

Citováno podle (0)

 sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X24001270

Vakcíny proti COVID-19 a nežádoucí účinky zvláštního zájmu: nadnárodní kohortová studie Global Vaccine Data Network (GVDN) na 99 milionech očkováných jedinců

Pod licencí Creative Commons licence  otevřený přístup

Abstraktní

Pozadí

Projekt Global COVID Vaccine Safety (GCoVS), založený v roce 2021 v rámci nadnárodní Global Vaccine Data Network™ (GVDN®), umožňuje komplexní hodnocení bezpečnosti vakcín. Cílem této studie bylo vyhodnotit riziko nežádoucích příhod zvláštního zájmu (AESI) po očkování proti COVID-19 z 10 míst v osmi zemích.

Metody

Pomocí společného protokolu tato observační kohortová studie porovnávala pozorované hodnoty s očekávanými četnostmi 13 vybraných AESI napříč neurologickými, hematologickými a kardiálními výsledky. Očekávané míry byly získány zúčastněnými weby pomocí údajů o zdravotní péči před očkováním COVID-19 stratifikovaných podle věku a pohlaví. Pozorované míry byly hlášeny ze stejných souborů údajů o zdravotní péči od zavedení programu očkování proti COVID-19. AESI vyskytující se až 42 dní po vakcinaci mRNA (BNT162b2 a mRNA-1273) a vakcínami s adenovirovým vektorem (ChAdOx1) byly zahrnuty do primární analýzy. Rizika byla hodnocena pomocí poměrů pozorovaných versus očekávaných (OE) s 95% intervaly spolehlivosti. Prioritními signály potenciální bezpečnosti byly signály s dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti (LBCI) vyšší než 1,5.

Výsledek

Mezi účastníky bylo 99 068 901 očkováných jedinců. Celkem bylo ve sledovaném období podáno 183 559 462 dávek BNT162b2, 36 178 442 dávek mRNA-1273 a 23 093 399 dávek ChAdOx1. Riziková období po homologních očkovacích schématech přispěla k 23 168 335 osoborokům sledování. Poměry OE s LBCI > 1,5 byly pozorovány u Guillain-Barrého syndromu (2,49, 95 % CI: 2,15, 2,87) a trombózy cerebrálních žilních dutin (3,23, 95 % CI: 2,51, 4,09) po první dávce vakcíny ChAdOx1. Akutní diseminovaná encefalomyelitida vykazovala OE poměr 3,78 (95 % CI: 1,52, 7,78) po první dávce vakcíny mRNA-1273. Poměry OE pro myokarditidu a perikarditidu po BNT162b2, mRNA-1273 a ChAdOx1 byly významně zvýšeny s LBCI > 1,5.

Závěr

Tato analýza pro více zemí potvrdila předem stanovené bezpečnostní signály pro myokarditidu, perikarditidu, Guillain-Barrého syndrom a trombózu cerebrálních žilních dutin. Byly identifikovány další potenciální bezpečnostní signály, které vyžadují další šetření.

Klíčová slova

Dohled nad bezpečností vakcín

Farmakovigilance

Nežádoucí účinky po imunizaci

Nežádoucí události zvláštního zájmu

COVID 19

Pozorovaná vs. očekávaná analýza

1 . Úvod

Od vyhlášení pandemie COVID-19 Světovou zdravotnickou organizací (WHO) dne 11. března 2020 [1] bylo po celém světě podáno více než 13,5 miliardy dávek vakcín proti COVID-19 [2] . V listopadu 2023 dostalo alespoň 70,5 % světové populace alespoň jednu dávku vakcíny proti COVID-19 [2] . Tento jedinečný scénář podtrhuje naléhavou potřebu komplexního monitorování bezpečnosti vakcín, protože velmi vzácné nežádoucí účinky spojené s vakcínami COVID-19 mohou vyjít najevo až po podání milionům jedinců.

V očekávání tohoto bezprecedentního celosvětového zavedení vakcín proti COVID-19 iniciativa Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) formulovala v roce 2020 seznam potenciálních nežádoucích účinků vakcíny COVID-19 zvláštního zájmu (AESI) [3] . Výběr AESI byl založen na jejich předem stanovených asociacích s imunizací, specifickými očkovacími platformami nebo adjuvans nebo virovou replikací během onemocnění divokého typu; teoretické obavy související s imunopatogenezí; nebo podpůrné důkazy ze zvířecích modelů využívajících platformy kandidátských vakcín [3] .

Jedním flexibilním přístupem pro hodnocení AESI je srovnání pozorovaných četností AESI po zavedení očkovacího programu s očekávanými (nebo základními) četnostmi na základě historických období před zavedením vakcíny [4] , [5] . Taková srovnání mohou být provedena rychle a mohou hrát klíčovou roli při včasné detekci potenciálních signálů bezpečnosti vakcín nebo když regulační orgány a orgány veřejného zdraví potřebují rychlé posouzení vznikajícího signálu bezpečnosti [4] , [6] . Analýza pozorovaná versus (vs.) očekávaná (OE) byla nedílnou součástí při identifikaci trombózy se syndromem trombocytopenie (TTS) jako bezpečnostního signálu, což vedlo k pozastavení používání ChAdOx1 (vakcína AstraZeneca COVID-19) 11. března 2021 v Dánsku a Norsko [7] , [8] .

Tato hodnocení jsou cenná nejen v rané fázi zavádění vakcín ve velkém měřítku, ale také s tím, jak očkovací program dozrává, zejména pokud je lze provádět v kontextu více zemí. Provedli jsme globální kohortovou studii na základě pozorovaných vs. očekávaných analýz nežádoucích příhod COVID-19 zvláštního zájmu [9] s údaji z 10 míst v osmi zemích, které se účastní jedinečného projektu Global COVID Vaccine Safety (GCoVS) [10] Global Vaccine Data Network™ (GVDN®) [11]. Projekt GCoVS, zahájený v roce 2021, je celosvětovou spoluprací vyšetřovatelů a zdrojů dat z různých zemí za účelem monitorování bezpečnosti vakcíny COVID-19 financovanou Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC).

2 . Metody

2.1 . Studovat design

Tato retrospektivní observační studie byla navržena tak, aby odhadla poměry OE vybraných AESI po očkování proti COVID-19 v populační kohortě z více zemí.

2.2 . Zdroj dat a studovaná populace

Projekt GCoVS shromáždil elektronická zdravotní data o AESI související s vakcínami COVID-19 od účastníků z různých míst v rámci sítě GVDN, včetně Argentiny, Austrálie – Nového Jižního Walesu, Austrálie – Viktorie, Kanady – Britské Kolumbie, Kanady – Ontaria, Dánska, Finska, Francie, Nový Zéland a Skotsko [10]. Údaje o zdravotní péči se skládaly buď z údajů na úrovni jednotlivce nebo populace, v závislosti na dostupnosti v místech studie (doplňková tabulka 1).

Většina studijních míst využívala imunizační registry obsahující údaje o očkování jednotlivých úrovní. Tyto registry pokrývaly stejnou populaci a zeměpisnou oblast jako datové soubory používané k výpočtu míry pozadí. Zkoumali jsme také údaje o absorpci očkování na úrovni populace pomocí pravidelně aktualizovaných řídicích panelů ze studijních míst. Pokud byl k dispozici počet jedinců očkovaných v konkrétních věkových a genderových skupinách, převedli jsme tyto počty na osoboroky na základě rizikového období po očkování. Na rozdíl od registrů s údaji na úrovni jednotlivců nemusely věkové a pohlavní vrstvy použité v tomto přístupu odpovídat vrstvám použitým při výpočtech základních hodnot.

Účastníky byli jedinci očkovaní vakcínami COVID-19 v populacích reprezentovaných místy. V rámci možností byly napříč lokalitami aplikovány standardizované metody. Typy pacientů zahrnovaly hospitalizované pacienty (Austrálie – Nový Jižní Wales, Francie, Nový Zéland, Skotsko) a kombinace pacientů hospitalizovaných a ambulantních pohotovostních oddělení (Argentina, Austrálie – Victoria, Kanada, Dánsko, Finsko). V zemích bez jasně definovaných typů pacientů byla jako zástupná hodnota pro typy pacientů použita délka kontaktu s nemocnicí. Jako příklad pro hospitalizované pacienty v Dánsku byla použita doba kontaktu v délce pěti hodin nebo déle. Specifické charakteristiky zdrojů dat a dat jsou uvedeny v doplňkové tabulce 1.

2.3 . Období studia a sledování

Období studie se v různých zemích lišila, počínaje datem zavedení specifického programu očkování proti COVID-19 a končila na konci dostupnosti dat (Tabulka 1). Obecně platí, že studijní období trvala od prosince 2020 do srpna 2023. Nejkratší období studie bylo pozorováno v Austrálii – Novém Jižním Walesu, včetně 11 měsíců od února 2021 do prosince 2021. Nejdelší studijní období měla Argentina, od prosince 2020 do srpna 2023 , což zahrnuje celkem 32 měsíců.

Stůl 1 . Souhrn populace podle lokality. (Zahrnutý jsou pouze vakcíny ChAdOx1 od Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 a Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India a dávky 1–4).

