

# Rizika myokarditidy, perikarditidy a srdečních arytmií spojených s očkováním proti COVID-19 nebo infekcí SARS-CoV-2

Martina Patone, Xue W. Mei, Lahiru Handunnetthi, Sharon Dixon, Francesco Zaccardi, Manu Shankar-Hari, Peter Watkinson, Kamlesh Khunti, Anthony Harnden, Carol AC Coupland, Keith M. Channon, Nicholas L. Mills, Aziz Sheikh & Julia Hippisleyová-Coxová

*Přírodní medicína* **28**, 410–422 (2022)

**684k** přístupů | **41** Citace | **10889** Altmetric | [Metriky](#)

## Abstraktní

Ačkoli myokarditida a perikarditida nebyly pozorovány jako nežádoucí příhody ve studiích vakcín proti koronavirové nemoci 2019 (COVID-19), existuje mnoho zpráv o podezřeních na případy po očkování v běžné populaci. Provedli jsme samokontrolovanou případovou studii lidí ve věku 16 nebo starších očkovaných proti COVID-19 v Anglii mezi 1. prosincem 2020 a 24. srpnem 2021, abychom prozkoumali přijetí do nemocnice nebo úmrtí na myokarditidu, perikarditidu a srdeční arytmie během 1–28 dnů po vakcíny proti adenoviru (ChAdOx1,  $n = 20\,615\,911$ ) nebo na bázi messengerové RNA (BNT162b2,  $n = 16\,993\,389$ ; mRNA-1273,  $n = 1\,006\,191$ ) nebo pozitivní test na těžký akutní respirační syndrom (koronavirus 2-*n* SARS) = 3 028 867). Zjistili jsme zvýšené riziko myokarditidy spojené s první dávkou vakcín ChAdOx1 a BNT162b2 a první a druhou dávkou vakcíny mRNA-1273 během 1–28 dnů po vakcinaci a po pozitivním testu na SARS-CoV-2. Odhadli jsme další dvě (95% interval spolehlivosti (CI) 0, 3), jednu (95% CI 0, 2) a šest (95% CI 2, 8) příhod myokarditidy na 1 milion lidí očkovaných ChAdOx1, BNT162b2 a mRNA-1273, v tomto pořadí, během 28 dnů po první dávce a dalších deset (95% CI 7, 11) příhod myokarditidy na 1 milion očkovaných během 28 dnů po druhé dávce mRNA-1273. To je srovnatelné s dalšími 40 (95% CI 38, 41) příhodami myokarditidy na 1 milion pacientů během 28 dnů po pozitivním testu na SARS-CoV-2. Pozorovali jsme také zvýšené riziko perikarditidy a srdečních arytmií po pozitivním testu na SARS-CoV-2. Podobné souvislosti nebyly pozorovány u žádné z vakcín COVID-19, kromě zvýšeného rizika arytmie po druhé dávce mRNA-1273. Analýzy podskupin podle věku ukázaly, že zvýšené riziko

myokarditidy spojené s těmito dvěma mRNA vakcínami bylo přítomno pouze u pacientů mladších 40 let.

## Hlavní

Do konce září 2021 bylo po celém světě podáno více než 6,3 miliardy dávek očkování proti COVID-19 <sup>1</sup>. Klinické studie vakcín proti COVID-19 byly nedostatečné, aby odhalily vzácné nežádoucí účinky, které jsou důležité pro hodnocení rizika a přínosu, a informovaly klinickou praxi po vakcinaci. Proto je nyní identifikace takových vzácných nežádoucích příhod celosvětovou vědeckou prioritou.

Ke dni 4. listopadu 2021 bylo do United States Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) hlášeno 1 783 případů zánětu srdce, konkrétně myokarditidy nebo perikarditidy, mezi lidmi ve věku 12–29 let, kteří dostali vakcíny proti COVID-19, zejména po vakcinaci mRNA, to znamená vakcíny [BNT162b2](#) a mRNA-12732. K 9. červenci 2021 hlásila Evropská léková agentura (EMA) 145 případů myokarditidy a 138 případů perikarditidy ze 177 milionů dávek vakcíny BNT162b2 a 9 případů myokarditidy a 19 případů perikarditidy z 20 milionů dávek vakcíny mRNA-1273 <sup>3</sup>. V Izraeli bylo mezi prosincem 2020 a květnem 2021 hlášeno 275 případů myokarditidy u více než 5 milionů lidí očkovaných vakcínou BNT162b2 <sup>4</sup>. Nebyla hlášena žádná souvislost mezi vakcínou ChAdOx1 a myokarditidou nebo perikarditidou. Stejně zprávy ukázaly, že k těmto příhodám dochází častěji u dospívajících a mladých dospělých, většinou po druhé dávce. Vyhodnocení rizik nežádoucích účinků po očkování nebo infekci SARS-CoV-2 v různých věkových skupinách poskytuje zásadní informace pro určení, zda rizika z vakcíny převažují nad riziky po pozitivním testu na SARS-CoV-2.

V Anglii byla očkovací kampaň zahájena 8. prosince 2020 vakcínou BNT162b2 a 4. ledna 2021 vakcínou ChAdOx1. V první fázi byli upřednostněni ti nejzranitelnější, a to v rozvrhu založeném především na věku. Vakcína mRNA-1273 byla v Anglii dostupná 13. dubna 2021. Od 7. dubna 2021 není vakcína ChAdOx1 doporučena pro osoby mladší 30 let a od 7. května 2021 pro osoby mladší 40 let.

Anglická národní imunizační databáze (NIMS) očkování proti COVID-19 obsahuje údaje o typu vakcíny, datu a dávkách pro všechny lidi očkované v Anglii. Propojili jsme NIMS na úrovni jednotlivých pacientů s národními údaji o úmrtnosti, hospitalizacích a údajích o infekci SARS-CoV-2, abychom prozkoumali souvislosti mezi první a druhou dávkou vakcín ChAdOx1, BNT162b2 nebo mRNA-1273 a srdečními nežádoucími příhodami: myokarditida perikarditida nebo srdeční arytmie. Stejnou populaci jsme použili ke zkoumání souvislostí mezi pozitivním testem SARS-CoV-2 (před nebo po očkování) jako sekundární expozicí a stejnými nežádoucími účinky na srdce. Hodnotili jsme také rizika pro stejné výsledky po očkování nebo pozitivním testu na SARS-CoV-2 u mladších osob (<40 let). poměry četnosti výskytu,<sup>5,6</sup>.

## Výsledek

Celkem 38 615 491 dospělých bylo v Anglii očkováno alespoň jednou dávkou ChAdOx1 ( $n = 20\,615\,911$ ), BNT162b2 ( $n = 16\,993\,389$ ) nebo mRNA-1273 ( $n = 1\,006\,192\,192$ ) v Anglii. Z nich 32 095 748 dostalo dvě dávky buď ChAdOx1 ( $n = 19\,754\,224$ , 95,8 %), BNT162b2 ( $n = 11\,972\,733$ , 70,5 %) nebo mRNA-1273 ( $n = 368\,791$ , 36,7 %). Jedinci, kteří dostali vakcínu ChAdOx1 a BNT162b2, byli v průměru starší než ti, kteří dostali vakcínu mRNA-1273, jak se očekávalo vzhledem k tomu, že zavádění vakcíny mRNA-1273 začalo v dubnu 2021 ve Spojeném království, kdy rizikové skupiny s vyšší prioritou (včetně starší lidé) již byli očkováni.

