulka 2](#)).

Očkování a perikarditida

Perikarditida u mužů měla podobný vzorec jako myokarditida podle vakcíny a věku, ale s nižšími IRR. Perikarditida byla vzácná u žen ve věku 12 až 39 let. U mužů ve věku 16 až 24 let byl zvýšený počet příhod perikarditidy během 28denního rizikového období 7,39 na 100 000 očkovaných (95% CI, 1,46–13,32) příhod pro druhou dávku mRNA-1273 (eTabulka 4 a 5 v [Dodatku](#)).

Očkování a myokarditida nebo perikarditida kombinovaná

IRR myokarditidy nebo perikarditidy kombinované u mužů ve věku 16 až 24 let byly mírně vyšší než u myokarditidy ([tabulka 3](#)). U mužů ve věku 25 až 39 let byly IRR obecně nižší. U žen ve věku 16 až 24 let byly IRR podobné jako u mužů, ale s menším počtem příhod. U mužů ve věku 12 až 15 let byla hrubá IRR založena na velmi malém počtu událostí u očkované populace (eTabulka 6 v [Dodatku](#)).

SARS-CoV-2 infekce a myokarditida

Během 28denního rizikového období po pozitivním testu SARS-CoV-2 došlo k 73 případům myokarditidy. Excesní příhody myokarditidy byly 3,26 (95% CI, 1,90-4,61) příhod na 100 000 jedinců s pozitivním výsledkem testu u všech mužů a 1,37 (95% CI, -0,14 až 2,87) příhod na 100 000 jedinců s pozitivním testem výsledek mezi muži ve věku 16 až 24 let (eTabulka 7 v příloze) .

Doplňkové analýzy

IRR a nadměrné míry byly mírně zeslabeny, když byl model 1 doplněn o další kovariáty (model 2) a dále zeslabeny, když bylo přidáno kalendářní období (model 3) (eObrázek 2 a eTabulka 5 v [Dodatku](#)). U mužů

ve věku 16 až 24 let přinesla úprava pro kalendářní období (model 3) nestabilní bodové odhady s širokými CI pro druhou dávku mRNA-1273. Heterogenita analýz napříč zeměmi nebyla statisticky významná (eObrázek 2 v [Dodatku](#)); proto výsledky prezentujeme jako souhrnné odhady IRR a nadměrné sazby pro 4 země.

Z 213 případů myokarditidy v 28denním rizikovém okně po druhé dávce vakcíny SARS-CoV-2 mRNA se 135 příhod objevilo během prvního týdne, což vedlo k vyšším IRR v 7denním rizikovém období ([Tabulka 2](#); eTabulka 8 v [Dodatek](#)). U mužů ve věku 16 až 24 let byly upravené IRR 12,50 (8,24-18,96) pro druhou dávku BNT162b2 a 38,29 (21,95-66,80) pro druhou dávku mRNA-1273.

U mužů ve věku 12 až 39 let byl medián doby do přijetí do nemocnice v případě myokarditidy 3 až 7 dní (eTabulka 9 v [Dodatku](#)). Komorbidní stavy se mezi očkovánými a neočkovánými případy myokarditidy výrazně nelišily (eTabulka 10 v [Dodatku](#)). Střední doba hospitalizace byla 4 až 5 dnů pro očkované i neočkované případy (eTabulka 11 v [Dodatku](#)). U všech věkových skupin byla 28denní mortalita neočkovaných případů s myokarditidou 0,8 % (95% CI, 0,3%-2,0%) a pohybovala se od 0,2% (95% CI, 0,0%-0,4%) po druhé dávce BNT162b2 na 4,5 % (95 % CI, 0,0 % -13,2 %) po druhé dávce mRNA-1273; nedošlo k žádnému úmrtí mezi případy u pacientů mladších 40 let (eTabulka 11 v [Dodatku](#)).