Characteristics	Argentina	Australia:NSW	Australia:Victoria	Canada:BC	Canada:Ontario	Denmark	Finland	France	New Zealand	Scotland
Study period	12/2020-08/2023	02/2021-12/2021	02/2021-06/2023	12/2020-05/2023	12/2020-09/2023	12/2020-02/2023	12/2020-06/2022	01/2021-09/2022	12/2020-09/2023	
Vaccinated population	n									
Female (%)	78,374 (49.6)	3,289,381 (50.7)	2,925,886 (50.5)	2,383,666 (51.2)	6,192,991 (51.3)	2,179,415 (50.8)	2,324,067 (51.6)	27,216,365 (51.6)	2,100,071 (50.6)	2,946,094 (51.7)
0-19 (%)	42,281 (26.8)	692,498 (10.7)	923,635 (15.9)	274,813 (6.4)	1,882,574 (15.6)	620,273 (14.5)	549,389 (12.2)	5,585,435 (10.6)	382,662 (14.0)	501,397 (11.0)
20-39 (%)	58,567 (37.1)	2,125,624 (32.7)	1,858,706 (32.1)	1,386,513 (32.5)	3,421,403 (28.3)	1,100,566 (25.6)	1,159,303 (25.8)	14,517,426 (27.5)	1,321,332 (31.8)	1,238,142 (26.8)
40-59 (%)	40,484 (25.6)	1,933,770 (29.8)	1,586,538 (27.4)	1,244,817 (29.2)	3,460,295 (28.6)	1,263,265 (29.4)	1,256,439 (27.9)	16,065,061 (30.4)	1,158,750 (28.9)	1,418,313 (31.2)
60-79 (%)	15,167 (9.6)	1,433,446 (22.1)	1,129,623 (19.7)	1,109,315 (25.5)	2,706,343 (22.4)	1,063,018 (24.8)	1,234,825 (27.4)	12,897,416 (24.6)	865,928 (20.9)	1,143,053 (25.2)
80+ (%)	1,384 (0.9)	307,462 (4.7)	382,548 (6.5)	258,186 (6.0)	610,722 (5.1)	243,912 (5.7)	301,503 (6.7)	3,630,036 (6.9)	182,597 (4.4)	260,901 (5.7)
BNT162b2										
Dose 1	3,886,923 (60.0)	3,393,207 (58.6)	2,959,369 (69.3)	8,473,103 (70.1)	3,425,161 (79.8)	3,586,237 (79.7)	41,450,092 (78.5)	4,036,859 (97.2)	2,087,109 (46.0)	
Dose 2	3,817,153 (59.1)	3,113,758 (57.2)	2,778,206 (65.1)	7,382,893 (61.1)	3,480,685 (81.1)	3,594,661 (79.9)	38,876,671 (73.6)	3,990,353 (96.1)	1,967,726 (43.3)	
Dose 3	751,169 (11.4)	2,900,036 (50.3)	1,295,409 (30.4)	4,177,649 (36.2)	2,811,507 (65.3)	2,167,380 (48.1)	16,121,693 (30.5)	2,790,880 (69.8)	2,557,434 (56.3)	
Dose 4		369,442 (16.7)	259,228 (6.1)	1,469,257 (12.2)	1,095,558 (27.5)		54,905 (0.3)	395,269 (14.3)	358,410 (17.9)	
mRNA-1273										
Dose 1	2,850 (1.8)	134,960 (2.1)	199,865 (5.3)	940,656 (22.0)	2,100,866 (17.4)	507,031 (11.8)	554,076 (12.3)	5,833,595 (11.1)	3,255 (0.1)	205,528 (4.5)
Dose 2	13,046 (8.3)	126,291 (1.9)	150,271 (3.3)	1,186,017 (28.0)	3,589,447 (29.7)	578,985 (13.5)	532,153 (11.8)	5,880,520 (11.1)	3,211 (0.1)	183,966 (4.1)
Dose 3	45,712 (29.0)	117,804 (1.8)	617,734 (10.7)	1,482,817 (34.7)	2,965,640 (24.5)	61,548 (1.4)	812,002 (18.0)	4,676,771 (8.9)	2,184 (0.1)	970,917 (21.4)
Dose 4		257,557 (4.1)	380,862 (8.9)	723,201 (16.0)	36,850 (1.3)		14,245 (<0.1)	334 (<0.1)	195,885 (4.3)	
mRNA-1273										
Dose 1	37,721 (23.9)	2,460,922 (37.9)	1,868,764 (32.3)	308,867 (7.2)	856,603 (7.1)	133,181 (3.1)	360,196 (8.0)	4,398,411 (8.9)	17,087 (<0.1)	2,138,669 (47.1)
Dose 2	36,164 (22.9)	2,433,046 (37.5)	1,835,469 (31.7)	132,111 (3.1)	221,118 (1.8)	3,781 (<0.1)	191,120 (4.2)	3,424,038 (6.5)	14,560 (0.4)	2,093,121 (46.1)
Dose 3	28,255 (17.9)	7,483 (0.1)	57,841 (1.1)	1,757 (<0.1)	46 (<0.1)		306 (<0.1)	7,368 (<0.1)	2,058 (<0.1)	9,551 (0.2)
Dose 4			13,693 (0.2)	76 (<0.1)				90 (<0.1)	212 (<0.1)	695 (<0.1)

Vakcíny: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) a Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1).

Rizikové intervaly používané po každé dávce byly 0–7 dní, 8–21 dní, 22–42 dní a 0–42 dní. Pro každou očkovací dávku byl den 0 označen jako den přijetí vakcíny. Pro tento rukopis uvádíme výsledky pouze pro rizikový interval 0–42 dní. Další údaje jsou uvedeny na řídicím panelu GVDN se všemi nejnovějšími aktualizacemi ze zúčastněných webů [12] . Výsledky, ke kterým došlo mimo období studie, nebyly zahrnuty. K definování výsledků incidentů bylo použito 365denní vymývací období pro výsledné události. Výsledné události byly považovány za incident, pokud neexistoval žádný záznam o stejné výsledné události během předchozího 365denního vymývacího období. Jednotlivec mohl přispět k několika výsledným událostem za podmínky, že byly časově odděleny alespoň vymývacím obdobím 365 dnů.

2.4 . Studijní proměnné a výsledky

2.4.1 . Nežádoucí události zvláštního zájmu (AESI)

Třináct stavů reprezentujících AESI specifického významu pro současnou situaci farmakovigilance vakcín v reálném světě bylo vybráno ze seznamu sestaveného Brighton Collaboration SPEAC Project [3] a v reakci na bezpečnostní signály trombózy se syndromem trombocytopenie [7] , [8] (Doplnková tabulka 2). Zvolené podmínky odpovídaly AESI, pro které byly nedávno vygenerovány stránky GVDN [13] . AESI byly identifikovány pomocí harmonizovaných kódů Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize (ICD-10). Vybrané neurologické stavy zahrnovaly Guillain-Barrého syndrom (GBS), transverzální myelitidu (TM), obličejovou (Bellovu) obrnu, akutní diseminovanou encefalomyelitidu (ADEM) a křeče (generalizované křeče (GS) a febrilní křeče (FS)) jako potenciální bezpečnostní signály byly identifikovány pro některé z těchto stavů [14] , [15] , [16] . Hematologické stavy zahrnovaly cerebrální venózní sinusovou trombózu (CVST), trombózu splanchnické žíly (SVT) a plicní embolii (PE); neobvyklé lokalizované trombózy (CVST a SVT) byly vybrány jako markery potenciálního TTS, které lze přesně identifikovat pomocí

diagnostických kódů [17] , [18] . Trombocytopenie a imunitní trombocytopenie (ITP) byly také zahrnuty kvůli jejich asociaci s TTS a zprávám o ITP jako nezávislém bezpečnostním signálu [7] , [19] , [20] . Myokarditida a perikarditida byly zahrnuty jako kardiovaskulární stavy a poměry OE byly hodnoceny samostatně pro každý stav [21] , [22] , [23] .

2.4.2 . Vakcíny na covid-19

Od listopadu 2023 bylo v místech GCoVS používáno několik vakcín proti COVID-19 představující různé typy platform, jako jsou inaktivované platformy založené na nukleových kyselinách (mRNA), na proteinech a nereplikující se virové vektorové platformy (tabulka 2). Pro tento rukopis jsme se zaměřili na tři vakcíny, které zaznamenaly nejvyšší počet podaných dávek, vakcíny Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 a Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India ChAdOx1. Kumulativní počet dávek jiných vakcín podaných (n) napříč studijními místy byl relativně nízký, s výjimkou inaktivovaných vakcín Sinopharm (n = 134 550) a Sinovac (n = 31 598), proteinové vakcíny Novavax (n = 66 856) a vakcíny s adenovirovým vektorem Janssen/Johnson & Johnson (n = 1 137 505) a Gamaleya Research Institute/Sputnik (n = 84 460). Celkový počet podaných dávek každé značky vakcíny je uveden v tabulce 2 . Údaje o expozici vakcíně COVID-19 podle platformy/typu, značky a dávky byly k dispozici na individuální úrovni, aby bylo možné určit počet pozorovaných případů podle typu/značky vakcíny a profilu dávky a v rámci intervalu rizika 0–42 dní po očkování.

Tabulka 2 . Celkový počet očkování podle značky.

Platforma vakcín	Značka vakcíny	Celkové dávky
Neaktivní	Covilo nebo vakcína SARS-CoV-2 (Vero Cell) [Sinopharm (Peking)]	134 550
	Covaxin [Bharat Biotech]	1,660
	CoronaVac nebo Sinovac [Sinovac Biotech]	31,598
	Inaktivováno (buňka Vero) [Sinopharm (Wuhan)]	623
Na bázi nukleových kyselin	Comirnaty nebo Riltozinamar nebo Pfizer/BioNTech bivalentní vakcína proti COVID-19 [Pfizer/BioNTech]	3,516,963
	Comirnaty nebo Tozinamar [Pfizer/BioNTech nebo Fosun-BioNTech]	183,677,660
	Comirnaty nebo Tozinamar Pediatric [Pfizer/BioNTech nebo Fosun-BioNTech]	2,439,086
	Spikevax bivalentní Original/Omicron [Moderní]	2,750,476
	Elasomeran nebo Spikevax nebo TAK-919 Half Dose [Moderna nebo Takeda]	400 395
	Elasomeran nebo Spikevax nebo TAK-919 [Moderna nebo Takeda]	36,222,514
Na bázi bílkovin	MVC-COV1901 [Medigen]	16

Platforma vakcín	Značka vakcíny	Celkové dávky
	Covovax nebo Nuvaxoid [Novavax nebo Serum Institute of India]	66,856
Nereplikující se virový vektor	Convidecia nebo Convidence [CanSino]	3,938
	Covishield nebo Vaxzevria [AstraZeneca nebo Serum Institute of India]	23,094,620
	Sputnik Light nebo Gam-COVID-Vac [Gamaleya Research Institute]	26
	Sputnik V [Gamaleya Research Institute]	84,460
	Janssen [Janssen/Johnson & Johnson]	1,137,505

2.5 . Statistická analýza

2.5.1 . Výpočet pozorovaných vs. očekávaných poměrů pro každou lokalitu

Pro každé místo jsme vypočítali pozorovaný počet příhod pro každý AESI v rizikovém intervalu po zavedení očkování proti COVID-19. K výpočtu očekávaného počtu případů jsme použili údaje o pozadí očkování před COVID-19 z let 2015 až 2019 (2019–2020 pro Dánsko) shromážděné ve studii GCoV Background Rates of AESI After COVID-19 [13] . Sledovaná doba sledování v osoborocích pro daný očkovací profil a postvakcinační období byla stratifikována podle věkové skupiny a pohlaví. Každý z věkově-pohlavně stratifikovaných osoboroků byl vynásoben odpovídajícím věkově-pohlavním stratifikovaným základním poměrem. To vedlo k očekávanému počtu případů v každé vrstvě, které byly poté sečteny, aby se získal celkový počet očekávaných případů během sledovaného období sledování.

Agregované poměry OE podle poslední dávky byly vypočteny vydělením pozorovaného počtu případů očekávaným počtem případů v období po očkování, 95% intervaly spolehlivosti (CI) byly odvozeny pomocí přesné Poissonovy distribuce. Také jsme vypočítali poměry OE pro homologní schémata pro vakcíny BNT162b2, mRNA-1273 a ChAdOx1 až do čtyř dávek. Jsou uvedeny jak agregované poměry OE, tak poměry specifické pro homologní schémata.

