

Myokarditida související s očkováním COVID-19: korejská celostátní studie

academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehad339/7188747

Cho, Jae Yeong, Kim, Kye Hun, Lee, Nuri, Cho, Soo Hyeon, Kim, Seung Yun, Kim, Eun Kyoung, Park, Jae-Hyeong, Choi, Eui-Young, Choi, Jin-Oh, Park, Hyukjin, Kim, Hyung Yoon, Yoon, Hyun Ju, Ahn, Youngkeun, Jeong, Myung Ho, Cho, Jeong Gwan

Abstraktní

Cíle

Je zapotřebí komplexní celostátní studie o výskytu a výsledcích myokarditidy související s očkováním COVID-19 (VRM).

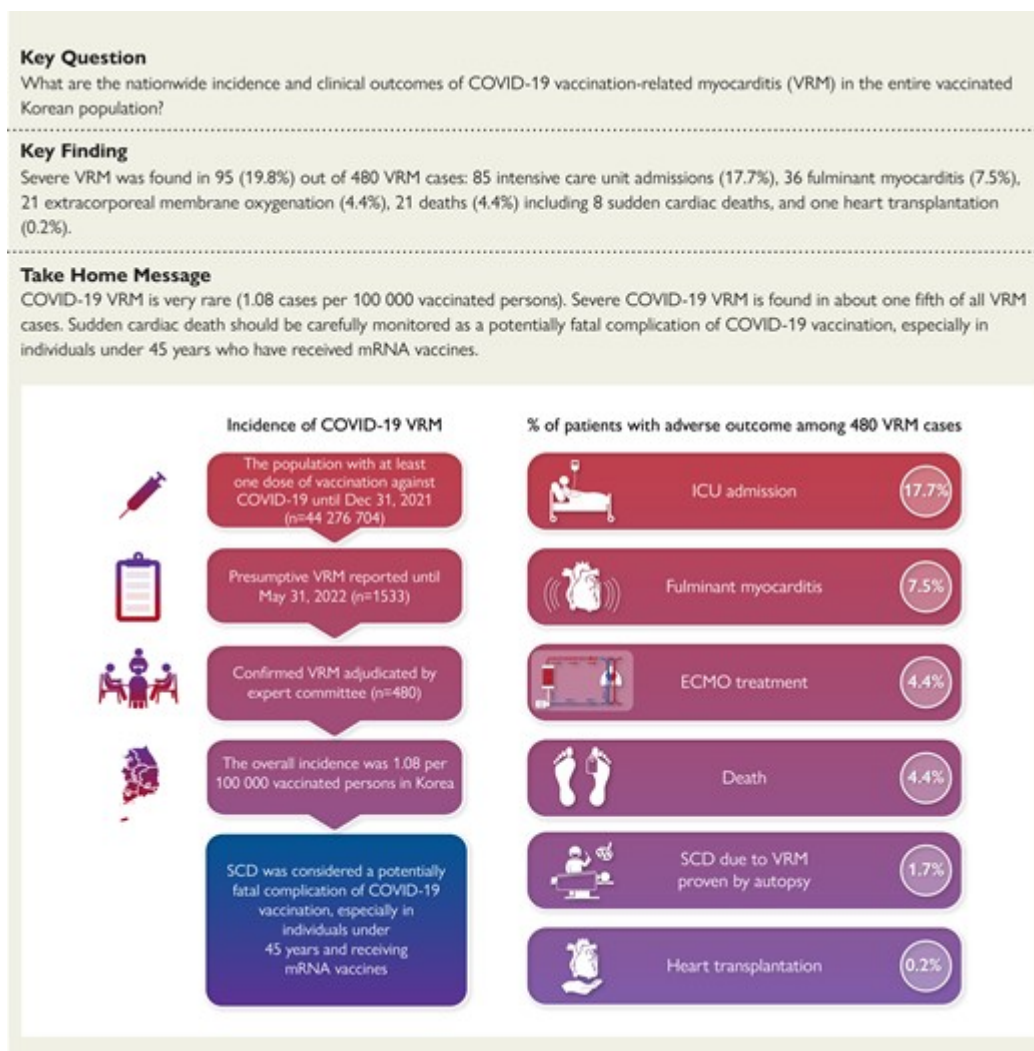
Metody a výsledky

Mezi 44 276 704 jedinci s alespoň 1 dávkou očkování proti COVID-19 byla analyzována incidence a klinické průběhy případů VRM potvrzené Odborným posudkovým výborem Korejské agentury pro kontrolu a prevenci nemocí. COVID-19 VRM byl potvrzen u 480 případů (1,08 případů na 100 000 osob). Incidence myokarditidy související s očkováním byla významně vyšší u mužů než u žen (1,35 vs. 0,82 na 100 000 osob, $P < 0,001$) a mRNA vakcín než u jiných vakcín (1,46 vs. 0,14 na 100 000 osob, $P < 0,001$). Incidence myokarditidy související s očkováním byla nejvyšší u mužů ve věku 12 až 17 let (5,29 případů na 100 000 osob) a nejnižší u žen nad 70 let (0,16 případů na 100 000 osob). Závažná VRM byla identifikována v 95 případech (19,8 % z celkového VRM, 0,22 na 100 000 očkovaných osob), 85 přijatých na jednotku intenzivní péče (17,7 %), 36 fulminantních myokarditid (7,5 %), 21 mimotělní membránová oxygenační terapie (4,4 %), 21 úmrtí (4,4 %) a 1 transplantace srdce (0,2 %). Osm z 21 úmrtí byla náhlá srdeční smrt (SCD) přičitatelná VRM prokázaná pitvou a všechny případy SCD, které lze připsat VRM, byly ve věku do 45 let a dostaly mRNA vakcíny.

Závěr

Ačkoli COVID-19 VRM byl vzácný a vykazoval relativně příznivé klinické průběhy, závažné VRM bylo zjištěno u 19,8 % všech případů VRM. Navíc by SCD měla být pečlivě sledována jako potenciálně smrtelná komplikace očkování proti COVID-19.

