

ČLÁNEK

OTEVŘENO



Hodnocení rizika retinální vaskulární okluze po očkování proti COVID-19

Jing-Xing Li 1,2,3, Yu-Hsun Wang4, Henry Bair5,6, Shu-Bai Hsu 7,8, Connie Chen9,10, James Cheng-Chung Wei4,11,12,13 a Chun-Ju Lin 1,2,5,14

Vakcíny proti koronavirové nemoci 2019 (COVID-19) jsou spojeny s několika očnými projevy. Byly hlášeny nové důkazy; nicméně kauzalita mezi těmito dvěma je diskutabilní. Naším cílem bylo prozkoumat riziko retinální vaskulární okluze po očkování proti COVID-19. Tato retrospektivní kohortová studie využívala globální síť TriNetX a zahrnovala jedince očkové vakcínami COVID-19 mezi lednem 2020 a prosincem 2022. Vyloučili jsme jedince s anamnézou retinální vaskulární okluze nebo ty, kteří užívali jakoukoli systémovou medikaci, která by mohla potenciálně ovlivnit koagulaci krve před očkováním. Abychom porovnali riziko retinální vaskulární okluze, použili jsme Coxovy modely proporcionálních rizik přizpůsobené mnoha proměnným po provedení shody skóre sklonu 1:1 mezi očkovánými a neočkovánými kohortami. Jedinci s očkováním proti COVID-19 měli vyšší riziko všech forem retinální vaskulární okluze za 2 roky po očkování s celkovým poměrem rizik 2,19 (95% interval spolehlivosti 2,00–2,39). Kumulativní výskyt retinální vaskulární okluze byl významně vyšší ve vakcinované kohortě ve srovnání s neočkovanou kohortou, 2 roky a 12 týdnů po vakcinaci. Riziko cévní okluze sítnice se významně zvýšilo během prvních 2 týdnů po vakcinaci a přetrvávalo po dobu 12 týdnů. Navíc jedinci s první a druhou dávkou BNT162b2 a mRNA-1273 měli významně zvýšené riziko retinální vaskulární okluze 2 roky po vakcinaci, zatímco mezi značkou a dávkou vakcín nebyly zjištěny žádné rozdíly. Tato velká multicentrická studie posiluje zjištění předchozích případů. Cévní okluze sítnice nemusí být náhodným nálezem po očkování proti COVID-19.

npj Vaccines (2023) 8:64; <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00661-7>

ÚVOD

Extrémně nakažlivý těžký akutní respirační syndrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) je zodpovědný za koronavirové onemocnění 2019 (COVID-19). Od konce roku 2020 bylo vyvinuto mnoho vakcín, včetně messenger RNA (mRNA) vakcín (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] a mRNA-1273 [Moderna]), adjuvantních rekombinantních proteinových vakcín (Novavax) a adenovirových vektorových vakcín (ChAdOx1-S vakcína [Oxford/AstraZeneca] a Ad26.COV2.S [Janssen-Johnson&Johnson]). V důsledku toho bylo zdokumentováno několik možných komplikací v důsledku zvýšené proočkovanosti.

Okluze retinální žíly (RVO) je po diabetické retinopatii druhou nejčastější příčinou ztráty zraku související s retinálními vaskulárními chorobami. RVO souvisí s tromboembolismem způsobeným kompresí cév, vazospasmem nebo degenerací cévních stěn¹ Okluze retinální arterie (RAO) je způsobena vazospasmem, vaskulitidou, sníženou arteriální perfuzí a tromboembolismem retinálních arterií vycházejících z ipsilaterální karotidy, oblouku aorty, nebo srdeční komory. Na základě lokalizace uzávěru lze RAO a RVO dále klasifikovat na centrální a větvené formy.

Infekce SARS-CoV-2 může urychlit retinální cévní příhody^{2,3} RVO po očkování proti COVID-19 je neobvyklé. Nicméně přibývá literatury zahrnující kazistiky o vaskulární okluzi sítnice po očkování^{4–13}. Zajímavé, některé

studie o vaskulární okluzi sítnice souvisely s vakcinací mRNA COVID-19^{14,15}; zahrnuté vakcíny zahrnují mRNA vakcíny, mRNA-1273¹⁰ a BNT162b2^{7,11,16}, stejně jako vakcínu na bázi virového vektoru ChAdOx1^{16,17}. Kvalita těchto údajů však nebyla dostatečná pro stanovení příčinného vztahu mezi retinální vaskulární okluzí a očkováním proti COVID-19.

Cílem této studie bylo zjistit, zda vakcíny proti COVID-19 souvisí se zvýšeným rizikem retinální vaskulární okluze, a zvýšit povědomí o pravděpodobnosti retinálních vaskulárních příhod v důsledku zvýšeného trombotického zánětlivého stavu spojeného s očkováním COVID-19.

VÝSLEDEK

Charakteristiky pacientů a stratifikovaná analýza Síť TriNetX shromáždila informace o celkem 95 156 967 jednotlivcích, z nichž 7 318 437 splnilo kritéria pro zařazení. Obrázek 1 představuje vývojový diagram výběru pacienta. Po vyloučení případů s potvrzením diagnózy COVID-19 bylo 6 755 737 jedinců rozděleno do dvou kohort: 883 177 očkováných a 5 871 737 neočkováných. V obou kohortách byla vyloučena jakákoliv diagnóza retinální vaskulární okluze šest měsíců před datem indexu. Zvažovali jsme také účinek systémové medikace a vyloučili případy s použitím jakýchkoli protidestiček,

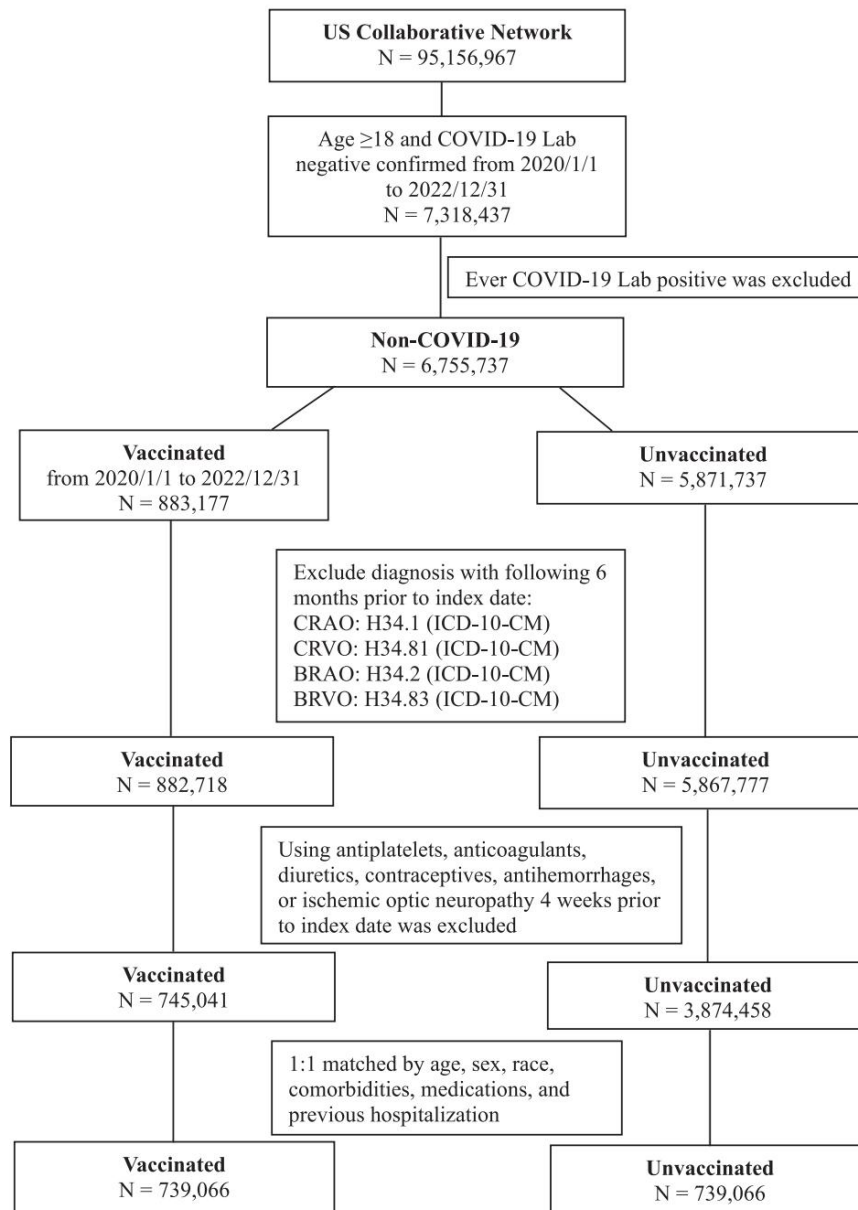
¹ Oddělení všeobecného lékařství, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan. 3