Poměr OE jsme považovali za potenciální bezpečnostní signál vzbuzující obavy, kde spodní hranice 95 % CI (LBCI) byla větší než jedna a dosáhla statistické významnosti [5] . Upřednostnili jsme však potenciální bezpečnostní signály vzbuzující obavy pro další hodnocení tam, kde LBCI bylo vyšší než 1,5, kvůli zvýšeným statistickým důkazům a vyšší pravděpodobnosti, že se jedná o skutečný signál, na základě odborného posudku od CDC a spolupracovníků GVDN.

2.5.2 . Kombinování výsledků napříč weby

Výsledky byly agregovány napříč místy sečtením pozorovaného počtu příhod pro každý AESI a věkově-pohlavně stratifikovaných osoboroků pro daný očkovací profil a postvakcinační období. Pro každý AESI byly hlášeny jednotlivé profily vakcín, pokud kumulativní množství sledování (v osoborokech) v období 0–

42 dní po vakcinaci bylo 10 000 nebo více. Kombinované počty událostí a poměr OE byly vypočteny s 95 % CI odvozenými za použití přesné Poissonovy distribuce. Žádná událost (tj. nula) pozorovaná pro značku vakcíny a profil dávky nebyla hlášena samostatně bez CI.

2.5.3 . Analýza citlivosti

Nejprve jsme provedli analýzy citlivosti specifické pro dané místo, abychom dále prozkoumali potenciální souvislosti nejvýznamnějších bezpečnostních signálů identifikovaných v hlavní analýze. Pozorované míry uváděné místy byly zohledněny v analýze na základě následujících omezení. Pro každou značku vakcíny a profil dávky a kombinaci období po vakcinaci byly poměry OE a 95 % CI potlačeny, pokud bylo pozorováno méně než pět příhod. Za druhé jsme provedli doplňkovou analýzu zahrnující další vakcíny a dávky podávané napříč místy. Práh osoboroků pro hlášení byl snížen z 10 000 na 1 000 osoboroků ve srovnání s hlavní agregovanou analýzou poměrů OE, což umožnilo analyzovat širší rozsah vakcín.

2.6 . Etické schválení

Pro všechna zúčastněná pracoviště byl buď získán souhlas od příslušných etických výborů pro lidský výzkum, nebo byla získána výjimka (doplňková tabulka 3).

3 . Výsledek

Celková očkováná populace ve všech lokalitách tvořila 99 068 901 jedinců. Většina příjemců vakcín byla ve věkových skupinách 20–39 a 40–59 let (tabulka 1). Celkem bylo na všech místech ve sledovaných obdobích podáno 183 559 462 dávek BNT162b2, 36 178 442 dávek mRNA-1273 a 23 093 399 dávek ChAdOx1. Nejvyšší počty dávek byly podány ve Francii (120 758 419), dále Kanadě – Ontariu (32 159 817) a Austrálii – Viktorii (15 617 627). Celkem 23 168 335 osoboroků přispělo k poměrům OE pro AESI podle homologních schémat. Souhrn populace je uveden v tabulce 1 a podrobnější informace o dalších podávaných vakcínách jsou uvedeny v doplňkové tabulce 4 . V oddílech s výsledky níže poskytujeme jak agregované poměry OE (Tabulka 3 , Tabulka 4 , Tabulka 5), tak podrobné poměry OE pro homologní plány (Obr. 1 , Obr. 2 , Obr. 3), včetně počtu událostí a osob. -let. Celkově bylo 95,8 % a 86,6 % vakcinací zahrnuto do analýzy agregovaných a homologních schémat (doplňková tabulka 5). Primární výsledky z jednotlivých míst, jakož i další riziková období a metaanalýzy pro každý AESI jsou k dispozici v interaktivním panelu GVDN Observed vs Expected (OE) [12] .

Tabulka 3 . Agregované poměry OE podle poslední dávky, neurologické stavy, období 0–42 dní.

Dose	Vaccine	GBS		TRM		BP		ADEM		FSZ		GSZ	
		OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI
1	ChAdOx1	2.49	(2.15,2.87)	1.91	(1.22,2.84)	0.98	(0.88,1.08)	2.23	(1.15,3.90)	0.93	(0.55,1.46)	0.86	(0.83,0.90)
	BNT162b2	0.90	(0.79,1.03)	0.74	(0.53,1.02)	1.05	(1.00,1.11)	1.28	(0.77,2.00)	0.73	(0.53,0.97)	0.92	(0.91,0.94)
	mRNA-1273	0.95	(0.65,1.34)	1.50	(0.77,2.62)	1.25	(1.11,1.39)	3.78	(1.52,7.78)	1.36	(1.02,1.77)	1.15	(1.10,1.20)
2	ChAdOx1	0.73	(0.54,0.96)	0.58	(0.21,1.26)	0.95	(0.85,1.06)	1.63	(0.70,3.21)	0.45	(0.20,0.89)	0.77	(0.74,0.81)
	BNT162b2	0.69	(0.60,0.79)	0.84	(0.62,1.11)	0.93	(0.88,0.97)	0.54	(0.23,1.06)	0.58	(0.42,0.79)	0.81	(0.80,0.83)
	mRNA-1273	0.84	(0.60,1.15)	1.27	(0.69,2.12)	1.02	(0.91,1.13)	1.21	(0.25,3.55)	1.44	(1.04,1.95)	0.97	(0.93,1.01)
3	ChAdOx1	3.99	(0.48,14.41)	0		0.75	(0.20,1.92)	0		2.88	(0.07,16.04)	0.71	(0.44,1.10)
	BNT162b2	0.66	(0.54,0.79)	1.02	(0.68,1.46)	0.81	(0.76,0.87)	0.82	(0.30,1.79)	0.97	(0.69,1.33)	0.80	(0.78,0.82)
	mRNA-1273	0.68	(0.45,1.00)	0.92	(0.40,1.81)	0.83	(0.74,0.94)	0.64	(0.02,3.58)	0.58	(0.19,1.36)	0.69	(0.66,0.73)
4	BNT162b2	0.87	(0.56,1.29)	1.05	(0.39,2.29)	1.14	(0.99,1.29)	2.26	(0.06,12.62)	0.99	(0.43,1.94)	1.09	(1.04,1.14)
	mRNA-1273	0.88	(0.32,1.92)	1.25	(0.15,4.50)	1.08	(0.83,1.38)	0		0.85	(0.02,4.75)	1.00	(0.91,1.10)

AES: GBS= Guillain-Barré syndrome, TRM= Transverse myelitis, BP= Facial (Bell's) palsy, ADEM= Acute disseminated encephalomyelitis, FSZ= Febrile seizures, GSZ= Generalised seizures

Vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), and Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1)

Thresholds for statistical indications of potential signals:

Red: LBCI* >1.5, statistically significant safety signal

Yellow: LBCI* >1 and ≤1.5, statistically significant

Green: LBCI* ≤1.0, not statistically significant

*LBCI: Lower bound of confidence interval

Conditions applied to the analysis of aggregated OE ratios:

- PYRS ≥10000
- No censoring on observed counts

AES: GBS = Guillain-Barrého syndrom, TRM = příčná myelitida, BP = obličejová (Bellůva) obrna, ADEM = akutní diseminovaná encefalomyelitida, FSZ = febrilní křeče,

GSZ = Generalizované záchvaty.

Vakcíny: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) a Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1).

Tabulka 4 . Agregované poměry OE podle poslední dávky, hematologické stavy, období 0–42 dní.

Dose	Vaccine	THR		ITP		PEM		CVST		SVT	
		OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI
1	ChAdOx1	1.07	(1.03,1.12)	1.40	(1.24,1.58)	1.20	(1.16,1.24)	3.23	(2.51,4.09)	1.02	(0.89,1.16)
	BNT162b2	1.11	(1.08,1.14)	1.08	(1.01,1.16)	1.29	(1.26,1.32)	1.49	(1.26,1.75)	1.25	(1.17,1.34)
	mRNA-1273	1.33	(1.25,1.42)	1.13	(0.93,1.37)	1.33	(1.26,1.40)	1.48	(0.92,2.23)	1.23	(1.03,1.47)
2	ChAdOx1	0.96	(0.91,1.01)	1.02	(0.88,1.18)	0.96	(0.92,1.00)	1.15	(0.70,1.77)	0.95	(0.82,1.10)
	BNT162b2	0.92	(0.89,0.94)	0.93	(0.86,1.00)	0.99	(0.97,1.01)	1.25	(1.06,1.46)	1.03	(0.96,1.10)
	mRNA-1273	0.98	(0.92,1.04)	0.80	(0.65,0.97)	1.05	(0.99,1.10)	1.43	(0.95,2.06)	1.17	(1.01,1.36)
3	ChAdOx1	1.95	(1.29,2.84)	3.65	(0.75,10.67)	1.88	(1.32,2.58)	0		3.59	(0.43,12.96)
	BNT162b2	0.78	(0.75,0.81)	0.85	(0.77,0.93)	0.96	(0.93,0.98)	1.14	(0.89,1.44)	0.90	(0.82,0.99)
	mRNA-1273	0.73	(0.67,0.79)	0.72	(0.57,0.91)	0.97	(0.92,1.02)	0.94	(0.49,1.65)	0.94	(0.77,1.13)
4	BNT162b2	1.04	(0.95,1.13)	1.18	(0.99,1.41)	0.99	(0.94,1.04)	0.99	(0.47,1.81)	1.30	(1.06,1.59)
	mRNA-1273	1.08	(0.93,1.24)	0.96	(0.59,1.47)	1.03	(0.93,1.13)	0		1.53	(1.05,2.16)

AES: THR= Thrombocytopenia, ITP= Idiopathic thrombocytopenia, PEM= Pulmonary embolism, CVST=Cerebral venous sinus thrombosis, SVT= Splanchnic vein thrombosis

Vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), and Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1)

Thresholds for statistical indications of potential signals:

Red: LBCI* >1.5, statistically significant safety signal

Yellow: LBCI* >1 and ≤1.5, statistically significant

Green: LBCI* ≤1.0, not statistically significant

*LBCI: Lower bound of confidence interval

Conditions applied to the analysis of aggregated OE ratios:

- PYRS ≥10000
- No censoring on observed counts

AESI: THR = Trombocytopenie, ITP = Idiopatická trombocytopenie, PEM = Plicní embolie, CVST = Trombóza cerebrálního žilního sinu, SVT = Trombóza splachnické žíly.

Vakcíny: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) a Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1).

Tabulka 5 . Agregované poměry OE podle poslední dávky, kardiovaskulární stavy, období 0–42 dní.