**Tabulka 1 Základní demografické charakteristiky lidí dostávajících buď vakcíny ChAdOx1, BNT162b2 nebo mRNA-1273 nebo pozitivních na virus SARS-CoV-2 (před nebo po očkování), v Anglii mezi 1. prosincem 2020 a 24. srpnem 2021. Údaje jsou uvedeny jako sloupec % (počítá se)**

Mezi těmi, kteří dostali alespoň jednu dávku, bylo 3 028 867 (7,8 %) jedinců, kteří měli pozitivní test na SARS-CoV-2. Z toho 2 315 669 (6,0 %) jedinců mělo před očkováním pozitivní test; zatímco 713 198 (1,8 %) a 298 315 (0,7 %) bylo pozitivně testováno po první a druhé dávce vakcíny. Tabulka 1 ukazuje charakteristiky studované populace,

stratifikované podle typu vakcíny a dávky, a těch, kteří byli pozitivně testováni na SARS-CoV-2.

Během sledovaného období bylo přijato 1 615 a 1 574 úmrtí souvisejících s myokarditidou a perikarditidou (14 pacientů mělo obojí) a 385 508 souvisejících se srdečními arytmiemi. Charakteristiky jedinců s myokarditidou, perikarditidou a srdečními arytmiemi v období 1–28 dnů po vakcinaci se lišily podle stavu a podle podané vakcíny (tabulka 2). Doplňková tabulka 1 ukazuje charakteristiky pacientů, kteří zemřeli na jednotlivé výsledky během 1–28 dnů po první nebo druhé dávce vakcíny COVID-19 nebo infekci SARS-CoV-2. Tabulka 3 a Obrukazují počet pacientů s výslednými událostmi v každém časovém období expozice a poměry incidence (IRR) a 95% CI pro výsledky v obdobích rizika expozice.

**Tabulka 2 Demografické charakteristiky pacientů, kteří zaznamenali jednotlivé výsledky během 1–28 dnů po první nebo druhé dávce vakcíny COVID-19 nebo infekci SARS-CoV-2 mezi očkovanou populací v Anglii od 1. prosince 2020 do 24. srpna 2021 ( buňky s hvězdičkou jsou potlačeny)**

**Tabulka 3 IRR (95% CI) pro jednotlivé výsledky v předem definovaných rizikových obdobích bezprostředně před a po expozici očkování a před a po pozitivním výsledku testu SARS-CoV-2, upravené pro kalendářní dobu od 1. prosince 2020 do 24. srpna 2021 (buňky s hvězdičkou jsou potlačeny). n/a, neuplatňuje se; pyrs, osoboroky**

**Obr. 1: IRR s 95% CI pro srdeční nežádoucí příhody po každé expozici.**

Obrázek 1

IRR jsou uvedeny pro předem definovaná riziková období (0, 1–7, 8–14, 15–21 a 22–28 dní) po první nebo druhé dávce vakcín ChAdOx1, BNT162b2 a mRNA-1273 a pozitivním testu na SARS-CoV-2 na předrizikové období (28 dní před expozicí). Vodorovná tučná čára na každém panelu označuje 1.

## Myokarditida

Z 38 615 491 očkováných jedinců zahrnutých do naší studie bylo 1 615 (0,004 %) přijato do nemocnice s myokarditidou nebo na ni zemřelo kdykoli během období studie (buď před nebo po očkování); 397 (0,001 %) z nich se vyskytlo během 1-28 dnů po jakékoli dávce vakcíny. Z 1 615 přijatých nebo zemřelých mělo 359 (22,2 %) pozitivní test na SARS-CoV-2, přičemž 287

(17,8 %) z nich bylo před očkováním. V úmrtním listu bylo jako příčina smrti zaznamenáno 114 úmrtí s myokarditidou (23 mělo pozitivní test na SARS-CoV-2). Z těch, kteří byli přijati s myokarditidou nebo na ni zemřeli během 1–28 dnů po vakcinaci, mělo 12,7 % (18) a 10,7 % (9) pozitivní test na SARS-CoV-2 před první a druhou dávkou vakcíny ChAdOx1, respektive 7,4 % (7) před první dávkou vakcíny BNT162b2 (tabulka 2).

Bylo zvýšené riziko myokarditidy 1–7 dní po první dávce ChAdOx1 (IRR 1,76; 95% CI 1,29, 2,42), BNT162b2 (IRR 1,45, 95% CI 0,97, 2,12) a mRNA-1873 (1873 95% CI 3,53, 19,91) a druhá dávka BNT162b2 (IRR 1,75, 95% CI 1,13, 2,70) a mRNA-1273 (IRR 23,10, 95% CI 6,46, 82,56). Zvýšené riziko myokarditidy bylo za 1–7 dnů (IRR 21,08, 95% CI 15,34, 28,96), 8–14 dnů (IRR 11,29, 95% CI 7,70, 16,57), 15–21 dnů (IRR 95,36 CI 3,24, 8,89) a 21–28 dní (IRR 3,08, 95% CI 1,65, 5,75) po pozitivním testu.

V průběhu 1–28 dnů po vakcinaci jsme pozorovali souvislost s první dávkou ChAdOx1 (IRR 1,29, 95% CI 1,05, 1,58), BNT162b2 (IRR 1,31, 95% CI 1,03, 1,66) a mRNA (IRR 7,1273 95% CI 1,34, 6,58). Po druhé dávce bylo zvýšené riziko mnohem vyšší u mRNA-1273 (IRR 9,84, 95% CI 2,69, 36,03) ve srovnání s BNT162b2 (IRR 1,30, 95% CI 0,98, 1,72). Riziko myokarditidy se zvýšilo během 1–28 dnů po pozitivním testu na SARS-CoV-2 (IRR 9,76, 95% CI 7,51, 12,69).

## Perikarditida

Z 38 615 491 očkováných jedinců zahrnutých do naší studie bylo 1 574 (0,004 %) přijato do nemocnice s perikarditidou nebo na ni zemřelo kdykoli během období studie (buď před nebo po očkování); 356 (0,001 %) z nich se objevilo během 1–28 dnů po jakékoli dávce vakcíny. Z 1 574 přijatých nebo zemřelých mělo 188 (11,9 %) pozitivní test na SARS-CoV-2, přičemž 154 (9,8 %) z nich bylo před očkováním. V úmrtním listu bylo jako příčina smrti zaznamenáno 31 úmrtí s perikarditidou (6 mělo pozitivní test na SARS-CoV-2). Tabulka 2 ukazuje procenta pacientů s perikarditidou v rizikovém období, kteří měli před očkováním pozitivní test na SARS-CoV-2, podle typu a dávky vakcíny.

Po první dávce ChAdOx1 byla snížena rizika perikarditidy (IRR 0,59; 95% CI 0,37, 0,94 za 1–7 dní, IRR 0,64; 95% CI 0,42, 0,99 za 15–21 dní), BNT162b2 (IRR 0,61; 95% CI 0,24, 0,90 za 8–14 dní) a po druhé dávce ChAdOx1

(IRR 0,49; 95% CI: 0,29, 0,82 za 22–28 dní). Nedostatečný počet událostí pro vyhodnocení asociací s vakcínou mRNA-1273 za týden. Bylo zvýšené riziko přijetí do nemocnice nebo úmrtí na perikarditidu po 1–7 dnech (IRR 4,85, 95% CI 2,56, 9,18) a 8–14 dnech (IRR 3,81, 95% CI 1,90, 7,63) po SARS-CoV-2 pozitivní test.

Během 1–28 dnů po vakcinaci jsme pozorovali snížené riziko perikarditidy po první dávce ChAdOx1 (IRR 0,74, 95% CI 0,59, 0,92), na rozdíl od zvýšeného rizika během 1–28 dnů po SARS-CoV-2 pozitivní test (IRR 2,79, 95% CI 1,80, 4,32). Nebyla pozorována žádná souvislost s vakcínou BNT162b2 nebo mRNA-1273.