Strukturovaný grafický abstrakt



Otevřít na nové kartě Stáhnout snímek

Vývojový diagram studie a shrnutí procenta pacientů s nepříznivými výsledky mezi 480 případy myokarditidy související s očkováním COVID-19. VRM, myokarditida související s vakcínou; SCD, náhlá srdeční smrt; JIP, jednotka intenzivní péče; ECMO, mimotělní membránová oxygenace

COVID-19 , myokarditida , očkování , výsledky

Sekce vydání:

Úvod

Myokarditida související s vakcínou (VRM) je vzácnou komplikací vakcín proti COVID-19. ¹ Rozsáhlé kohortové a epidemiologické studie naznačují, že COVID-19 VRM souvisí s používáním mRNA vakcín, zejména u mladých mužů a po druhé dávce očkování, a obvykle se rozvine do 7 dnů po očkování. ^{2–6}

Hlášená incidence COVID-19 VRM se mezi studii liší s 1,4–5,0 na 100 000 očkovaných osob kvůli rozdílům ve studované populaci. Je obecně známo, že COVID-19 VRM je mírné závažnosti s příznivými krátkodobými klinickými výsledky. ^{2–4} Existuje však několik hlášených případů COVID-19 VRM s nepříznivými klinickými výsledky, jako je fulminantní myokarditida (FM) nebo dokonce smrt.

Proto budou zapotřebí další studie zahrnující celé celonárodně očkované osoby s konzistentním systémem hlášení, aby se minimalizovala výběrová zkreslení. Protože Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) zorganizovala národní systém hlášení nežádoucích příhod spojených s očkováním proti COVID-19, analyzovali jsme celostátní výskyt a klinické výsledky COVID-19 VRM v celé očkované korejské populaci.

Metody

Sběr dat

Korejská vláda zorganizovala v rámci KDCA tým pro vyšetřování nežádoucích příhod pro vakcinaci COVID-19, aby prověřil všechny nežádoucí příhody spojené s očkováním proti COVID-19.

Zdravotnická zařízení, očkovaní jedinci nebo opatrovníci mohou hlásit jakékoli nežádoucí příhody po očkování proti COVID-19 na oficiální webové stránky (nip.kdca.go.kr) KDCA nebo regionálních středisek veřejného zdraví. Korea Disease Control and Prevention Agency také zavedla systém hlášení se zákonnou povinností pro

zvláštní nežádoucí příhody včetně myokarditidy a perikarditidy po očkování proti COVID-19. Lékaři nebo poskytovatelé zdravotní péče, kteří léčí nebo zjišťují zvláštní nežádoucí příhody, by měli podat právní zprávu KDCA.

K vyhodnocení všech hlášených případů podezření na myokarditidu nebo perikarditidu po očkování proti COVID-19 KDCA zorganizovala Odbornou komisi pro posuzování COVID-19 očkování Perikarditida/myokarditida. Komise se skládala ze 7 odborníků na kardiologii, 1 na infekční onemocnění, 2 na epidemiologii, epidemiologické vyšetřovatele v 16 regionálních centrech a úředníky KDCA. Epidemiologičtí vyšetřovatelé shromáždili a prošetřili všechny lékařské záznamy a poskytli tyto údaje výboru.

Design studie a populace

Toto je retrospektivní celostátní zpráva zahrnující všechny očkované Korejce a institucionální kontrolní komise KDCA schválila protokol studie (číslo IRB: 2022-03-07-PE-A).

Od 26. února do 31. prosince 2021 bylo 44 276 704 jedinců starších 12 let (94,4 % Korejců starších 12 let) očkováno alespoň jednou dávkou vakcín COVID-19: ChAdOx1 ($n = 11\,156\,646$), BNT162b ($n = 24\,828\,152$), mRNA-1273 ($n = 6\,781\,796$) nebo Ad26.COV2.S ($n = 1\,510\,110$). Druhá dávka vakcín COVID-19 byla podána u 41 084 830 osob: ChAdOx1 ($n = 11\,093\,528$), BNT162b2 ($n = 23\,369\,725$) nebo mRNA-1273 ($n = 6\,621\,577$). Třetí dávka vakcín COVID-19 byla podána 18 411 821 osobám: BNT162b2 ($n = 11\,458\,290$), mRNA-1273 ($n = 6\,930\,450$) nebo Ad26.COV2.S ($n = 23\,081$).

Diagnostika COVID-19 VRM

Mezi 44 276 704 subjekty očkovanými od 26. února do 31. prosince 2021 bylo KDCA hlášeno 1 533 případů podezření na myokarditidu. Odborná posudková komise pro vakcinaci COVID-19 Perikarditida/myokarditida se schází každý týden a komise přezkoumala všechny záznamy pro ověření diagnózy VRM.

Komise přijala definici a klasifikaci případu myokarditidy Brighton Collaboration (BC) pro diagnózu a stupeň jistoty diagnózy VRM [BC. Definice případu myokarditidy/perikarditidy. Pracovní skupina pro globální zdraví, 16. července 2021 (<https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>)]. Akutní myokarditida vyvinutá do 42 dnů po očkování proti COVID-19 byla považována za COVID-19 VRM. Aby se minimalizovalo riziko nepřesné diagnózy, komise zamítla definici myokarditidy na úrovni 3 BC a případ BC úrovně 2 bez elevace srdečního troponinu a případy s pozitivním výsledkem na infekci COVID-19. Kromě toho posuzovací komise zkoumala další potenciální příčiny myokarditidy, jako je přítomnost protilátek proti různým virům a autoimunitních markerů ve své lékařské dokumentaci.

Počáteční srdeční troponin byl měřen, když pacienti navštívili nemocnici se symptomy po očkování a byli sledováni na denní bázi, dokud se hodnoty nenormalizovaly.

Myokarditida související s očkováním vyžadující přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP), fulminantní myokarditida (FM), použití mimotělní membránové oxygenace (ECMO), úmrtí nebo transplantace srdce byly v této studii považovány za závažné VRM.

Statistická analýza

Spojité proměnné byly popsány jako průměr (směrodatná odchylka) nebo mediány s interkvartilními rozsahy (IQR) porovnané pomocí Studentova t -testu nebo Mann–Whitney U testu. Kategorické proměnné byly porovnány pomocí χ^2 testu nebo Fisherova exaktního testu. Pro odhad kumulativní incidence myokarditidy 42 dní po poslední dávce vakcíny byla provedena Kaplan-Meierova analýza. Byla provedena analýza provozní charakteristiky přijímače, aby se identifikovaly hraniční hodnoty věku a systolického krevního tlaku pro predikci závažného VRM. K určení nezávislých prediktorů závažného VRM byla použita binární logistická regrese. Proměnné s PV modelu byly testovány $< 0,1$ na jednorozměrné regresní analýze

a klinicky relevantní proměnné. Všechny statistické testy byly dvoustranné a hodnoty $P < 0,05$ byly považovány za významné. Všechny analýzy byly provedeny pomocí Statistical Package for Social Sciences, verze 21.0 (SPSS-PC, Chicago, IL) a R Statistical Software verze 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko).

