Αρθρο | Ανοικτή πρόσβαση | Δημοσιεύτηκε:07 Φεβρουαρίου 2022

Μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές επιπτώσεις της COVID-19

Yan Xie ,Έβαν Ξου ,Μπέντζαμιν Μπόου &Ζιγιάντ Αλ-Αλί

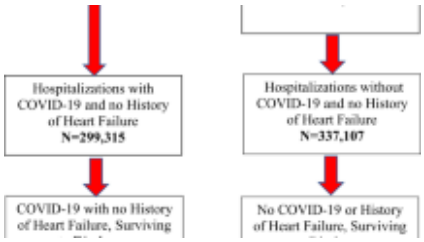
Ιατρική της Φύσης **28** , 583–590 (2022)

840k προσβάσεις | **1669** Αναφορές | **18495** Altmetric | Μετρήσεις

Περίληψη

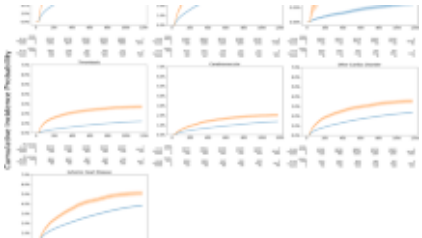
Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της οξείας νόσου του κορονοϊού 2019 (COVID-19) έχουν περιγραφεί επαρκώς, αλλά οι μετα-οξείες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις της COVID-19 δεν έχουν ακόμη χαρακτηριστεί πλήρως. Εδώ χρησιμοποιήσαμε εθνικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης από το Υπουργείο Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ για να δημιουργήσουμε μια ομάδα 153.760 ατόμων με COVID-19, καθώς και δύο ομάδες ελέγχου με 5.637.647 (σύγχρονους ελέγχους) και 5.859.411 (ιστορικούς ελέγχους) άτομα, για να εκτιμήσουμε τους κινδύνους και τα βάρη 1 έτους από ένα σύνολο προκαθορισμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δείχνουμε ότι, πέραν των πρώτων 30 ημερών μετά τη μόλυνση, τα άτομα με COVID-19 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου που καλύπτει διάφορες κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλοαγγειακών διαταραχών, των δυσρυθμιών, της ισχαιμικής και μη ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της περικαρδίτιδας, της μυοκαρδίτιδας, της καρδιακής ανεπάρκειας και της θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτοί οι κίνδυνοι και τα βάρη ήταν εμφανή ακόμη και σε άτομα που δεν νοσηλεύτηκαν κατά την οξεία φάση της λοίμωξης και αυξήθηκαν με διαβαθμισμένο τρόπο ανάλογα με το περιβάλλον φροντίδας κατά την οξεία φάση (μη νοσηλευόμενοι, νοσηλευόμενοι και εισαχθέντες σε εντατική θεραπεία). Τα αποτελέσματά μας παρέχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος και το ετήσιο βάρος καρδιαγγειακής νόσου σε επιζώντες οξείας COVID-19 είναι σημαντικά. Οι οδοί φροντίδας όσων επιζούν από το οξύ επεισόδιο COVID-19 θα πρέπει να περιλαμβάνουν προσοχή στην καρδιαγγειακή υγεία και νόσο.

Παρόμοιο περιεχόμενο που προβάλλεται από άλλους



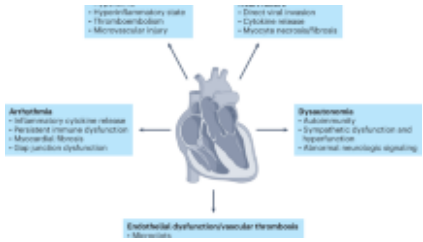
COVID-19 μετά την ανάρρωση και περιστατικό καρδιακής ανεπάρκειας στην Εθνική Μελέτη...

Άρθρο | Ανοικτή πρόσβαση
15 Ιουλίου 2022



Νέα εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 σε αστικό...

Άρθρο | Ανοικτή πρόσβαση
28 Δεκεμβρίου 2024



Καρδιαγγειακές επιπτώσεις της μετα-COVID-19 κατάστασης

Άρθρο | 18 Ιανουαρίου 2024

Κύριος

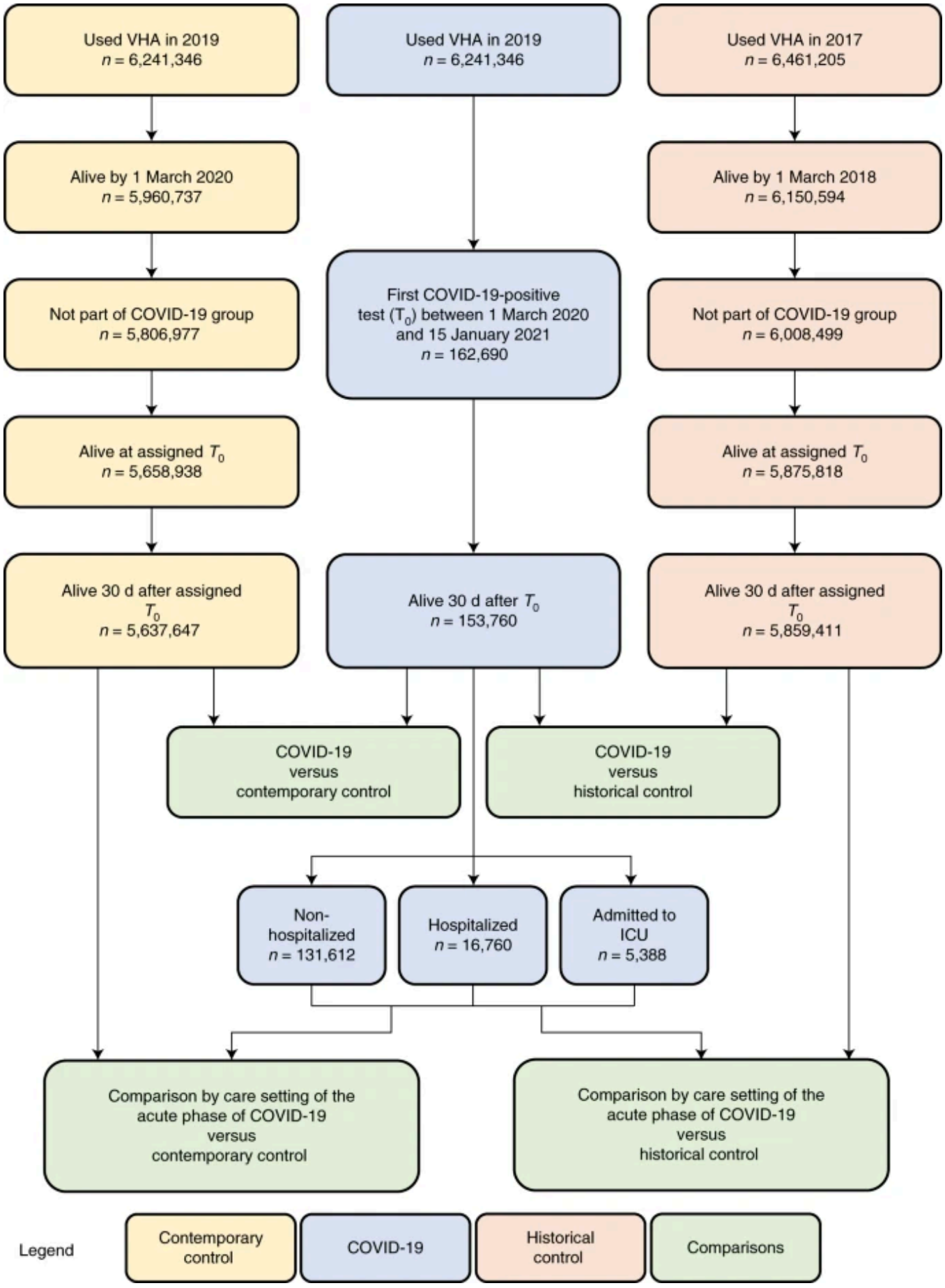
Τα μεταοξέα επακόλουθα του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2) — του ιού που προκαλεί τη νόσο κορονοϊού 2019 (COVID-19) — μπορούν να αφορούν τους πνεύμονες και πολλά εξωπνευμονικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού συστήματος [1.] Μερικές μελέτες έχουν διερευνήσει τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα στην μεταοξεία φάση της COVID-19. Ωστόσο, οι περισσότερες περιορίστηκαν σε νοσηλευόμενα άτομα (τα οποία αντιπροσωπεύουν τη μειονότητα των ατόμων με COVID-19) και όλες είχαν σύντομη διάρκεια παρακολούθησης και μια περιορισμένη επιλογή καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων [2] , [3] , [4] , [5.] Δεν είναι ακόμη διαθέσιμη μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των μεταοξέων επακόλουθων του καρδιαγγειακού συστήματος από την COVID-19 στους 12 μήνες και επίσης δεν υπάρχουν μελέτες για τα μεταοξέα επακόλουθα της COVID-19 σε όλο το φάσμα των δομών φροντίδας της οξείας λοίμωξης (μη νοσηλευόμενοι, νοσηλευόμενοι και εισαγόμενοι σε εντατική θεραπεία). Η αντιμετώπιση αυτού του κενού γνώσης θα διαμορφώσει τις στρατηγικές φροντίδας μετά την οξεία COVID-19.

Σε αυτήν τη μελέτη, χρησιμοποιήσαμε τις εθνικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του Υπουργείου Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ για να δημιουργήσουμε μια ομάδα 153.760 βετεράνων των ΗΠΑ που επέζησαν των πρώτων 30 ημερών της COVID-19 και δύο ομάδες ελέγχου: μια σύγχρονη ομάδα που αποτελείται από 5.637.647 χρήστες του συστήματος VHA των ΗΠΑ χωρίς ενδείξεις λοίμωξης από SARS-CoV-2 και μια ιστορική ομάδα (πριν από την πανδημία COVID-19) που αποτελείται από 5.859.411 χρήστες VHA που δεν είχαν μολυνθεί από COVID-19 κατά τη διάρκεια του 2017. Αυτές οι ομάδες παρακολουθήθηκαν διαχρονικά για να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι και τα 12μηνα βάρη των προκαθορισμένων καρδιαγγειακών συμβάντων στη συνολική ομάδα και ανάλογα με το περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης (μη νοσηλευόμενοι, νοσηλευόμενοι και εισαχθέντες σε εντατική θεραπεία).

Αποτελέσματα

Υπήρχαν 153.760, 5.637.647 και 5.859.411 συμμετέχοντες στις ομάδες COVID-19, σύγχρονης ομάδας ελέγχου και ιστορικής ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα (Εικ. 1). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης στις ομάδες COVID-19, σύγχρονης ομάδας ελέγχου και ιστορικής ομάδας ελέγχου ήταν 347 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 317–440), 348 (318–441) και 347 (317–440) ημέρες, αντίστοιχα. Οι ομάδες COVID-19, σύγχρονης ομάδας ελέγχου και ιστορικής ομάδας ελέγχου είχαν 159.366, 5.854.288 και 6.082.182 ανθρωποέτη παρακολούθησης, αντίστοιχα, που συνολικά αντιστοιχούν σε 12.095.836 ανθρωποέτη παρακολούθησης. Τα δημογραφικά και υγειονομικά χαρακτηριστικά των ομάδων COVID-19, σύγχρονης ομάδας ελέγχου και ιστορικής ομάδας ελέγχου πριν και μετά τη στάθμιση παρουσιάζονται στους Συμπληρωματικούς Πίνακες 1 και 2 , αντίστοιχα.

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής κατασκευής κοόρτης.