Absolvent Institutu klinických laboratorních věd a lékařské biotechnologie, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

Univerzitní nemocnice, Taichung, Tchaj-wan. ⁵ Oftalmologická klinika, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.Medicína, Stanford, CA, USA. ⁷ College of Medicine, Čínská lékařská univerzita, Taichung, Tchaj-wan.⁹ Oddělení optometrie, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan. ¹⁰ Institut optometrie, Chung Shan Medical University, Taichung, Tchaj-wan. ¹¹ Institute of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan. ¹² Katedra alergie, imunologie a revmatologie, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Tchaj-wan.¹³ Institut integrované medicíny, Čínská lékařská univerzita, Taichung, Tchaj-wan. ¹⁴ Katedra optometrie, Asia University, Taichung, Taiwan. e-mail: jccwei@gmail.com; doctoraga@gmail.com

Lékařská fakulta, Lékařská fakulta, Čínská lékařská univerzita, Taichung, Tchaj-wan.

⁴ Department of Medical Research, Chung Shan Medical Byers Eye Institute, Stanford University School of Department⁸ of Nursing, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.



Obr. 1 Vývojový diagram návrhu studie pro identifikaci očkováných a neočkováných kohort. Datum přístupu do databáze TriNetX bylo 15. února 2023.

antikoagulancia, diuretika, antikoncepce nebo antihemoragie 4 týdny před datem indexu. Nakonec zůstalo 745 041 očkováných a 3 874 458 neočkováných jedinců. Přiřadili jsme 739 066 očkováných kohort k neočkované kohortě v poměru 1:1. Tabulka 1 uvádí základní charakteristiky studované populace. Po spárování byl průměrný věk očkované skupiny $52,5 \pm 18,5$ let, zatímco neočkované skupiny $52,2 \pm 18,2$ let. Mezi těmito dvěma kohortami nebyly žádné rozdíly v žádné z proměnných. Tabulka 2 ukazuje stratifikovanou analýzu založenou na věku, pohlaví a rase. Jedinci ve věku od 18 do 64 let mají zvýšené riziko retinální vaskulární okluze s výjimkou CRAO.

Značka vakcín

V analýze podskupin byla první dávka definována jako jedinci, kteří dostali jednu dávku vakcíny COVID-19, a druhá dávka byla definována jako jedinci, kteří dostali druhou dávku, která byla identická s první dávkou. Tabulka 3 uvádí výsledky očkování různými značkami vakcín COVID-19. Riziko

retinální vaskulární okluze se významně zvýšila po první a druhé dávce BNT162b2 nebo mRNA-1273 během 2 let. Rizika se mezi příjemci BNT162b2 a mRNA-1273 nelišila. Ačkoli riziko retinální vaskulární okluze bylo zvýšené po první dávce Ad26.COVS, riziko nebylo významné. Dvanáct týdnů po vakcinaci všech značek vakcín se riziko vaskulární okluze sítnice nevýznamně zvýšilo.

Riziko vaskulární okluze sítnice po 2 letech a 12 týdnech

Obrázek 2 ukazuje riziko vaskulární okluze sítnice po 2 letech a 12 týdnech po aplikaci vakcín COVID-19. Doplněná tabulka 1 uvádí původní údaje s počtem příhod a četností výskytu. Celkové riziko retinální vaskulární okluze ve očkované kohortě bylo 2,19krát vyšší než u neočkované kohorty po 2 letech (95% CI 2,00–2,39). Dva roky po očkování se šance všech podtypů (BRAO, BRVO, CRAO a BRVO) na retinální cévní okluzi významně zvýšily v r.

Tabulka 1. Demografické charakteristiky pacientů s a bez očkování proti COVID-19.

	Před PSM			Po PSM		
	Očkováno N = 745,041	Neočkovaný N = 3,874,458	SMD	Očkováno N = 739,066	Neočkovaný N = 739,066	SMD
Stáří	52,6 ± 18,5	46,7 ± 18,1	0,322	52,5 ± 18,5	52,2 ± 18,2	0,016
Sex						
ženský	441083 (59,2)	2092041 (54,0)	0,105	436871 (59,1)	434259 (58,8)	0,007
mužský	303757 (40,8)	1619285 (41,8)	0,021	301994 (40,9)	269103 (36,4)	0,091
Neznámý	201 (0,027)	163132 (4,210)		201 (0,027)	35704 (4,831)	
Závod						
Bílý	549172 (73,7)	2437160 (62,9)	0,234	543886 (73,6)	550999 (74,6)	0,022
Afro-Američan	89896 (12,1)	635883 (16,4)	0,125	89699 (12,1)	91490 (12,4)	0,007
asijský	26491 (3,6)	84507 (2,2)	0,082	26065 (3,5)	25707 (3,5)	0,003
Komorbidity						
Hypertenzní onemocnění	249533 (33,5)	508399 (13,1)	0,496	243707 (33,0)	246040 (33,3)	0,007
Diabetes mellitus 2. typu	112966 (15,2)	211428 (5,5)	0,323	108896 (14,7)	105099 (14,2)	0,015
Hyperlipidémie	222993 (29,9)	398604 (10,3)	0,505	217306 (29,4)	220485 (29,8)	0,009
Ischemické choroby srdeční	73108 (9,8)	122073 (3,2)	0,273	69808 (9,4)	65150 (8,8)	0,022
Cerebrovaskulární onemocnění	41250 (5,5)	67952 (1,8)	0,203	38795 (5,2)	34472 (4,7)	0,027
Glaukom	23249 (3,1)	35391 (0,9)	0,157	22601 (3,1)	14889 (2,0)	0,066
Arteriální tromboembolismus	6755 (0,9)	7517 (0,2)	0,096	6140 (0,8)	3957 (0,5)	0,036
Žilní tromboembolismus	16777 (2,3)	24679 (0,6)	0,136	15321 (2,1)	12842 (1,7)	0,025
Těhotenství	19101 (2,6)	85791 (2,2)	0,023	19065 (2,6)	17731 (2,4)	0,012
Nadváha a obezita	110743 (14,9)	217725 (5,6)	0,309	106495 (14,4)	104769 (14,2)	0,007
Kouření	64609 (8,7)	172295 (4,4)	0,171	62553 (8,5)	60899 (8,2)	0,008
Léky						
ACEI/ARB	136336 (18,3)	283478 (7,3)	0,333	132620 (17,9)	134004 (18,1)	0,005
Beta-blokátor	122425 (16,4)	243745 (6,3)	0,324	118402 (16,0)	116162 (15,7)	0,008
CCB	86635 (11,6)	180981 (4,7)	0,256	84307 (11,4)	80676 (10,9)	0,016
metformin	55369 (7,4)	112287 (2,9)	0,206	53520 (7,2)	53063 (7,2)	0,002
Látky snižující hladinu lipidů	164276 (22,0)	329242 (8,5)	0,384	159650 (21,6)	160913 (21,8)	0,004
kortikosteroidy	163232 (21,9)	333649 (8,6)	0,376	157965 (21,4)	158061 (21,4)	<0,001
NSAID	191038 (25,6)	507084 (13,1)	0,322	186271 (25,2)	188800 (25,5)	0,008
Antipsychotika	61980 (8,3)	137901 (3,6)	0,202	59578 (8,1)	57996 (7,8)	0,008
Předchozí hospitalizace	106573 (14,3)	224481 (5,8)	0,286	102014 (13,8)	97498 (13,2)	0,018

ACEI inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB blokátory receptoru angiotenzinu II, CCB blokátory kalciových kanálů, N číslo, NSAID nesteroidní protizánětlivá léčiva, PSM propensity score matching, SMD standardizovaný průměrný rozdíl.

očkována kohorta. Nebezpečí retinální vaskulární okluze a jeho podtypy byly vyšší během 12 týdnů než podtypy po 2 let. S ohledem na potenciální akutní důsledky COVID-19 očkování a jeho dočasný účinek jsme zkoumali dvakrát týdně výskyt čtyř forem retinální vaskulární okluze do 12 týdnů po očkování proti COVID-19.