Výsledek

Základní charakteristiky

Mezi 1533 případy podezření na akutní myokarditidu nahlášených KDCA, odborná komise pro posuzování COVID-19 očkování proti COVID-19 Perikarditida/myokarditida potvrdila 480 případů COVID-19 VRM. Základní charakteristiky jsou shrnuty v tabulce 1.

stůl 1

Základní charakteristiky

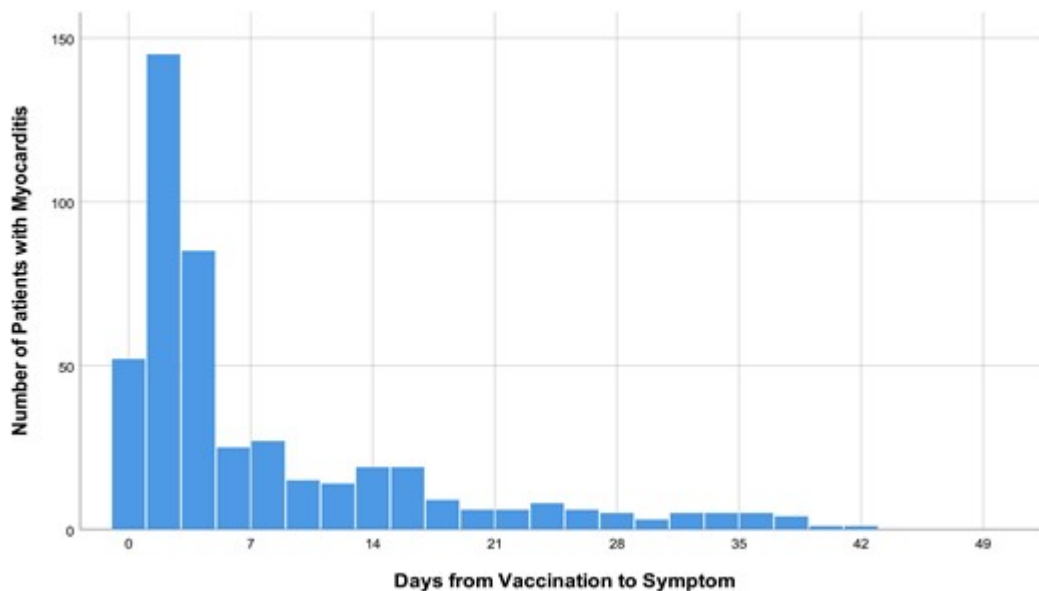
Charakteristika	Korejská populace ($n = 51\,349\,116$)	Proočkováná populace ($n = 44\,276\,704$)	VRM ($n = 480$)
Střední věk (roky), medián (IQR)	45 (27–60)	47 (32–61)	30 (20–45)
Věková skupina (roky), n (%)			
< 12	4 441 020 (9)		
12–17	2 768 836 (5)	2 076 259 (5)	78 (16)
18–29	7 619 756 (15)	7 415 068 (17)	161 (34)
30–39	6 686 639 (13)	6 313 754 (14)	86 (18)
40–49	8 109 221 (16)	7 706 804 (17)	63 (13)
50–59	8 570 076 (17)	8 361 166 (19)	55 (12)
60–69	7 140 703 (14)	6 913 088 (16)	23 (5)
≥ 70	6 012 865 (11)	5 490 565 (12)	14 (3)
Sex, n (%)			
ženský	25 746 790 (50)	22 118 827 (50)	181 (38)

Charakteristika	Korejská populace (n = 51 349 116)	Proočkovávaná populace (n = 44 276 704)	VRM (n = 480)
mužský	25 602 326 (50)	22 157 877 (50)	299 (62)
Příznaky nebo příznaky, n (%)			
Bolest na hrudi nebo nepohodlí			287 (60)
Dušnost			128 (27)
Horečka			76 (16)
Palpitace			60 (13)
Vitální známky, průměr (SD)			
Systolický TK (mmHg)			121. 2 (25.3)
Diastolický TK (mmHg)			74. 4 (17.1)
Srdeční frekvence (bpm)			86.4 (22.1)
tělesná teplota (°C)			36. 9 (0.8)
Koexistující onemocnění, n (%)			
Diabetes mellitus			6 (2)
Hypertenze			26 (8)
Dyslipidémie			10 (3)
CAD			2 (1)
CVA			1 (0)
Typ vakcíny, n (%)			
BNT162b2		24 828 152 (56)	306 (64)
mRNA-1273		6 781 796 (15)	156 (33)
ChAdOx1		11 156 646 (25)	15 (3)
Ad26		1 510 110 (3)	3 (1)

Otevřít na nové kartě

COVID-19 VRM byl častý u mužů (62,3 %), ve věku do 40 let (67,9 %) a po použití mRNA vakcín (96,3 %). Bolest na hrudi nebo diskomfort byly nejčastějším příznakem a střední doba od vakcinace do nástupu příznaků byla 3 dny (IQR, 1–10 dní) (obrázek 1).

Obrázek 1



Otevřít na nové kartě Stáhnout snímek

Doba od očkování proti COVID-19 do nástupu příznaků.

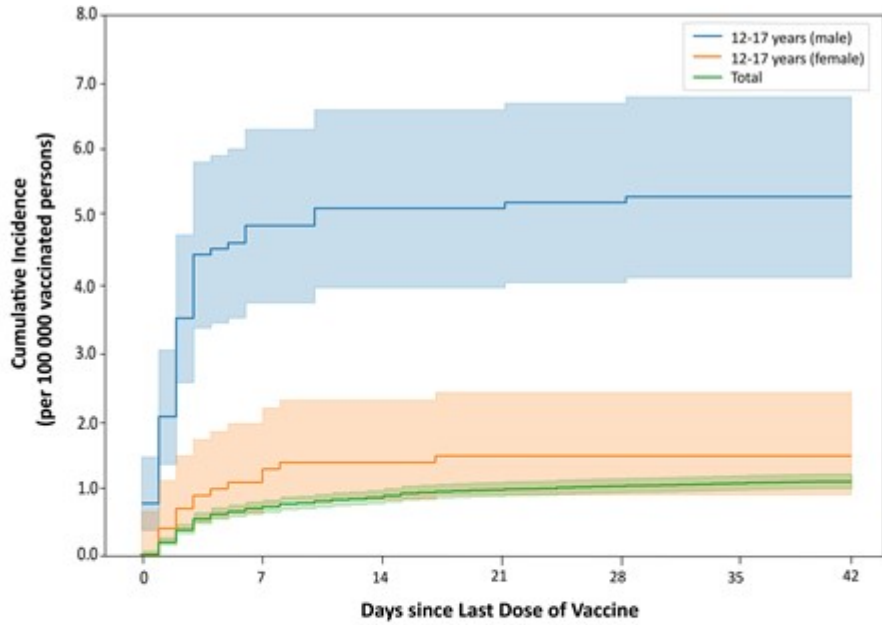
Výskyt COVID-19 VRM

Výskyt COVID-19 VRM je shrnut v tabulce 2 .