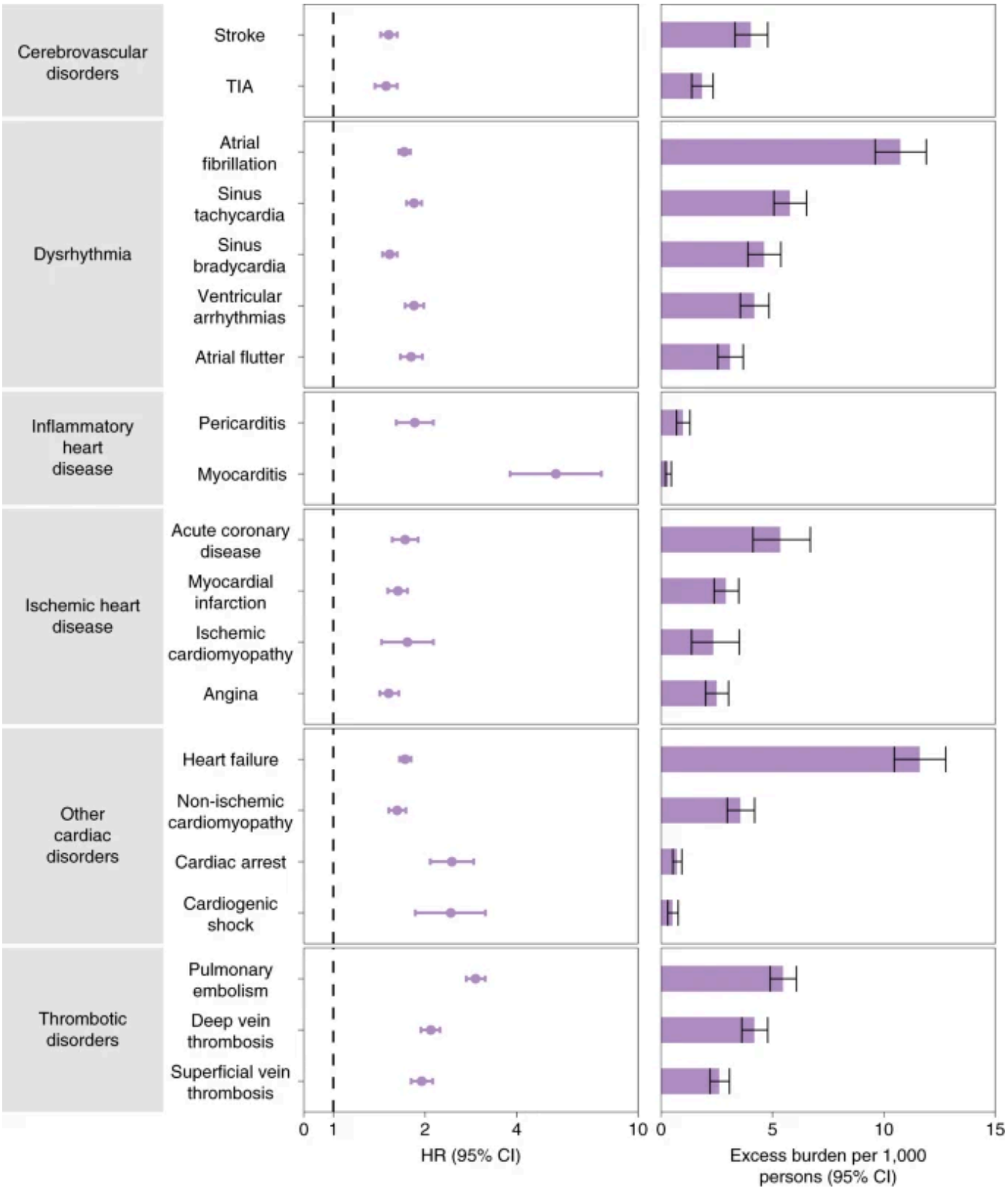
Κατασκευή κοόρτης για την ομάδα COVID-19 (μπλε), την ομάδα σύγχρονης ελέγχου (κίτρινη) και την ομάδα ιστορικού ελέγχου (πορτοκαλί). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων παρουσιάζονται με πράσινο χρώμα.

Περιστατικά καρδιαγγειακών παθήσεων στην COVID-19 έναντι σύγχρονων ελέγχων

Η αξιολόγηση της ισορροπίας των συνμεταβλητών μετά την εφαρμογή της αντίστροφης πιθανοτικής στάθμισης έδειξε ότι οι συνμεταβλητές ήταν καλά ισορροπημένες (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήμα 1α).

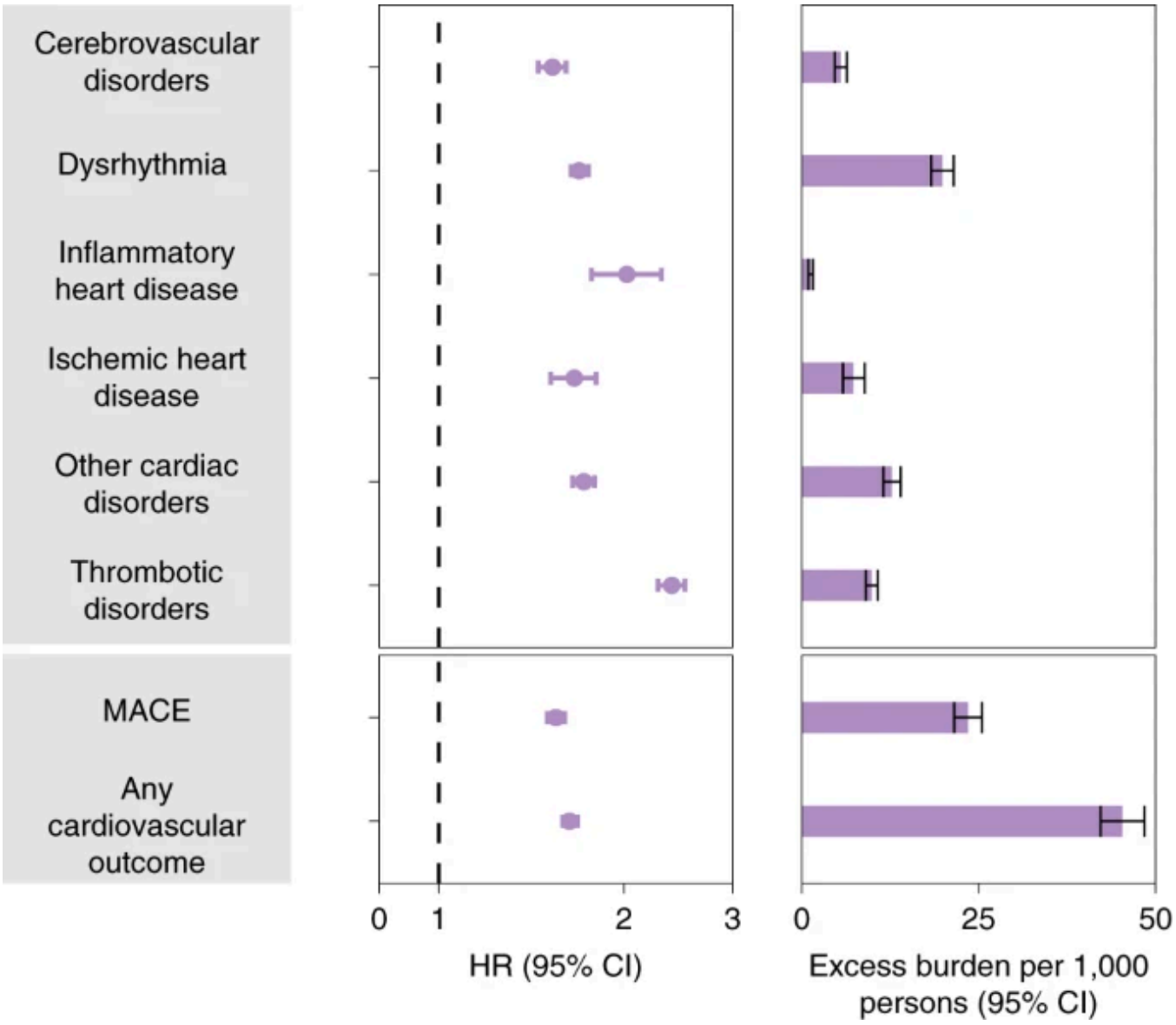
Εκτιμήσαμε τους κινδύνους ενός συνόλου προκαθορισμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων στην COVID-19 έναντι της σύγχρονης ομάδας ελέγχου. Εκτιμήσαμε επίσης το προσαρμοσμένο υπερβολικό φορτίο καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων λόγω COVID-19 ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες με βάση τη διαφορά μεταξύ του εκτιμώμενου ποσοστού επίπτωσης σε άτομα με COVID-19 και της σύγχρονης ομάδας ελέγχου. Οι κίνδυνοι και τα βάρη των μεμονωμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων παρέχονται στο Σχήμα 2 και στον Συμπληρωματικό Πίνακα 3 και συζητούνται παρακάτω. Οι κίνδυνοι και τα βάρη των σύνθετων τελικών σημείων παρέχονται στο Σχήμα 3 και στον Συμπληρωματικό Πίνακα 3 .

Σχήμα 2: Κίνδυνοι και 12μηνη επιβάρυνση από καρδιαγγειακά συμβάντα μετά από οξεία COVID-19 σε σύγκριση με την σύγχρονη ομάδα ελέγχου.



Τα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν 30 ημέρες μετά το θετικό τεστ για COVID-19 μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Ομάδα COVID-19 (*n* = 153.760) και ομάδα ελέγχου σύγχρονης ηλικίας (*n* = 5.637.647). Παρουσιάζονται οι προσαρμοσμένοι HR και τα 95% CI. Το μήκος της ράβδου αντιπροσωπεύει το υπερβολικό φορτίο ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες και εμφανίζονται επίσης τα σχετικά 95% CI.

Σχήμα 3: Κίνδυνοι και 12μηνα βάρη από σύνθετα καρδιαγγειακά συμβάντα μετά από οξεία COVID-19 σε σύγκριση με την σύγχρονη ομάδα ελέγχου.



Τα σύνθετα αποτελέσματα αποτελούνταν από εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές (εγκεφαλικό επεισόδιο και TIA), δυσρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες και κολπικό πτερυγισμό), φλεγμονώδη καρδιοπάθεια (περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα), ισχαιμική καρδιοπάθεια (οξεία στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και στηθάγχη), άλλες καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή και καρδιογενές σοκ), θρομβωτικές διαταραχές (πνευμονική εμβολή, βαθιά φλεβική θρόμβωση και επιφανειακή φλεβική θρόμβωση), MACE (θνησιμότητα από κάθε αιτία, εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου) και οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (περιστατικό εμφάνισης οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος που μελετήθηκε). Τα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν 30 ημέρες μετά το θετικό για COVID-19 τεστ μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Ομάδα COVID-19 (n = 153.760) και ομάδα σύγχρονης ελέγχου (n = 5.637.647). Παρουσιάζονται οι προσαρμοσμένοι HR και τα 95% CI. Το μήκος της ράβδου αντιπροσωπεύει το υπερβολικό φορτίο ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες και εμφανίζονται επίσης τα σχετικά 95% CI.

Εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές

Τα άτομα που επέζησαν των πρώτων 30 ημερών από την COVID-19 εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (λόγος κινδύνου (HR) = 1,52 (1,43, 1,62)· επιβάρυνση 4,03 (3,32, 4,79) ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες· για όλα τα HR και τα επιβαρύνματα, τα εύρη σε παρένθεση αναφέρονται σε διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CIs)) και παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (TIA) (HR = 1,49 (1,37, 1,62)· επιβάρυνση 1,84 (1,38, 2,34)). Οι κίνδυνοι και τα επιβαρύνσεις ενός σύνθετου συνόλου αυτών των εγκεφαλοαγγειακών αποτελεσμάτων ήταν 1,53 (1,45, 1,61) και 5,48 (4,65, 6,35).