Dose	Vaccine	MYO		PER	
		OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI
1	ChAdOx1	1.36	(1.08,1.68)	1.29	(1.15,1.44)
	BNT162b2	2.78	(2.61,2.95)	1.54	(1.47,1.62)
	mRNA-1273	3.48	(3.00,4.01)	1.74	(1.54,1.97)
2	ChAdOx1	1.31	(1.01,1.68)	1.27	(1.12,1.43)
	BNT162b2	2.86	(2.70,3.03)	1.38	(1.32,1.45)
	mRNA-1273	6.10	(5.52,6.72)	1.67	(1.50,1.85)
3	ChAdOx1	0		6.91	(3.45,12.36)
	BNT162b2	2.09	(1.88,2.32)	1.19	(1.10,1.28)
	mRNA-1273	2.01	(1.60,2.49)	1.39	(1.20,1.59)
4	BNT162b2	2.06	(1.47,2.80)	1.55	(1.30,1.83)
	mRNA-1273	2.91	(1.45,5.21)	2.64	(2.05,3.35)

AESI: MYO= Myocarditis, PER= Pericarditis

Vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), and Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1)

Thresholds for statistical indications of potential signals:

Red: LBCI* >1.5, statistically significant safety signal

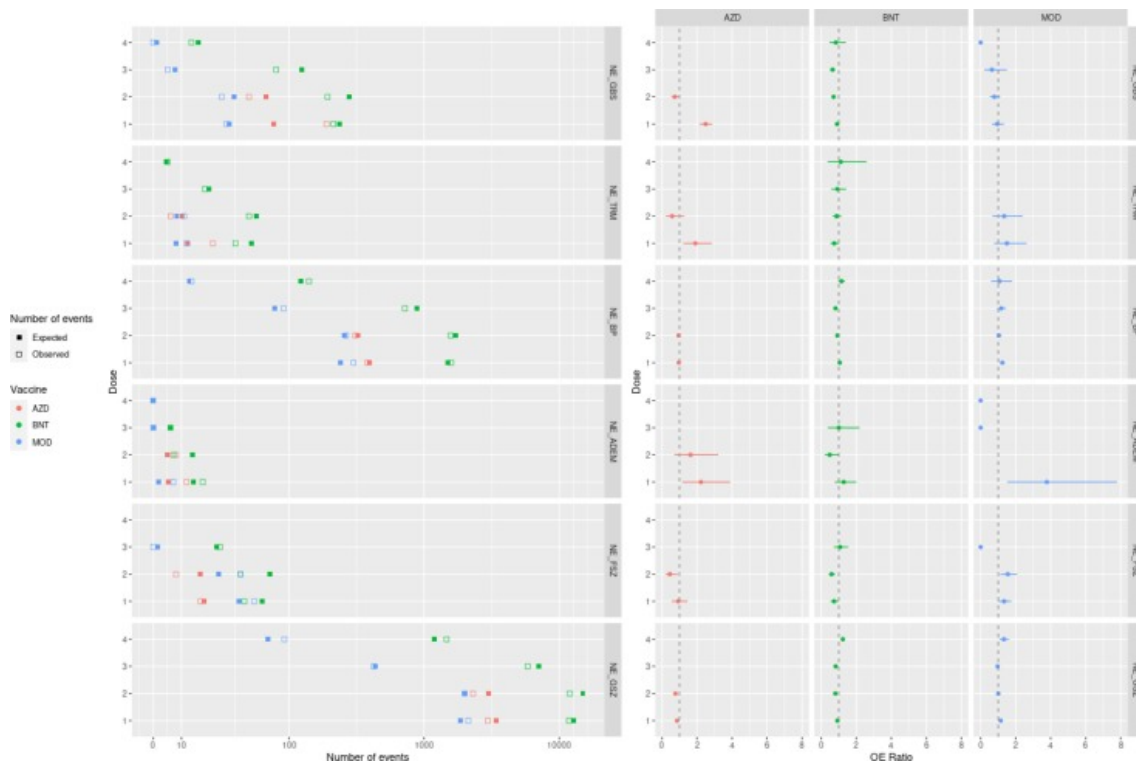
Yellow: LBCI* >1 and ≤1.5, statistically significant

Green: LBCI* ≤1.0, not statistically significant

*LBCI: Lower bound of confidence interval

Conditions applied to the analysis of aggregated OE ratios:

- PYRS ≥10000
- No censoring on observed counts



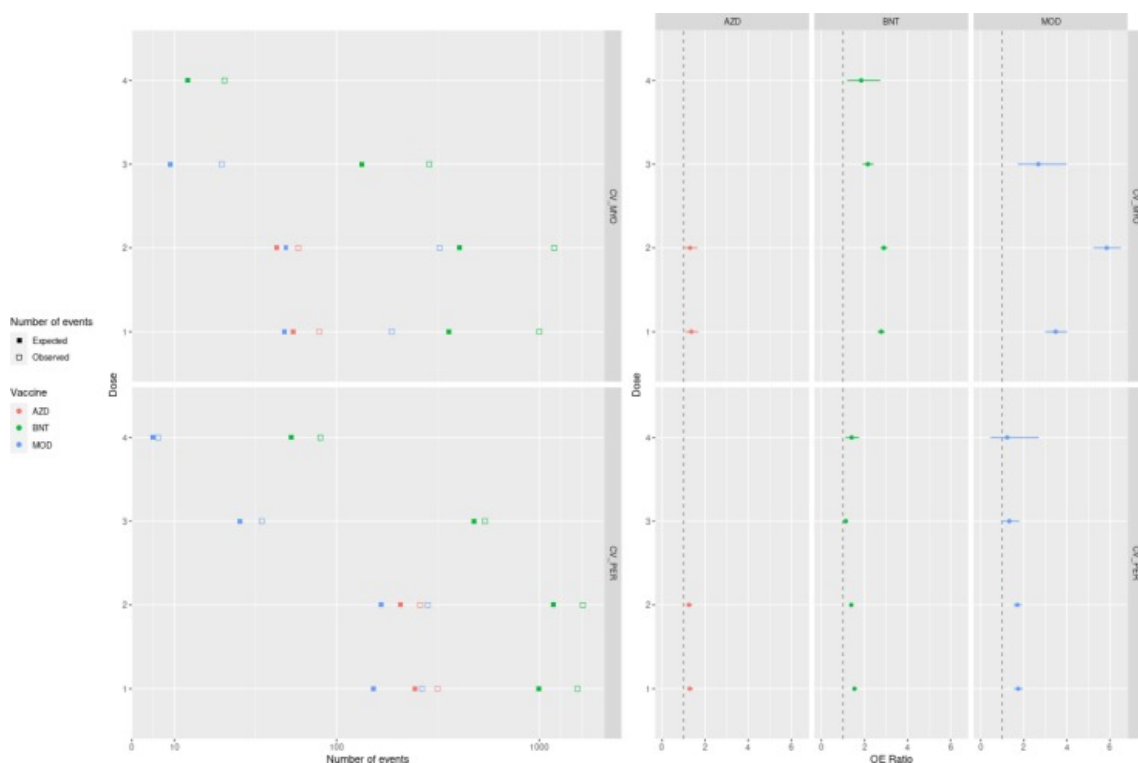
1. Stáhnout : Stáhnout obrázek ve vysokém rozlišení (301 kB)
2. Stáhnout : Stáhnout obrázek v plné velikosti

Obr. 1 . Počet příhod a poměry OE (s 95% intervalem spolehlivosti) pro homologní schémata podle dávky 1–4, neurologické stavy. AESI: GBS = Guillain-Barrého syndrom, TRM = příčná myelitida, BP = obličejová (Bellouva) obrna, ADEM = akutní diseminovaná encefalomyelitida, FSZ = febrilní křeče, GSZ = generalizované záchvaty. Vakcíny: AZD = Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India ChAdOx1, BNT = Pfizer/BioNTech (BNT162b2), MOD = Moderna (mRNA-1273).



1. Stáhnout : Stáhnout obrázek ve vysokém rozlišení (280 kB)
2. Stáhnout : Stáhnout obrázek v plné velikosti

Obr . Počet příhod a poměry OE (s 95% intervalem spolehlivosti) pro homologní schémata podle dávky 1–4, hematologické stavy. AESI: THR = Trombocytopenie, ITP = Idiopatická trombocytopenie, PEM = Plicní embolie, CVST = Trombóza cerebrálního žilního sinu, SVT = Trombóza splachnické žíly. Vakcíny: AZD = Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1), BNT = Pfizer/BioNTech (BNT162b2), MOD = Moderna (mRNA-1273).



1. Stáhnout : Stáhnout obrázek ve vysokém rozlišení (199 KB)
2. Stáhnout : Stáhnout obrázek v plné velikosti

Obr . Počet příhod a poměry OE (s 95% intervalem spolehlivosti) pro homologní schémata podle dávky 1–4, kardiovaskulární stavy. AESI: MYO = myokarditida, PER = perikarditida. Vakcíny: AZD = Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1), BNT = Pfizer/BioNTech (BNT162b2), MOD = Moderna (mRNA-1273).

3.1 . Neurologické stavy

Došlo ke statisticky významnému nárůstu případů GBS během 42 dnů po první dávce ChAdOx1 (poměr OE = 2,49; 95 % CI: 2,15, 2,87), což ukazuje na prioritní bezpečnostní signál (tabulka 3). Bylo očekáváno 76 událostí GBS a bylo pozorováno 190 událostí (obr. 1). Poměr OE pro ADEM během 42

dnů po první dávce mRNA-1273 také splnil práh významnosti prioritního bezpečnostního signálu (3,78; 95 % CI: 1,52, 7,78), se dvěma očekávanými událostmi ve srovnání se sedmi pozorovanými událostmi (obr. 1).

Statisticky významné rozdíly byly také nalezeny pro transverzní myelitidu (poměr OE = 1,91; 95 % CI: 1,22, 2,84) a ADEM (poměr OE = 2,23; 95 % CI: 1,15, 3,90) po první dávce ChAdOx1. Bellova obrna měla zvýšený poměr OE po první dávce BNT162b2 (1,05; 95 % CI: 1,00, 1,11) a mRNA-1273 (1,25; 95 % CI: 1,11, 1,39). Byly také zvýšené poměry OE pro febrilní křeče po první a druhé dávce mRNA-1273 (1,36, 95 % CI: 1,02, 1,77 a 1,44, 95 % CI: 1,04, 1,95, v tomto pořadí) a pro generalizované křeče po první dávce dávka mRNA-1273 (1,15, 95 % CI: 1,10, 1,20) a čtvrtá dávka BNT162b2 (1,09, 95 % CI: 1,04, 1,14). Po třetí dávce jakékoli vakcíny nebyly zjištěny žádné zvýšené poměry OE. Výsledky jsou v souladu s OE poměry homologních schémat; byl však identifikován zvýšený poměr OE pro generalizované záchvaty podle homologního schématu čtyř dávek mRNA-1273 (1,33; 95 % CI: 1,07, 1,63) (obr. 1). Tyto výsledky nesplnily prahovou hodnotu pro prioritní bezpečnostní signál po očkování.