## Srdeční arytmie

Z 38 615 491 očkovaných jedinců zahrnutých do naší studie bylo 385 508 (1,0 %) přijato do nemocnice se srdeční arytmií nebo na ni zemřelo kdykoli během období studie (buď před nebo po očkování); 86 754 (0,2 %) z nich se objevilo během 1–28 dnů po jakékoli dávce vakcíny. Z těch, kteří byli přijati nebo zemřeli, mělo 39 897 (10,3 %) pozitivní test na SARS-CoV-2, přičemž 29 694 (7,7 %) mělo pozitivní test před očkováním. Bylo zaznamenáno 7 795 úmrtí se srdeční arytmií zaznamenanou jako příčina smrti (1 108 mělo pozitivní test na SARS-CoV-2). Tabulka 2 ukazuje procenta pacientů s příhodami srdeční arytmie v rizikovém období, kteří měli před očkováním pozitivní test na SARS-CoV-2, podle typu a dávky vakcíny.

Bylo sníženo riziko srdeční arytmie po první dávce ChAdOx1 (IRR 0,95, 95% CI 0,92, 0,97 po 1–7 dnech a v následujících obdobích) a BNT162b2 (IRR 0,79, 95% CI 0,76, 1–781 dnů při CI a v následujících obdobích) a po druhé dávce ChAdOx1 (IRR 0,84, 95% CI 0,82, 0,87 po 1–7 dnech; IRR 0,97, 95% CI 0,94, 0,99 po 8–14 dnech) a BNT162b2 (IRR 0,85, IRR 0,87 95% CI 0,83, 0,88 za 1–7 dnů; IRR 0,95, 95% CI 0,92, 0,98 za 8–15 dnů). Po druhé dávce mRNA-1273 bylo zvýšené riziko srdeční arytmie (IRR 1,93, 95% CI 1,25, 2,96 po 1–7 dnech) a po 1–7 dnech (IRR 11,73, 95% CI 11,33, 12,14), 8–14 dnů (IRR 6,57, 95 % CI 6,30, 6,85), 15–21 dnů (IRR 2,30, 95 % CI 2,15, 2,45) a 21–28 dnů (IRR 1,67, 95 % CI 1,855) po 1 SA - pozitivní test na CoV-2.

Během 1–28 dnů po očkování jsme zjistili snížené riziko srdeční arytmie spojené s první dávkou ChAdOx1 (IRR 0,94, 95% CI 0,93, 0,96) a BNT162b2 (IRR 0,89, 95% CI 0,87) a následně 0,90 druhá dávka ChAdOx1

(IRR 0,95, 95% CI 0,94, 0,96) a BNT162b2 (IRR 0,95, 95% CI 0,93, 0,96). Po druhé dávce mRNA-1273 (IRR 1,46, 95% CI, 1,08, 1,98) a pozitivním testu na SARS-CoV-2 (IRR 5,35, 95% CI 5,21, 5,50) bylo zvýšené riziko srdeční arytmie.

## Analýzy podskupin podle věkových skupin a pohlaví

Tabulka 4 ukazuje IRR pro výsledky v celkových 1–28denních rizikových obdobích před a po každé expozici podle pohlaví a osob ve věku do 40 let nebo 40 let a starších. Doplnkové tabulky 2 a 3a ukazují IRR odhadované pro každý týden během 1–28 dnů po expozici v těchto podskupinách. Zatímco nálezy obecně odrážely nálezy hlášené v celkovém 1–28denním období v každé podskupině, vzhledem k malému počtu příhod v některých týdnech je při interpretaci zapotřebí opatrnosti. Zde uvádíme výsledky analýz podskupin pouze pro myokarditidu.

**Tabulka 4 IRR (95% CI) podle věkové skupiny (ve věku 40 let nebo mladší, starší 40 let) a pohlaví (ženy a muži) pro výsledky v předem definovaných rizikových obdobích bezprostředně před a po expozici očkování a před a po pozitivním Výsledek testu SARS-CoV-2, upravený pro kalendářní čas od 1. prosince 2020 do 24. srpna 2021 (buňky s hvězdičkou jsou potlačeny)**

U osob mladších 40 let jsme pozorovali zvýšené riziko myokarditidy během 1–28 dnů po první dávce BNT162b2 (IRR 1,83, 95% CI 1,20, 2,79) a mRNA-1273 (IRR 3,89, 95% CI 1,60, 9,44), po druhé dávce BNT162b2 (IRR 3,40, 95% CI 1,91, 6,04) a mRNA-1273 (IRR 20,71, 95% CI 4,02, 106,68) a po testu SARS-CoV-2,60 pozitivní 95 % CI 2,21, 7,45). Nebyla nalezena žádná souvislost s vakcínou ChAdOx1. U osob ve věku 40 let nebo starších se riziko myokarditidy zvýšilo během 1–28 dnů po první dávce ChAdOx1 (IRR 1,33, 95% CI 1,06, 1,67) a pozitivním testu na SARS-CoV-2 (IRR 12,18, 95% CI 9,01, 16,46). Nebyla nalezena žádná souvislost s vakcínou BNT162b2 a počet událostí byl nedostatečný k vyhodnocení souvislostí s vakcínou mRNA-1273.

U žen jsme zjistili zvýšené riziko myokarditidy 1–28 dní po první dávce ChAdOx1 (IRR 1,40, 95% CI 1,01, 1,93) a BNT162b2 (IRR 1,54, 95% CI



1,08, 2,20) a po SARS-CoV-2 pozitivní test (IRR 11,00, 95% CI 7,12, 16,99). Pro hodnocení souvislostí s vakcínou mRNA-1273 pro ženy nebyl zaznamenán dostatečný počet událostí. U mužů jsme zjistili zvýšené riziko myokarditidy 1–28 dní po první a druhé dávce mRNA-1273 (IRR 3,79, 95% CI 1,59, 9,04 a IRR 12,27, 95% CI 2,77, 54,37, v tomto pořadí) a následujících pozitivní test na SARS-CoV-2 (IRR 9,06, 95% CI 6,51, 12,62). Nebyla nalezena žádná souvislost s vakcínami ChAdOx1 nebo BNT162b2.

Doplňková tabulka 3b ukazuje IRR těchto výsledků odhadovaných za 1–28 dní po expozici při omezení na různé věkové skupiny (16–29, 29–39 a 40 let a více). Zvýšené riziko myokarditidy spojené s vakcínou na bázi mediátorové RNA se konzistentně vyskytuje u mladší populace (<40 let).

### Analýzy podskupin podle předchozí infekce SARS-CoV-2

Doplňková tabulka 4 ukazuje odhadované IRR pro myokarditidu, perikarditidu nebo srdeční arytmiie v rizikovém období 1–28 dní po každém očkování u těch, kteří neměli před očkováním pozitivní test na SARS-CoV-2. Tyto výsledky obecně souhlasily s hlavními analýzami. Nepozorovali jsme žádné zvýšené riziko myokarditidy, perikarditidy nebo arytmiie po první nebo druhé dávce vakcíny ChAdOx1 nebo BNT162b2 u těch, kteří měli pozitivní test před očkováním, ale po první dávce kterékoli vakcíny bylo sníženo riziko srdečních arytmií (doplňková Tabulka 5). V této podskupině nebyl dostatečný počet událostí k vyhodnocení asociací s vakcínou mRNA-1273.