Δυσρυθμίες

Υπήρχαν αυξημένοι κίνδυνοι κολπικής μαρμαρυγής (HR = 1,71 (1,64, 1,79)· φορτίο 10,74 (9,61, 11,91)), φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας (HR = 1,84 (1,74, 1,95)· φορτίο 5,78 (5,07, 6,53)), φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας (HR = 1,53 (1,45, 1,62)· φορτίο 4,62 (3,90, 5,38)), κοιλιακών αρρυθμιών (HR = 1,84 (1,72, 1,98)· φορτίο 4,18 (3,56, 4,85)) και κολπικού πτερυγισμού (HR = 1,80 (1,66, 1,96)· φορτίο 3,10 (2,55, 3,69)). Οι κίνδυνοι και τα βάρη ενός σύνθετου συνόλου αυτών των δυσρυθμικών αποτελεσμάτων ήταν 1,69 (1,64, 1,75) και 19,86 (18,31, 21,46).

Φλεγμονώδης νόσος της καρδιάς ή του περικαρδίου

Οι φλεγμονώδεις νόσοι της καρδιάς ή του περικαρδίου περιελάμβαναν περικαρδίτιδα (HR = 1,85 (1,61, 2,13)), επιβάρυνση 0,98 (0,70, 1,30) και μυοκαρδίτιδα (HR = 5,38 (3,80, 7,59), επιβάρυνση 0,31 (0,20, 0,46)). Οι κίνδυνοι και τα βάρη ενός σύνθετου συνόλου αυτών των φλεγμονωδών νόσων της καρδιάς ή του περικαρδίου ήταν 2,02 (1,77, 2,30) και 1,23 (0,93, 1,57).

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια περιελάμβανε οξεία στεφανιαία νόσο (HR = 1,72 (1,56, 1,90)· επιβάρυνση 5,35 (4,13, 6,70)), έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR = 1,63 (1,51, 1,75)· επιβάρυνση 2,91 (2,38, 3,49)), ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (HR = 1,75 (1,44, 2,13)· επιβάρυνση 2,34 (1,37, 3,51)) και στηθάγχη (HR = 1,52 (1,42, 1,64)· επιβάρυνση 2,50 (2,00, 3,03)). Οι κίνδυνοι και τα επιβαρύνσεις ενός σύνθετου συνόλου αυτών των αποτελεσμάτων ισχαιμικής καρδιοπάθειας ήταν 1,66 (1,52, 1,80) και 7,28 (5,80, 8,88).

Άλλες καρδιαγγειακές διαταραχές

Άλλες καρδιαγγειακές διαταραχές περιελάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια (HR = 1,72 (1,65, 1,80)· επιβάρυνση 11,61 (10,47, 12,78)), μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (HR = 1,62 (1,52, 1,73)· επιβάρυνση 3,56 (2,97, 4,20)), καρδιακή ανακοπή (HR = 2,45 (2,08, 2,89)· επιβάρυνση 0,71 (0,53, 0,93)) και καρδιογενές σοκ (HR = 2,43 (1,86, 3,16)· επιβάρυνση 0,51 (0,31, 0,77)). Οι κίνδυνοι και τα επιβαρύνματα ενός σύνθετου συνόλου αυτών των άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών ήταν 1,72 (1,65, 1,79) και 12,72 (11,54, 13,96).

Θρομβοεμβολικές διαταραχές

Οι θρομβοεμβολικές διαταραχές περιελάμβαναν πνευμονική εμβολή (HR = 2,93 (2,73, 3,15)· επιβάρυνση 5,47 (4,90, 6,08)), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (HR = 2,09 (1,94, 2,24)·

επιβάρυνση 4,18 (3,62, 4,79)) και επιφανειακή φλεβική θρόμβωση (HR = 1,95 (1,80, 2,12)· επιβάρυνση 2,61 (2,20, 3,07)). Οι κίνδυνοι και τα επιβαρύνματα ενός σύνθετου συνόλου αυτών των θρομβοεμβολικών διαταραχών ήταν 2,39 (2,27, 2,51) και 9,88 (9,05, 10,74).

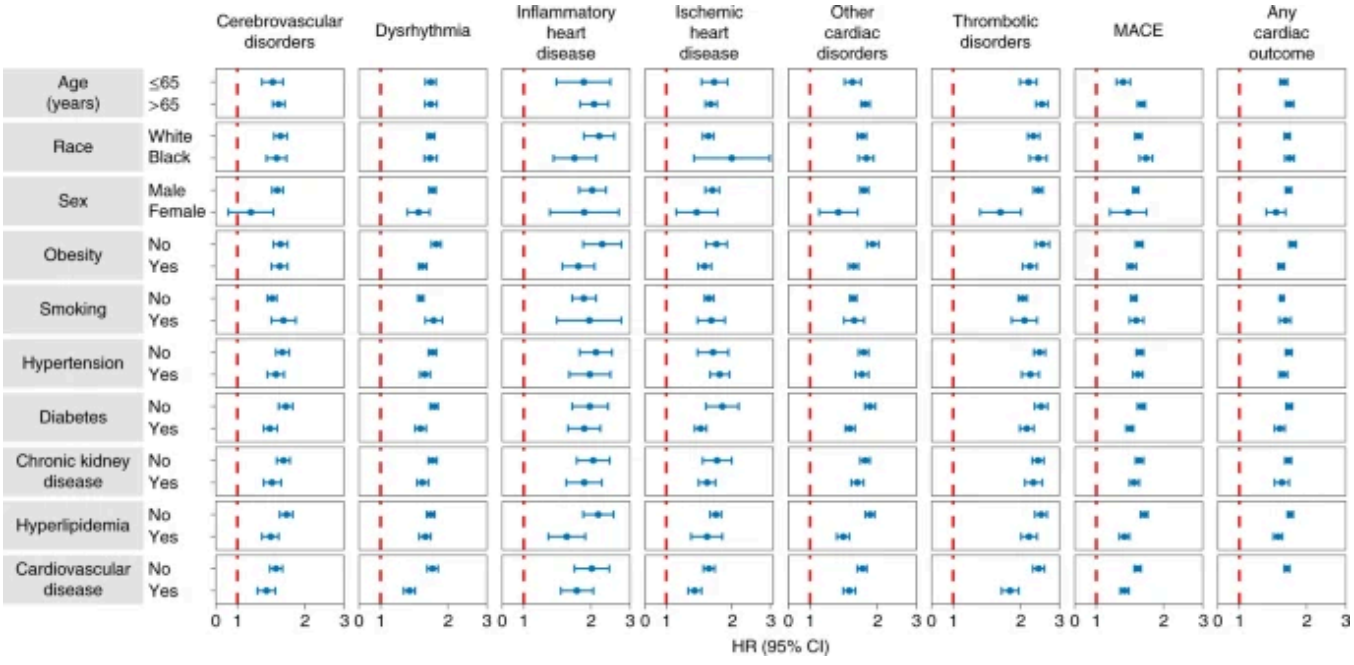
Επιπλέον σύνθετα τελικά σημεία

Στη συνέχεια, εξετάσαμε τους κινδύνους και τα βάρη δύο σύνθετων καταληκτικών σημείων, συμπεριλαμβανομένου του μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάντος (MACE) - ενός συνδυασμού εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας από κάθε αιτία - και οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάντος (που ορίζεται ως η εμφάνιση οποιουδήποτε προκαθορισμένου καρδιαγγειακού συμβάντος που περιλαμβάνεται σε αυτή τη μελέτη). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, υπήρχαν αυξημένοι κίνδυνοι και βάρη MACE (HR = 1,55 (1,50, 1,60)· βάρος 23,48 (21,54, 25,48)) και οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάντος (HR = 1,63 (1,59, 1,68)· βάρος 45,29 (42,22, 48,45)).

Αναλύσεις υποομάδων

Εξετάσαμε τους κινδύνους των σύνθετων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υποομάδες με βάση την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, την υπέρταση, τον διαβήτη, τη χρόνια νεφρική νόσο, την υπερλιπιδαιμία και την καρδιαγγειακή νόσο. Οι κίνδυνοι των σύνθετων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν εμφανείς σε όλες τις υποομάδες (Εικ. 4 και Συμπληρωματικός Πίνακας 4).

Σχήμα 4: Αναλύσεις υποομάδων των κινδύνων εμφάνισης σύνθετων καρδιαγγειακών εκβάσεων μετά από οξεία COVID-19 σε σύγκριση με την σύγχρονη ομάδα ελέγχου.



Τα σύνθετα αποτελέσματα αποτελούνταν από εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές (εγκεφαλικό επεισόδιο και ΤΙΑ), δυσρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες και κολπικό πτερυγισμό), φλεγμονώδη καρδιοπάθεια (περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα), ισχαιμική καρδιοπάθεια (οξεία στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και στηθάγχη), άλλες

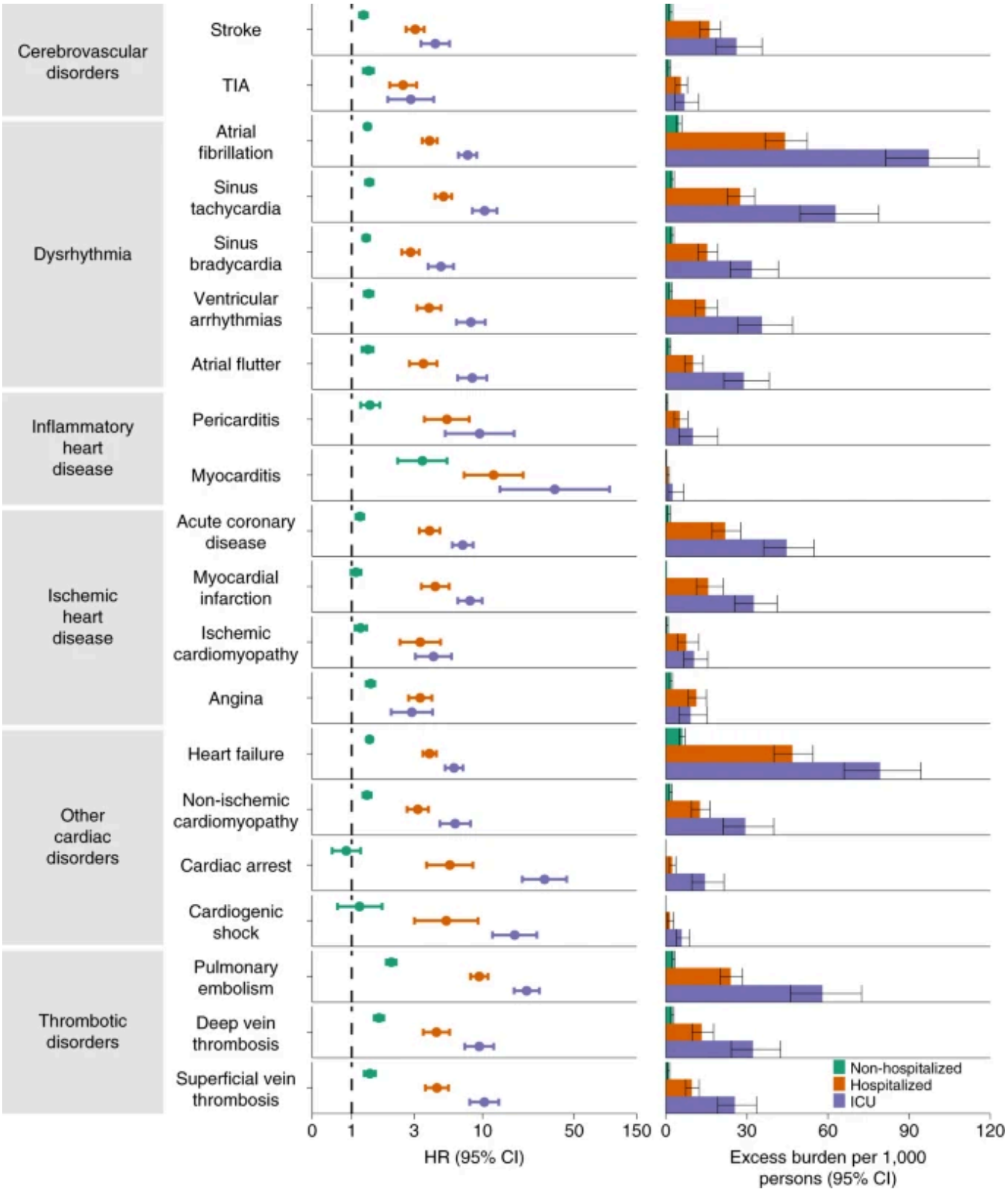
καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή και καρδιογενές σοκ), θρομβωτικές διαταραχές (πνευμονική εμβολή, βαθιά φλεβική θρόμβωση και επιφανειακή φλεβική θρόμβωση), MACE (θνησιμότητα από κάθε αιτία, εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου) και οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (περιστατικό εμφάνισης οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος που μελετήθηκε). Τα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν 30 ημέρες μετά το θετικό για COVID-19 τεστ μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Ομάδα COVID-19 (n = 153.760) και ομάδα σύγχρονης ελέγχου (n = 5.637.647). Παρουσιάζονται προσαρμοσμένοι κίνδυνοι (HRs) και 95% CIs.