Dvoutýdenní riziko vaskulární okluze sítnice za 12 týdnů

Obrázek 3 uvádí výsledky analýzy podskupiny jednou za dva týdny rizika retinální vaskulární okluze. Doplnková tabulka 2 poskytuje původní údaje s počtem událostí a četností výskytu. Kormidelník multivariační analýza ukázala, že riziko retinální vaskulární okluze ve vakcinované skupině byla vyšší než ve vakcinované skupině neočkovaná skupina do 2 týdnů po očkování, která trvala 12 týdnů. Tento efekt ovlivnil všechny podtypy kromě CRAO 10–12 týdnů po očkování.

Obrázek 4 ukazuje výsledky Kaplan-Meierovy analýzy, který odhalil, že kumulativní výskyt retinálních vaskulárních

okluze a jejích subtypů byly dva roky po vakcinaci významně zvýšeny u očkových než u neočkovaných kohort (log-rank $p < 0,001$). Tento trend byl pozorován i ve 12 týdnů po vakcinaci COVID-19 (log-rank $p < 0,001$) (doplnkový obr. 1).

Časový průběh rizika vaskulární okluze sítnice

Obrázek 5 znázorňuje časový vývoj rizik spojených se sítnicí cévní okluze a její podtypy. Riziko retinálních cév okluze se zvýšila 27 dní po očkování proti COVID-19. Riziko cévní okluze větve sítnice bylo větší u 6 a 3 dny pro BRAO a BRVO. Na rozdíl od toho, pravděpodobnost centrální retinální vaskulární okluze byla větší v 15 a 45 dní pro CRAO a CRVO. Doplnková tabulka 3 vyjmenovává rizika retinální vaskulární okluze a její podtypy v intervalu 3 dnů po očkování.

Tabulka 2. Stratifikovaná analýza rizika vystavení retinální vaskulární okluzi na vakcíny COVID-19 ve srovnání s neočkovanými jedinci ve 2 let.

	Počet událostí		HR a 95% CI
	Vakcinovaná	Neočkovaná	
Věk 18–64 506 701	506,701		
Cévní okluzie sítniceb 415	240		1,87 (1,58–2,19)
BRAO	95	63	1,65 (1,19–2,28)
BRVO	174	86	2,21 (1,69–2,87)
CRAO	45	34	1,47 (0,93–2,31)
CRVO	156	78	2,19 (1,65–2,88)
Věk 65	236,804	236,804	
Cévní okluzie sítniceb 1108	520		2,37 (2,12–2,62)
BRAO	251	140	2,07 (1,67–2,54)
BRVO	443	180	2,70 (2,26–3,21)
CRAO	136	89	1,74 (1,32–2,28)
CRVO	390	169	2,55 (2,12–3,05)
Žena 437 682	437,682		
Cévní okluzie sítniceb 782	359		2,33 (2,05–2,64)
BRAO	168	92	2,02 (1,56–2,61)
BRVO	332	133	2,64 (2,15–3,23)
CRAO	99	58	1,88 (1,34–2,60)
CRVO	272	115	2,54 (2,04–3,16)
Muž 302 269	302,269		
Cévní okluzie sítniceb 731	328		2,40 (2,10–2,73)
BRAO	178	92	2,17 (1,67–2,80)
BRVO	277	104	2,81 (2,23–3,52)
CRAO	87	55	1,69 (1,20–2,37)
CRVO	266	104	2,79 (2,21–3,50)
Bílý	545,223	545,223	
Cévní okluzie sítniceb 1146	546		2,31 (2,08–2,55)
BRAO	278	149	2,12 (1,72–2,59)
BRVO	465	179	2,79 (2,34–3,31)
CRAO	135	86	1,78 (1,35–2,34)
CRVO	396	175	2,52 (2,10–3,01)
Afro-Američan	89,833	89,833	
Cévní okluzie sítniceb 218	118		2,05 (1,63–2,56)
BRAO	40	25	1,85 (1,11–3,07)
BRVO	84	42	2,18 (1,50–3,16)
CRAO	37	19	2,14 (1,22–3,73)
CRVO	83	41	2,28 (1,56–3,31)
asijský	26 080	26 080	
Cévní okluzie sítniceb 40	16		2,62 (1,46–4,68)
BRAO	<10a	<10a	1,93 (0,46–8,11)
BRVO	22	<10a	2,84 (1,25–6,39)
CRAO	<10a	<10a	3,69 (0,41–33,00)
CRVO	<10a	<10a	1,78 (0,64–4,93)

^a Kvůli politice TriNetX bude automaticky jakékoli číslo menší než 10 přiřazeno jako <10.

^b Diagnóza retinální vaskulární okluzi byla určena jejím diagnostických kódů, spíše než součtem jeho podtypů. Poměr rizika HR, 95% CI 95% interval spolehlivosti.

DISKUSE

Prokázali jsme vyšší riziko a četnost výskytu sítnice cévní okluzi po očkování proti COVID-19, po úpravě pro potenciální matující faktory¹⁸. Riziko retinálních cév okluzi, s výjimkou CRAO, byla okamžitě pozorována v jednotlivci, kteří dostávají vakcíny proti SARS-CoV-2. Rizikové faktory

pro retinální vaskulární okluzi patří diabetes, hypertenze, obezita, ischemická choroba srdeční a **cévní mozková příhoda**^{19–21}. Pro zajištění spolehlivosti výsledků jsme vhodně vyrovnali základní linie charakteristiky v obou kohortách před analýzou.

Rozšířený výskyt mikrovaskulární trombózy v U pacientů s COVID-19 bylo prokázáno²². Očkování s ChAdOx1 nCoV-19 může vést ke vzácnému rozvoji imunity trombotická trombocytopenie zprostředkovaná aktivací krevních destiček protilátky proti destičkovému faktoru 4 (PF4), který klinicky napodobuje autoimunitní heparinem indukovaná trombocytopenie²³. Velká kohorta studie²⁴ ukázala, že riziko VTE se mírně zvýšilo 1,10krát 8–14 dní po vakcinaci ChAdOx1 nCoV-19, ale nebylo zjištěno rozdíl pro jednotlivce, kterým byl podáván BNT162b2 očkování; riziko ATE po ChAdOx1 nCoV-19 a Vakcinace BNT162b2 se zvýšila 1,21krát a 1,06krát, respektive.

Trombóza, která se manifestuje před trombocytopenií, je uváděna jako vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT). Dvě imunizace založené na adenovirovém vektoru, ChAdOx1 nCoV-19 a Ad26.COV2.S jsou spojovány s

vývoj VITT. VITT trombóza cerebrálních žilních dutin je převážně z adenovirových virových vektorových vakcín. The patologický mechanismus trombózy se předpokládá znamenat buď vrozenou nebo adaptivní reakci, zahrnující aktivace B a T lymfocytů a CD4 T lymfocytů jsou nezbytné pro

regulace produkce protilátek specifických pro PF4/heparin²⁵.