Celková incidence byla 1,08 na 100 000 očkovaných osob (obrázek 2A). Incidence COVID-19 VRM byla významně vyšší u mužů než u žen (1,35 vs. 0,82 na 100 000 osob, $P < 0,001$).

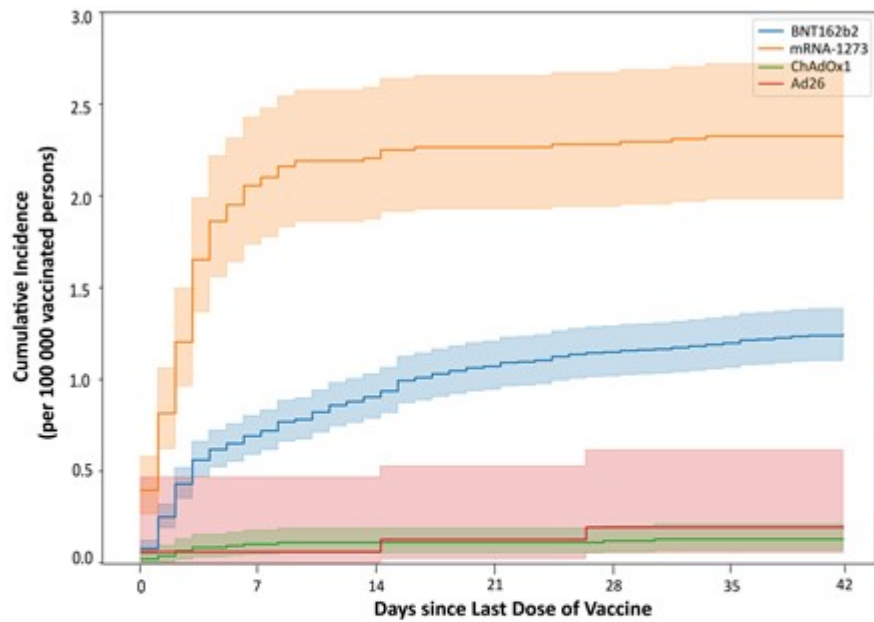
Obrázek 2

A



	12-17 years (male)						
No. at Risk	1 171 550	1 171 493	1 171 490	1 171 489	1 171 488	1 171 488	1 171 488
Cumulative No. of Events	0	57	60	61	62	62	62
	12-17 years (female)						
No. at Risk	1 105 176	1 105 162	1 105 161	1 105 160	1 105 160	1 105 160	1 105 160
Cumulative No. of Events	0	14	15	16	16	16	16
	Total						
No. at Risk	44 276 704	44 276 372	44 276 307	44 276 268	44 276 248	44 276 231	44 276 224
Cumulative No. of Events	0	332	397	436	456	473	480

B



	BNT162b2						
No. at Risk	24 828 152	24 827 974	24 827 921	24 827 883	24 827 867	24 827 853	24 827 846
Cumulative No. of Events	0	178	231	269	285	299	306
	mRNA-1273						
No. at Risk	6 781 796	6 781 655	6 781 645	6 781 644	6 781 642	6 781 640	6 781 640
Cumulative No. of Events	0	141	151	152	154	156	156
	ChAdOx1						
No. at Risk	11 156 646	11 156 634	11 156 633	11 156 633	11 156 632	11 156 631	11 156 631
Cumulative No. of Events	0	12	13	13	14	15	15
	Ad26						
No. at Risk	1 510 110	1 510 109	1 510 108	1 510 108	1 510 107	1 510 107	1 510 107
Cumulative No. of Events	0	1	2	2	3	3	3

[Otevřít na nové kartě](#) [Stáhnout snímek](#)

Kaplan–Meier odhady výskytu myokarditidy související s vakcínou COVID-19. (A) Kumulativní incidence na 100 000 osob v celkové očkované populaci a mužů a žen ve věku 12 až 17 let a (B) kumulativní incidence na 100 000 osob v celkové očkované populaci podle typu vakcíny.

Tabulka 2

Výskyt COVID-19 VRM

	Očkováná populace (č.)	VRM (č.)	Výskyt VRM č./100 000 osob (95% CI)
Celkový	44 276 704	480	1.08 (0.99–1.19)
12–17 let	2 076 259	78	3.76 (2.97–4.69)
18–29 let	7 415 068	161	2.17 (1.85–2.53)
30–39 let	6 313 754	86	1.36 (1.09–1.68)
40–49 let	7 706 804	63	0.82 (0.63–1.05)
50–59 let	8 361 166	55	0.66 (0.50–0.86)
60–69 let	6 913 088	23	0.33 (0.21–0.50)
≥ 70 let	5 490 565	14	0.26 (0.14–0.43)
Muži	22 157 877	299	1.35 (1.20–1.51)
12–17 let	1 171 550	62	5.29 (4.06–6.78)
18–29 let	3 920 277	115	2.93 (2.42–3.52)
30–39 let	3 381 709	52	1.54 (1.15–2.02)
40–49 let	3 954 215	27	0.68 (0.45–0.99)
50–59 let	4 245 958	19	0.45 (0.27–0.70)
60–69 let	3 297 193	15	0.46 (0.26–0.75)
≥ 70 let	2 186 975	9	0.41 (0.19–0.78)
Ženy	22 118 827	181	0.82 (0.70–0.95)
12–17 let	1 105 176	16	1.45 (0.83–2.35)
18–29 let	3 544 543	46	1.30 (0.95–1.73)
30–39 let	2 977 337	34	1.14 (0.79–1.60)