Diskuse

Tato kohortová studie s 23,1 miliony obyvatel ve 4 severských zemích ukázala vyšší výskyt myokarditidy a perikarditidy během 28 dnů po očkování vakcínami SARS-CoV-2 mRNA ve srovnání s neočkovánými. Rizika myokarditidy a perikarditidy byla nejvyšší během prvních 7 dnů po očkování, byla zvýšena u všech kombinací mRNA vakcín a byla výraznější po druhé dávce. Druhá dávka mRNA-1273 měla nejvyšší riziko myokarditidy a perikarditidy, přičemž nejvyšší riziko měli mladí muži ve věku 16 až 24 let.

Myokarditida po vakcinaci mRNA byla v této kohortě studie vzácná a dokonce i u mladých mužů. Riziko myokarditidy po mRNA vakcínách bylo hodnoceno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, který dospěl k závěru, že přínosy očkování převažují nad riziky, a plně povolil použití mRNA-1273 u osob starších 18 let a BNT162b2 u osob starších 16 let. nebo starší. Kromě toho je BNT162b2 schválen pro nouzové použití u dětí ve věku 5 let nebo starších.²⁰²¹ Evropská léková agentura dospěla k závěru, že přínosy očkování převažují nad riziky a schválila mRNA-1273 pro použití u osob starších 12 let a BNT162b2 pro osoby starší 5 let.²²²³ Navíc komentář zveřejněný American College of Cardiology²⁴ hodnotili riziko myokarditidy spojené s vakcínou a dospěli k závěru, že přínosy očkování převažují nad riziky. Od ledna 2022 bylo od začátku pandemie celosvětově spojeno s COVID-19 téměř 5,8 milionu úmrtí.²⁵ Všechny v současnosti dostupné mRNA vakcíny SARS-CoV-2 jsou vysoce účinné proti závažnému onemocnění COVID-19 a poskytují určitou ochranu proti přenosu a infekci.²⁶²⁸ Existují určité důkazy, že vakcína mRNA-1273, pravděpodobně díky své vyšší koncentraci mRNA, je spojena se zvýšenou imunogenicitou a účinností.²⁹³⁰ Tato hlubší imunitní odpověď by mohla být jedním z důvodů pro vyšší riziko myokarditidy, ale tuto hypotézu je třeba dále prozkoumat.

Naše zjištění jsou v souladu s vyšším rizikem po druhé dávce a vyšším rizikem u mladých mužů.^{2, 3, 10, 11, 31, 36} Nadměrné příhody do 28 dnů u mužů ve věku 16 až 24 let 5,55 příhod na 100 000 očkovaných po druhé dávce BNT162b2 a 18,39 příhod na 100 000 očkovaných RNA po druhé dávce RNA 1273 patří mezi nejvyšší hlášené.^{3, 4, 32, 33} Naše zjištění vyššího rizika myokarditidy po mRNA-1273 než po BNT162b2 v této skupině je v souladu s údaji z USA, Kanady, Francie a Anglie.^{5, 10, 11, 33, 35} Ve srovnání s předchozími studiemi jsme měli výhodu údajů analyzovaných podle společného protokolu ze 4 různých zemí, které ukázaly podobné směry asociací, navzdory značným rozdílům v předchozích úrovních infekce SARS-CoV-2 a uzamčení. opatření.

Silné stránky a omezení

Mezi hlavní silné stránky naší studie patří populační kohortní design ve 4 severských zemích, velká velikost vzorku, téměř kompletní sledování a nezávislé zjišťování očkování a diagnóz z celostátních registrů s povinným hlášením. Zjištění v metaanalýzách byla podpořena konzistentními zjištěními ve všech 4 zemích, a to i přes určité rozdíly mezi jednotlivými zeměmi ve zdrojích dat, přenosu SARS-CoV-2, testovacích činnostech a očkovacích schématech.