### Analýzy podskupin podle kategorií srdeční arytmiie

Srdeční arytmiie ( $n = 385\,508$ ) byly kategorizovány jako fibrilace nebo flutter síní ( $n = 229\,248$ , 59,4 %), atrioventrikulární (AV) blok a související poruchy vedení ( $n = 114\,701$ , 29,7 %), komorová tachykardie ( $n = 21\,212$ , 5,5 %), fibrilace komor ( $n = 2\,910$ , 0,7 %) a další, včetně supraventrikulární tachykardie ( $n = 130\,485$ , 33,8 %).

Během 1–28 dnů po expozici jsme pozorovali zvýšené riziko fibrilace síní nebo flutterové arytmiie 15–21 dnů po první dávce vakcíny mRNA-1273 (IRR 2,06, 95% CI 1,11, 3,82); ventrikulární fibrilace za 22–28 dnů po druhé dávce vakcíny ChAdOx1 (IRR 1,35, 95% CI 1,05, 1,74) a jiné srdeční arytmiie za 1–7 dnů po druhé dávce vakcíny mRNA-1273 (IRR 2,32, 95 % CI 1,49, 3,62). Během 1–28 dnů po pozitivním testu na SARS-CoV-2 bylo zvýšené riziko všech podskupin srdeční arytmiie (doplňková tabulka 6).

## Robustnost výsledků

Nezjistili jsme žádné zvýšené riziko celiakie (negativní kontrola) během předem stanovených časových období pro expozici vakcíně, s výjimkou 15–21 dnů po druhé dávce ChAdOx1 (IRR 1,20; 95% CI: 1,05, 1,36). Zjistili jsme také snížené riziko v den očkování, jak se očekávalo vzhledem k účinku zdravého očkovaného. Anafylaxe (pozitivní kontrola) ukázala očekávané zvýšené riziko v den očkování (jak první, tak druhá dávka), ale ne v pozdějších obdobích po očkování ChAdOx1 a BNT162b2 (doplňková tabulka 7). K vyhodnocení souvislostí mezi anafylaxí a vakcínou mRNA-1273 nebyl dostatečný počet událostí. Pro objasnění výběru výsledků kontrol viz [Metody](#).

Doplňková tabulka 8a a rozšířená data Obr. 1 – 3 ukazují výsledky několika analýz citlivosti. Celkově naše hlavní zjištění nebyla citlivá na cenzuru kvůli smrti a IRR pro druhou dávku očkování souhlasí s hlavními výsledky, když jsme odstranili ty, kteří měli výsledek po první dávce jakékoli vakcíny, ale před druhou.

Jak se očekávalo, analýzy citlivosti 6–8 ukazují, že zkrácením délky předrizikového období bychom mohli zveličt relativní incidenci spojenou s expozicí vakcíně a podcenit relativní incidenci spojenou s expozicí infekci, zatímco prodlužování délky prerizikového období opačný efekt (doplňková tabulka 8b).

Analýza citlivosti omezující období studie do 17. května 2021, kdy Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) oznámila případy myokarditidy po vakcíně BNT162b2, neprokázala zvýšený výskyt myokarditidy během 1–7 dnů po druhé dávce BNT162b2 (IRR 1,07, 95% CI 0,59, 1,97). Věková distribuce osob očkovaných ChAdOx1 v těchto dvou časových obdobích byla podobná, ale ti, kteří byli očkovaní BNT162b2, byli v omezeném období studie starší (13,8 % oproti 29,7 % bylo mladších než 40 let; doplňková tabulka 9).

## Délka pobytu v nemocnici pro myokarditidu

Střední doba hospitalizace pacientů s myokarditidou během 28 dnů po vakcinaci byla 3 dny (interkvartilní rozmezí (IQR): 1, 9) pro ChAdOx1, 3 dny (IQR: 1, 7) pro BNT162b2 a 4 dny (IQR: 3 6) pro mRNA-1273, s průměrem 8,3, 5,7 a 4,5 dne, v daném pořadí. To je srovnatelné s mediánem 4

dnů (IQR: 1, 9) a průměrem 7,6 dne u těch, jejichž přijetí nenastalo během 28 dnů po očkování.

## Absolutní míry účinku očkování a infekce SARS-CoV-2

Odhadli jsme počet expozic potřebných pro jednu nadměrnou událost a nadměrný počet událostí na 1 milion vystavených pro každý výsledek (obr. 2 a doplňková tabulka 10). Během 1–28 dnů po první dávce vakcíny ChAdOx1, BNT162b2 a mRNA-1273 byly přidány další dvě (95 % CI 0, 3), jedna (95 % CI 0, 2) a šest (95 % CI 2, 8) lze očekávat výskyt myokarditidy na 1 milion exponovaných, resp. Během 1–28 dnů po druhé dávce mRNA-1273 by se očekávalo dalších deset (95% CI 7, 11) příhod myokarditidy na 1 milion osob. To je srovnatelné s dalšími 40 (95% CI 38, 41) příhodami myokarditidy na 1 milion během 1–28 dnů po pozitivním testu na SARS-CoV-2.

**Obr. 2: Počet nadměrných událostí v důsledku expozice na 1 milion vystavených, jak je uvedeno v doplňkové tabulce 10.**

obrázek 2

Pokud IRR nevykázala významný nárůst incidence během 1–28 dnů po vakcinaci nebo pozitivní test na SARS-CoV-2, absolutní měření se neuvádějí.

Analýzy podskupin podle věku ukázaly, že zvýšené riziko příhod spojených s těmito dvěma mRNA vakcínami bylo přítomno pouze u osob mladších 40 let. Pro tuto věkovou skupinu jsme odhadli 2 (95% CI 1, 3) a 8 (95% CI 4, 9) případů nadměrného výskytu myokarditidy na 1 milion lidí, kteří dostali první dávku BNT162b2 a mRNA-1273, v tomto pořadí, a 3 (95% CI 2, 4) a 15 (95% CI 12, 16) případů myokarditidy na 1 milion lidí dostávajících druhou dávku BNT162b2 a mRNA-1273, v tomto pořadí. To je srovnatelné s

deseti (95% CI 7, 11) dalšími případy myokarditidy po pozitivním testu na SARS-CoV-2 u osob mladších 40 let.

## Diskuse

Toto je dosud největší studie akutních srdečních následků po očkování nebo infekci SARS-CoV-2, první porovnávající riziko srdečních příhod mezi různými vakcínovými produkty a infekcí SARS-CoV2 a první, která zkoumala souvislost mezi srdečními příhodami a infekcí. vakcína ChAdOx1.

Naše zjištění jsou relevantní pro veřejnost, lékaře a tvůrce politik. Za prvé došlo ke zvýšení rizika myokarditidy do týdne po podání první dávky vakcín proti adenoviru i mRNA a k vyššímu zvýšení rizika po druhé dávce obou vakcín mRNA. Naproti tomu jsme nenašli žádné důkazy o zvýšení rizika perikarditidy nebo srdečních arytmií po očkování, s výjimkou 1–28 dnů po druhé dávce vakcíny mRNA-1273. Za druhé, ve stejné populaci bylo po infekci SARS-CoV-2 vyšší riziko myokarditidy, perikarditidy a srdeční arytmie. Za třetí, zvýšené riziko myokarditidy po očkování bylo vyšší u osob mladších 40 let. Odhadli jsme, že výskyt extra myokarditidy bude mezi 1 a 10 na milion osob v měsíci po očkování,

Hodnotili jsme dočasnou souvislost mezi očkováním proti COVID-19 a kardiálními nežádoucími příhodami pomocí přijetí do nemocnice s diagnózami myokarditida nebo perikarditida a srdeční arytmie. Myokarditida je zánětlivá porucha myokardu, která je běžně důsledkem virové infekce, systémových imunitně zprostředkovaných onemocnění nebo imunomodulační léčby<sup>7</sup>. Vyskytuje se častěji u mužů, což může být důsledkem různých účinků pohlavních hormonů na imunitní systém<sup>8</sup>. Bylo hlášeno několik případů u pacientů hospitalizovaných s infekcí SARS-CoV-2 a screening srdečního postižení pomocí vyšetření srdečních troponinů ukázal, že poškození myokardu je běžné a spojené se špatnými výsledky<sup>9</sup>. Bez ohledu na základní etiologii myokarditidy jsou ti, u kterých se rozvine závažné poškození komor, vystaveni zvýšenému riziku kardiogenního šoku a úmrtnosti<sup>10</sup>, což zdůrazňuje důležitost zjištění, zda může být myokarditida dočasně spojena s očkováním proti SARS-CoV-2.