3.2 . Hematologické stavy

OE poměr CVST byl 3,23 (95 % CI: 2,51–4,09) během 42 dnů po první dávce ChAdOx1, čímž byl splněn práh prioritního bezpečnostního signálu (tabulka 4). Celkem bylo očekáváno 21 událostí, zatímco bylo pozorováno 69 událostí (obr. 2).

Zvýšené poměry OE byly také identifikovány pro trombocytopenii po první dávce ChAdOx1 (1,07; 95 % CI: 1,03, 1,12), BNT162b2 (1,11; 95 % CI: 1,08, 1,14) a mRNA-1273 (1,33 % CI; 1,33 % CI , 1,42), stejně jako po třetí dávce ChAdOx1 (1,95; 95 % CI: 1,29, 2,84). Imunitní trombocytopenie také prokázala zvýšené poměry OE po první dávce ChAdOx1 (1,40; 95 % CI: 1,24, 1,58) a BNT162b2 (1,08; 95 % CI: 1,01, 1,16). Poměry OE plicní embolie byly zvýšeny po prvních dávkách ChAdOx1 (1,20; 95 % CI: 1,16, 1,24), BNT162b2 (1,29; 95 % CI: 1,26, 1,32) a mRNA-1273 (1,31423, 9 %), stejně jako po třetí dávce ChAdOx1 (1,88; 95 % CI: 1,32, 2,58). Poměr OE CVST byl 1,49 (95 % CI: 1,26, 1,75) po první dávce a 1,25 (95 % CI: 1,06, 1,46) po druhé dávce BNT162b2. Zvýšený poměr OE pro SVT byl zjištěn po první dávce BNT162b2 (1,25; 95 % CI: 1,17, 1,34) a mRNA-1273 (1,23; 95 % CI: 1,03, 1,47); druhou dávku mRNA-1273 (1,17; 95 % CI: 1,01, 1,36); a čtvrtá dávka BNT162b2 (1,30, 95 % CI: 1,06, 1,59) a mRNA-1273 (1,53, 95 % CI: 1,05, 2,16). Tyto výsledky nesplnily prahovou hodnotu pro prioritní bezpečnostní signál po očkování.

3.3 . Kardiovaskulární stavy

Zvýšené poměry OE splňující práh prioritních bezpečnostních signálů pro myokarditidu byly konzistentně identifikovány po první, druhé a třetí dávce mRNA vakcín (BNT162b2 a mRNA-1273) (Tabulka 4). Nejvyšší poměr OE byl pozorován po první a druhé dávce mRNA-1273 (3,48; 95 % CI: 3,00, 4,01 a 6,10; 95 % CI: 5,52, 6,72, v tomto pořadí). Poměr OE po třetí dávce mRNA-1273 byl 2,01 (95 % CI: 1,60, 2,49). Počty událostí pro až čtyři dávky homologních schémat jsou uvedeny na Obr . Poměry OE homologních schémat jsou v souladu s agregovanými poměry OE. Homologní OE pro myokarditidu po čtyřech dávkách vakcíny mRNA-1273 nebylo možné odhadnout kvůli nedostatku pozorovaných událostí.

Podobně poměr OE pro perikarditidu splnil práh prioritního bezpečnostního signálu po první a čtvrté dávce mRNA-1273 s poměry OE 1,74 (95 % CI: 1,54, 1,97) a 2,64 (95 % CI: 2,05, 3,35), resp. Zvýšený poměr 6,91 (95 % CI: 3,45, 12,36), splňující práh prioritního bezpečnostního signálu, byl také pozorován po třetí dávce ChAdOx1. Agregované poměry OE pro perikarditidu byly zvýšeny po všech dávkách všech tří předložených vakcín (tabulka 4). Výsledky jsou velmi podobné poměrům homologních schémat (obr. 3), s výjimkou poměru OE 1,23 (95 % CI: 0,45–2,69) po obdržení čtvrté dávky mRNA-1273, která nesplnila práh pro bezpečnostní signál. Homologní poměr OE po třetí dávce ChAdOx1 nebyl hlášen, protože přes místa studie byl podán pouze malý počet třetích dávek ChAdOx1 (Tabulka 1).

3.4 . Analýza citlivosti

Sekundární analýzy byly provedeny k dalšímu prozkoumání GBS, ADEM, CVST, myokarditidy a perikarditidy na místně specifické úrovni. Uvádíme agregované poměry OE podle poslední dávky a místa v období 0–42 dnů po vakcinaci v doplňkových tabulkách 6–10 . Nebylo možné vykázt výsledky pro všechna místa a výsledky studie kvůli nedostatečnému počtu osoboroků nebo méně než pěti událostem pozorovaným podle kritérií ochrany soukromí na místě. Většina identifikovaných bezpečnostních signálů po konkrétní značce vakcíny a kombinacích dávek z hlavní analýzy však byla potvrzena jednotlivými místy, kde byla data dostupná. Doplňková analýza s prahem osoboroků 1 000 a zahrnující další vakcíny a dávky podávané v místech GVDN ukázala zvýšený poměr OE u některých výsledků, např. u generalizovaných záchvatů po první dávce vakcíny Gamaleya Research Institute/Vakcína Sputnik (5,50, 95 % CI: 2,74, 9,84) (doplňkové tabulky 11–13).

4 . Diskuse

Tato kohortová studie zahrnující více zemí byla provedena v jedinečném prostředí GVDN. K dnešnímu dni je počet takových velkých systematicky koordinovaných studií napříč různými geografickými lokalitami a populacemi omezený. Několik studií však již dříve posoudilo rizika identifikovaných bezpečnostních signálů po očkování proti COVID-19, především na jednom místě. Zkoumali jsme souvislost mezi očkováním proti COVID-19 a 13 AESI zahrnujícími neurologické, hematologické a kardiovaskulární stavy na 10 místech v osmi zemích včetně Evropy, Severní Ameriky, Jižní Ameriky a Oceánie. V této studii zahrnující více než 99 milionů lidí očkovaných proti SARS-CoV-2 bylo riziko do 42 dnů po očkování u většiny výsledků obecně podobné riziku pozadí; bylo však identifikováno několik potenciálních bezpečnostních signálů. Pozorovali jsme potenciální bezpečnostní signály pro GBS a CVST po první dávce ChAdOx1 na základě více než 12 milionů podaných dávek.

Celkově studie vakcín založených na vektoru, jako je ChAdOx1, pozorovaly vyšší výskyt GBS po očkování ve srovnání se základním výskytem; zatímco většina studií mRNA vakcín, jako jsou BNT162b2 a mRNA-1273, nepozorovala zvýšení GBS [15], [24], [14], [25], [26], [27]. Atzenhoffer a kol. [24] oznámili zvýšený poměr OE > 2,0 pro vakcíny COVID-19 s adenovirovými vektory v zemích přispívajících do VigiBase, mezinárodní databáze nežádoucích účinků léků, a Patone et al. [27] zaznamenali v Anglii 38 případů nadměrného výskytu GBS na 10 milionů exponovaných v rizikovém období 1–28 dní po očkování ChAdOx1. Autoři nepozorovali zvýšené riziko u těch, kteří dostávali BNT162b2. Naproti tomu studie Li et al. [28] neprokázali žádné zvýšené riziko GBS pro ChAdOx1, zatímco pouze infekce SARS-CoV-2 byla spojena s vyšším rizikem. Rozdíl ve srovnání s výsledky Patone et al. [27] lze však vysvětlit menší velikostí vzorku a různými měřítky výsledků. Celkově tyto důkazy podporují naše zjištění o

bezpečnostním signálu GBS po očkování ChAdOx1. Ačkoli je tato souvislost vzácná, byla potvrzena WHO, Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Therapeutic Goods Administration (TGA) v Austrálii, což vedlo k tomu, že GBS byl uveden jako vzácný vedlejší účinek po expozici ChAdOx1 [15] , [29] , [30] .

Zjištěné zvýšené riziko CVST po očkování ChAdOx1 v této studii je potvrzeno mnoha studiemi. Zvýšený poměr OE byl pozorován v celostátní kohortové studii z Dánska a Norska se zvýšeným výskytem žilních tromboembolických příhod, včetně CVST s nadměrným výskytem 2,5 příhody na 100 000 očkovaní po ChAdOx1 [7] . Na základě různých metodologií uvádějí i další studie zvýšený výskyt CVST po očkování [31] , [32] . Tento vzácný, ale znepokojivý bezpečnostní signál nakonec vedl ke stažení vakcíny ChAdOx1 z očkovacích programů COVID-19 nebo k zavedení věkových omezení ve více zemích [8] .

Je zásadní uznat práh významnosti prioritních bezpečnostních signálů použitých v této studii (LBCI > 1,5). Tento práh byl vybrán na základě odborného názoru v rámci GVDN a CDC, aby se zaměřil na ty výsledky, které jsou s největší pravděpodobností skutečnými signály. Některé pozorované příhody, i když nesplňují tento práh, mohou mít stále klinický význam a vyžadovat další vyšetření. Například ITP s poměrem OE > 1,0 a LBCI 1,2 po vakcinaci ChAdOx1 je v souladu s nálezy uváděnými v literatuře jako potenciální signál. Tato shoda je zdůrazněna ve studii provedené ve Victorii v Austrálii, která pozorovala podstatně vyšší než očekávanou míru ITP po očkování ChAdOx1 [33] .