	Očkovaná populace (č.)	VRM (č.)	Výskyt VRM č./100 000 osob (95% CI)
40–49 let	3 797 674	36	0.95 (0.66–1.31)
50–59 let	4 173 776	36	0.86 (0.60–1.19)
60–69 let	3 431 287	8	0.23 (0.10–0.46)
≥ 70 let	3 089 034	5	0.16 (0.05–0.38)

Otevřít na nové kartě

Incidence COVID-19 VRM byla nejvyšší u vakcíny mRNA-1273 [2,30 na 100 000 osob (95% CI, 1,95 až 2,69)] a následovala BNT162b2 [1,23 na 100 000 osob (95% CI, 1,18) až 16] 2. (0,20 [95% CI, 0,04 až 0,58] na 100 000 osob) a ChAdOx1 [0,14 (95% CI, 0,08 až 0,22) na 100 000 osob] (obrázek 2B). Incidence VRM byla významně vyšší u mRNA vakcín než u jiných vakcín (1,46 [95% CI, 1,33 až 1,60] vs. 0,14 [95% CI, 0,08 až 0,23] na 100 000 osob, $P < 0,001$) .

Incidence VRM byla nejvyšší u mužů ve věku 12 až 17 let [5,29 (95% CI, 4,06 až 6,78) na 100 000 osob], následovali muži ve věku 18 až 29 let 2,93 (95% CI, 2,42 až 3,52) a nejnižší u žen ve věku nad 70 let [0,16 (95% CI, 0,05 až 0,38) na 100 000 osob].

Incidence COVID-19 VRM byla 0,47 na 100 000 osob po první očkovací dávce, 0,55 na 100 000 osob po druhé očkovací dávce a 0,24 na 100 000 osob po třetí očkovací dávce. Výskyt COVID-19 VRM se nelišil mezi první a druhou očkovací dávkou, ale byl významně nižší ve třetí očkovací dávce než v první nebo druhé očkovací dávce.

Výskyt COVID-19 VRM po první očkovací dávce se u mužů a žen nelišil [0,47 (95% CI, 0,39 až 0,57) vs. 0,47 (95% CI, 0,38 až 0,57) na 100 000 osob, $P = 1 000$] . Výskyt VRM po druhé očkovací dávce byl však významně vyšší u mužů než u žen [0,76 (95% CI, 0,65 až 0,89) vs. 0,31 (95% CI, 0,24 až 0,39) na 100 000 osob, $P < 0,001$] .

V Koreji byly během sledovaného období pouze dvě heterologní očkovací schémata: ChAdOx1 následovaná BNT162b2 ($n = 1\,789\,915$) a mRNA-1273 následovaná BNT162b2 ($n = 98\,761$). Nebyly hlášeny žádné VRM s mRNA-1273 následovanou BNT162b2. U 8 jedinců však byla diagnostikována VRM z $1\,789\,915$ ChAdOx1 následovaných heterologním schématem očkování BNT162b2 [0,45 případů na 100 000 osob (95% CI, 0,19 až 0,88)].

Laboratorní a zobrazovací nálezy

Hladiny srdečního troponinu byly zvýšené u 464 případů COVID-19 VRM (96,7 %). Myokarditida související s vakcínou byla potvrzena endomyokardiální biopsií (viz [Doplňkové údaje online](#) , [Obrázek S1](#)) nebo srdeční magnetická rezonance (CMR) ve zbývajících 16 případech, i když hladiny srdečního troponinu nebyly naměřeny nebo zvýšeny.

Elektrokardiografie (EKG) byla dostupná u 322 případů (67,1 %) a nálezy EKG jsou shrnuty v [Doplňkové údaje online](#) , [Tabulka S1](#) . Elektrokardiografický nález byl normální pouze ve 104 z 322 případů VRM (32,3 %). Nejčastější abnormalitou EKG byla elevace ST segmentu (134 případů: 41,6 %). Během hospitalizace byla v 16 případech (5,0 %) pozorována setrvalá komorová tachykardie nebo fibrilace.

Echokardiografie byla dostupná ve 285 případech (59,4 %). Ejekční frakce levé komory (LVEF) < 50 % byla nalezena v 66 z 285 případů VRM (23,2 %).

Srdeční magnetická rezonance byla dostupná v 78 případech (16,3 %) a 61 případů (72,7 %) vykazovalo kompatibilní nálezy akutní myokarditidy. Ejekční frakce levé komory < 50 % byla nalezena ve 26 případech (33,3 %) a pozdní zesílení gadolinia bylo prokázáno v 54 případech (69,2 %).

Klinické průběhy myokarditidy související s vakcínou COVID-19

Těžká COVID-19 VRM byla identifikována u 95 případů (19,8 %), 85 přijetí na JIP (17,7 %), 36 FM (7,5 %), 21 ECMO terapií (4,4 %), 21 úmrtí (4,4 %) a 1 transplantace srdce (0,2 %).

Případy fulminantní myokarditidy jsou shrnuty v Doplňkové údaje online ,Tabulka S2 . Extrakorporální membránová oxygenace byla aplikována v 21 z 36 případů FM (58,3 %). Během hospitalizace zemřelo 13 z 36 případů FM (36,1 %) (9 úmrtí v případech ECMO). Transplantace srdce proběhla úspěšně v jednom případě a histopatologické vyšetření explantovaného srdce prokázalo obrovskobuněčnou myokarditidu.

Byly provedeny pitevní studie pro případy náhlého úmrtí po očkování proti COVID-19 v Koreji kvůli problému týkajícímu se národní kompenzační odpovědnosti a identifikovaly osm případů náhlé srdeční smrti (SCD), které lze připsat COVID-19 VRM. Osm pitvou prokázaných případů VRM je shrnuto v tabulce 3 . Náhlá srdeční smrt se rozvinula do týdne po očkování a ve všech případech u jedinců mladších 45 let. Všechny případy SCD dostaly mRNA vakcíny.

Srovnání mezi těžkým a nezávažným COVID-19 VRM je shrnuto v tabulce 4 . Ženské pohlaví, vyšší věk, příznaky dušnosti nebo horečky a nízký krevní tlak byly významněji spojeny se závažným COVID-19 VRM. Multivariační analýza ukázala, že nízký systolický krevní tlak (<100 mmHg) a vyšší věk (>40 let) byly nezávislými prediktory rozvoje závažného VRM (viz Doplňkové údaje online ,Tabulka S3).