VITT je velmi vzácná, život ohrožující nežádoucí komplikace s a 23% celková úmrtnost²⁶. Určitá zánětlivá vakcína adjuvans a techniky podávání mohou indukovat imunitní buňku nábor během VITT. Protilátky, které detekují vazbu na krevní destičky PF4 jsou příčinou VITT. Tyto protilátky jsou imunoglobulin G (IgG) molekuly, které aktivují krevní destičky vazbou na destičkový FcγIIa se skromnou afinitou²⁷. VITT se obvykle objevuje jako méně časté trombózy (trombóza mozkových žilních dutin a splachnik trombóza žil), i když se může projevit i jako typická trombózy (mrtvice, plicní embolie a hluboká žilní trombóza) s těžkou trombocytopenií.

Trombóza se syndromem trombocytopenie (TTS) je více obecný popisný název pro syndrom trombózy a trombocytopenie jakékoli příčiny po očkování proti COVID-19. Někteří jedinci s TTS nemuseli být hodnoceni na protilátky proti PF4; nebo mají jiné příčiny trombózy a trombocytopenie než VITT, jako je antifosfolipidový syndrom, trombóza a trombocytopenie související s rakovinou, trombotická trombocytopenická purpura nebo diseminovaná intravaskulární koagulace.

Série 65 jedinců se sérologicky potvrzeným VITT, kteří opakované funkční testy v průběhu času zjistily, že funkční testy byly negativní u 74 % jedinců, v mediánu 15,5 týdne (95% CI, 5–28 týdnů)²⁸. Zásadní roli hraje VITT u retinálních vaskulárních onemocnění a může to dobře vysvětlit zvýšené riziko všech forem vaskulární okluzi sítnice za 12 týdnů

pozorované v analýze podskupin. Při vyšetření časová změna rizika retinální cévní okluzi, která výrazně vzrostl krátce po očkování, zejména BRAO a BRVO. Nejvyšší rizika podtypů retinálních cév okluzi různé. Nejrizikovější období po očkování proti COVID pro BRAO, BRVO, CRAO a CRVO bylo 6, 3, 15 a 45 dní, respektive. U BRAO a BRVO může být přímá embolie preferovaný mechanismus, zatímco pro CRAO a CRVO, VITT sekundární k imunizaci může být příčinou. VITT má a predilekce k žilní trombóze v CNS, splachnické popř nadledvinové žíly, u pacientů s neurologickými příznaky navíc k horečce a mírným modřinám již ve 4–28 a až 30 dní po očkování proti COVID-19. Příslušná literatura k tomu jsou extrémně omezené²⁹.

Nizozemský Lareb³⁰ ukázal, že míra výskytu VITT a TTS u jedinců dostávajících vakcínu ChAdOx1-S byl 7,7 na milion očkovaných. Mezi nimi 13,4 na milion lidí

Tabulka 3. Riziko reintální vaskulární okluze významně vzrostlo u jedinců, kteří dostávali první a druhou dávku BNT162b2 a mRNA 1273 během 2 let.

	Očkováno		Neočkováno		HR (95% CI)
	Počet událostí	výskyt (%)	Počet událostí	výskyt (%)	
2 roky					
BNT162b2					
První dávka	111,491		111,491		
	120	0,036	92	0,021	1,48 (1,12–1,94)
Druhá dávka	96,135		96,135		
	116	0,042	107	0,030	1,36 (1,04–1,77)
mRNA-1273					
První dávka	50,382		50,382		
	114	0,064	79	0,044	1,48 (1,10–1,97)
Druhá dávka	47,536		47,536		
	106	0,069	75	0,048	1,50 (1,11–2,02)
Ad26.COVS2.S#					
První dávka	7158		7158		
	<10*	0,140	<10*	0,140	2,35 (0,74–7,39)
Druhá dávka	162		162		
	0	-	0	-	NA
12 týdnů					
BNT162b2					
První dávka	111,491		111,491		
	40	0,108	23	0,083	1,65 (0,98–2,75)
Druhá dávka	96,135		96,135		
	40	0,121	29	0,111	1,36 (0,84–2,18)
mRNA-1273					
První dávka	50,382		50,382		
	32	0,226	22	0,157	1,35 (0,78–2,31)
Druhá dávka	47,536		47,536		
	33	0,223	23	0,158	1,37 (0,80–2,33)
Ad26.COVS2.S#					
První dávka	7158		7158		
	<10*	0,140	<10*	0,140	3,98 (0,44–35,60)
Druhá dávka	162		162		
	0	-	0	-	NA

HR Hazard ratio, NA neaplikovatelné, 95% CI 95% interval spolehlivosti.

*Díky zásadám TriNetX bude každé číslo menší než 10 automaticky přiřazeno jako <10.

#Podle příbalového letáku byla vyžadována jedna dávka Ad26.COVS2.S.

kterí dostali první dávku a 1,7 na milion lidí, kteří dostal druhou dávku. Hlášené míry retinálních cév okluze pro Ad26.COVS2.S, BNT162b2 a mRNA-1273 na milion vakcín byly 5,7, 0,05 a 0,2. Nizozemí Farmakovigilanční centrum Lareb obdrželo tři zprávy o VITT/TTS s BNT162b2 a mRNA-1273; asociace však nejsou dostatečně silné. Velká mezinárodní síť kohortová studie³¹ prokázala o 30 % vyšší riziko trombocytopenie po jedné dávce vakcíny ChAdOx1-S, stejně jako trend ke zvýšenému riziku žilního TTS po očkování Ad26.COVS2.S ve srovnání s BNT162b2. V této studii však vyšší riziko retinální vaskulární okluze u příjemců Ad26.COVS2.S byl pozorován ve 2letých a 12týdenních obdobích, není výrazný nárůst. Je zajímavé, že trend byl zaznamenán, že riziko je výraznější po imunizaci Ad26.COVS2.S než BNT162b2 nebo mRNA-1273.

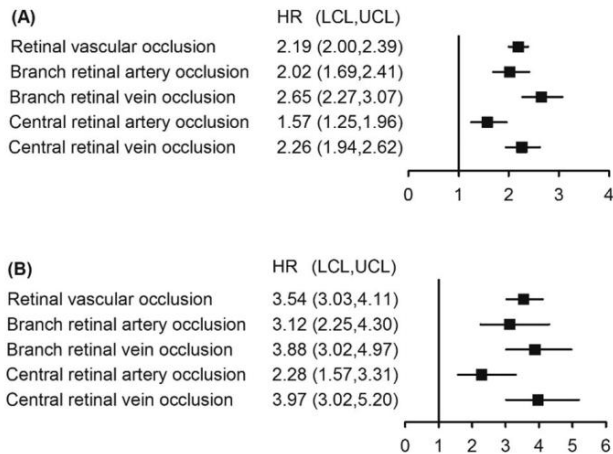
Genom SARS-CoV-2 kóduje deset genů, z toho dvě třetiny které jsou nestrukturální. Druhá třetina genomu

obsahuje čtyři hlavní strukturální geny, včetně spike, obálky, matrix a nukleokapsidové proteiny, stejně jako pět pomocných bílkoviny 32. Messenger RNA vakcíny obsahují plně funkční mRNA, které mohou být přímo translatovány do S proteinu^{33,34}. BNT162b2 a mRNA-1273, dvě mRNA vakcíny v současné době široce použité, jsou technologicky velmi podobné. Obsahují kodonově optimalizované sekvence pro účinnou produkci celého S proteinu a využít aktuální signální sekvenci pro jeho biosyntézu. Molekulární mimikry proteinu S, který sdílí sekvenci homologie s lidskými proteiny, může hrát ústřední roli v sítnici cévní uzávěr³⁵.

Globální prevalence RVO, BRVO a CRVO u jednotlivců ve věku 30–89 let bylo 0,77 %, 0,64 % a 0,13 %³⁶. Ve Spojených státech je prevalence RVO, BRVO a CRVO 0,7 %–0,8 %, 0,6 % a 0,1 %–0,2 %, v tomto pořadí^{37,38}. Nicméně, studie o prevalence RAO je omezená. Současná studie odhalila silné korelace mezi vakcinací mRNA vakcínou a retinalem cévní okluze. Doporučujeme však, aby jednotlivci

bez anamnézy závažné alergické reakce na kteroukoli složku vakcíny být očkovan k ochraně proti COVID-19, vzhledem k tomu, že neexistuje definitivní příčinná souvislost mezi vaskulární okluzí sítnice

a očkování. Na základě oficiálních zpráv o úmrtích na COVID-19 se odhaduje, že očkování zabránilo 14,4 milionům úmrtí na COVID-19 na celém světě mezi prosincem 2020 a prosincem 2021³⁹. Očkování je tedy nejúčinnější metodou prevence šíření SARS-CoV-2.