Εξετάσαμε τους κινδύνους και τα βάρη των προκαθορισμένων αποτελεσμάτων σε μια ομάδα ατόμων χωρίς καμία καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη. Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με αυτά που παρουσιάζονται στις πρωτογενείς αναλύσεις (Εκτεταμένα Σχήματα Δεδομένων 2 και 3 και Συμπληρωματικός Πίνακας 5).

Περιστατικά καρδιαγγειακών νοσημάτων στην COVID-19 έναντι σύγχρονου ελέγχου ανά περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης

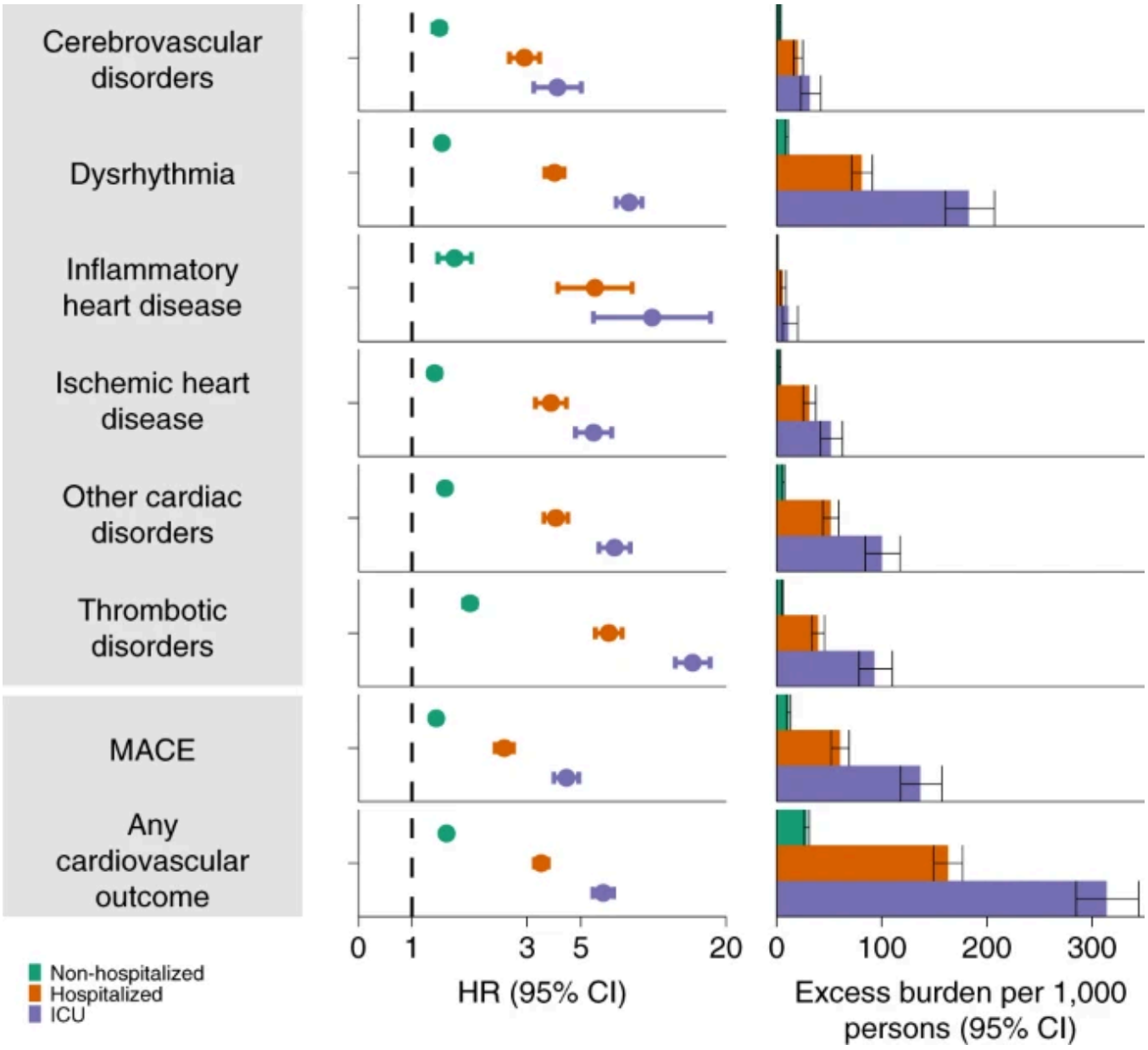
Εξετάσαμε περαιτέρω τους κινδύνους και τα βάρη των καρδιαγγειακών παθήσεων σε αμοιβαία αποκλειόμενες ομάδες ανάλογα με το περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης (δηλαδή, εάν τα άτομα δεν νοσηλεύτηκαν (n = 131.612), νοσηλεύτηκαν (n = 16.760) ή εισήχθησαν σε εντατική θεραπεία (n = 5.388) κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της COVID-19). Τα δημογραφικά και υγειονομικά χαρακτηριστικά αυτών των ομάδων πριν από τη στάθμιση βρίσκονται στον Συμπληρωματικό Πίνακα 6 και μετά τη στάθμιση στον Συμπληρωματικό Πίνακα 7. Η αξιολόγηση της ισορροπίας των συνμεταβλητών μετά την εφαρμογή των βαρών έδειξε ότι οι συνμεταβλητές ήταν καλά ισορροπημένες (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήμα 1β). Σε σύγκριση με την σύγχρονη ομάδα ελέγχου, οι κίνδυνοι και τα 12μηνα βάρη των προκαθορισμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων αυξήθηκαν ανάλογα με τη σοβαρότητα της οξείας λοίμωξης (Σχήμα 5 και Συμπληρωματικός Πίνακας 8). Τα αποτελέσματα για τα σύνθετα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 6 και στον Συμπληρωματικό Πίνακα 8 .

Σχήμα 5: Κίνδυνοι και 12μηνα βάρη από καρδιαγγειακά συμβάντα μετά από οξεία COVID-19 σε σύγκριση με την σύγχρονη ομάδα ελέγχου ανά περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης.



Οι κίνδυνοι και τα βάρη αξιολογήθηκαν στους 12 μήνες σε αμοιβαία αποκλειόμενες ομάδες που περιλάμβαναν μη νοσηλευόμενα άτομα με COVID-19 (πράσινο), άτομα νοσηλευόμενα για COVID-19 (πορτοκαλί) και άτομα που εισήχθησαν σε εντατική θεραπεία για COVID-19 κατά την οξεία φάση (πρώτες 30 ημέρες) της COVID-19 (μπλε). Τα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν 30 ημέρες μετά το θετικό τεστ για COVID-19 μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Η ομάδα ελέγχου σύγχρονης τεχνολογίας χρησίμευσε ως κατηγορία αναφοράς. Εντός της ομάδας COVID-19, οι μη νοσηλευόμενοι (n = 131.612), οι νοσηλευόμενοι (n = 16.760), οι εισαχθέντες σε εντατική θεραπεία (n = 5.388) και η ομάδα ελέγχου σύγχρονης τεχνολογίας (n = 5.637.647). Παρουσιάζονται οι προσαρμοσμένοι HR και τα 95% CI. Το μήκος της ράβδου αντιπροσωπεύει το υπερβολικό φορτίο ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες και παρουσιάστηκαν επίσης τα σχετικά 95% CI.

Σχήμα 6: Κίνδυνοι και 12μηνα βάρη από σύνθετα καρδιαγγειακά συμβάντα μετά από οξεία λοίμωξη COVID-19 σε σύγκριση με τη σύγχρονη ομάδα ελέγχου ανά περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης.



Οι κίνδυνοι και τα βάρη αξιολογήθηκαν στους 12 μήνες σε αμοιβαία αποκλειόμενες ομάδες που περιλάμβαναν μη νοσηλευόμενα άτομα με COVID-19 (πράσινο), άτομα που νοσηλεύτηκαν για COVID-19 (πορτοκαλί) και άτομα που εισήχθησαν σε εντατική θεραπεία για COVID-19 κατά την οξεία φάση (πρώτες 30 ημέρες) της COVID-19 (μπλε). Τα σύνθετα αποτελέσματα αποτελούνταν από εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές (εγκεφαλικό επεισόδιο και TIA), δυσρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες και κολπικό πτερυγισμό), φλεγμονώδη καρδιοπάθεια (περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα), ισχαιμική καρδιοπάθεια (οξεία στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και στηθάγχη), άλλες καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή και καρδιογενές σοκ), θρομβωτικές διαταραχές (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και επιφανειακή φλεβική θρόμβωση), MACE (θνησιμότητα από κάθε αιτία, εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου) και οποιοδήποτε καρδιαγγειακό

αποτέλεσμα (περιστατικό εμφάνισης οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος που μελετήθηκε). Τα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν 30 ημέρες μετά το θετικό για COVID-19 τεστ μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Η σύγχρονη ομάδα ελέγχου χρησίμευσε ως κατηγορία αναφοράς. Εντός της ομάδας COVID-19, μη νοσηλευόμενοι (n = 131.612), νοσηλευόμενοι (n = 16.760), εισηγμένοι σε εντατική θεραπεία (n = 5.388) και ομάδα σύγχρονης ελέγχου (n = 5.637.647). Παρουσιάζονται οι προσαρμοσμένοι HR και τα 95% CI. Το μήκος της ράβδου αντιπροσωπεύει το υπερβολικό φορτίο ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες και παρουσιάστηκαν επίσης τα σχετικά 95% CI.