Zatímco myokarditida je specifickou formou srdečního zánětu, perikarditida odráží zánět lokalizovaný v perikardu a výskyt srdečních arytmií, i když je

spojen s oběma, není specifickým ukazatelem srdečního zánětu. Perikarditida ani žádná kategorie srdeční arytmie tedy nebyly spojeny specificky s očkováním proti COVID-19<sup>11, 12</sup>. Myokarditida je v praxi nedostatečně diagnostikována<sup>13</sup>, přičemž klinická zaujatost je zaměřena na ischemii myokardu nebo infarkt. [Naše použití diagnostických kódů pro myokarditidu z rutinních údajů tedy naznačuje, že zjištění srdečního zánětu po očkování proti COVID-19 bude pravděpodobně spíše nedostatečně než nadměrně zastoupeno<sup>14, 15</sup>.](#)

Ačkoli nebyly v randomizovaných studiích s vakcínou pozorovány žádné případy myokarditidy, tento stav je méně častý a může být vyžadován postmarketingový dohled. Naše pozorování zvýšeného rizika během 7 dnů po podání vakcíny je v souladu s projevem virové myokarditidy, kdy jsou virové příznaky často hlášeny v týdnu před projevem. Kromě toho byla myokarditida po očkování hlášena u jiných vakcín, například u zdravých dospělých po podání živých vakcín proti viru vakcínie<sup>16, 17</sup>. Zatímco mechanismy myokarditidy po expozici SARS-CoV-2 infekci a očkování nejsou známy, zdá se pravděpodobné, že systémové komplikace infekce jsou důsledkem imunitně zprostředkovaného, na viru nezávislého imunopatologického procesu<sup>18</sup>. Vakcínou zprostředkovaná exprese povrchového spike proteinu SARS-CoV-2 na povrchu kardiomyocytů by však mohla potenciálně vyvolat imunologickou odpověď vedoucí k orgánově specifické buněčné [smrti<sup>19, 20</sup>](#)

Naše zjištění jsou v souladu s těmi ze studie případové kontroly s 884 828 osobami, které dostaly vakcínu BNT162b2 v Izraeli<sup>21</sup>. Tato studie pozorovala souvislost s myokarditidou během 42 dnů po očkování (poměr rizika 3,24), ale žádnou souvislost s perikarditidou nebo srdeční arytmií. Dvě další studie z Izraele doplňují naše pozorování tím, že poskytují klinický přehled k zajištění důkladného zjištění případů<sup>22</sup> a hlásí vyšetřování a výsledky u jednotlivých pacientů s myokarditidou po vakcíně BNT162b2<sup>23</sup>. Witberg a kol.<sup>21, 22</sup> pozorovali malý přebytek příhod 3–5 dní po druhé dávce vakcíny BNT162b2, ale většinou se jednalo o mírné projevy a pouze jedna byla klasifikována jako fulminantní<sup>22</sup>. Mevorach a kol. pozorovali poměr incidence 5,34 pro myokarditidu u 5 442 696 osob po BNT162b2, ačkoli to bylo oslabeno, když bylo omezeno na 136 určitých a pravděpodobných případů [myokarditidy<sup>23</sup>](#). Riziko myokarditidy bylo omezeno na muže mladší 40 let a bylo pozorováno až po druhé dávce. Podobně dvě studie ze Spojených států uvádějí poměr výskytu myokarditidy 2,7 během 10 dnů po druhé dávce obou mRNA vakcín<sup>24</sup> a odhadem 6,3 a 10,1 případů

navíc na milion dávek během 1 až 21 dnů. období po první a druhé dávce obou mRNA vakcín u osob mladších 40 let<sup>25</sup>.

Naše zjištění rozšiřují tato pozorování o 38 milionů dospělých v Anglii, kteří dostávají vakcínu zprostředkovanou mRNA i adenoviry. V naší studované populaci bylo 1 615 příhod myokarditidy, což umožnilo granulární hodnocení podskupin a časové souvislosti v týdnech po očkování. Pozorovali jsme malý přebytek příhod myokarditidy po první i druhé dávce vakcíny, ale toto riziko bylo omezeno na období 7 dnů po očkování. Toto pozorování nebylo omezeno na mRNA vakcíny, protože jsme také zjistili nadbytek případů myokarditidy po první dávce vakcíny ChAdOx1. Zvýšené riziko bylo pozorováno u mužů a žen, ale bylo konzistentně pozorováno pouze po obou mRNA vakcínách u osob mladších 40 let, i když to může částečně

Zatímco myokarditida může být život ohrožující, většina případů myokarditidy související s vakcínou byla mírná a sama odezněla<sup>22</sup>. Zde pozorované riziko je malé a je omezeno na období 7 dnů po očkování, zatímco celoživotní riziko morbiditidy a úmrtnosti po infekci SARS-CoV-2 je značné. Poškození myokardu je skutečně velmi časté u osob přijatých do nemocnice s infekcí SARS-CoV-2<sup>26</sup>, pokud je systematicky hodnoceno pomocí vysoce citlivých srdečních troponinových testů<sup>27</sup>. Navíc důkazy o poškození myokardu, bez ohledu na to, zda v důsledku myokarditidy nebo ischemie myokardu, jsou spojeny s vyšším rizikem úmrtí v nemocnici<sup>28</sup>. Odhadujeme, že absolutní počet případů nadměrné myokarditidy během 28 dnů po první dávce vakcíny proti adenoviru nebo mRNA je mezi jedním až šesti na milion očkovaných osob a nadměrné riziko po druhé dávce vakcíny mRNA-1283 je deset na milion. Naproti tomu odhadujeme 40 nadměrných případů myokarditidy na milion během 28 dnů po infekci SARS-CoV-2. Rizika jsou rovnoměrněji vyvážená u mladších osob ve věku do 40 let, kde jsme odhadovali přebytek příhod myokarditidy po infekci SARS-CoV-2 na 10 na milion, přičemž přebytek po druhé dávce vakcíny mRNA-1273 byl 15 na milion. Je zapotřebí další výzkum, abychom pochopili, proč se riziko myokarditidy zdá být vyšší po vakcíně mRNA-1273.