Studie má také určitá omezení. Události jsme definovali jako hospitalizaci hospitalizace s odpovídající hlavní nebo sekundární propouštěcí diagnózou myokarditidy nebo perikarditidy. Bylo prokázáno, že diagnostické kódy mají 85 % pozitivní prediktivní hodnotu u pacientů mladších 60 let.³⁷ Bez přístupu k údajům o klinických měřeních, jako jsou hladiny troponinu, výsledky diagnostického zobrazování a endomyokardiální biopsie, jsme tedy studovali myokarditidu tak, jak byla diagnostikována v klinické praxi, a proto jsme nemohli posoudit, kolik z těchto pacientů splnilo všechna kritéria pro stanovení diagnózy myokarditidy.³⁸ Střední doba hospitalizace však byla 4 až 5 dnů pro neočkované i očkové pacienty, což umožnilo dostatek času na adekvátní diagnostické postupy a svědčí o tom, že mezi očkovánými a neočkovanými případy není žádný rozdíl v závažnosti onemocnění. Úmrtí byla vzácná, bez úmrtí osob mladších 40 let. Naše zjištění u dětí ve věku 12 až 15 let byla omezena na relativně málo exponovaných jedinců, protože očkování v této věkové skupině začalo ve většině zemí teprve nedávno.

Nelze vyloučit zkreslení sledování, kdy zvýšená pozornost a pozornost médií na myokarditidu jako nežádoucí příhodu po očkování³⁹ vedla k většímu počtu diagnostikovaných subklinických případů. Všechny studie včetně údajů o očkování a myokarditidě po 25. dubnu 2021 jsou tedy pravděpodobně náchylné k tomuto potenciálnímu zkreslení sledování. V naší studii je však nepravděpodobné, že by zkreslení sledování plně vysvětlilo rozdíly mezi první a druhou dávkou, mezi 2 vakcínami mRNA a mezi věkovými skupinami. Dánsko a Norsko měly nižší základní incidenci myokarditidy než Finsko a Švédsko.

Studovali jsme výskyt myokarditidy po pozitivním výsledku testu na infekci SARS-CoV-2. Infekce SARS-CoV-2 je však spojena s akutními a postakutními příhodami jinými než myokarditida, včetně hospitalizací, přijetí na jednotku intenzivní péče a úmrtí.⁴⁰ Tato studie prokázala zvýšené riziko myokarditidy po pozitivním výsledku testu na infekci SARS-CoV-2 a riziko bylo nejvyšší u starších věkových skupin, zatímco riziko myokarditidy po očkování bylo nejvyšší u mladších věkových skupin. Odhadované riziko

jakéhokoli výsledku po infekci SARS-CoV-2 však bude záviset na testovací strategii. Pokud budou testovány pouze závažné případy COVID-19, spojení s dalšími událostmi bude posíleno kvůli zkreslení výběru. Abychom snížili výběrové zkreslení v našich analýzách myokarditidy po infekci SARS-CoV-2, zahrnuli jsme pouze období od srpna 2020, kdy bylo testování v severských zemích široce dostupné.

Tyto 2 mRNA vakcíny byly použity v severských zemích podle dostupnosti během roku 2021 a během prvních měsíců roku 2021 byly dodávky omezené. Kromě toho bylo očkování poprvé poskytnuto starším dospělým. Dostupnost se tak lišila podle věku, kalendářních měsíců a zemí. Základní míra výskytu myokarditidy kolísá v závislosti na zátěži infekčními chorobami, obvykle je vyšší na podzim a v zimě.⁴¹ Rozdíly v uzamykacích opatřeních ovlivňujících šíření SARS-CoV-2 a dalších virů by navíc mohly ovlivnit míru výskytu u neočkovaných i očkovaných osob. Většina mladších věkových skupin byla očkována od července do září 2021 a jen velmi málo během jara. Náš doplňkový model 3 s úpravou o kalendářní období však vedl k širším CI, ale podstatně nezměnil bodové odhady.

Pozorovaná rizika myokarditidy a perikarditidy jsou aplikovatelná na současnou pandemickou situaci SARS-CoV-2 v severských zemích. V jiných podmínkách se základní výskyt myokarditidy a perikarditidy a rizika po očkování mohou lišit. Dále nemůžeme z výsledků studie vyvodit závěry pro predikci myokarditidy a perikarditidy po třetí dávce nebo u dětí mladších 12 let. Zachytili jsme všechny hospitalizace pro myokarditidu a perikarditidu v severských zemích během sledovaného období; avšak bez přístupu k údajům o klinických měřeních a výsledcích diagnostického zobrazování musí budoucí posouzení posoudit, kolik z těchto pacientů splňuje všechna kritéria pro diagnózu myokarditidy. Přestože studie o dlouhodobé prognóze případů myokarditidy spojených s očkováním chybí a jsou naléhavě potřebné,³⁴