Περιστατικά καρδιαγγειακών παθήσεων στην COVID-19 έναντι ιστορικού ελέγχου

Στη συνέχεια, εξετάσαμε τις συσχετίσεις μεταξύ της COVID-19 και των προκαθορισμένων αποτελεσμάτων σε αναλύσεις που έλαβαν υπόψη μια ιστορική ομάδα ελέγχου ως κατηγορία αναφοράς. Τα χαρακτηριστικά των ομάδων έκθεσης εξισορροπήθηκαν μετά τη στάθμιση (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήμα 1c και Συμπληρωματικός Πίνακας 2). Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τις αναλύσεις που χρησιμοποίησαν την ομάδα ελέγχου ως κατηγορία αναφοράς και έδειξαν αυξημένους κινδύνους και σχετικές επιβαρύνσεις των προκαθορισμένων αποτελεσμάτων σε συγκρίσεις της COVID-19 έναντι της συνολικής ομάδας ελέγχου (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήματα 4 και 5 και Συμπληρωματικός Πίνακας 9). Χρησιμοποιώντας την ομάδα ελέγχου ως κατηγορία αναφοράς, εξετάσαμε τους κινδύνους σε υποομάδες και ξεχωριστά σε άτομα χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με αυτά που πραγματοποιήθηκαν έναντι της ομάδας ελέγχου (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήματα 6-8 και Συμπληρωματικοί Πίνακες 10 και 11) . Οι συσχετίσεις μεταξύ της COVID-19 και των προκαθορισμένων αποτελεσμάτων μας με βάση το περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης αξιολογήθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας την ομάδα ελέγχου ως κατηγορία αναφοράς. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται πριν από τη στάθμιση στον Συμπληρωματικό Πίνακα 12 και μετά τη στάθμιση στον Συμπληρωματικό Πίνακα 13. Τα χαρακτηριστικά των ομάδων έκθεσης εξισορροπήθηκαν μετά τη στάθμιση (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήμα 1δ). Οι κίνδυνοι και τα 12μηνα βάρη των προκαθορισμένων αποτελεσμάτων ανά περιβάλλον φροντίδας της οξείας λοίμωξης ήταν επίσης σύμφωνα με αυτά που παρουσιάζονται στις αναλύσεις που εξετάζουν την COVID-19 έναντι του σύγχρονου ελέγχου (Εκτεταμένα Δεδομένα Σχήματα 9 και 10 και Συμπληρωματικός Πίνακας 14).

Καρδιαγγειακά νοσήματα πριν και μετά την COVID-19

Για να κατανοήσουμε καλύτερα την αλλαγή στα σχετικά ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων πριν και μετά την έκθεση στην COVID-19, αναπτύξαμε μια ανάλυση διαφοράς στις διαφορές για να εκτιμήσουμε τους προσαρμοσμένους λόγους ποσοστού εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τις σύγχρονες και τις ιστορικές ομάδες ελέγχου στις περιόδους έκθεσης πριν και μετά την COVID-19. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι προσαρμοσμένοι λόγοι ποσοστού εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην περίοδο έκθεσης μετά την COVID-19 ήταν σημαντικά υψηλότεροι από εκείνους στην περίοδο πριν από την έκθεση (οι λόγοι ποσοστού εμφάνισης για όλα τα καρδιαγγειακά συμβαματα ήταν σημαντικά υψηλότεροι από 1) και παρουσίασαν μια βαθμιδωτή αύξηση ανάλογα με τη σοβαρότητα της οξείας φάσης της νόσου (Συμπληρωματικοί Πίνακες 15-18) .

Αναλύσεις ευαισθησίας

Εξετάσαμε την ανθεκτικότητα των αποτελεσμάτων σε διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας που αφορούσαν τα αποτελέσματα του MACE και οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (Συμπληρωματικοί Πίνακες 17 και 18). Οι αναλύσεις ευαισθησίας πραγματοποιήθηκαν σε συγκρίσεις που αφορούσαν την COVID-19 έναντι του σύγχρονου ελέγχου και την COVID-19 έναντι του ιστορικού ελέγχου και, επιπλέον, την COVID-19 ανά περιβάλλον φροντίδας έναντι και των δύο ελέγχων. (1) Για να ελέγξουμε εάν η συμπερίληψη πρόσθετων αλγοριθμικά επιλεγμένων συνμεταβλητών θα αμφισβητούσε την ανθεκτικότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης, επιλέξαμε και χρησιμοποιήσαμε 300 μεταβλητές υψηλής διάστασης (αντί για τις 100 που χρησιμοποιήθηκαν στις πρωτογενείς αναλύσεις) για να κατασκευάσουμε την αντίστροφη στάθμιση πιθανότητας. (2) Στη συνέχεια, ελέγξαμε επίσης τα αποτελέσματα σε μοντέλα που καθορίστηκαν ώστε να περιλαμβάνουν μόνο προκαθορισμένες συνμεταβλητές (δηλαδή, χωρίς συμπερίληψη αλγοριθμικά επιλεγμένων συνμεταβλητών) για να κατασκευάσουμε την αντίστροφη στάθμιση πιθανότητας. Τέλος, (3) αλλάξαμε την αναλυτική προσέγγιση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διπλά ισχυρής (αντί για τη μέθοδο αντίστροφης στάθμισης που χρησιμοποιείται στις πρωτογενείς αναλύσεις) για να εκτιμήσουμε το μέγεθος των συσχετίσεων μεταξύ της έκθεσης στην COVID-19 και των προκαθορισμένων αποτελεσμάτων. Όλες οι αναλύσεις ευαισθησίας απέδωσαν αποτελέσματα σύμφωνα με εκείνα που προέκυψαν χρησιμοποιώντας την κύρια προσέγγιση (Συμπληρωματικοί Πίνακες 19 και 20).

Κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας χωρίς εμβολιασμό κατά της COVID-19

Επειδή ορισμένα εμβόλια κατά της COVID-19 ενδέχεται να σχετίζονται με πολύ σπάνιο κίνδυνο μυοκαρδίτιδας ή περικαρδίτιδας, και για να εξαλειφθεί οποιαδήποτε πιθανή συμβολή της πιθανής έκθεσης σε εμβόλιο στα αποτελέσματα της μυοκαρδίτιδας και της περικαρδίτιδας σε αυτή τη μελέτη, διεξήγαμε δύο αναλύσεις. Πρώτον, λογοκρίσαμε τους συμμετέχοντες της ομάδας κατά τη στιγμή της λήψης της πρώτης δόσης οποιουδήποτε εμβολίου COVID-19. Δεύτερον, προσαρμόσαμε τον εμβολιασμό ως χρονικά μεταβαλλόμενη συνμεταβλητή. Και οι δύο αναλύσεις διεξήχθησαν έναντι τόσο της σύγχρονης όσο και της ιστορικής ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η COVID-19 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας και στις δύο αναλύσεις (Συμπληρωματικοί Πίνακες 21-24) .

Έλεγχοι θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων

Για να αξιολογήσουμε εάν τα δεδομένα και η αναλυτική μας προσέγγιση θα αναπαράγουν γνωστές συσχετίσεις, εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ της COVID-19 και του κινδύνου κόπωσης (γνωστού ως χαρακτηριστική συνέπεια της οξείας COVID-19) ως θετικό αποτέλεσμα ελέγχου. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η COVID-19 συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο κόπωσης (Συμπληρωματικός Πίνακας 25).

Στη συνέχεια, εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ της COVID-19 και μιας σειράς επτά ομάδων ελέγχου με αρνητικό αποτέλεσμα, όπου καμία προηγούμενη γνώση δεν υποδηλώνει ότι αναμένεται συσχέτιση. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της COVID-19 και οποιουδήποτε από τους ομίλους ελέγχου με αρνητικό αποτέλεσμα, κάτι που ήταν σύμφωνο με τις εκ των προτέρων προσδοκίες (Συμπληρωματικός Πίνακας 25).

Έλεγχοι αρνητικής έκθεσης

Για να εξετάσουμε περαιτέρω την αξιοπιστία της προσέγγισής μας, αναπτύξαμε και δοκιμάσαμε ένα ζεύγος ελέγχων αρνητικής έκθεσης. Υποθέσαμε ότι η λήψη εμβολίου κατά της γρίπης σε μονές και ζυγές ημερολογιακές ημέρες μεταξύ 1ης Μαρτίου 2020 και 15ης Ιανουαρίου 2021 θα συσχετιζόταν με παρόμοιους κινδύνους των προκαθορισμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων που εξετάστηκαν σε αυτήν την ανάλυση. Επομένως, εξετάσαμε τις συσχετίσεις μεταξύ της λήψης εμβολίου κατά της γρίπης σε ζυγές (n = 571.291) έναντι μονών (n = 605.453) ημερολογιακών ημερών και των προκαθορισμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων. Χρησιμοποιήσαμε τις ίδιες πηγές δεδομένων, σχεδιασμό κοόρτης, αναλυτική προσέγγιση (συμπεριλαμβανομένης της εξειδίκευσης συνμεταβλητών και της μεθόδου στάθμισης) και τα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η λήψη εμβολίου κατά της γρίπης σε μονές ημερολογιακές ημέρες έναντι ζυγών ημερολογιακών ημερών δεν συσχετίστηκε σημαντικά με κανένα από τα προκαθορισμένα καρδιαγγειακά αποτελέσματα (Συμπληρωματικός Πίνακας 26).