Tato studie má několik silných stránek. Za prvé, Spojené království nabídlo ideální místo pro provedení této studie vzhledem k tomu, že tři očkování byla zavedena rychle a v rozsahu. Za druhé, jednalo se o populační studii dat zaznamenaných prospektivně a vyhnula se zkreslení paměti a výběru souvisejícím s případovými zprávami. Zatřetí, velká velikost vzorku poskytla

dostatečnou sílu k prozkoumání těchto vzácných výsledků, které nebylo možné posoudit prostřednictvím klinických studií. Za čtvrté, design studie SCCS odstraňuje potenciální zmatení z pevných charakteristik a rozdělení našeho studijního období do týdenních bloků představovalo dočasné zmatení. Je třeba poznamenat, že odhadované IRR jsou trvale nižší než 1 v období před expozicí před očkováním a vyšší než 1 v období před rizikem před pozitivním testem na SARS-CoV-2. To se očekávalo, protože je nepravděpodobné, že by k příhodám došlo krátce před očkováním (relativně zdraví lidé dostávají vakcínu) a pravděpodobněji k nim dojde před pozitivním testem na SARS-CoV-2 (jako standardní postup jsou pacienti přijatí do nemocnice testováni na SARS-CoV-2). Také jsme hodnotili robustnost našich výsledků prostřednictvím analýz kontrolních výsledků a několika analýz citlivosti.

Existují určitá omezení, která bychom měli uznat. Za prvé, ačkoli jsme použili zavedenou metodiku pro hodnocení bezpečnosti vakcíny, nemůžeme určit, zda jsou naše zjištění kauzální. Zadruhé jsme se spoléhali na kódy přijetí do nemocnice a potvrzení o úmrtí, abychom definovali naše výsledná měřítka. Proto nejsme schopni určit, jaký podíl pacientů podstoupil vyšetření srdce nebo biopsii k potvrzení diagnózy myokarditidy. Zůstává možné, že naše zjištění byla ovlivněna zkreslením doporučení, přičemž testování troponinu bylo prováděno v širším měřítku po očkování kvůli mediálním zprávám o myokarditidě spojené s vakcínou. Naše analýza citlivosti omezená na osoby očkované před oznámením CDC tuto možnost nezohledňuje, i když odlišné výsledky lze také vysvětlit skutečností, že populace, která obdržela vakcínu BNT162b2, byla v omezeném období studie starší. Za třetí, zavádění vakcíny mRNA-1273 začalo v dubnu 2021 ve Spojeném království; v důsledku toho byl počet příhod u pacientů, kteří dostali tuto vakcínu, nízký. Přestože signál spojený s myokarditidou je pro tuto vakcínu silný, je třeba při interpretaci postupovat opatrně a bylo by užitečné replikovat naše výsledky v podobně velkých souborech dat v mezinárodním měřítku. Za čtvrté, nemáme jasno v biologické věrohodnosti pozorovaných snížených rizik perikarditidy a arytmií spojených s očkováním, a přestože tyto nálezy jsou v souladu s poznatky Bardy et al. zavádění vakcíny mRNA-1273 začalo v dubnu 2021 ve Spojeném království; v důsledku toho byl počet příhod u pacientů, kteří dostali tuto vakcínu, nízký. Přestože signál spojený s myokarditidou je pro tuto vakcínu silný, je třeba při interpretaci postupovat opatrně a bylo by užitečné replikovat naše výsledky v podobně velkých souborech dat v mezinárodním měřítku. Za čtvrté, nemáme jasno v biologické věrohodnosti pozorovaných snížených rizik perikarditidy a



arytmie spojených s očkováním, a přestože tyto nálezy jsou v souladu s poznatky Bardy et al. zavádění vakcíny mRNA-1273 začalo v dubnu 2021 ve Spojeném království; v důsledku toho byl počet příhod u pacientů, kteří dostali tuto vakcínu, nízký. Přestože signál spojený s myokarditidou je pro tuto vakcínu silný, je třeba při interpretaci postupovat opatrně a bylo by užitečné replikovat naše výsledky v podobně velkých souborech dat v mezinárodním měřítku. Za čtvrté, nemáme jasno v biologické věrohodnosti pozorovaných snížených rizik perikarditidy a arytmie spojených s očkováním, a přestože tyto nálezy jsou v souladu s poznatky Bardy et al. a bylo by užitečné replikovat naše výsledky v podobně velkých souborech dat v mezinárodním měřítku. Za čtvrté, nemáme jasno v biologické věrohodnosti pozorovaných snížených rizik perikarditidy a arytmie spojených s očkováním, a přestože tyto nálezy jsou v souladu s poznatky Bardy et al. a bylo by užitečné replikovat naše výsledky v podobně velkých souborech dat v mezinárodním měřítku. Za čtvrté, nemáme jasno v biologické věrohodnosti pozorovaných snížených rizik perikarditidy a arytmie spojených s očkováním, a přestože tyto nálezy jsou v souladu s poznatky Bardy et al.<sup>21</sup>, je třeba je vykládat opatrně. Za páté, v této studii jsme provedli několik srovnání, která mohou vést k některým chybným závěrům. V důsledku toho je zapotřebí pečlivé interpretace, zejména u nalezených hraničních asociací. Konečně je také důležité poznamenat, že kontrolní výsledky byly vybrány k posouzení platnosti souvislosti mezi srdečními nežádoucími účinky a očkováním. Výsledky kontroly pro pozitivní test na SARS-CoV-2 je obtížnější najít, protože celý zdravotnický systém je ovlivněn pandemií. Vzhledem k tomu je při interpretaci nálezů pozitivního testu na SARS-CoV-2 zapotřebí opatrnosti.

Stručně řečeno, tato populační studie poprvé kvantifikuje riziko několika vzácných srdečních nežádoucích příhod spojených se třemi vakcínami COVID-19 a také infekcí SARS-CoV-2. Očkování proti SARS-CoV-2 u dospělých bylo spojeno s malým zvýšením rizika myokarditidy během týdne po podání první dávky vakcín proti adenoviru i mRNA a po druhé dávce obou vakcín mRNA. Naproti tomu infekce SARS-CoV-2 byla spojena s podstatným zvýšením rizika hospitalizace nebo úmrtí na myokarditidu, perikarditidu a srdeční arytmii.

## Metody

---

## Etické schválení

Schválení Etického výboru pro výzkum National Health Service bylo získáno od Etického výboru pro výzkum East Midlands-Derby [odkaz 04.03.2021].

## Data

K identifikaci expozice vakcíně jsme použili databázi očkování proti COVID-19 Národní imunizační databáze (NIMS). To zahrnuje typ, datum a dávky vakcíny pro všechny lidi očkované v Anglii. Propojili jsme údaje o očkování proti NIMS na individuální úrovni s národními údaji o úmrtnosti (Úřad pro národní statistiku), o přijetí do nemocnic (statistika nemocničních epizod) a údaji o infekci SARS-CoV-2 (systém sledování druhé generace).

## Studovat design

Byl použit design SCCS; tento design byl původně vyvinut za účelem prověření bezpečnosti vakcín<sup>5,6</sup>. Analýzy jsou podmíněny každým případem, takže jakékoli fixní charakteristiky během období studie, jako je pohlaví, etnická příslušnost nebo chronické stavy, jsou ze své podstaty kontrolovány. Jakékoli časově proměnlivé faktory, jako jsou sezónní výkyvy, je třeba v analýzách upravit.

## Studijní období a populace

Zkoumali jsme souvislosti mezi vakcínami ChAdOx1, BNT162b2 nebo mRNA-1273 a vybranými srdečními onemocněními během probíhajícího očkovacího programu COVID-19 v Anglii, který byl zahájen 8. prosince 2020. V případech s každým zájmovým srdečním výsledkem byly provedeny samostatné analýzy. Lidé byli považováni za způsobilé pro zařazení do každé kohorty studie, pokud dostali alespoň jednu dávku vakcíny, bylo jim alespoň 16 let a byli přijati do nemocnice s výsledkem zájmu nebo na tento výsledek zemřeli mezi 1. prosincem 2020 a 24. srpnem 2021 (poslední aktualizace dat). Pacienti byli sledováni od začátku studie (1. prosince 2020) do nejdříve konce období studie nebo když zemřeli. Pacienti, kteří byli hospitalizováni se stejným výsledkem během 2 let před začátkem období studie, byli vyloučeni.