Závěry

V této kohortové studii s 23,1 miliony severských obyvatel ve věku 12 let nebo starších bylo riziko myokarditidy vyšší během 28 dnů po očkování BNT162b2 a mRNA-1273 ve srovnání s neočkovanými a vyšší po druhé dávce vakcíny než po první dávce. Riziko bylo výraznější po druhé dávce mRNA-1273 než po druhé dávce BNT162b2 a riziko bylo nejvyšší u mužů ve věku 16 až 24 let. Naše data jsou kompatibilní se 4 až 7 mimořádnými událostmi během 28 dnů na 100 000 očkovaných po druhé dávce BNT162b2 a 9 až 28 mimořádnými událostmi během 28 dnů na 100 000 očkovaných po druhé dávce mRNA-1273. Riziko myokarditidy spojené s očkováním proti SARS-CoV-2 musí být vyváženo přínosy těchto vakcín.

Informace o článku

[Zpět na začátek](#)

Přijato ke zveřejnění: 23. února 2022.

Publikováno online: 20. dubna 2022. doi: [10.1001/jamacardio.2022.0583](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0583)

Otevřený přístup: Toto je článek s otevřeným přístupem distribuovaný za podmínek licence [CC-BY](#). © 2022 Karlstad Ø et al. *Kardiologie JAMA*.

Odpovídající autor : Rickard Ljung, MD, PhD, MPH, Divize použití a informací, Švédská agentura pro lékařské produkty, PO Box 26, SE-751 03 Uppsala, Švédsko (rickard.ljung@lakemedelsverket.se).

Příspěvky autora : Drs Karlstad a Ljung měli plný přístup ke všem datům ve studii a převzali odpovědnost za integritu dat a přesnost analýzy dat. Dr. Karlstad, Hovi a Husby se na této studii podíleli stejnou měrou a jsou považováni za spoluautory; Drs Hviid a Ljung přispěli stejnou měrou a jsou považováni za spoluautory.

Koncepce a design: Karlstad, Hovi, Husby, Selmer, Nohynek, Sundström, Grünewald, Gulseth, Hviid, Ljung.

Získávání, analýza nebo interpretace dat: Karlstad, Hovi, Husby, Härkänen, Selmer, Pihlström, Hansen, Gunnes, Sundström, Wohlfahrt, Nieminen, Grünewald, Gulseth, Hviid, Ljung.

Návrh rukopisu: Karlstad, Husby, Härkänen, Nohynek, Ljung.

Kritická revize rukopisu pro důležitý intelektuální obsah: Karlstad, Hovi, Husby, Härkänen, Selmer, Pihlström, Hansen, Nohynek, Gunnes, Sundström, Wohlfahrt, Nieminen, Grünewald, Gulseth, Hviid.

Statistická analýza: Karlstad, Härkänen, Selmer, Pihlström, Hansen, Gunnes, Sundström, Grünewald, Ljung.

Získané finance: Gulseth, Hviid.

Administrativní, technická nebo materiální podpora: Karlstad, Nohynek, Gulseth.

Dozor: Hovi, Husby, Nohynek, Wohlfahrt, Hviid, Ljung.