Navíc jsme pozorovali významně vyšší riziko myokarditidy po první, druhé a třetí dávce BNT162b2 a mRNA-1273 a také perikarditidy po první a čtvrté dávce mRNA-1273 a třetí dávce ChAdOx1 v 0–42 dnech rizikové období. Zvýšený výskyt perikarditidy po očkování ChAdOx1 identifikovaný v této studii závisí na omezeném počtu pozorovaných počtů v metaanalýze. Široký interval spolehlivosti podtrhuje značnou nejistotu charakterizace perikarditidy jako bezpečnostního signálu po očkování ChAdOx1. Naše studie však potvrzuje nálezy dříve identifikovaných vzácných případů myokarditidy a perikarditidy po první a druhé dávce mRNA vakcín [21] , [22] , [23] , [34] . Velká kohortová studie s 23,1 miliony obyvatel ve čtyřech severských zemích odhalila zvýšené riziko myokarditidy u mladých mužů ve věku 16–24 let na základě 4–7 nadměrných příhod za 28 dní na 100 000 očkovaných po druhé dávce BNT162b2 a mezi 9. a 28 na 100 000 očkovaných po druhé dávce mRNA-1273 [22] . Podobně studie z Britské Kolumbie v Kanadě uvádějí, že případy myokarditidy jsou vyšší u těch, kteří dostali druhou dávku ve srovnání s třetí dávkou, au těch, kteří dostali druhou dávku vakcíny mRNA-1273 ve srovnání s vakcínou BNT162b2 [35] , [36] . Patone a kol. [37] odhadli další příhody myokarditidy na 1 až 10 na milion osob v měsíci následujícím po očkování, což bylo podstatně méně než 40 mimořádných příhod na milion osob pozorovaných po období infekce SARS-CoV-2. Systematický přehled Alami et al. [38] dospěli k závěru, že jedinci očkování mRNA měli dvakrát vyšší pravděpodobnost rozvoje myokarditidy/perikarditidy ve srovnání s neočkovanými jedinci, s poměrem četnosti 2,05 (95 % CI 1,49–2,82). Na základě důkazů vydala WHO aktualizované pokyny týkající se těchto bezpečnostních signálů a očkování mRNA COVID-19 a EMA poskytla aktualizace informací o přípravku pro vakcíny BNT162b2 a mRNA-1273 [21] , [23] . TGA i CDC nadále monitorují a přezkoumávají údaje o myokarditidě a perikarditidě po očkování proti COVID-19 [39] , [40] .

Další potenciální bezpečnostní signál byl identifikován pro ADEM po první dávce vakcíny mRNA-1273, s pěti více pozorovanými než očekávanými událostmi na základě 1 035 871 osoboroků a 10,5 milionu podaných dávek; nicméně počet případů této vzácné příhody byl malý a interval spolehlivosti široký, takže výsledky by měly být interpretovány s opatrností a potvrzeny v budoucích studiích. Ačkoli některé

kazuistiky naznačovaly možnou souvislost mezi očkováním proti COVID-19 a ADEM, neexistoval žádný konzistentní vzorec, pokud jde o vakcínu nebo načasování po očkování, a větší epidemiologické studie nepotvrdily žádnou potenciální souvislost [41] , [42] , [43] , [44] . Kromě toho mohou kazuistiky informovat o náhodných událostech a nenaznačují souvislost ani nenaznačují kauzalitu, proto jsou k dalšímu prozkoumání našeho zjištění oprávněny větší observační studie. K vyřešení tohoto problému se v současné době provádí následná studie v rámci GVDN, která se zaměřuje na demografickou skupinu, která není součástí naší analýzy. Na základě zpráv o vzácných případech ADEM do Evropské databáze suspektních nežádoucích účinků léků EMA vyhodnotila potenciální asociaci ADEM po očkování ChAdOx1 [45] . Frontera a kol. [46] došli k závěru, že pravděpodobnost výskytu neurologické příhody po akutní infekci SARS-CoV-2 byla až 617krát vyšší než po očkování proti COVID, což naznačuje, že přínosy očkování podstatně převažují nad riziky. Po očkování Gamaleya Research Institute/Sputnik byl identifikován bezpečnostní signál pro generalizované záchvaty, avšak počet očkování byl relativně nízký ve srovnání s jinými vakcínami v této studii. Pro prozkoumání tohoto potenciálního bezpečnostního signálu jsou zapotřebí další studie.

Provádění kohortové analýzy v jedinečném kontextu GVDN pro více zemí využívá rozsáhlý a různorodý soubor dat. Shromáždění údajů z více zemí o více než 99 milionech příjemců vakcíny významně zvýšilo velikost vzorku a statistickou sílu ve srovnání s mnoha předchozími bezpečnostními studiemi. To zlepšuje schopnost detekovat bezpečnostní signály, zejména u extrémně vzácných nežádoucích příhod, protože větší velikost vzorku poskytuje větší přesnost při odhadu pozorovaných četností.

Výsledky založené na datech v Evropě, Severní a Jižní Americe a Oceánii nabízejí silnější externí validitu, což umožňuje zobecnit zjištění na širší škálu populací a zdravotnických zařízení účastnících se globálního programu očkování proti COVID-19. Analýzy zahrnující více zemí navíc usnadňují srovnání mezi zeměmi s různými očkovacími strategiemi, populační demografií a systémy zdravotní péče a poskytují pohled na to, jak tyto faktory mohou ovlivnit bezpečnostní profily vakcín. Data použitá v naší analýze byla čerpána z mnoha databází, včetně zdravotnických databází, národních imunizačních registrů a očkovacích panelů, což umožňuje identifikaci potenciálních bezpečnostních signálů z různých zdrojů.

Výsledky naší studie by však měly být interpretovány s ohledem na řadu omezení. Naše analýzy neodmyslitelně zahrnují heterogenitu ve sběru dat, kvalitě a standardech výkaznictví napříč zeměmi. Tyto rozdíly ve zdravotnické infrastruktuře a systémech dohledu mohou způsobit zkreslení a ovlivnit srovnatelnost výsledků. Zúčastněná místa v osmi zemích zavedla různé očkovací strategie, včetně typů vakcín, dávkovacích schémat a stanovení priorit příjemců vakcíny. Analýzy zahrnující více zemí jsou navíc citlivé na populační matoucí faktory, jako jsou rozdíly v již existujících zdravotních podmínkách, genetické faktory, etnické profily a vzorce chování, které nebylo možné v naší analýze upravit. Náš přístup považujeme za vhodný pro aplikaci ve velkých souborech dat reprezentujících průměrné populace. Nicméně historické základní míry specifické pro věk a pohlaví, které nejsou upraveny pro faktory, jako je předchozí onemocnění, nemusí poskytovat vhodné srovnání, například v raných fázích očkovacích kampaní, kdy byli lidé s komorbiditami očkováni před jinou populací. skupiny.

Potenciální nedostatečné hlášení napříč zeměmi mohlo vést k podcenění významu potenciálních bezpečnostních signálů. Je důležité rozpoznat potenciál falešně negativních výsledků, zejména při detekci asociací s nižšími intervaly spolehlivosti pod 1,5, které si zachovávají statistickou významnost.

Bezpečnostní signály identifikované v této studii by měly být vyhodnoceny v kontextu jejich vzácnosti, závažnosti a klinického významu. Kromě toho by celkové hodnocení rizika a přínosu očkování mělo vzít v úvahu riziko spojené s infekcí, protože četné studie prokázaly vyšší riziko rozvoje studovaných příhod, jako je GBS, myokarditida nebo ADEM, po infekci SARS-CoV-2 než očkování. . A konečně, použití kódů MKN-10 podléhá úvahám o specifčnosti a citlivosti a použití se může v jednotlivých zemích lišit.

5 . Závěr

Pozorované vs. očekávané analýzy v kontextu GVDN a projektu GCoVVS pro více zemí nabízejí větší a rozmanitější datový soubor, lepší zobecnění a lepší statistickou sílu oproti studiím na jednom místě nebo regionálním studiím. Představuje také problémy související s heterogenitou údajů, populačními matoucími faktory a variacemi v očkovacích strategiích a systémech podávání zpráv. Zapojení výzkumných pracovníků a zdrojů dat z různých oblastí světa podporuje inkluzivitu, snižuje potenciální předsudky a podporuje spolupráci při sledování společného cíle veřejného zdraví. Zatímco naše studie potvrdila dříve identifikované vzácné bezpečnostní signály po očkování proti COVID-19 a přispěla důkazy k několika dalším důležitým výsledkům, je zapotřebí další zkoumání k potvrzení souvislostí a posouzení klinického významu. To by mohlo být řešeno prováděním asociačních studií specifických pro jednotlivé výsledky použitím metodologií, jako je self-controlled case series (SCCS), k ověření asociací [6] .

Zřeknutí se odpovědnosti

Všechny analýzy, vyvozené závěry, názory, závěry a prohlášení pocházejí od autorů a nemusí nutně představovat oficiální názory ani podporu CDC/HHS nebo vlády USA. Další informace naleznete na adrese [cdc.gov](https://www.cdc.gov) .

Části tohoto materiálu jsou založeny na datech a/nebo informacích sestavených a poskytnutých Kanadským institutem pro zdravotnické informace a ministerstvem zdravotnictví Ontaria. Zde vyjádřené analýzy, závěry, názory a prohlášení jsou výhradně názory autorů a neodrážejí analýzy, závěry, názory a prohlášení o zdrojích dat; žádná podpora není zamýšlena ani by neměla být vyvozována. Části tohoto materiálu jsou založeny na datech a/nebo informacích poskytnutých Ministerstvem zdravotnictví Britské Kolumbie. Všechny závěry, názory a závěry vyvozené v tomto rukopisu jsou závěry autorů a neodrážejí názory nebo zásady správce dat.

Finanční výkaz

Projekt GCoVVS je podporován Centers for Disease Control and Prevention (CDC) amerického ministerstva zdravotnictví a sociálních služeb (HHS) jako součást finanční pomoci v celkové výši 10 108 491 USD, přičemž 100 % je financováno CDC/HHS .

Web v Ontariu přispívající k této studii byl podporován organizací Public Health Ontario a ICES , která je financována z ročního grantu ministerstva zdravotnictví Ontaria . JCK je podporována cenou Clinician-Scientist Award od katedry rodinné a komunitní medicíny University of Toronto .