Tabulka 3

Případy náhlé srdeční smrti související s COVID-19 VRM

Pouzdro	Stáří	Sex	Očkování do smrti (dny)	Typy vakcín	Pořadí očkování	Histopatologické nálezy
---------	-------	-----	-------------------------	-------------	-----------------	-------------------------

Pouzdro	Stáří	Sex	Očkování do smrti (dny)	Typy vakcín	Pořadí očkování	Histopatologické nálezy
1	22	M	6	BNT162b2	1	Difuzní zánětlivá infiltrace s převahou neutrofilů a histiocytů jak v síních, tak v blízkosti AV uzlu a SA uzlu. Bez zánětlivých infiltrátů v komorovém myokardu.
2	30	F	3	BNT162b2	1	Difuzní infiltrace zánětlivých buněk, porucha myokardiálních vláken, intersticiální fibróza a lokalizovaná nekróza myocytu.
3	45	M	3	BNT162b2	2	Byla zaznamenána lokalizovaná infiltrace neutrofilů, lymfocytů, histocytů a několika eozinofilů. Bylo také pozorováno malé množství nekrózy kardiomyocytů.
4	25	M	3	BNT162b2	2	Myokarditida
5	45	M	3	BNT162b2	2	Intersticiální infiltrace různých zánětlivých buněk včetně lymfocytů, neutrofilů, eozinofilů a fokální nekrózy svědčící pro diagnózu myokarditidy.
6	36	F	2	mRNA-1273	1	Infiltrace neutrofilů, eozinofilů a histiocytů v myokardu svědčící pro akutní myokarditidu.
7	33	M	1	mRNA-1273	2	Mnohočetné fokální infiltrace akutních zánětlivých buněk a chronických zánětlivých buněk v myokardu.

Pouzdro	Stáří	Sex	Očkování do smrti (dny)	Typy vakcín	Pořadí očkování	Histopatologické nálezy
8	33	M	3	mRNA-1273	2	Různé zánětlivé buňky, jako jsou neutrofilie, eozinofily, lymfocyty, makrofágy a nekróza kardiomyocytů v myokardiálním intersticiu a epikardu, naznačovaly myokarditidu.

Otevřít na nové kartě

Tabulka 4

Srovnání mezi těžkým a nezávažným COVID-19 VRM

Charakteristika	Závažné VRM (<i>n</i> = 95)	Nezávažné VRM (<i>n</i> = 385)	Hodnota <i>P</i>
Střední věk (roky), medián (IQR)	36 (22–51)	28 (20–43)	0.017
Věková skupina (roky), <i>n</i> (%)			0.006
12–17	15 (16)	63 (16)	
18–29	23 (24)	138 (36)	
30–39	14 (15)	72 (19)	
40–49	18 (19)	45 (12)	
50–59	11 (12)	44 (11)	
60–69	10 (11)	13 (3)	
≥ 70	4 (4)	10 (3)	
Sex, <i>n</i> (%)			0.016
ženský	46 (48)	135 (35)	
mužský	49 (52)	250 (65)	
Příznaky a příznaky, <i>n</i> (%)			
Bolest na hrudi nebo nepohodlí	56 (59)	231 (60)	0.851
Dušnost	38 (40)	90 (23)	0.001

Charakteristika	Závažné VRM (n = 95)	Nezávažné VRM (n = 385)	Hodnota P
Horečka	26 (27)	51 (13)	<0,001
Palpitace	5 (5)	55 (14)	0.017
Vitální funkce při přijetí, průměr (SD)			
Systolický TK (mmHg)	104.6 (29.2)	126.6 (21.3)	<0,001
Diastolický TK (mmHg)	65.0 (19.2)	77.5 (15.2)	<0,001
Srdeční frekvence (bpm)	88.2 (31.2)	85.9 (18.2)	0.554
tělesná teplota (°C)	37.0 (1.0)	36.8 (0.7)	0.151
Komorbidita, n (%)			
Diabetes mellitus	2 (2)	4 (1)	0.339
Hypertenze	10 (11)	17 (4)	0.021
Dyslipidémie	4 (4)	7 (2)	0.240
Ischemická choroba srdeční	0 (0.0)	2 (1)	1.000

Otevřít na nové kartě

Třetí očkovací dávka a myokarditida související s vakcínou COVID-19

COVID-19 VRM po třetí očkovací dávce tvořilo 44 ze 480 případů (9,2 %). Incidence COVID-19 VRM po třetím očkování proti COVID-19 byla 0,24 na 100 000 osob a významně nižší než u první nebo druhé očkovací dávky (*tabulka 5*). Ze 44 případů byla závažná VRM identifikována ve 4 případech (9,1 %), 4 přijetí na JIP (9,1 %), 2 FM (4,6 %) a 2 úmrtích (4,6 %).

Tabulka 5

Výskyt COVID-19 VRM podle typu vakcín a pořadí očkování

Typ vakcíny	Celkově		První očkování		Druhé očkování		Třetí očkování	
	n	Incidence (95% CI) č./100 000 osob	n	Incidence (95% CI) č./100 000 osob	n	Incidence (95% CI) č./100 000 osob	n	Incidence (95% CI) č./100 000 osob

Typ vakcíny	Celkově		První očkování		Druhé očkování		Třetí očkování	
	<i>n</i>	Incidence (95% CI) č./100 000 osob	<i>n</i>	Incidence (95% CI) č./100 000 osob	<i>n</i>	Incidence (95% CI) č./100 000 osob	<i>n</i>	Incidence (95% CI) č./100 000 osob
BNT162b2	306	1.23 (1.10– 1.38)	133	0.54 (0.45– 0.64)	140	0.60 (0.50– 0.71)	33	0.30 (0.21– 0.42)
mRNA- 1273	156	2.30 (1.95– 2.69)	68	1.00 (0.78– 1.27)	77	1.16 (0.92– 1.45)	11	0.19 (0.10– 0.32)
ChAdOx1	15	0.14 (0.08– 0.22)	5	0.05 (0.02– 0.11)	10	0.09 (0.04– 0.17)	-	-
Ad26	3	0.20 (0.04– 0.58)	3	0.20 (0.04– 0.58)	-	-	0	0.00
Celkový	480	1.08 (0.99– 1.19)	209	0.47 (0.41– 0.54)	227	0.55 (0.48– 0.63)	44	0.24 (0.17– 0.32)