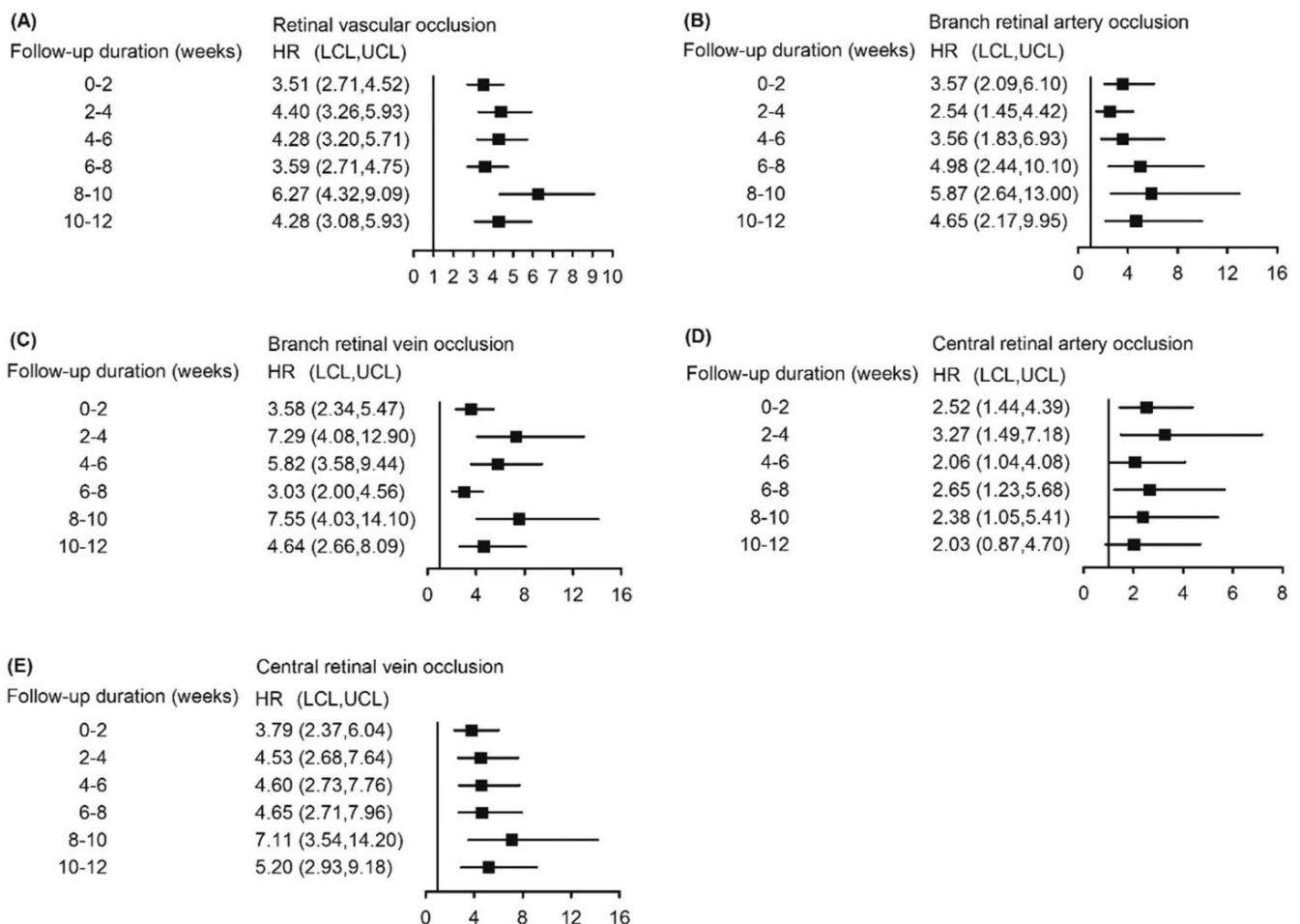
Obr. 2 Lesní graf rizika retinální vaskulární okluze s 2letým a 12týdenním sledováním. A 2 roky a (B) 12 týdnů. HR hazard ratio, dolní mez spolehlivosti LCL, horní mez spolehlivosti UCL, USA, Spojené státy americké.

Počet hlášených očních komplikací zůstal nízký a vaskulární okluze sítnice související s vakcínou je velmi vzácná, ačkoli počet očkování proti COVID-19 je obrovský. K 2. srpnu 2022 dokončilo primární sérii vakcín proti COVID-19 v [USA 223,04 milionu lidí](#)³⁹.

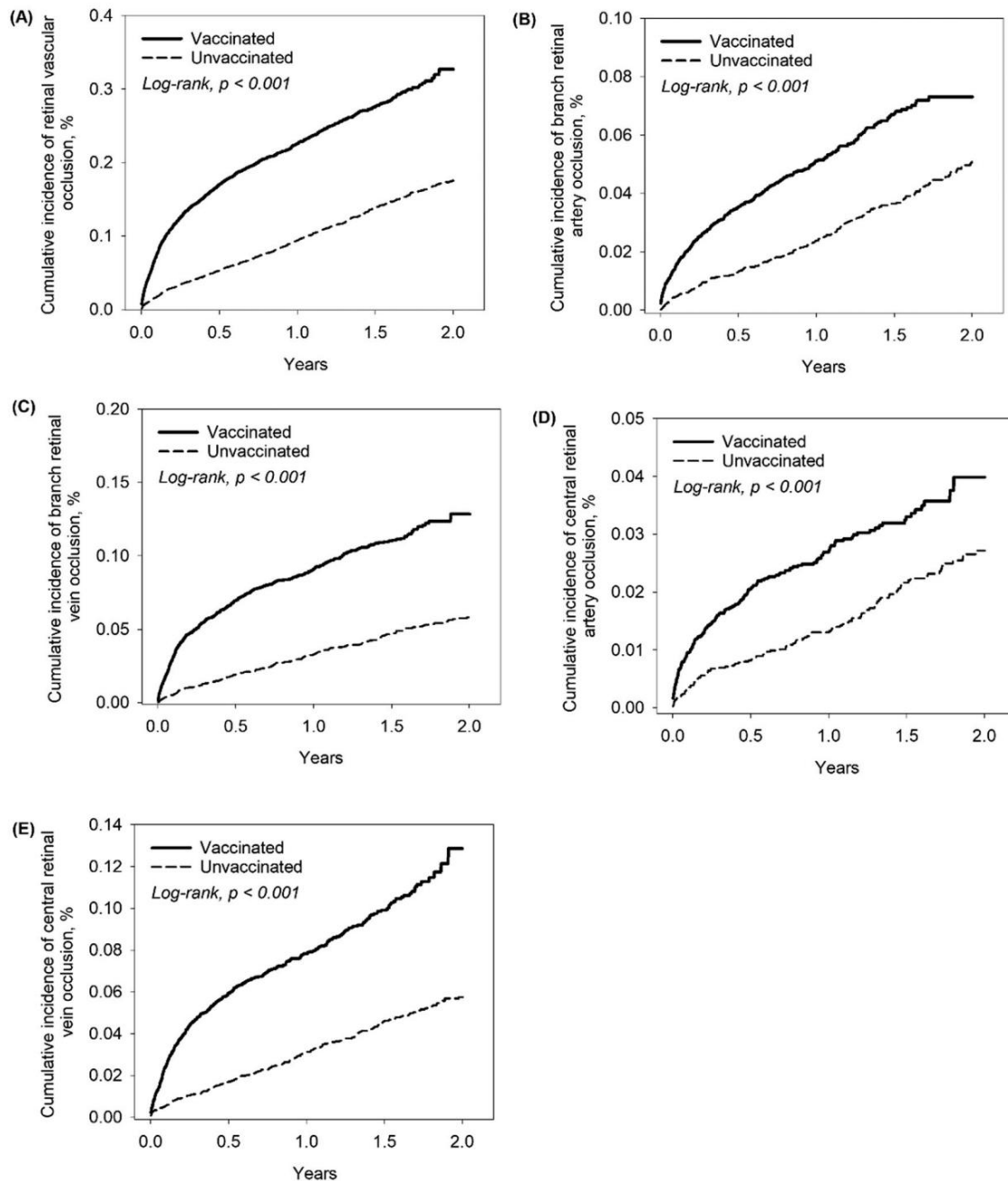
Stále však doporučujeme, aby si pacienti užívající léky, které mohou měnit osmolaritu krve, byli vědomi této možnosti nežádoucích účinků. K vyvození solidního závěru ohledně souvislosti mezi retinální vaskulární okluzí a vakcínami proti COVID-19 je zapotřebí další výzkum.