prohlášení o autorském příspěvku CRediT

K. Faksová: Vizualizace, Psaní – původní návrh, Psaní – recenze a editace. **D. Walsh:** Správa dat, Formální analýza, Vyšetřování, Metodologie, Software, Validace, Konceptualizace, Psaní – kontrola a editace, Vizualizace. **Y. Jiang:** Konceptualizace, Správa dat, Formální analýza, Vyšetřování, Metodologie, Software, Supervize, Validace, Vizualizace, Psaní – recenze a úpravy. **J. Griffin:** Konceptualizace, Psaní – recenze & editace, Metodika. **A. Phillips:** Konceptualizace, Metodologie, Psaní – recenze a editace, Výzkum, Validace. **A. Gentile:** Curation of Data Curation, Investigation, Supervision, Validation. **JC Kwong:** . **K. Macartney:** Správa dat, supervize, validace, psaní – kontrola a editace, šetření, metodika. **M. Naus:** Kurátorství dat, supervize, validace, vyšetřování, metodika. **Z. Grange:** Kurátor dat, supervize, validace, konceptualizace, šetření, metodika. **S. Escolano:** Správa dat, Supervize, Validace, Vyšetřování, Metodika, Psaní – kontrola a editace. **G. Sepulveda:** Správa dat, Formální analýza, Software, Validace. **A. Shetty:** Správa dat, Validace, Výzkum, Metodika. **A. Pillsbury:** Správa dat, validace, vyšetřování, metodologie, psaní – kontrola a editace. **C. Sullivan:** Správa dat, validace, vyšetřování, metodologie, psaní – kontrola a editace. **Z. Naveed:** Správa dat, Validace, Výzkum, Metodika, Psaní – kontrola a editace. **NZ Janjua:** Správa dat, Psaní – recenze a úpravy. **N. Giglio:** Správa dat, šetření, metodika, validace. **J. Perälä:** . **S. Nasreen:** Konceptualizace, správa dat, validace, psaní – recenze a úpravy. **H. Gidding:** Konceptualizace, Validace, Psaní – recenze a editace, Výzkum, Metodologie. **P. Hovi:** Konceptualizace, Validace, Psaní – recenze a editace, Výzkum, Metodologie. **T. Vo:** Konceptualizace, Validace, Formální analýza, Vyšetřování, Metodologie, Psaní – recenze a editace. **F. Cui:** Konceptualizace, zkoumání, metodologie, validace. **L. Deng:** Konceptualizace, zkoumání, metodologie, validace, psaní – recenze a úpravy. **L. Cullen:** Konceptualizace, zkoumání, metodologie, validace, psaní – recenze a editace. **M. Artama:** Konceptualizace, zkoumání, metodologie, validace, psaní – recenze a editace. **H. Lu:** Správa dat, Formální analýza, Software, Validace. **HJ Clothier:** Konceptualizace, Metodologie, Validace, Psaní – kontrola a editace, Správa dat, Formální analýza, Administrace projektu. **K. Batty:** Konceptualizace, Metodika, Administrace projektu, Validace, Psaní – kontrola a editace. **J. Paynter:** Konceptualizace, Metodologie, Supervize, Kurátorství dat, Formální analýza, Psaní – recenze a editace. **H. Petousis-Harris:** Konceptualizace, Získávání finančních prostředků, Vyšetřování, Metodika, Zdroje, Supervize, Psaní – kontrola a editace, Administrace projektu. **J. Buttery:** Konceptualizace, Získávání finančních prostředků, Šetření, Metodika, Zdroje, Supervize, Validace, Psaní – kontrola a editace, Administrace projektu. **S. Black:** Konceptualizace, Získávání finančních prostředků, Vyšetřování, Metodika, Administrace projektu, Zdroje, Supervize, Validace, Psaní – kontrola a editace. **A. Hviid:** Konceptualizace, zkoumání, metodologie, supervize, validace, psaní – recenze a úpravy.

Prohlášení o konkurenčním zájmu

Autoři deklarují následující finanční zájmy/osobní vztahy, které mohou být považovány za potenciální konkurenční zájmy: Jeffrey C. Kwong uvádí, že finanční podpora byla poskytnuta Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí. Naveed Z. Janjua uvádí, že finanční podporu poskytla Centra pro kontrolu a prevenci nemocí. Anders Hviid uvádí, že finanční podporu poskytla Global Vaccine Data Network. Helen Petousis-Harris uvádí, že finanční podporu poskytlo novozélandské ministerstvo zdravotnictví. Steven Black uvádí vztah se společností GSK, který zahrnuje: konzultace nebo poradenství. Jeffrey C. Kwong uvádí vztah s kanadskými instituty pro výzkum zdraví, který zahrnuje: financování grantů. Jeffrey C. Kwong hlásí vztah s kanadskou agenturou veřejného zdraví, který zahrnuje: financování grantů. Naveed Z. Janjua hlásí vztah se společností AbbVie Inc, který zahrnuje: konzultace nebo poradenství a honoráře za přednášky a

přednášky. Naveed Z. Janjua hlásí vztah se společností Gilead Sciences Inc, který zahrnuje: poplatky za přednášky a přednášky. Anders Hviid uvádí vztah s Dánským nezávislým výzkumným fondem, který zahrnuje: financování grantů. Anders Hviid uvádí vztah s Lundbeck Foundation, který zahrnuje: financování grantů. Anders Hviid uvádí vztah s Novo Nordisk Foundation, který zahrnuje: financování grantů. Anders Hviid uvádí vztah s VAC4EU, který zahrnuje: konzultace nebo poradenství. Finský institut pro zdraví a sociální péči (THL) vede partnerství veřejného a soukromého sektoru s výrobcí vakcín a získal finanční prostředky na výzkum od společnosti Sanofi Inc. Petteri Hovi byl řešitelem těchto studií, ale nedostal žádnou osobní odměnu. Helen Petousis-Harris působila v odborných poradních orgánech a měla řečnické angažmá ve společnostech Pfizer a GSK. Získala také finanční prostředky na výzkum od GSK. Nezáskala žádné osobní honoráře. Pokud existují další autoři, prohlašují, že nemají žádné známé konkurenční finanční zájmy nebo osobní vztahy, které by se mohly zdát ovlivnit práci uvedenou v tomto dokumentu.

Poděkování

Pozorované vs. očekávané analýzy nežádoucích příhod vakcíny COVID-19 zvláštního zájmu byly vyvinuty pracovní skupinou Pozorované vs. očekávané pod vedením Anderse Hviida ^{a,b}. Členy pracovní skupiny byli Nelson Aguirre Duarte ^c, Miia Artama ^d, Karin Batty ^e, Steven Black ^{c,f}, Hannah Chisholm ^c, Hazel Clothier ^{g,h,i}, Fuqiang Cui ^j, Lucy Deng ^k, Lucy Cullen ^l, Heather Gidding ^{k,m,n}, Petteri Hovi ^o, Yannan Jiang ^c, Janine Paynter ^c, Helen Petousis-Harris ^c, Anastasia Phillips ^k, John Sluyter ^c, Thuan Vo ^{d,o} a Daniel Walsh ^c, Eric Weintraub ^p.

Pracovní skupiny

A. Statens Serum Institut, Dánsko; b. University of Copenhagen, Dánsko; c. University of Auckland, Nový Zéland; d. Univerzita v Tampere, Finsko; e. Auckland UniServices Limited na University of Auckland, Nový Zéland; f. University of Cincinnati a Dětská nemocnice, USA; g. viktoriánské ministerstvo zdravotnictví, Austrálie; h. Murdoch Childrens Research Institute, Austrálie; i. Centrum pro analýzu zdraví, Melbourne Children's Campus, Austrálie; j. Pekingská univerzita, Peking, Čína; k. National Center for Immunization Research and Surveillance of Vaccine preventabil Diseases, Austrálie; l. Public Health Scotland, Glasgow, Skotsko, Spojené království; m Kollingův institut, Northern Sydney Local Health District, Austrálie; n. Severní klinická škola University of Sydney, Austrálie; o. Finský institut pro zdraví a sociální péči, Finsko; p. Datalink pro bezpečnost vakcín, Centra pro kontrolu a prevenci nemocí.

Následující jednotlivci přispěli jako vedoucí webu GVDN: Anders Hviid (Dánsko); Angela Gentile (Argentina); Sylvie Escolano (Francie); Eero Poukka (Finsko); Jeffrey C. Kwong (Ontario, Kanada); Kristine Macartney (New South Wales, Austrálie); Jim BATTERY (Victoria, Austrálie); Monika Naus (Britská Kolumbie, Kanada); Zoe Grange (Skotsko); a Helen Petousis-Harris (Nový Zéland).

Následující jednotlivci přispěli jako vyšetřovatelé stránek GVDN: Gonzalo Sepulveda a Aishwarya Shetty (Victoria, Austrálie); Alexis Pillsbury (New South Wales, Austrálie); Christopher Sullivan (Skotsko); Naveed Zaeema (Britská Kolumbie, Kanada); Norberto Giglio (Argentina); Jori Perälä (Finsko); Sharifa Nasreen (Ontario, Kanada); Han Lu (Nový Zéland).

Příloha A . Doplnkový materiál

Níže jsou uvedeny doplňkové údaje k tomuto článku:

 Stáhnout : Stáhnout dokument Word (131 kB)

Doplňující údaje 1 .

Dostupnost dat

Autoři nemají oprávnění sdílet data.

Reference

1. [1]

Světová zdravotnická organizace. Úvodní slovo generálního ředitele WHO na brífinku pro média o COVID-19 – 11. března 2020 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> ↗ (přístup 13. října 2023).

[Google Scholar](#) ↗

2. [2]

Náš svět v datech. Očkování proti koronaviru (COVID-19) – náš svět v datech 2023.

<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> ↗ (vstup 13. října 2023).

[Google Scholar](#) ↗

3. [3]

Safety Platform for Emerging Vaccines S. D2.3 Prioritní seznam nežádoucích příhod zvláštního zájmu: COVID-19. Brighton Collaboration; 2020. Dostupné z:

<https://zenodo.org/records/6656179#.Y-0yxuyZOnN> ↗ .

[Google Scholar](#) ↗

4. [4]

MDX van der Boom , R. van Eekeren , FPAM van Hunsel

Analýza pozorovaná nad očekáváním jako další metoda pro detekci signálů farmakovigilance v rozsáhlých spontánních hlášeních nežádoucích příhod

Pharmacoepidemiol Drug Saf , 32 (2023) , str . 783-794 ,10.1002/pds.5610 ↗

5. [5]

O. Mahaux , V. Bauchau , L. Van Holle

Farmakoepidemiologické úvahy v pozorovaných až očekávaných analýzách vakcín

Pharmacoepidemiol Drug Saf , 25 (2016) , str. 215 ,10.1002/PDS.3918 ↗



Zobrazit PDF



[Zobrazit ve Scopusu](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

6. [6]

R. Li , B. Stewart , E. Weintraub

Hodnocení účinnosti a statistické síly samokontrolovaných sérií případů a samokontrolovaných návrhů rizikových intervalů v bezpečnosti vakcín

J Biopharm Stat , 26 (2016) , str . 686-693 ,10.1080/10543406.2015.1052819 ↗

7. [9]

Global Vaccine Data Network. Pozorované vs. očekávané analýzy nežádoucích účinků vakcíny COVID-19 podle protokolu zvláštního zájmu. Verze 1.4. Auckland (NZ): Global Vaccine Data Network; 2022. Dostupné z:

<https://www.globalvaccinedatanetwork.org/sites/globalvaccinedatanetwork.org/files/2024-01/GVDN-observed-vs.-expected-analyses-of-COVID-19-vaccine-AESI-V1.4.pdf> ↗ .

Google Scholar ↗

8. [10]

Global Vaccine Data Network. Globální bezpečnost vakcín proti COVID (GCoVS). Auckland (NZ): Global Vaccine Data Network; 2022 [přístup 2023 13. října]. Dostupné z:

<https://www.globalvaccinedatanetwork.org/global-covid-vaccine-safety-gcovs> ↗ .

Google Scholar ↗

9. [11]

Global Vaccine Data Network. Auckland (NZ): Global Vaccine Data Network; 2023 [přístup 2023 13. října]. Dostupné z: <https://www.globalvaccinedatanetwork.org/> ↗ .