Συζήτηση

Σε αυτήν τη μελέτη που περιελάμβανε 153.760 άτομα με COVID-19, 5.637.647 σύγχρονους μάρτυρες και 5.859.411 ιστορικούς μάρτυρες —οι οποίοι, συνολικά, αντιστοιχούν σε 12.095.836 ανθρωποέτη παρακολούθησης— παρέχουμε στοιχεία που αποδεικνύουν ότι, πέραν των πρώτων 30 ημερών από τη μόλυνση, τα άτομα με COVID-19 εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο και 12μηνη επιβάρυνση από καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων εγκεφαλοαγγειακών διαταραχών, δυσρυθμιών, φλεγμονώδους καρδιοπάθειας, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας, θρομβοεμβολικής νόσου και άλλων καρδιακών διαταραχών. Οι κίνδυνοι ήταν εμφανείς ανεξάρτητα από την ηλικία, τη φυλή, το φύλο και άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της υπέρτασης, του διαβήτη, της χρόνιας νεφρικής νόσου και της υπερλιπιδαιμίας. Ήταν επίσης εμφανείς σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο πριν από την έκθεση στην COVID-19, παρέχοντας στοιχεία ότι αυτοί οι κίνδυνοι μπορεί να εκδηλωθούν ακόμη και σε άτομα με χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Οι αναλύσεις μας σχετικά με τους κινδύνους και τα βάρη των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων σε όλα τα περιβάλλοντα φροντίδας της οξείας λοίμωξης αποκαλύπτουν δύο βασικά ευρήματα: (1) ότι οι κίνδυνοι και τα σχετικά βάρη ήταν εμφανή σε όσους δεν νοσηλεύτηκαν κατά την οξεία φάση της νόσου - αυτή η ομάδα αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των ατόμων με COVID-19 και (2) ότι οι κίνδυνοι και τα σχετικά βάρη παρουσίασαν μια βαθμιαία αύξηση σε όλο το φάσμα σοβαρότητας της οξείας φάσης της COVID-19 (από μη νοσηλευόμενα σε νοσηλευόμενα άτομα έως εκείνα που εισήχθησαν σε εντατική θεραπεία). Οι κίνδυνοι και τα σχετικά βάρη ήταν συνεπή στις αναλύσεις που έλαβαν υπόψη την ομάδα ελέγχου της σύγχρονης εποχής και, ξεχωριστά, την ομάδα ελέγχου της ιστορίας ως την κατηγορία αναφοράς. Οι αναλύσεις διαφοράς στις διαφορές, οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για να διερευνήσουν περαιτέρω την αιτιότητα των ευρημάτων της μελέτης, δείχνουν ότι οι αυξημένοι κίνδυνοι καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων μετά από οξεία COVID-19 οφείλονται σε επακόλουθα της ίδιας της COVID-19. Τα αποτελέσματα ήταν ισχυρά για να αμφισβητηθούν σε πολλαπλές αναλύσεις ευαισθησίας. Η εφαρμογή ενός ελέγχου θετικού αποτελέσματος απέδωσε αποτελέσματα σύμφωνα με την καθιερωμένη γνώση και η δοκιμή μιας σειράς ελέγχων αρνητικού αποτελέσματος και ελέγχων αρνητικής έκθεσης απέδωσε αποτελέσματα σύμφωνα με τις εκ των προτέρων προσδοκίες. Συνολικά, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι οι κίνδυνοι και τα βάρη καρδιαγγειακών παθήσεων σε διάστημα 1 έτους μεταξύ εκείνων που επιβιώνουν από την οξεία φάση της COVID-19 είναι σημαντικά και καλύπτουν διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές. Οι στρατηγικές φροντίδας των ατόμων που επιβίωσαν από το οξύ επεισόδιο της COVID-19 θα πρέπει να περιλαμβάνουν προσοχή στην καρδιαγγειακή υγεία και τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Οι ευρύτερες επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων είναι σαφείς. Καρδιαγγειακές επιπλοκές έχουν περιγραφεί στην οξεία φάση της COVID-19 (αναφορές [6,7,8]). Η μελέτη μας δείχνει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου εκτείνεται πολύ πέρα από την οξεία φάση της COVID-19. Πρώτον, τα ευρήματα τονίζουν την ανάγκη για συνεχή βελτιστοποίηση των στρατηγικών για την πρωτογενή πρόληψη των λοιμώξεων από SARS-CoV-2. Δηλαδή, ο καλύτερος τρόπος για την πρόληψη της μακροχρόνιας COVID και των μυριάδων επιπλοκών της, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου σοβαρών καρδιαγγειακών επιπτώσεων, είναι η πρόληψη της λοίμωξης από SARS-CoV-2 εξαρχής. Δεύτερον, δεδομένου του μεγάλου και αυξανόμενου αριθμού ατόμων με COVID-19 (περισσότερα από 72 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, περισσότερα από 16 εκατομμύρια άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο και περισσότερα από 355 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως), οι κίνδυνοι και τα 12μηνα βάρη των καρδιαγγειακών παθήσεων που αναφέρονται εδώ θα μπορούσαν να μεταφραστούν σε μεγάλο αριθμό δυνητικά επηρεαζόμενων ατόμων σε όλο τον κόσμο. Οι κυβερνήσεις και τα συστήματα υγείας σε όλο τον κόσμο θα πρέπει να είναι προετοιμασμένα να αντιμετωπίσουν την πιθανή σημαντική συμβολή της πανδημίας COVID-19 στην αύξηση του βάρους των καρδιαγγειακών παθήσεων. Λόγω της χρόνιας φύσης αυτών των παθήσεων, πιθανότατα θα έχουν μακροχρόνιες συνέπειες για τους ασθενείς και τα συστήματα υγείας και επίσης θα έχουν ευρείες επιπτώσεις στην οικονομική παραγωγικότητα και το προσδόκιμο ζωής. Η αντιμετώπιση των προκλήσεων που θέτει η μακροχρόνια COVID θα απαιτήσει μια πολύ αναγκαία, αλλά μέχρι στιγμής ελλιπή, επείγουσα και συντονισμένη μακροπρόθεσμη παγκόσμια στρατηγική αντίδρασης [9,10].

Ο μηχανισμός ή οι μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση της συσχέτισης μεταξύ της COVID-19 και της ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων στην μεταοξεία φάση της νόσου δεν είναι απολύτως σαφείς [11,12.] Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την παρατεταμένη βλάβη από την άμεση ιική εισβολή στα καρδιομυοκύτταρα και τον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο, τη μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την ενδοθηλίτιδα, τη μεταγραφική αλλοίωση πολλαπλών κυτταρικών τύπων στον καρδιακό ιστό, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την πήξη και μικροαγγειοπάθεια που προκαλείται από το συμπλήρωμα, την υπορρύθμιση του ACE2 και τη δυσλειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και την ενεργοποίηση της σηματοδότησης TGF-β μέσω της οδού Smad για την επακόλουθη ίνωση και ουλοποίηση του καρδιακού ιστού [11,13,14,15,16,17]. Μια ανώμαλη επίμονη υπερενεργοποιημένη ανοσοαπόκριση, αυτοανοσία ή επιμονή του ιού σε ανοσολογικά προνομιούχες θέσεις έχουν επίσης αναφερθεί ως πιθανές εξηγήσεις των εξωπνευμονικών (συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών) μετα-οξέων επιπτώσεων της COVID-19 (αναφορές [11,13,14,18]). Η ενσωμάτωση του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 στο DNA μολυσμένων ανθρώπινων κυττάρων, το οποίο στη συνέχεια θα μπορούσε να εκφραστεί ως χιμαιρικά αντίγραφα που συντήκουν ιικές με κυτταρικές αλληλουχίες, έχει επίσης υποτεθεί ως ένας πιθανός μηχανισμός για τη συνεχή ενεργοποίηση του ανοσο-φλεγμονώδους-προπηκτικού καταρράκτη 19 [,20.] Αυτές οι μηχανιστικές οδοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν το εύρος των μετα-οξέων καρδιαγγειακών επιπτώσεων της COVID-19 που διερευνώνται σε αυτήν την έκθεση. Θα χρειαστεί μια βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών για την ενημέρωση της ανάπτυξης στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων σε άτομα με COVID-19.

Οι αναλύσεις μας, οι οποίες λογοκρίνουν τους συμμετέχοντες κατά τη στιγμή του εμβολιασμού και ελέγχουν τον εμβολιασμό ως χρονικά μεταβαλλόμενη συνμεταβλητή, δείχνουν ότι ο αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας που αναφέρθηκε σε αυτή τη μελέτη είναι

σημαντικός σε άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί και είναι εμφανής ανεξάρτητα από την κατάσταση εμβολιασμού.

Αυτή η μελέτη έχει πολλά δυνατά σημεία. Χρησιμοποιήσαμε τις τεράστιες και πλούσιες εθνικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του Υπουργείου Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ για να δημιουργήσουμε μια μεγάλη ομάδα ατόμων με COVID-19. Σχεδιάσαμε την ομάδα μελέτης για να διερευνήσουμε την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων στην μετα-οξεία φάση της νόσου. Προκαθορίσαμε μια ολοκληρωμένη λίστα καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων. Εξετάσαμε τις συσχετίσεις χρησιμοποιώντας δύο μεγάλες ομάδες ελέγχου: μια σύγχρονη και μια ιστορική ομάδα ελέγχου. Αυτή η προσέγγιση μας επέτρεψε να συμπεράνουμε ότι οι συσχετίσεις μεταξύ COVID-19 και των κινδύνων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων δεν σχετίζονται με τις ευρύτερες χρονικές αλλαγές μεταξύ της προ-πανδημικής και της πανδημικής εποχής, αλλά, μάλλον, σχετίζονται με την ίδια την έκθεση στην COVID-19. Η προσέγγιση μοντελοποίησής μας περιελάμβανε τον προσδιορισμό 19 προκαθορισμένων μεταβλητών που επιλέχθηκαν με βάση την καθιερωμένη γνώση και 100 αλγοριθμικά επιλεγμένων μεταβλητών από τομείς δεδομένων υψηλής διάστασης, συμπεριλαμβανομένων διαγνωστικών κωδικών, αρχείων συνταγογράφησης και αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων. Αξιολογήσαμε τις συσχετίσεις μεταξύ των ρυθμίσεων φροντίδας της οξείας λοίμωξης. Η προσέγγισή μας με βάση τη διαφορά στις διαφορές ενισχύει περαιτέρω την αιτιώδη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Αμφισβητήσαμε την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων σε πολλαπλές αναλύσεις ευαισθησίας και δοκιμάσαμε με επιτυχία τους ελέγχους θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων, καθώς και τους ελέγχους αρνητικής έκθεσης. Παρέχαμε εκτιμήσεις κινδύνου τόσο στην κλίμακα αναλογίας (HRs) όσο και στην απόλυτη κλίμακα (επιβάρυνση ανά 1.000 άτομα στους 12 μήνες). Η τελευταία αντικατοπτρίζει επίσης τη συμβολή του βασικού κινδύνου και παρέχει μια εκτίμηση της πιθανής βλάβης που είναι πιο εύκολα εξηγήσιμη στο κοινό από τον κίνδυνο που αναφέρεται στην κλίμακα αναλογίας (για παράδειγμα, HR).

Αυτή η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Η δημογραφική σύνθεση της ομάδας μας (κυριολεκτικά λευκοί και άνδρες) ενδέχεται να περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων της μελέτης. Χρησιμοποιήσαμε τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του Υπουργείου Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ για τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης και, παρόλο που χρησιμοποιήσαμε επικυρωμένους ορισμούς αποτελεσμάτων και φροντίσαμε να προσαρμόσουμε τις αναλύσεις για ένα μεγάλο σύνολο προκαθορισμένων και αλγοριθμικά επιλεγμένων μεταβλητών, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε εντελώς την μεροληψία λανθασμένης ταξινόμησης και την υπολειμματική σύγχυση. Είναι πιθανό ορισμένα άτομα να είχαν COVID-19 αλλά να μην είχαν εξεταστεί για αυτήν. Αυτά τα άτομα θα είχαν εγγραφεί στην ομάδα ελέγχου και, εάν υπήρχαν σε μεγάλο αριθμό, θα μπορούσαν να έχουν μεροληπτήσει τα αποτελέσματα προς το μηδέν. Τα σύνολα δεδομένων μας δεν περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τις αιτίες θανάτου. Τέλος, καθώς η πανδημία, με όλα τα δυναμικά χαρακτηριστικά της, συνεχίζει να εξελίσσεται, καθώς ο ιός συνεχίζει να μεταλλάσσεται και καθώς εμφανίζονται νέες παραλλαγές, καθώς οι στρατηγικές θεραπείας της οξείας και μεταοξείας COVID-19 εξελίσσονται και καθώς βελτιώνεται η εμβολιαστική κάλυψη, είναι πιθανό η επιδημιολογία των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων στην COVID-19 να αλλάξει επίσης με την πάροδο του χρόνου [21] .

Συνοπτικά, χρησιμοποιώντας μια εθνική ομάδα ατόμων με COVID-19, δείχνουμε ότι ο κίνδυνος και το 12μηνο φορτίο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι σημαντικοί και καλύπτουν διάφορες κατηγορίες καρδιαγγειακών παθήσεων (ισχαιμική και μη ισχαιμική καρδιοπάθεια, δυσρυθμίες και άλλες). Οι κίνδυνοι και τα βάρη των καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν εμφανή ακόμη και μεταξύ εκείνων των οποίων η οξεία COVID-19 δεν απαιτούσε νοσηλεία. Οι οδοί

φροντίδας των ατόμων που επέζησαν από το οξύ επεισόδιο COVID-19 θα πρέπει να περιλαμβάνουν προσοχή στην καρδιαγγειακή υγεία και νόσο.