Silné a slabé stránky

Vznikající případy vaskulární okluze sítnice v ambulantních zařízeních nás přiměly k řešení tohoto problému. Jelikož se však jedná o první studii na toto téma, mohou mít tyto objevy významný dopad na veřejné zdraví. Abychom zajistili validitu analýzy, provedli jsme komplexní vyhodnocení matoucích faktorů. Tato studie však měla několik omezení. Za prvé, protože existence vaskulární okluze sítnice byla definována diagnostickými kódy, diagnostická přesnost nemůže být vyšší



Obr. 3 Dvoutýdenní průměrný poměr rizik retinální vaskulární okluze a jejích podtypů odhadnutý pomocí Coxova modelu proporcionální regrese rizika specifického pro příčinu po vakcinaci COVID-19. Cévní okluze sítnice, (B) okluze větve retinální tepny, (C) okluze větve retinální žíly, (D) okluze centrální retinální tepny a (E) okluze centrální retinální žíly. HR hazard ratio, LCL dolní mez spolehlivosti, UCL horní mez spolehlivosti.



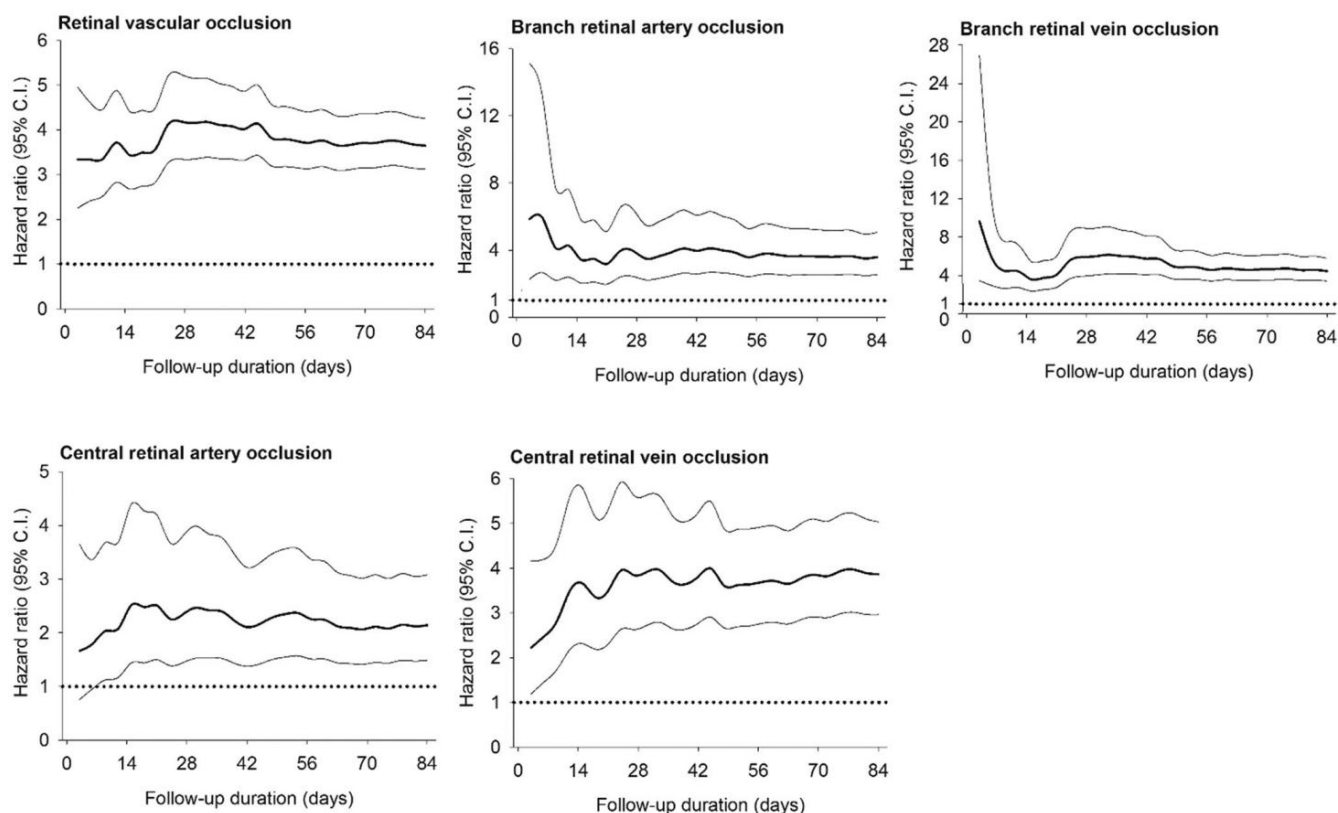
Obr. 4 Kaplan-Meierovy křivky ukazující kumulativní výskyt retinální vaskulární okluze a jejich subtypů za 2 roky. Cévní okluze sítnice, (B) okluze větve retinální tepny, (C) okluze větve retinální žíly, (D) okluze centrální retinální tepny a (E) okluze centrální retinální žíly.

potvrzeno. Za druhé, HR lze vypočítat pomocí databáze TriNetX; p-hodnota však není poskytnuta. Za třetí, navzdory skutečnosti, že bylo zohledněno více matoucích proměnných, mohou stále existovat zbytkové matoucí proměnné a zkreslovat výsledky. K ověření účinnosti vakcinace mRNA proti vaskulární okluzi sítnice jsou vyžadována další klinická vyšetření.

Za čtvrté, pro znevýhodněné osoby je obtížnější vyhledat lékařskou pomoc v rámci pandemie COVID-19, protože si myslí, že nemusí platit za vakcíny proti COVID-19. Navíc nemusí být zaznamenána retinální vaskulární okluze s žádnými nebo mírnými příznaky. Podhodnocení vaskulární okluze sítnice a vakcinace tedy může do určité míry ovlivnit studii. A konečně, TriNetX shromažďuje informace o pacientech pouze tehdy, když je pacientovi poskytnuta péče od jedné ze zúčastněných zdravotnických organizací. Zahrnutí péče získané z

jiné instituce nebylo v této analýze možné. Ztráta sledování má potenciál narušit distribuci kovariát a výskyt výsledků. Stručně řečeno, data by měla být vyhodnocována kriticky a opatrně vzhledem k retrospektivní povaze tohoto šetření.

Tato rozsáhlá kohorta trvající dva roky zkoumá souvislost mezi retinální vaskulární okluzí a očkováním proti COVID-19. Bylo pozorováno 2,19krát zvýšené riziko retinální vaskulární okluze po očkování proti COVID-19. Omezené důkazy a nízká frekvence onemocnění zkomplikovaly vytvoření definitivního spojení mezi oběma. Současná zjištění podporují závěry této série případů. To zdůrazňuje nutnost důkladné studie a oftalmologů, aby zvážili pravděpodobnost vaskulární okluze sítnice u zranitelných pacientů



Obr. 5 Rizika vaskulární okluze sítnice a jejích podtypů významně zvýšená po očkování proti COVID-19. Byl prokázán časový průběh poměrů rizik retinální vaskulární okluze a jejích podtypů po očkování proti COVID-19. Je třeba poznamenat, že riziko okluze větvení sítnice bylo po očkování extrémně vysoké.

po aplikaci vakcín proti COVID-19. Očkování se doporučuje chránit před COVID-19, protože výskyt retinální vaskulární okluze zůstává extrémně nízký.