## Výsledky

Výstupy v této studii jsou vybrané srdeční stavy s předchozími náznaky souvislosti s infekcí SARS-CoV-2 nebo očkováním proti COVID-19. Ty zahrnovaly myokarditidu, perikarditidu a arytmií. K definování každého

výsledku jsme použili kódy Mezinárodní klasifikace nemocí-10, jak je uvedeno v doplňkové tabulce 11. Výsledky byly identifikovány jako první přijetí do nemocnice kvůli události zájmu, nebo úmrtí zaznamenané v úmrtním listu s kódem Mezinárodní klasifikace nemocí-10 související s výsledkem zájmu během sledovaného období. Histogram znázorňující počet přijetí v Anglii od 1. dubna 2019 do 24. srpna 2021 je uveden v Rozšířených datech Obr.

## Expozice

Expoziční proměnné byly první nebo druhá dávka vakcín ChAdOx1, BNT162b2 nebo mRNA-1273 nebo infekce SARS-CoV-2, definovaná jako první pozitivní test na SARS-CoV-2 ve sledovaném období. Všechny expozice byly zahrnuty do stejného modelu. Intervaly rizika expozice jsme definovali jako následující předem specifikovaná časová období: 0, 1–7, 8–14, 15–21 a 22–28 dní po každém datu expozice za předpokladu, že zvažované nepříznivé události pravděpodobně nebudou souviset s expozicí později než 28 dní po expozici. Předpokládali jsme, že rizika mohou být různá po každé dávce vakcíny (první a druhé), a proto jsme umožnili účinek dávky tím, že jsme definovali samostatný rizikový interval po každé dávce: 0, 1–7, 8–14, 15–21 nebo 22–28 dní po první dávce a 0, 1–7, 8–14, 15–21 nebo 22–28 dní po druhé dávce. Aby se předešlo překrývání rizikových období, před každým datem expozice byl zahrnut interval před rizikem 1–28 dní, aby se zohlednilo potenciální zkreslení, které by mohlo nastat, pokud by výskyt výsledku dočasně ovlivnil pravděpodobnost expozice. Základní období pro očkovací expozice zahrnovalo zbývající dobu od 1. prosince 2020 do 29 dnů před datem první dávky a od 29 dnů po první dávce do 29 dnů před druhou dávkou (pokud je to relevantní) a od 29 dnů po druhé dávce do 24. srpna 2021 nebo cenzurovaného data, pokud dříve. Pozitivní test na SARS-CoV-2 byl v modelech považován za samostatnou expozici, která umožňovala překrývání rizikových oken s expozicí očkování.

## Sezónnost a období pandemie COVID-19

Příjem do nemocnic byl pravděpodobně ovlivněn tlakem na zdravotní systémy kvůli COVID-19, který nebyl během období pandemie jednotný. Abychom zohlednili tyto základní sezónní vlivy, rozdělili jsme období pozorování studie na týdny a upravili jsme na týden jako proměnnou faktorů ve statistických modelech.

## Statistická analýza

Popsali jsme charakteristiky každé kohorty (očkování pacienti s výsledky zájmu) z hlediska věku, pohlaví a etnické skupiny. Modely SCCS byly přizpůsobeny pomocí podmíněného Poissonova regresního modelu s offsetem pro délku období rizika expozice. Pro každý sledovaný srdeční výsledek byly provedeny samostatné analýzy. IRR, relativní míra hospitalizací nebo úmrtí v důsledku každého výsledku zájmu v rizikových obdobích expozice ve vztahu k výchozím obdobím, a jejich 95% CI byly odhadnuty modelem SCCS upraveným pro týden jako časově proměnná kovarianta. Termíny expozice pro vakcíny a pro pozitivní test na SARS-CoV-2 byly zahrnuty do stejného modelu.

Zkoumali jsme, zda jsou souvislosti mezi expozicemi a výsledky vakcíny závislé na pohlaví nebo věku, pomocí analýz podskupin mezi osobami mladšími 40 let a osobami ve věku 40 let a staršími a podle pohlaví. Provedli jsme také analýzy omezené na osoby s infekcí SARS-CoV-2 před očkováním a osoby bez infekce SARS-CoV-2. Nakonec jsme provedli analýzy podskupin podle předem specifikovaných kategorií srdeční arytmie, jak je uvedeno v doplňkové tabulce 11 .

Provedli jsme analýzy citlivosti, abychom vyhodnotili robustnost výsledků vůči předpokladům, jako je skutečnost, že výskyt nějaké výsledné události neovlivnil pravděpodobnost následných expozic tím, že (1) vyloučili ty, kteří na výsledek zemřeli, a (2) omezili analýzu na období po vakcinaci, bez cenzury při smrti. Posoudit potenciální prodlevy ve vykazování údajů (3) omezením studie na období do 1. srpna 2021. Zahrnout pouze dobu neovlivněnou předsudky proslulosti (4) omezením studie na období do 17. května 2021, kdy CDC oznámilo případy myokarditidy po vakcíně BNT162b2 a (5) odstranění pacientů, kteří měli výsledky do 28 dnů po první dávce, ale před druhou dávkou, protože je méně pravděpodobné, že dostanou druhou dávku, pokud u nich došlo k nežádoucí příhodě po První.

Abychom porovnali výběr různých rizikových období před expozicí, zahrnuli jsme také tři další analýzy citlivosti používající různé délky předrizikového období: (6) včetně období před rizikem ve výchozím stavu, (7) zahrnující pouze 1–14 dní před expozicí. v předrizikovém období a (8) včetně delšího předrizikového období 59 dnů.

Pro tyto analýzy byl použit Stata v.17.

## Absolutní riziko

Absolutní rozdíly v riziku nelze získat pomocí SCCS. Naše odhady IRR jsme doplnili o míry účinku pomocí metody<sup>29</sup> vyvinuté k odhadu počtu expozic potřebných k vytvoření jednoho nadměrného nepříznivého výsledku a nadměrného počtu událostí na 1 milion vystavených pro každý výsledek.

## Předpoklady SCCS **Nezávislost mezi výsledkem a expozicí**

Předpokládali jsme, že pacienti, u kterých došlo k výsledku před očkováním, pravděpodobně odloží očkování, dokud se symptomy nezlepší. Proto jsme do analýz zahrnuli období před rizikem, které trvalo od 1 do 28 dnů před vakcinací, což odstraňuje toto období ze základního období (rozšířená data, obr. 6). Přijetí do nemocnice kvůli zájmovým událostem může vyvolat testování na COVID-19. Takové události mohou být způsobeny infekcí SARS-CoV-2, ale obrácená kauzalita zapojená do jejich detekce vyvolává zkreslení. Abychom snížili zaujatost, která by mohla nadhodnocovat nebo podceňovat účinek infekce, rozhodli jsme se přiřadit den 0 jako rizikové období samostatně<sup>30</sup>.

## **Období sledování závislá na události**

Tento předpoklad jsme testovali pomocí analýz citlivosti 1 a 2. Tyto další analýzy souhlasily s hlavní analýzou, což naznačuje, že by se o tyto výsledky nemělo zajímat.