Μέθοδοι

Σύνθεση

Για τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης, χρησιμοποιήσαμε τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του Υπουργείου Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ. Το VHA, εντός του Υπουργείου Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ, παρέχει υγειονομική περίθαλψη σε αποστρατευμένους βετεράνους των ενόπλων δυνάμεων των ΗΠΑ. Λειτουργεί το μεγαλύτερο εθνικά ολοκληρωμένο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες, με 1.255 εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης (συμπεριλαμβανομένων 170 Ιατρικών Κέντρων VA και 1.074 εξωτερικών ιατρείων) που βρίσκονται σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες. Όλοι οι βετεράνοι που είναι εγγεγραμμένοι στο VHA έχουν πρόσβαση στο ολοκληρωμένο πακέτο ιατρικών παροχών του VA (το οποίο περιλαμβάνει προληπτική και συντήρηση υγείας, εξωτερική περίθαλψη, νοσοκομειακή περίθαλψη εσωτερικών ασθενών, συνταγές, ψυχική υγειονομική περίθαλψη, κατ' οίκον υγειονομική περίθαλψη, πρωτοβάθμια περίθαλψη, εξειδικευμένη φροντίδα, γεροντολογική και εκτεταμένη φροντίδα, ιατρικό εξοπλισμό και προσθετικά). Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του VA ενημερώνονται καθημερινά.

Λόχος στρατού

Ένα διάγραμμα ροής της κατασκευής της κοόρτης παρέχεται στο Σχήμα 1. Από τους 6.241.346 συμμετέχοντες που αντιμετώπισαν το VHA το 2019, 162.690 συμμετέχοντες που είχαν θετικό τεστ COVID-19 μεταξύ 1ης Μαρτίου 2020 και 15ης Ιανουαρίου 2021 επιλέχθηκαν στην ομάδα COVID-19. Για να εξετάσουμε τα μεταοξεία αποτελέσματα, στη συνέχεια επιλέξαμε συμμετέχοντες από την ομάδα COVID-19 που ήταν εν ζωή 30 ημέρες μετά την ημερομηνία του θετικού τεστ COVID-19 (n = 153.760). Η ημερομηνία του θετικού τεστ COVID-19 χρησίμευσε ως *T0 για την ομάδα COVID* ‗ 19.

Μια σύγχρονη ομάδα ελέγχου ατόμων χωρίς ενδείξεις λοίμωξης από SARS-CoV-2 δημιουργήθηκε από εκείνους που είχαν έρθει σε επαφή με τον ιό VHA το 2019 (n = 6.241.346). Από εκείνους που ήταν ακόμα ζωντανοί μέχρι την 1η Μαρτίου 2020 (n = 5.960.737), 5.806.977 συμμετέχοντες δεν ανήκαν στην ομάδα COVID-19 και επιλέχθηκαν στην σύγχρονη ομάδα ελέγχου. Για να διασφαλιστεί ότι αυτή η σύγχρονη ομάδα ελέγχου είχε παρόμοιο χρόνο παρακολούθησης με την ομάδα COVID-19, αναθέσαμε τυχαία $_{\text{την}}$ *T0* στην σύγχρονη ομάδα ελέγχου με βάση την κατανομή της *T0 στην ομάδα COVID-19, έτσι ώστε το ποσοστό των ατόμων που εγγράφηκαν σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία να είναι το ίδιο* $_{\text{τόσο στην σύγχρονη ομάδα όσο και στην ομάδα COVID-19. Από τους}}$ 5.658.938 συμμετέχοντες που ήταν ζωντανοί στην καθορισμένη *T0* , 5.637.647 συμμετέχοντες στην σύγχρονη ομάδα ελέγχου ήταν ζωντανοί 30 ημέρες μετά $_{\text{την}}$ *T0* . Στις ομάδες ελέγχου με COVID-19 και σύγχρονες ομάδες ελέγχου, η 31η Οκτωβρίου 2021 ήταν το τέλος της παρακολούθησης.

Για να εξεταστούν οι συσχετίσεις μεταξύ της COVID-19 και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με εκείνους που δεν βίωσαν την πανδημία, δημιουργήθηκε μια ιστορική ομάδα ελέγχου από 6.461.205 συμμετέχοντες που χρησιμοποίησαν το VHA το 2017. Από τους 6.150.594 συμμετέχοντες που ήταν ζωντανοί την 1η Μαρτίου 2018, 6.008.499 συμμετέχοντες δεν εγγράφηκαν στην ομάδα COVID-19 και επιλέχθηκαν περαιτέρω στην ιστορική ομάδα ελέγχου. Για να διασφαλιστεί ότι αυτή η ιστορική ομάδα ελέγχου είχε παρόμοιο χρόνο

παρακολούθησης με την ομάδα COVID-19, αναθέσαμε τυχαία $_{\text{την}}$ *T0* στην ιστορική ομάδα ελέγχου με παρόμοια κατανομή ως *T0* μείον 2 έτη (730 ημέρες) στην ομάδα COVID-19. Από τους 5.875.818 ιστορικούς συμμετέχοντες ελέγχου που ήταν ζωντανοί στην καθορισμένη $_{\text{T0}}$, *5.859.411* ήταν ζωντανοί 30 ημέρες μετά $_{\text{την}}$ *T0* . Στην ιστορική ομάδα ελέγχου, το τέλος της παρακολούθησης ορίστηκε στις 31 Οκτωβρίου 2019.

Πηγές δεδομένων

Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικά αρχεία υγείας από την Εταιρική Αποθήκη Δεδομένων VA (CDW). Δημογραφικές πληροφορίες συλλέχθηκαν από τον τομέα Ασθενών CDW. Ο τομέας Συναντήσεων Εξωτερικών Ασθενών CDW παρείχε κλινικές πληροφορίες σχετικά με τις συναντήσεις σε εξωτερικούς ασθενείς, ενώ ο τομέας Συναντήσεων Εσωτερικών Ασθενών CDW παρείχε κλινικές πληροφορίες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Πληροφορίες για τη φαρμακευτική αγωγή ελήφθησαν από τους τομείς Φαρμακείου Εξωτερικών Ασθενών CDW και Διαχείρισης Φαρμάκων με Bar Code CDW. Ο τομέας Αποτελεσμάτων Εργαστηρίου CDW παρείχε πληροφορίες εργαστηριακών εξετάσεων και ο Πόρος Κοινών Δεδομένων COVID-19 παρείχε πληροφορίες για την COVID-19. Επιπλέον, ο Δείκτης Στέρησης Περιοχής (ADI), ο οποίος είναι ένα σύνθετο μέτρο του εισοδήματος, της εκπαίδευσης, της απασχόλησης και της στέγασης, χρησιμοποιήθηκε ως συνοπτικό μέτρο του μειονεκτήματος περιβάλλοντος στις τοποθεσίες κατοικίας των συμμετεχόντων [22] .

Προκαθορισμένα αποτελέσματα

Τα προκαθορισμένα αποτελέσματα επιλέχθηκαν με βάση την προηγούμενη εργασία μας σχετικά με τον συστηματικό χαρακτηρισμό της Μακράς Διάρκειας COVID [1] , [23.] Τα περιστατικά καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην μεταοξεία φάση της COVID-19 αξιολογήθηκαν κατά την περίοδο παρακολούθησης μεταξύ 30 ημερών μετά την $_{\text{T0}}$ *έως* το τέλος της παρακολούθησης σε άτομα χωρίς ιστορικό του αποτελέσματος κατά το έτος πριν από $_{\text{την}}$ *T0* . Κάθε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα ορίστηκε με βάση επικυρωμένους διαγνωστικούς κωδικούς. Συγκεντρώσαμε επίσης τα μεμονωμένα αποτελέσματα σε μια σχετική κατηγορία σύνθετου αποτελέσματος (για παράδειγμα, το εγκεφαλικό επεισόδιο και το TIA συγκεντρώθηκαν στην εγκεφαλοαγγειακή νόσο). Προσδιορίσαμε επίσης δύο επιπλέον σύνθετα αποτελέσματα: (1) το MACE ήταν ένα σύνθετο αποτέλεσμα θνησιμότητας από κάθε αιτία, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου· και (2) το σύνθετο οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος ορίστηκε ως η πρώτη περιστατική εμφάνιση οποιουδήποτε από τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα που διερευνήθηκαν σε αυτή τη μελέτη.

Συνμεταβλητές

Για να προσαρμόσουμε τη διαφορά στα χαρακτηριστικά της αρχικής κατάστασης μεταξύ των ομάδων, λάβαμε υπόψη τόσο προκαθορισμένες όσο και αλγοριθμικά επιλεγμένες συνδιαστάσεις υψηλής διάστασης που αξιολογήθηκαν εντός 1 έτους πριν από την $_{\text{T0}}$. Οι προκαθορισμένες μεταβλητές επιλέχθηκαν με βάση την προηγούμενη γνώση [1] , [7] , [24] , [25.] Οι προκαθορισμένες συνδιαστάσεις περιελάμβαναν την ηλικία, τη φυλή (Λευκός, Μαύρος και Άλλος), το φύλο, την ADI, τον δείκτη μάζας σώματος, το καθεστώς καπνίσματος (τρέχον, προηγούμενο και ποτέ) και τις παραμέτρους χρήσης υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των εξωτερικών και εσωτερικών επισκέψεων και της χρήσης μακροχρόνιας φροντίδας. Επιπλέον,

προσδιορίσαμε διάφορες συννοσηρότητες ως προκαθορισμένες μεταβλητές, όπως ο καρκίνος, η χρόνια νεφρική νόσος, η χρόνια πνευμονοπάθεια, η άνοια, ο διαβήτης, η δυσαυτονομία, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση. Επιπλέον, προσαρμόσαμε τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Οι ελλείπουσες τιμές λήφθηκαν υπόψη με βάση την υπό όρους μέση τιμή με βάση την τιμή εντός της ομάδας [26.] Οι συνεχείς μεταβλητές μετασχηματίστηκαν σε περιορισμένες κυβικές συναρτήσεις spline για να ληφθούν υπόψη πιθανές μη γραμμικές σχέσεις.

Εκτός από τις προκαθορισμένες συνμεταβλητές, επιλέξαμε περαιτέρω αλγοριθμικά πρόσθετους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες από τομείς δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων διαγνώσεων, φαρμάκων και εργαστηριακών εξετάσεων [27.] Για να το πετύχουμε αυτό, συγκεντρώσαμε όλα τα δεδομένα από την εμπειρία με τους ασθενείς, τη συνταγογράφηση και τα εργαστηριακά δεδομένα και ταξινομήσαμε τις πληροφορίες σε 540 διαγνωστικές κατηγορίες, 543 κατηγορίες φαρμάκων και 62 ανωμαλίες εργαστηριακών εξετάσεων. Για τις διαγνώσεις, τα φάρμακα και τις ανωμαλίες των εργαστηριακών εξετάσεων που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 100 συμμετέχοντες σε κάθε ομάδα, υπολογίστηκε ο μονομεταβλητός σχετικός κίνδυνος μεταξύ της μεταβλητής και της έκθεσης και επιλέχθηκαν οι 100 κορυφαίες μεταβλητές με τον ισχυρότερο σχετικό κίνδυνο [28.] Η διαδικασία αλγοριθμικής επιλογής των συνμεταβλητών υψηλής διάστασης διεξήχθη ανεξάρτητα για κάθε ομάδα που αφορά συγκεκριμένα αποτελέσματα σε κάθε σύγκριση (για παράδειγμα, οι αναλύσεις COVID-19 έναντι σύγχρονων ομάδων ελέγχου για την εξέταση της καρδιακής ανεπάρκειας και οι αναλύσεις COVID-19 έναντι ιστορικού ομάδων ελέγχου για την εξέταση της καρδιακής ανεπάρκειας).