Otevřít na nové kartě

Diskuse

Současná celostátní studie zahrnující více než 44 milionů očkovaných jedinců v Koreji prokázala několik klinicky důležitých zjištění o akutní myokarditidě po očkování proti COVID-19. Za prvé, VRM byla velmi vzácná komplikace očkování proti COVID-19 (1,08 případu na 100 000 očkovaných osob) a vyvinula se hlavně ve spojení s mRNA vakcínami, zejména u mladých mužů. Za druhé, demografické charakteristiky COVID-19 VRM se lišily od charakteristik předchozích studií. Za třetí, zejména jsme prokázali závažné COVID-19 VRM včetně FM nebo úmrtí nebylo neobvyklé (19,8 % z celkového VRM). Náhlá srdeční smrt přičitatelná COVID-19 VRM prokázaná v této studii vyžaduje pečlivé sledování nebo varování před SCD jako potenciálně smrtelnou komplikací očkování proti COVID-19, zejména u jedinců mladších 45 let s vakcinací

mRNA. Za čtvrté, výskyt závažných případů COVID-19 VRM významně poklesl při třetím očkování než při prvním nebo druhém očkování proti COVID-19 (Strukturovaný grafický abstrakt).

Incidence COVID-19 VRM byla v této celostátní korejské zprávě 1,08 případu na 100 000 očkovaných osob pro všechny vakcíny (2,30 pro mRNA-1273, 1,23 pro BNT162b2). Hlášená incidence myokarditidy po očkování proti COVID-19 se mezi studii liší s 1,4–5,0 na 100 000 očkovaných osob.^{2–4} Ve velké kohortové studii v Izraeli byly v 54 případech z 2,5 milionu očkovaných jedinců identifikovány 2 VRM a odhadovaný výskyt myokarditidy po očkování mRNA byl 2,13 na 100 000 očkovaných osob během 42 dnů po první dávce vakcíny. Analýza systému hlášení nežádoucích účinků vakcín (VAERS) identifikovala 1626 případů VRM ze 192 405 448 osob po očkování mRNA COVID-19 v USA.³ Ve studii o Dánsku,⁴ výskyt myokarditidy byl 1,4 na 100 000 očkovaných jedinců vakcínou BNT162b2 a 4,2 na 100 000 mRNA-1273 během 28 dnů po vakcinaci. Tyto různé výskyty myokarditidy mezi studii mohou souviset s rozdíly v použitých vakcínách COVID-19 a rizikovým obdobím myokarditidy po očkování. Možným vysvětlením může být i etnický rozdíl.

Předchozí studie naznačovaly, že COVID-19 VRM souvisí s používáním mRNA vakcín, zejména u mladých mužů a po druhé dávce očkování.^{2–5} Tato studie také prokázala podobná zjištění, že COVID-19 VRM se vyvíjí převážně u mladých dospělých a dospívajících mužů a ve spojení s mRNA vakcínami.

Epidemiologické charakteristiky výskytu COVID-19 VRM v Koreji se však lišily od těch z předchozích studií: (i) převaha mužů se zdá být u Korejců slabá, (ii) žádný významný rozdíl mezi první a druhou očkovací dávkou a (iii) COVID-19 VRM nebyl neobvyklý u jedinců ve věku mezi 40 a 60 lety.

Klinický průběh nebo závažnost VRM v naší studii se značně lišily od předchozích zpráv. Je známo, že COVID-19 VRM je mírné závažnosti s příznivými krátkodobými klinickými výsledky. Ve velké

kohortové studii v Izraeli se u ² z 54 případů COVID-19 VRM vyvinul kardiogenní šok vedoucí k ECMO pouze u jednoho pacienta. Ve studii zahrnující 40 nemocnic v USA, ¹⁰všichni pacienti s COVID-19 VRM byli propuštěni po mediánu 2 dnů (IQR 2–3 dny) a nedošlo k žádnému opětovnému přijetí ani úmrtí. V této studii jsme však našli 95 závažných případů COVID-19 VRM (19,8 % z celkového VRM), včetně 36 případů FM a 21 případů úmrtí. Dále jsme identifikovali osm případů SCD potvrzených pouze pitvou. Protože naše data zahrnovala více než 44 milionů lidí, mohla by existovat možnost, že mohlo dojít k většímu počtu úmrtí než v jiných studiích s menšími populacemi. V největší kohortě zahrnující 192 405 448 osob v USA však nebyl žádný VRM související se smrtí COVID-19. ³V této zprávě analyzovali klinické případy u 826 případů myokarditidy ve věku do 30 let s podrobnými klinickými informacemi. Přestože jsme neznali přesný důvod tohoto rozporu mezi oběma zeměmi, možným vysvětlením může být rozdíl v používaném systému hlášení případů. Většina studií z USA používala VAERS, ¹¹ale tento systém je pasivním systémem hlášení, který umožňuje podhodnocení nebo nadhodnocení. Naopak, korejská vláda vytvořila systém hlášení všech nežádoucích příhod před zahájením očkování proti COVID-19 a zavedla národní systém kompenzace pro všechny léčebné výlohy související s nežádoucími příhodami očkování proti COVID-19. Kromě těchto systémů, protože VRM bylo zvláštní nežádoucí reakcí očkování proti COVID-19 se zákonnou povinností, která by měla být hlášena KDCA, by mohlo být riziko nedostatečného hlášení pro VRM minimalizováno. Korejská vláda zorganizovala výbor pro posouzení kauzality, aby přezkoumal a potvrdil případy spojené s očkováním; také by mohla být minimalizována možnost nadměrného hlášení VRM.

Hlavním problémem týkajícím se kritérií BC v diagnostice myokarditidy by bylo nadměrné hlášení a nedostatečné hlášení. V některých případech s omezenou zobrazovací studií a biomarkery lze možnou diagnózu stanovit pouze pomocí symptomů a EKG (kritéria úrovně 3 BC). Pro zvýšení přesnosti a robustnosti diagnózy

jsou však nezbytné úpravy kritérií. Využití endomyokardiální biopsie, echokardiografie a biomarkerů je pro diagnostiku myokarditidy v klinické praxi zásadní a pozitivní nálezy CMR zobrazení mohou dále zlepšit diagnostickou přesnost.¹² Aby se snížilo riziko nedostatečného hlášení, mohou pacienti s podezřením na myokarditidu vyžadovat rozsáhlejší vyšetření srdce nebo biomarkerů, přičemž je třeba se vyhnout použití kritérií úrovně 3, aby se předešlo nadměrnému hlášení. Ačkoli v této studii chyběly podstatné údaje pro echokardiografii nebo CMR zobrazení, přítomnost pozitivních srdečních troponinů u pacientů bez srdečního zobrazení spolu s přítomností robustních symptomů myokarditidy zvýšila spolehlivost diagnózy.