METODY

Návrh studie a účastníci

Tato retrospektivní kohortová studie byla založena na datech poskytnutých globální sítí TriNetX, velkou a federovanou výzkumnou sítí; četné renomované studie tuto databázi využily^{40–44}. Data pro tuto analýzu byla omezena na údaje o pacientech ze Spojených států shromážděné mezi 1. lednem 2020 a 31. prosincem 2022, odvozené od 52 zdravotnických organizací. Federovaná síť TriNetX obdržela výjimku od západního institucionálního kontrolního výboru, protože pouze shromažďovala počty a statistické souhrny neidentifikovaných informací; nebyly však shromažďovány chráněné zdravotní informace a v retrospektivních analýzách nebyly prováděny žádné činnosti specifické pro studii. Protokol studie byl schválen institucionální revizní radou Chung Shang Medical University Hospital.

Výsledky a kovariáty

Mezinárodní klasifikace nemocí, desátá revize, klinická modifikace (ICD-10-CM) kódy H34.1 a H34.2, v tomto pořadí, definují okluzi centrální retinální artérie (CRAO) a okluzi větvené retinální artérie (BRAO). Kódy ICD-10-CM H34.81 a H34.83 definují okluzi centrální retinální žíly (CRVO) a okluzi větvené retinální žíly (BRVO). ICD-10-CM kód H34 indikoval retinální vaskulární okluzi. Účastníci s infekcí COVID-19 identifikovanou pozitivní polymerázovou řetězovou reakcí nebo výsledky imunoglobulinu A, G nebo M v plazmě nebo séru byli vyloučeni. Účastníci, kteří dostali vakcíny mRNA

Byly zahrnuty BNT162b2 nebo mRNA-1273, které byly zdokumentovány v elektronických lékařských záznamech během období studie. Kontrolní skupinu tvořili jedinci, kteří nepodstoupili žádné očkování. Do případové i kontrolní skupiny byli zařazeni pouze jedinci s prvou diagnózou vaskulární okluze sítnice během sledovaného období.

Pacienti byli vyloučeni, pokud byla diagnóza retinální vaskulární okluze stanovena šest měsíců před datem indexu (nejstarší datum očkování proti COVID-19) nebo pokud čtyři týdny před datem indexu dostali antitrombotika, diuretika, perorální antikoncepci nebo antihemoragika. Antitrombotika zahrnují protidestičková činidla (aspirin, antagonisté receptoru P2Y12 a inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa [GPIIb/IIIa]), antikoagulantia (heparin, warfarin, přímá perorální antikoagulantia a přímé inhibitory trombinu) a fibrinolytika (inhibitory aktivátoru plazminogenu). COVID-19 byl identifikován pomocí kritérií poskytovaných TriNetX a kódů ICD-10-CM v souladu s pokyny pro kódování Centers for Disease Control and Prevention.

Doplňková tabulka 4 uvádí kódy laboratoře, diagnózy a léků přijatých na platformě TriNetX, stejně jako kódy komorbidit ICD-10-CM a kódy anatomicko-terapeuticky chemických běžně používaných léků.

Statistická analýza

Použili jsme 1:1 propensity score přizpůsobení věku, pohlaví, rase, komorbiditám, medikaci a předchozí hospitalizaci, abychom snížili výběrové zkreslení a optimalizovali variace případových a kontrolních kohort. Byly odhadnuty nejbližší skóre sklonu pro případy a kontroly. Použili jsme algoritmus nejbližšího souseda k odvození shodných párů s hodnotami standardizovaného středního rozdílu <0,1, abychom indikovali významný rozdíl mezi případy a kontrolami. Ke srovnání rizika výsledků byly použity modely hrubých a proporcionálních rizik Cox upravených o více proměnných

mezi pouzdrý a kontrolami. Výsledky srovnání jsou prezentovány jako HR a 95% intervaly spolehlivosti (CI).

Byly provedeny testy chí-kvadrát (χ^2), aby se analyzovala homogenita proměnných kategorií, včetně věku, pohlaví, rasy a komorbidit, mezi očkovánými a neočkovánými skupinami.

Mezi komorbiditami patřily hypertenzní onemocnění (ICD-10-CM kódy I10–I16), nadváha a obezita (ICD-10-CM kód E66), diabetes mellitus 2. typu (ICD-10-CM kód E11), dyslipidémie (ICD-10-CM kód E78), cerebrovaskulární onemocnění (ICD-10-CM kódy I60–I69), ischemické choroby srdeční (ICD-10-CM kód I82), glaukom (ICD-10-CM kód H40), arteriální tromboembolismus (ATE) (ICD-10-CM kód I74) a žilní tromboembolismus (VTE) (ICD-10-CM kód I82).

Pro obě skupiny byly vypočteny četnosti výskytu subtypů retinální vaskulární okluze. Byl vypočten 95% interval spolehlivosti (CIs) pro riziko retinální vaskulární okluze. Kaplan-Meierova křivka přežití byla vynesena do grafu, aby popsala kumulativní výskyt retinální vaskulární okluze mezi dvěma skupinami, a rozdíl mezi těmito dvěma skupinami byly vyhodnoceny pomocí log-rank testu. Statistická významnost byla stanovena na $p < 0,05$. TriNetX pokrývá počty ve studiích s počty menšími než 10, aby chránil informace o zdraví pacientů jejich zaokrouhlením na nejbližších 10. Kdykoli se takové zaokrouhlování v analýze provedené v této studii vyskytlo, bylo identifikováno a hlášeno.

Shrnutí zpráv Další

informace o designu výzkumu jsou k dispozici v Souhrnu zpráv o výzkumu přírody propojeném s tímto článkem.

DOSTUPNOST DAT

Data jsou dostupná z globální sítě TriNetX. Žádosti o data lze zasílat jako přihlášení na platformě TriNetX (<https://live.trinetx.com/>).

DOSTUPNOST KÓDU

Data jsou dostupná z globální sítě TriNetX. Žádosti o data lze zasílat jako přihlášení na platformě TriNetX (<https://live.trinetx.com/>).

Přijato: 8. listopadu 2022; Přijato: 11. dubna 2023;
Published online: 02 May 2023