Όλες οι προκαθορισμένες και αλγοριθμικά επιλεγμένες συνμεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν στα μοντέλα.

Στατιστικές αναλύσεις

Περιγράφηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων ελέγχου COVID-19 και των σύγχρονων και ιστορικών ομάδων ελέγχου, μαζί με την τυποποιημένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Στη συνέχεια, εκτιμήσαμε τους κινδύνους, τα βάρη και τα υπερβολικά βάρη των καρδιαγγειακών συμβάντων για την COVID-19 σε σύγκριση με την σύγχρονη ομάδα ελέγχου και, ξεχωριστά, σε σύγκριση με την ιστορική ομάδα ελέγχου, αφού προσαρμόσαμε τις διαφορές στα χαρακτηριστικά αναφοράς μέσω αντίστροφης στάθμισης πιθανοτήτων. Για να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο κάθε καρδιαγγειακού συμβάντος, δημιουργήσαμε μια υποομάδα συμμετεχόντων χωρίς ιστορικό του εξεταζόμενου αποτελέσματος (δηλαδή, ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε εντός μιας υποομάδας συμμετεχόντων χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας κατά το έτος πριν από την εγγραφή). Σε κάθε υποομάδα, υπολογίστηκε μια βαθμολογία προδιάθεσης για κάθε άτομο ως η πιθανότητα να ανήκει στην ομάδα χρηστών VHA το 2019 (πληθυσμός-στόχος) με βάση τόσο προκαθορισμένες όσο και αλγοριθμικά επιλεγμένες μεταβλητές υψηλής διάστασης. Αυτή η βαθμολογία προδιάθεσης χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για τον υπολογισμό της αντίστροφης στάθμισης πιθανότητας ως η πιθανότητα να ανήκει κανείς στον πληθυσμό-στόχο διαιρούμενη με το 1 − την πιθανότητα να ανήκει στον πληθυσμό-στόχο. Η ισορροπία των συνμεταβλητών μετά την εφαρμογή των βαρών αξιολογήθηκε με τυποποιημένες μέσες διαφορές.

Οι δείκτες κινδύνου (HR) των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων COVID-19 και σύγχρονων ομάδων, καθώς και των ομάδων COVID-19 και ιστορικών ομάδων, υπολογίστηκαν

από μοντέλα κινδύνου ειδικών για την αιτία, όπου ο θάνατος θεωρήθηκε ως ανταγωνιστικός κίνδυνος, και εφαρμόστηκαν τα αντίστροφα βάρη πιθανότητας. Υπολογίστηκε το βάρος ανά 1.000 συμμετέχοντες στους 12 μήνες παρακολούθησης και το επιπλέον βάρος με βάση τις διαφορές μεταξύ των ομάδων COVID-19 και ελέγχου.

Διεξήγαμε αναλύσεις σε υποομάδες ανά ηλικία, φυλή, φύλο, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπέρταση, διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο, υπερλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο. Και, ξεχωριστά, πραγματοποιήσαμε αναλύσεις σε μια ομάδα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων πριν από την εγγραφή στην ομάδα.

Στη συνέχεια, αναπτύξαμε αναλύσεις αιτιώδους διαφοράς στις διαφορές για να εκτιμήσουμε τους προσαρμοσμένους λόγους ποσοστού εμφάνισης όλων των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων στην περίοδο έκθεσης πριν και μετά την COVID-19 σε σχέση τόσο με τους σύγχρονους όσο και με τους ιστορικούς ελέγχους [29] , [30] , [31] , [32.] Για να βελτιωθεί η ερμηνευσιμότητα των αναλύσεων διαφοράς στις διαφορές, η περίοδος πριν από την έκθεση ορίστηκε ως με τον ίδιο χρόνο παρακολούθησης με την περίοδο μετά την έκθεση, και ο λόγος ποσοστού εμφάνισης για την περίοδο πριν από την έκθεση εξετάστηκε σε εκείνους χωρίς ιστορικό του αποτελέσματος εντός 1 έτους πριν από την περίοδο. Οι λόγοι ποσοστού εμφάνισης για όλες τις ομάδες στις περιόδους πριν και μετά την έκθεση σταθμίστηκαν προς τον κοινό πληθυσμό-στόχο (χρήστες VHA το 2019) με βάση τα χαρακτηριστικά πριν από την έκθεση. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι ποσοστού εμφάνισης στις περιόδους πριν και μετά την έκθεση συγκρίθηκαν στη συνέχεια. Οι αναλύσεις διαφοράς στις διαφορές διεξήχθησαν επίσης σε αμοιβαία αποκλειόμενες ομάδες ανάλογα με το περιβάλλον φροντίδας της οξείας φάσης της νόσου. Αξιολογήσαμε επίσης τις συσχετίσεις μεταξύ της COVID-19 και των κινδύνων εμφάνισης οξέων καρδιαγγειακών επιπτώσεων μετά από οξεία λοίμωξη σε αμοιβαία αποκλειόμενες ομάδες ανάλογα με το περιβάλλον φροντίδας της οξείας φάσης της νόσου (δηλαδή, εάν τα άτομα δεν νοσηλεύτηκαν, νοσηλεύτηκαν ή εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας κατά τις πρώτες 30 ημέρες της μόλυνσης). Υπολογίστηκαν αντίστροφα βάρη πιθανότητας για κάθε ομάδα φροντίδας χρησιμοποιώντας την προσέγγιση που περιγράφεται στην προηγούμενη παράγραφο. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν μοντέλα κινδύνου ειδικά για την αιτία με αντίστροφη στάθμιση πιθανότητας και αναφέρθηκαν οι παράγοντες κινδύνου (HR), τα βάρη και τα υπερβολικά βάρη.

Διεξήγαμε πολλαπλές αναλύσεις ευαισθησίας για να ελέγξουμε την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μελέτης μας. (1) Για να εντοπίσουμε πρόσθετους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, επεκτείναμε την συμπερίληψη μεταβλητών υψηλής διάστασης από τις 100 κορυφαίες στις 300 κορυφαίες κατά την κατασκευή του αντίστροφου βάρους πιθανότητας. (2) Στη συνέχεια, τροποποιήσαμε τη στρατηγική προσαρμογής μας χρησιμοποιώντας μόνο προκαθορισμένες μεταβλητές κατά την κατασκευή του αντίστροφου βάρους πιθανότητας (μη συμπεριλαμβανομένων των 100 συνδιαστάσεων υψηλής διάστασης που χρησιμοποιήθηκαν στις πρωτογενείς αναλύσεις). Τέλος, (3) εφαρμόσαμε εναλλακτικά μια διπλά ισχυρή προσέγγιση, όπου εφαρμόστηκαν τόσο οι συνδιαστάσεις όσο και τα αντίστροφα βάρη πιθανότητας στα μοντέλα επιβίωσης, για να εκτιμήσουμε τις συσχετίσεις [33] .

Η COVID-19 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κόπωσης στην μεταοξεία φάση της νόσου, η οποία γενικά θεωρείται ως ένα χαρακτηριστικό μεταοξύ επακόλουθο [34.] Για να ελέγξουμε εάν η προσέγγισή μας θα αναπαράγει γνωστές συσχετίσεις, εξετάσαμε, επομένως, τη συσχέτιση μεταξύ COVID-19 και κόπωσης ως θετικό έλεγχο έκβασης. Η αναπαραγωγή αυτής της γνωστής συσχέτισης (χρησιμοποιώντας τα δεδομένα μας, τον σχεδιασμό κοόρτης και την αναλυτική

στρατηγική) θα παρείχε κάποιο μέτρο διασφάλισης ότι η προσέγγισή μας αποδίδει αποτέλεσμα συμβατό με τις εκ των προτέρων προσδοκίες.

Υποβάλαμε επίσης την προσέγγισή μας στην εφαρμογή μιας σειράς ελέγχων αρνητικών αποτελεσμάτων, όπου καμία προηγούμενη γνώση δεν υποστηρίζει την ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης και των κινδύνων των ελέγχων αρνητικών αποτελεσμάτων [35.] Οι έλεγχοι αρνητικών αποτελεσμάτων περιελάμβαναν υπερτρίχωση, μελάνωμα in situ, δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό, διάτρηση του τυμπανικού υμένα, κακόηθες νεόπλασμα της γλώσσας, λέμφωμα Β κυττάρων και λέμφωμα Hodgkin. Αναπτύξαμε επίσης και δοκιμάσαμε ένα ζεύγος ελέγχων αρνητικής έκθεσης (που ορίζεται ως έκθεση στο εμβόλιο της γρίπης σε μονές ή ζυγές ημερολογιακές ημέρες μεταξύ 1 Μαρτίου 2020 και 15 Ιανουαρίου 2021). Η προσδοκία μας πριν από τη δοκιμή ήταν ότι δεν θα υπήρχαν διαφορές στον κίνδυνο για κανένα από τα προκαθορισμένα καρδιαγγειακά αποτελέσματα που εξετάστηκαν σε αυτήν την ανάλυση μεταξύ εκείνων που έλαβαν εμβόλιο γρίπης σε μονές έναντι ζυγών ημερολογιακών ημερών. Η επιτυχής εφαρμογή αρνητικών ελέγχων θα μπορούσε να μειώσει την ανησυχία σχετικά με την παρουσία ψευδών μεροληψιών που σχετίζονται με τη δημιουργία κοόρτης, τον σχεδιασμό της μελέτης, την επιλογή συνμεταβλητών, τις αναλυτικές προσεγγίσεις, την εξακρίβωση των αποτελεσμάτων, την υπολειμματική σύγχυση και άλλες πηγές λανθανουσών μεροληψιών.

Η εκτίμηση της διακύμανσης κατά την εφαρμογή των σταθμίσεων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ισχυρούς εκτιμητές διακύμανσης σάντουιτς. Σε όλες τις αναλύσεις, ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95% που απέκλειε τη μονάδα θεωρήθηκε απόδειξη στατιστικής σημαντικότητας. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή θεσμικής αξιολόγησης του Συστήματος Υγειονομικής Περίθαλψης VA St. Louis (αριθμός πρωτοκόλλου 1606333), η οποία χορήγησε απαλλαγή από την ενημερωμένη συγκατάθεση. Οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το SAS Enterprise Guide έκδοση 8.2 (SAS Institute) και τα αποτελέσματα απεικονίστηκαν χρησιμοποιώντας την έκδοση R 4.04.

Ηθική έγκριση

Αυτό το ερευνητικό έργο εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή θεσμικής αναθεώρησης του Συστήματος Υγειονομικής Περίθαλψης VA St. Louis (αριθμός πρωτοκόλλου 1606333).

Σύνοψη Αναφοράς

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό της έρευνας είναι διαθέσιμες στην Περίληψη Αναφοράς Έρευνας Φύσης που συνδέεται με αυτό το άρθρο.

Διαθεσιμότητα δεδομένων

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι διαθέσιμα από το Υπουργείο Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ. Τα δεδομένα της Υπηρεσίας Βετεράνων (VA) διατίθενται ελεύθερα σε ερευνητές πίσω από το τείχος προστασίας της VA με εγκεκριμένο πρωτόκολλο μελέτης VA. Για περισσότερες πληροφορίες, επισκεφθείτε τη διεύθυνση https://www.virec.research.va.gov ή επικοινωνήστε με το Κέντρο Πληροφοριών VA στη διεύθυνση VIReC@va.gov.

Διαθεσιμότητα κωδικού

Οι κωδικοί SAS είναι διαθέσιμοι στις διευθύνσεις https://github.com/yxie618/longCVD και https://doi.org/10.5281/zenodo.5799457 .