Náhlá srdeční smrt byla nejzávažnější a znepokojivější nežádoucí reakcí očkování proti COVID-19 v naší studii. V osmi případech SCD nebylo podezření na VRM jako na klinickou diagnózu nebo jako příčinu smrti před provedením pitvy. Všechny případy SCD, které lze připsat COVID-19 VRM, byly ve věku do 45 let a dostaly mRNA vakcíny. Myokarditida související s vakcínou byla jedinou možnou příčinou úmrtí ve všech případech SCD. Proto SCD přisuzované COVID-19 VRM prokázané v této studii vyžaduje pečlivé sledování nebo varování před SCD jako potenciálně smrtelnou komplikací očkování proti COVID-19, zejména u jedinců mladších 45 let, kteří jsou očkováni mRNA.

Tato studie má několik omezení. Za prvé, tato studie má možnost podcenění výskytu COVID-19 VRM kvůli povaze současného systému hlášení, i když KDCA se snažila mnoho úsilí snížit podhodnocování. Navíc případy suspektní myokarditidy, které splňují kritéria BC úrovně 2 a nemají zvýšený srdeční troponin, byly zamítnuty pro nadměrné hlášení rozhodčí komisí, s výjimkou případů, kdy existují jasné důkazy jak z histopatologie, tak z CMR. Za druhé, může existovat možnost myokarditidy způsobené jinými příčinami než očkováním proti COVID-19, protože etiologická hodnocení včetně testování virových markerů nebyla provedena ve

všech případech COVID-19 VRM. Nicméně, odborná posudková komise KDCA provedla důkladná šetření k odhalení jiných příčin myokarditidy spíše než očkování. Za třetí, echokardiografické a CMR nálezy by měly být interpretovány s opatrností a nelze je zobecňovat, protože ne všichni pacienti měli echokardiografické nebo CMR údaje. Ačkoli to může být obvykle příčinou nedostatečného hlášení, důkladné měření srdečního troponinu a endomyokardiální biopsie by mohly minimalizovat ty, které jsou v této studii podhodnoceny. Za čtvrté, vzhledem k tomu, že kovariáty, jako jsou základní charakteristiky očkováných jedinců bez VRM, nejsou zahrnuty v datech hlášených KDCA, nebylo možné identifikovat nezávislé prediktory pro VRM v celé očkované populaci. Z celkového počtu případů VRM však byly identifikovány prediktory závažného VRM. Konečně, bylo obtížné vysvětlit důvod, proč se u některých pacientů vyvinula myokarditida velmi brzy, například několik hodin až den. Jako potenciální mechanismus byla navržena hypersenzitivní reakce.¹³

Závěr

COVID-19 VRM byl vzácný (1,08 případu na 100 000 očkováných osob) a vyvíjel se hlavně ve spojení s mRNA vakcínami, zejména u mladých mužů, v Koreji. COVID-19 VRM vykazoval relativně příznivé klinické průběhy, ale závažné případy VRM včetně úmrtí nebo FM byly nalezeny v 95 případech (19,8 %). Kromě toho bylo všech osm SCD z myokarditidy pozorováno u relativně mladých lidí do týdne po očkování mRNA COVID-19. Těžká COVID-19 VRM včetně SCD by měla být pečlivě sledována jako potenciálně smrtelná komplikace očkování proti COVID-19, zejména u jedinců, kteří jsou mladší 45 let a dostávají mRNA vakcíny.

Autorské příspěvky

Za koncepci díla odpovídaly JYC, KHK a EKK. J.-HP, E.-YC, J.-OC, HP, HYK a HJY posoudili návrh díla. JYC, NL, SHC a SYK přispěly k získávání, analýze a správě dat. JYC, KHK, J.-HP, E.-YC, J.-OC, HP,

HYK, HJY, YA, MHJ a JGC přispěly k validaci a interpretaci dat. Na sepsání a úpravě rukopisu se podíleli všichni autoři. KHK, J.-HP, E.-YC a J.-OC zajišťovaly dohled nad prací a SHC, SYK a EKK se podílely na administraci projektu. JYC, NL a KHK měly plný přístup ke všem údajům ve studii a byly zodpovědné za rozhodnutí předložit rukopis. Všichni autoři kriticky revidovali rukopis z hlediska intelektuálního obsahu, schválili konečnou verzi, a splnila kritéria ICMJE pro autorství. Odpovídající autor potvrzuje, že všichni uvedení autoři splňují kritéria autorství a že žádný jiný, který tato kritéria splňují, nebyl opomenut.

Poděkování

Autoři vyjadřují hluboké uznání všem regionálním epidemiologickým vyšetřovatelům za jejich upřímnou snahu vyšetřit nebo shromáždit lékařské záznamy související s případy COVID-19 VRM. Autoři by také rádi vyjádřili zvláštní poděkování Prof Bonggyun Ko, Katedra statistiky, Chonnam National University, Korea, za statistické konzultace.

Doplňkový materiál

Doplňkový materiál je k dispozici *online v European Heart Journal* .

Dostupnost dat

Dokumenty související se studií mohou být v případě potřeby zpřístupněny kontaktováním příslušného autora. Neidentifikovaná data účastníků nebudou sdílena bez souhlasu KDCA.

Financování

Tato studie byla podpořena fondem (2021-05-007) KDCA.

Reference

4

Dům město

A

,
Hansen

JV

,
Fosbøl

A

,
Thiesson

V

,
Madsen

M

,
Thomas

RW

, a kol.

Očkování proti SARS-CoV-2 a myokarditida nebo myoperikarditida:
populační kohortová studie

.
BMJ

2021

;

375

:

e068665

.

Autor poznámky

© The Author(s) 2023. Publikováno nakladatelstvím Oxford University Press jménem Evropské kardiologické společnosti.

Toto je článek s otevřeným přístupem distribuovaný za podmínek licence Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), která umožňuje nekomerční opětovné použití, distribuci a reprodukci. na jakémkoli médiu, za předpokladu, že původní dílo je řádně citováno. Pro komerční opětovné použití kontaktujte journals.permissions@oup.com