Zveřejnění střetu zájmů: Dr. Karlstad uvedl, že se účastní výzkumných projektů financovaných společnostmi Novo Nordisk a LEO Pharma, což jsou všechny studie fáze 4 nařízené regulátorem s finančními prostředky placenými jeho institucí a mimo předloženou práci. Dr. Hovi uvedl, že je přidružen k finskému institutu pro zdraví a sociální péči, a proto byl ze zákona povinen prozkoumat potenciální postmarketingové škodlivé účinky vakcín během provádění studie. Dr. Husby uvedl, že dostává finanční prostředky od Lundbeck Foundation. Dr. Nohynek uvedl, že během provádění studie obdržel nefinanční podporu od WHO SAGE (Strategická poradní skupina expertů) a Globálního poradního výboru pro bezpečnost vakcín; a je zaměstnán ve Finském institutu pro zdraví a sociální péči (THL), který získává finanční prostředky na výzkum od Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, a společnosti Pfizer za výzkumné studie, které se netýkají aktuální studie ani COVID-19. Dr. Sundström uvedl, že se účastní výzkumu financovaného vládními agenturami, univerzitami, Astellas Pharma, Janssen Biotech, AstraZeneca, Pfizer, Roche, (tehdy) Abbott Laboratories, (tehdy) Schering-Plough, UCB Nordic a Sobi, přičemž všechny prostředky byly vyplaceny Karolinské Institutet, mimo předloženou práci. Dr. Nieminen uvedl, že dostává granty od Sanofi Pasteur mimo předloženou práci; a je zaměstnán společností THL. Dr. Grünewald oznámil, že je zapojen do regulačního hodnocení Comirnaty Evropskou agenturou pro léčivé

přípravky; dříve zaměstnán v poradenské firmě zabývající se vývojem léků s odpovědností za více produktů; a zapojení do projektu vakcín proti černému kašli financovaného Sanofi Pasteur, Merck Sharp & Dohme Corp, a GlaxoSmithKline ve Švédské agentuře pro kontrolu infekčních nemocí. Dr. Gulseth uvedl, že se účastní výzkumných projektů a klinických studií financovaných společnostmi Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, AstraZeneca a Boehringer-Ingelheim placených Univerzitní nemocnici v Oslo; a přijímání osobních poplatků od Sanofi-Aventis. Dr. Hviid uvedl, že během provádění studie obdržel granty od The Lundbeck Foundation. Dr. Ljung uvedl, že dostává granty od Sanofi Aventis vyplácené jeho instituci mimo předloženou práci; a přijímání osobních poplatků od společnosti Pfizer mimo zaslané práce. Nebyla hlášena žádná další zveřejnění. a přijímání osobních poplatků od Sanofi-Aventis. Dr. Hviid uvedl, že během provádění studie obdržel granty od The Lundbeck Foundation. Dr. Ljung uvedl, že dostává granty od Sanofi Aventis vyplácené jeho instituci mimo předloženou práci; a přijímání osobních poplatků od společnosti Pfizer mimo zaslané práce. Nebyla hlášena žádná další zveřejnění. a přijímání osobních poplatků od Sanofi-Aventis. Dr. Hviid uvedl, že během provádění studie obdržel granty od The Lundbeck Foundation. Dr. Ljung uvedl, že dostává granty od Sanofi Aventis vyplácené jeho instituci mimo předloženou práci; a přijímání osobních poplatků od společnosti Pfizer mimo zaslané práce. Nebyla hlášena žádná další zveřejnění.

Dodatečné informace:Mezi námi měl Dr. Hviid plný přístup ke všem dánským údajům, Dr. Hovi měl plný přístup ke všem finským údajům, Dr. Karlstad měl plný přístup ke všem norským údajům, Dr. Ljung měl plný přístup ke všem švédským údajům a Dr. Härkänen měli plný přístup ke všem datům metaanalýz ve studii a každý zkoušející přebírá odpovědnost za integritu dat a přesnost příslušných analýz. Kromě toho Dr. Husby, Hansen a Wohlfahrt ze Statens Serum Institut analyzovali dánská data a jsou za tyto analýzy zodpovědní; Drs Karlstad, Selmer a Gunnes z Norského institutu veřejného zdraví provedli analýzy norských dat a jsou za ně zodpovědní; Drs Hovi a Härkänen z Finského institutu pro zdraví a sociální péči provedli analýzy finských údajů a jsou za ně zodpovědní; a doktor Pihlström,

Reference

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.
- 13.
- 14.
- 15.
- 16.
- 17.
- 18.
- 19.

- 20.
- 21.
- 22.
- 23.
- 24.
- 25.
- 26.
- 27.
- 28.
- 29.
- 30.
- 31.
- 32.
- 33.
- 34.
- 35.

- 36.
- 37.
- 38.
- 39.
- 40.
- 41.