## Negativní a pozitivní kontrolní výsledky

Zkoumali jsme souvislost expozic s celiakií jako negativní výsledek kontroly<sup>31</sup>, o kterém se předpokládá, že nesouvisí s expozicí očkování nebo infekcí SARS-CoV-2; a anafylaxe jako výsledek pozitivní kontroly vzhledem k tomu, že k ní může dojít krátce po očkování kteroukoli [vakcínou](#)<sup>32</sup>.

## Souhrn hlášení

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

## **Dostupnost dat**

---

Údaje, které podporují zjištění této studie – databáze NIMS o COVID-19, úmrtnost (Office of National Statistics), hospitalizace (statistika nemocničních epizod) a údaje o infekci SARS-CoV-2 (PHE) – nejsou veřejně dostupné, protože jsou založeny na deidentifikovaných národních klinických záznamech. Kvůli národním a organizačním předpisům o ochraně osobních údajů nelze data na úrovni jednotlivců, jako jsou data použitá pro tuto studii, sdílet otevřeně.

## Dostupnost kódu

---

Kód použitý pro tuto studii byl uložen v git úložišti výzkumné skupiny, které je chráněno soukromím. Přístup ke kódu je u autorů k dispozici na vyžádání pouze pro nekomerční, akademické a výzkumné použití.

## Reference

---

Počet lidí očkovaných proti COVID-19. *Náš svět v datech* ; <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2021-09-30&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=People+vaccinated+%28by+Dose%29&Interval=7-day+to+Population=false&Align+outbreaks=false&country=~ITA> (2021).

---

Vybrané nežádoucí příhody hlášené po očkování proti COVID-19. *Centra pro kontrolu a prevenci nemocí* ; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html> (2021).

---

Comirnaty a Spikevax: možná souvislost s velmi vzácnými případy myokarditidy a perikarditidy. *Evropská agentura pro léčivé přípravky* ; <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis> (2021).

---

Sledování případů myokarditidy (zánětu srdečního svalu) mezi prosincem 2020 a květnem 2021 (včetně). Ministerstvo zdravotnictví izraelské vlády; <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03> (2021).

Petersen, I., Douglas, I. & Whitaker, H. Metody self-controlled case series: alternativa ke standardním návrhům epidemiologických studií. *Brit. Med. J.* **354** , i4515 (2016).

---

Farrington, CP, Nash, J. & Miller, E. Analýza případových řad nežádoucích reakcí na vakcíny: srovnávací hodnocení. *Dopoledne. J. Epidemiol.* **143** , 1165-1173 (1996).

---

Pollack, A. a kol. Virová myokarditida – diagnostika, možnosti léčby a současné kontroverze. *Nat. Rev. Cardiol.* **12** , 670-680 (2015).

---

Fairweather, D., Cooper, LT & Blauwet, LA Pohlavní a genderové rozdíly u myokarditidy a dilatační kardiomyopatie. *Curr. Probl. Cardiol.* **38** , 7–46 (2013).

---

Chapman, AR, Bularga, A. & Mills, NL Vysoce citlivý srdeční troponin může být spojencem v boji proti COVID-19. *Circulation* **141** , 1733–1735 (2020).

---

Kociol, RD a kol. Rozpoznání a počáteční léčba fulminantní myokarditidy: vědecké prohlášení od American Heart Association. *Náklad* **141** , e69–e92 (2020).

---

Friedrich, MG a kol. Kardiovaskulární magnetická rezonance při myokarditidě: bílá kniha JACC. *J. Am. Kol. Cardiol.* **53** , 1475-1487 (2009).

---

Ferreira, VM a kol. Kardiovaskulární magnetická rezonance u neischemického zánětu myokardu: odborná doporučení. *J. Am. Kol. Cardiol.* **72** , 3158–3176 (2018).

---

Pasupathy, S. a kol. Systematický přehled pacientů s podezřením na infarkt myokardu a neobstrukční koronární tepny. *Náklad* **131** , 861–870 (2015).

---

Dastidar, AG a kol. Prognostická role CMR a konvenčních rizikových

faktorů u infarktu myokardu s neucpanými koronárními tepnami. *JACC Cardiovasc. Imaging* **12** , 1973–1982 (2019).

---

Kim, JY, Han, K. & Suh, YJ Prevalence abnormálních nálezů kardiovaskulární magnetické rezonance u uzdravených pacientů z COVID-19: systematický přehled a metaanalýza. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **23** , 100 (2021).

---

Mei, R. a kol. Myokarditida a perikarditida po imunizaci: získávání přehledů prostřednictvím systému hlášení nežádoucích příhod vakcín. *Int. J. Cardiol.* **273** , 183–186 (2018).

---

Engler, RJ a kol. Prospektivní studie výskytu myokarditidy/perikarditidy a nových kardiálních příznaků po očkování proti neštovicím a chřipce. *PLoS ONE* **10** , e0118283 (2015).

---

Dorward, DA a kol. Tkáňově specifická imunopatologie u fatálního COVID-19. *Dopoledne. J. Respir. Crit. Care Med.* **203** , 192–201 (2021).

---

Bozkurt, B., Kamat, I. & Hotez, PJ Myocarditis with COVID-19 mRNA vakcín. *Circulation* **144** , 471–484 (2021).

---

Makunts, T. a kol. Výskyt myokarditidy při imunoterapii rakoviny napříč indikacemi v klinických studiích a postmarketingových údajích. *Sci. Rep.* **11** , 17324 (2021).

---

Barda, N. a kol. Bezpečnost vakcíny BNT162b2 mRNA Covid-19 v celostátním prostředí. *N. Engl. J. Med.* **385** , 1078-1090 (2021).

---

Witberg, G. a kol. Myokarditida po očkování proti Covid-19 ve velké zdravotnické organizaci. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737> (2021).

---

Mevorach, D. a kol. Myokarditida po BNT162b2 mRNA vakcíně proti Covid-19 v Izraeli. *N. Engl. J.*



*Med* . <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730> (2021).

---

Simone, A. a kol. Akutní myokarditida po očkování mRNA COVID-19 u dospělých ve věku 18 let nebo starších. *Stážista JAMA. Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511> (2021).

---

Klein, NP a kol. Sledování nežádoucích účinků po očkování mRNA COVID-19. *JAMA* **326** , 1390–1399 (2021).

---

Sandoval, Y., Januzzi, JL Jr. & Jaffe, AS Srdeční troponin pro hodnocení poškození myokardu u COVID-19: Téma týdne recenze JACC. *J. Am. Kol. Cardiol.* **76** , 1244–1258 (2020).

---

De Michieli, L. a kol. Vysoce citlivý srdeční troponin T pro detekci poškození myokardu a stratifikaci rizika u COVID-19. *Clin. Chem.* **67** , 1080-1089 (2021).

---

Lala, A. a kol. Prevalence a dopad poranění myokardu u pacientů hospitalizovaných s infekcí COVID-19. *J. Am. Kol. Cardiol.* **76** , 533-546 (2020).

---

Wilson, K. & Hawken, S. Studie bezpečnosti léčiv a měření účinku pomocí samokontrolovaného designu série případů. *Farmakoepidemiol. Drug Saf.* **22** , 108-110 (2013).

---

Fonseca-Rodríguez, O. a kol. Vyhýbání se zkreslení v samokontrolovaných studiích série případů koronavirového onemocnění 2019. *Stat Med.* **40** , 6197-6208 (2021).

---

Lipsitch a kol. Negativní kontroly: nástroj pro odhalování zmatení a zkreslení v observačních studiích. *Epidemiologie* **21** , 383–388 (2010).

---

Kounis, NG Alergické reakce na aktuálně dostupná očkování proti COVID-19: patofyziologie, kauzalita a terapeutické úvahy. *Vaccines (Basilej)* **9** , 221 (2021).

## Poděkování

---