Google Scholar ↗

10. [12]

Global Vaccine Data Network. GVDN: Řídicí panel Pozorované vs očekávané (OE). Auckland (NZ): Global Vaccine Data Network; 2023 [aktualizováno 8. prosince 2023; citováno 13. prosince 2023]. Dostupné z: www.globalvaccinedatanetwork.org/Data-Dashboards ↗ .

Google Scholar ↗

11. [13]

A. Phillips , Y. Jiang , D. Walsh , N. Andrews , M. Artama , H. Clothier *a kol* .

Základní míra nežádoucích příhod zvláštního zájmu pro vakcíny COVID-19: analýza nadnárodní Global Vaccine Data Network (GVDN)

Vaccine , 41 (2023) , str . 6227-6238 ,10.1016/J.VACCINE.2023.08.079 ↗

12. [14]

KE Hanson , K. Goddard , N. Lewis , B. Fireman , TR Myers , N. Bakshi *a kol.* .

Výskyt Guillain-Barrého syndromu po očkování proti COVID-19 v datovém odkazu na bezpečnost vakcín

JAMA Netw Open , 5 (2022) , článek E228879 ,10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.8879 ↗



Zobrazit PDF



Zobrazit ve Scopusu ↗Google Scholar ↗

13. [15]

Světová zdravotnická organizace. Prohlášení Globálního poradního výboru WHO pro bezpečnost vakcín (GACVS) podvýboru COVID-19 o hlášeních syndromu Guillain-Barrého (GBS) po vakcínách proti adenovirovému vektoru COVID-19 a <https://www.who.int/news/item/26-07-2021-statement-of-the-who-gacvs-covid-19-subcommittee-on-gbs> ↗ (přístup 23. října 2023).

Google Scholar ↗

14. [16]

RJ Keizer , ADR Huitema , JHM Schellens , JH Beijnen

Klinická farmakokinetika terapeutických monoklonálních protilátek

Clin Pharmacokinet , 49 (2010) , str . 493-507 ,10,2165/11531280-000000000-00000 ↗

15. [17]

Světová zdravotnická organizace. Globální poradní výbor pro bezpečnost vakcín (GACVS) přezkoumání nejnovějších důkazů o vzácných nežádoucích příhodách koagulace krve u vakcíny AstraZeneca COVID-19 (Vaxzevria a Covishield). Přístupné 23. října 2023.

[https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-o-vzácné-nežádoucí-koagulační-události-s-astrazeneca-covid-19-vakcína-\(vaxzevria-and-coshield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-o-vzácné-nežádoucí-koagulační-události-s-astrazeneca-covid-19-vakcína-(vaxzevria-and-coshield)) ↗ .

Google Scholar ↗

16. [18]

E. Burn , X. Li , K. Kostka , HM Stewart , C. Reich , S. Seager *a kol.* .

Základní četnost pěti trombóz se syndromy trombocytopenie zvláštního zájmu pro dohled nad bezpečností vakcín COVID-19: výskyt v letech 2017 až 2019 a profily pacientů od 38,6 milionů lidí v šesti evropských zemích

Pharmacoepidemiol Drug Saf , 31 (2022) , str . 495-510 ,10.1002/PDS.5419 ↗

17. [19]
A. Greinacher , T. Thiele , TE Warkentin , K. Weisser , PA Kyrle , S. Eichinger
Trombotická trombocytopenie po očkování ChAdOx1 nCov-19
N Engl J Med , 384 (2021) , str . 2092-2101
,10.1056/NEJMOA2104840/SUPPL_FILE/NEJMOA2104840_DISCLOSURES.PDF ↗
18. [20]
A. Hviid , JV Hansen , EM Thiesson , J. Wohlfahrt
Asociace očkování AZD1222 a BNT162b2 COVID-19 s tromboembolickými a trombocytopenickými příhodami u personálu v první linii: retrospektivní kohortová studie
Ann Intern Med , 175 (2022) , str . 541-546 ,10,7326/M21-2452 ↗
19. [21]
Světová zdravotnická organizace. Podvýbor COVID-19 Světového poradního výboru pro bezpečnost vakcín (GACVS): aktualizované pokyny týkající se myokarditidy a perikarditidy hlášené u mRNA vakcín COVID-19. Zpřístupněno 23. října 2023. <https://www.who.int/news/item/09-07-2021-gacvs-guidance-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines> ↗ .
Google Scholar ↗
20. [22]
Ó. Karlstad , P. Hovi , A. Husby , T. Härkänen , RM Selmer , N. Pihlström *a kol.*
Očkování proti SARS-CoV-2 a myokarditida v severské kohortové studii 23 milionů obyvatel
JAMA Cardiol , 7 (2022) , s . 600-612 ,10.1001/JAMACARDIO.2022.0583 ↗
21. [25]
M. Otero-Losada , N. Petrovský , A. Alami , JA Crispo , D. Mattison , F. Capani *a kol.*
Analýza disproportionality nežádoucích neurologických a psychiatrických reakcí s vakcínami ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) a BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 ve Spojeném království
Expert Opin Drug Saf , 22 (2023) , s. 343-349 ,10.1080/14740338.2022.2120607 ↗
22. [26]
JL Walker , A. Schultze , J. Tazare , A. Tamborska , B. Singh , K. Donegan *a kol.*
Bezpečnost očkování proti COVID-19 a akutní neurologické příhody: série případů v Anglii s využitím platformy OpenSAFELY
Vaccine, 40 (2022), pp. 4479-4487, 10.1016/J.VACCINE.2022.06.010 ↗
23. [27]
M. Patone, L. Handunnetthi, D. Saatci, J. Pan, S.V. Katikireddi, S. Razvi, *et al.*
Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection
Nat Med, 27 (2021), p. 2144, 10.1038/S41591-021-01556-7 ↗

24. [28]

X. Li, B. Raventós, E. Roel, A. Pistillo, E. Martinez-Hernandez, A. Delmestri, *et al.*

Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis

BMJ (2022), p. 376, 10.1136/BMJ-2021-068373 ↗

Google Scholar ↗

25. [29]

European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) | European Medicines Agency. Accessed October 26, 2023.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria#product-information-section> ↗.

Google Scholar ↗

26. [30]

COVID-19 vaccine weekly safety report - 09-12-2021 | Therapeutic Goods Administration (TGA). Accessed December 5, 2023. <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-09-12-2021#section-1298> ↗.

Google Scholar ↗

27. [31]

J.B. Schulz, P. Berlit, H.C. Diener, C. Gerloff, A. Greinacher, C. Klein, *et al.*

COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany

Ann Neurol, 90 (2021), pp. 627-639, 10.1002/ANA.26172 ↗

28. [32]

Andrews NJ, Stowe J, Ramsay ME, Miller E. Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: a national cohort study in England. *Lancet Reg Heal Eur* 2022;13. doi: 10.1016/J.LANEPE.2021.100260.

Google Scholar ↗

29. [33]

S.F. Gordon, H.J. Clothier, H. Morgan, J.P. Buttery, L.K. Phuong, P. Monagle, *et al.*

Immune thrombocytopenia following immunisation with Vaxzevria ChadOx1-S (AstraZeneca) vaccine, Victoria

Australia Vaccine, 39 (2021), pp. 7052-7057, 10.1016/J.VACCINE.2021.10.030 ↗

30. [34]

S.A. Buchan, C.Y. Seo, C. Johnson, S. Alley, J.C. Kwong, S. Nasreen, *et al.*

Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination by vaccine product, schedule, and interdose interval among adolescents and adults in Ontario, Canada

JAMA Netw Open, 5 (2022), Article E2218505, 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.18505 ↗

31. [35]
Z. Naveed, J. Li, M. Spencer, J. Wilton, M. Naus, H.A.V. García, *et al.*

Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a population-based cohort study

CMAJ, 194 (2022), pp. 1529-1536, [10.1503/CMAJ.220676](https://doi.org/10.1503/CMAJ.220676) ↗
32. [36]
Z. Naveed, J. Li, J. Wilton, M. Spencer, M. Naus, H.A. Velásquez García, *et al.*

Comparative risk of myocarditis/pericarditis following second doses of BNT162b2 and mRNA-1273 coronavirus vaccines

J Am Coll Cardiol, 80 (2022), pp. 1900-1908, [10.1016/J.JACC.2022.08.799](https://doi.org/10.1016/J.JACC.2022.08.799) ↗
33. [37]
M. Patone, X.W. Mei, L. Handunnetthi, S. Dixon, F. Zaccardi, M. Shankar-Hari, *et al.*

Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection

Nat Med, 28 (2021), pp. 410-422, [10.1038/s41591-021-01630-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0) ↗

[Google Scholar](#) ↗
34. [38]
A. Alami, D. Krewski, N. Farhat, D. Mattison, K. Wilson, C.A. Gravel, *et al.*

Risk of myocarditis and pericarditis in mRNA COVID-19-vaccinated and unvaccinated populations: a systematic review and meta-analysis

BMJ Open, 13 (2023), Article e065687, [10.1136/BMJOPEN-2022-065687](https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2022-065687) ↗
35. [39]
COVID-19 vaccine safety report - 13-07-2023 | Therapeutic Goods Administration (TGA) n.d.
<https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-safety-report-13-07-2023#myocarditis-and-pericarditis-after-covid19-vaccination> ↗ (accessed December 5, 2023).

[Google Scholar](#) ↗
36. [40]
Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination | CDC n.d.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html> ↗ (accessed December 5, 2023).

[Google Scholar](#) ↗

37. [41]

K. Brock, S.C. Reyes, C. Conner, N. Gillson, M. Weiss, O. Elfituri, *et al.*

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like illness in a pediatric patient following COVID-19 vaccination

BJR | Case Rep, 9 (2023), 10.1259/BJRCR.20220097 ↗

Google Scholar ↗

38. [42]

S.V. Nimkar, P. Yelne, S.A. Gaidhane, S. Kumar, S. Acharya, R.R. Gemnani

Fatal acute disseminated encephalomyelitis post-COVID-19 vaccination: a rare case report

Cureus, 14 (2022), 10.7759/CUREUS.31810 ↗

Google Scholar ↗

39. [43]

F. Permezel, B. Borojevic, S. Lau, H.H. de Boer

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination

Forensic Sci Med Pathol, 18 (2022), pp. 74-79, 10.1007/S12024-021-00440-7 ↗

40. [45]

Evropská léková agentura. *Aktualizace bezpečnosti vakcíny COVID-19* .; 2021.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-června-2021_en.pdf ↗ .

Google Scholar ↗

41. [46]

JA Frontera , AA Tamborska , MF Doheim , D. Garcia-Azorin , H. Gezegen , A. Guekht *a kol* .

Neurologické příhody hlášené po vakcínách COVID-19: analýza systému hlášení nežádoucích příhod vakcín

Ann Neurol , 91 (2022) , str . 756-771 ,10.1002/ANA.26339 ↗