REFERENCE

- Karia, N. Okluze retinální žíly: patofyziologie a možnosti léčby. *Clin. Ophthalmol.* 4, 809–816 (2010).
- Au, SCL & Ko, CKL Oční mrtvice a COVID-19. *Hong. Kong Med. J.* 27, 231 (2021).
- Au, SCL Okluze centrální retinální tepny u COVID-19. *Indian J. Ophthalmol.* 69, 2905–2906 (2021).
- Sugihara, K., Kono, M. & Tanito, M. Okluze větvení retinální žíly po vakcíně COVID-19 založené na messenger RNA. *Case Rep. Ophthalmol.* 13, 28–32 (2022).
- Sodhi, PK, Yadav, A., Sharma, B., Sharma, A. & Kumar, P. Okluze centrální retinální žíly po první dávce vakcíny COVID. *Cureus* 14, e25842 (2022).
- Dutta Majumder, P. & Prakash, VJ Retinální venózní okluze po očkování proti COVID-19: zpráva o případu po třetí dávce a přehled literatury. *Indián J. Ophthalmol.* 70, 2191–2194 (2022).
- Pur, DR, Catherine Danielle Burszty, LL & Iordanous, Y. Okluze větvení retinální žíly u zdravého mladého muže po očkování mRNA COVID-19. *Dopoledne. J. Ophthalmol. Případ Rep.* 26, 101445 (2022).
- Abdin, AD, Gartner, BC & Seitz, B. Okluze centrální retinální tepny po podání vakcíny COVID-19. *Dopoledne. J. Ophthalmol. Případ Rep.* 26, 101430 (2022).
- Peters, MC, Cheng, SSH, Sharma, A. & Moloney, TP Okluze retinální žíly po očkování proti COVID-19. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 50, 459–461 (2022).
- Sacconi, R., Simona, F., Forte, P. & Querques, G. Okluze retinální žíly po imunizaci dvěma dávkami mRNA-1237 (Moderna) pro SARS-CoV-2: případová zpráva. *Ophthalmol. Ther.* 11, 453–458 (2022).
- Endo, B., Bahamon, S. & Martinez-Pulgarin, DF Okluze centrální retinální žíly po očkování mRNA SARS-CoV-2: kazuistika. *Indian J. Ophthalmol.* 69, 2865–2866 (2021).
- Sonawane, NJ, Yadav, D., Kota, AR & Singh, HV Okluze centrální retinální žíly po očkování proti COVID-19. *Indian J. Ophthalmol.* 70, 308–309 (2022).
- Girbardt, C. a kol. Cévní příhody sítnice po mRNA a vakcínách COVID-19 s adenovirovým vektorem – série případů. *Vakcíny (Basilej).* 9, 1349 (2021).
- Yeung, M., Su, CK, Au, SCL Okluze retinální arterie související s vakcínou u dospělých: a přehled aktuální literatury. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 106694 (2022).
- Su, CK & Au, SCL Izolované a kombinované jednostranné uzavření centrální retinální tepny a žíly po očkování. *Přehled literatury. J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 31, 106552 (2022).
- Shah, PP, Gelnick, S., Jonisch, J., Verma, R. Centrální okluze retinální žíly fol. Ivolování BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) messenger RNA vakcína COVID-19. *Retin Cases Brief Rep.* (2021). https://journals.lww.com/retinalcases/Abstract/9000/Central_Retinal_Vein_Occlusion_Following_BNT162b2.98365.aspx.
- Cackett, P., Bafiq, R., Ali, A. & Young, SL Fenotypový vzhled okluze centrální retinální žíly po vakcíně AstraZeneca. *Int. J. Ophthalmol.* 15, 672–673 (2022).
- Modjtahedi, BS, Do, D., Luong, TQ & Shaw, J. Změny ve výskytu retinálních vaskulárních okluzí po diagnóze COVID-19. *JAMA Ophthalmol.* 140, 523–527 (2022).
- Ponto, KA a kol. Prevalence a rizikové faktory okluze retinální žíly: Gutenbergova zdravotní studie. *J. Thromb. Haemost.* 13, 1254–1263 (2015).
- Wang, J. a kol. Cévní abnormality sítnice a jejich asociace s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami: studie ve venkovském jihozápadním Harbinu v Číně. *BMC Ophthalmol.* 20, 136 (2020).
- Moss, HE Cévní změny sítnice jsou markerem cerebrálních cévních onemocnění. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 15, 40 (2015).
- Menter, T. a kol. Postmortální vyšetření pacientů s COVID-19 odhaluje difúzní alveolární poškození s těžkou kongescí kapilár a pestrými nálezy v plicích a dalších orgánech svědčících o vaskulární dysfunkci. *Histopathology* 77, 198–209 (2020).
- Greinacher, A. a kol. Trombotická trombocytopenie po očkování ChAdOx1 nCov-19. *N. Engl. J. Med.* 384, 2092–2101 (2021).
- Hippisley-Cox, J. a kol. Riziko trombocytopenie a tromboembolie po očkování covid-19 a pozitivním testováním na SARS-CoV-2: samokontrolovaná případová studie. *BMJ* 374, n1931 (2021).
- Zheng, Y. a kol. Kritická role CD4 T buněk v produkci protilátek PF4/heparin u myši. *Krev* 125, 1826–1829 (2015).
- Makris, M. & Pavord, S. Většina případů trombózy a syndromu trombocytopenie (TTS) po ChAdOx-1 nCov-19 je vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT). *Lancet Reg. Zdraví Eur.* 12, 100274 (2022).
- Coughlan, L. Faktory, které přispívají k imunogenitě nereplikujících se adenovirových vektorovaných vakcín. *Front Immunol.* 11, 909 (2020).
- Schonborn, L. a kol. Většina protilátek proti PF4 u imunity vyvolané vakcínou trombotická trombocytopenie je přechodná. *Krev* 139, 1903–1907 (2022).
- Allas, GDO, Arizala, JDR & Manalo, RVM adenovirová vakcína COVID-19 indukovala imunitní trombotickou trombocytopenii (VITT), trombózu související s COVID-19 a trombotické trombocytopenické syndromy. *Hematol. Rep.* 14, 358–372 (2022).
- Bijweringen Centrum Lareb. Přehled vakcín proti COVID-19 a VITT/TTS (trombóza se syndromem trombocytopenie), aktualizovaný v březnu 2022. (2022). https://www.lareb.nl/media/eh2btw2o/signals_2022_update-overview-tts.pdf.
- Li, X. a kol. Srovnávací riziko trombózy se syndromem trombocytopenie nebo tromboembolickými příhodami spojenými s různými vakcínami covid-19: mezinárodní síťová kohortová studie z pěti evropských zemí a USA. *BMJ* 379, e071594 (2022).
- Nguyen, TT a kol. Genomové mutace a změny v sekundární struktuře proteinů a dostupnosti rozpouštědel SARS-CoV-2 (virus COVID-19). *Sci. Rep.* 11, 3487 (2021).
- Corbett, KS a kol. Návrh mRNA vakcíny SARS-CoV-2 umožněný prototypem připravenost na patogeny. *Příroda* 586, 567–571 (2020).
- Heinz, FX & Stiasny, K. Rozlišovací znaky současných vakcín COVID-19: známé a neznámé prezentace antigenu a způsoby účinku. *Kina NPJ Vac.* 6, 104 (2021).
- Hwa, KY, Lin, WM, Hou, YI & Yeh, TM Peptidové napodobování mezi spike proteinem SARS koronaviru a lidskými proteiny reaguje se sérem pacienta se SARS. *J. Biomed. Biotechnol.* 2008, 326464 (2008).
- Song, P., Xu, Y., Zha, M., Zhang, Y. & Rudan, I. Globální epidemiologie okluze retinální žíly: systematický přehled a metaanalýza prevalence, incidence a rizikových faktorů. *J. Glob. Zdraví* 9, 010427 (2019).
- Klein, R., Klein, BE, Moss, SE & Meuer, SM The epidemiology of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. *Trans. Dopoledne. Ophthalmol. Soc.* 98, 133–141 (2000).
- Cheung, N. a kol. Tradiční a nové kardiovaskulární rizikové faktory pro okluzi retinální žíly: multi-etnická studie aterosklerózy. *Investuj Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 4297–4302 (2008).
- Náš svět v datech GCDL. Očkování proti koronaviru (COVID-19) 2022 [Dostupné z: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=USA>].

40. Wang, W., Kaelber, DC, Xu, R. & Berger, NA Průlom SARS-CoV-2 infekcí, hospitalizací a úmrtnosti u očkováných pacientů s rakovinou v USA mezi prosincem 2020 a listopadem 2021. *JAMA Oncol.* 8, 1027–1034 (2022).
41. Kendall, EK, Olaker, VR, Kaelber, DC, Xu, R. & Davis, PB Asociace infekce SARS CoV-2 s nově vzniklým diabetem 1. typu mezi dětskými pacienty v letech 2020 až 2021. *JAMA Netw. OTEVŘENO.* 5, e2233014 (2022).
42. Wang, L., Xu, R., Kaelber, DC & Berger, NA Časový trend a asociace časného nástupu kolorektálního karcinomu s divertikulární chorobou ve Spojených státech: 2010-2021. *Rakovina (Basilej).* 14, 4948 (2022).
43. Gharib, I., Annie, F. & Rinehart, S. TCT-551 Vliv vakcín proti COVID-19 na jedince, u kterých se vyvine výskyt netraumatických intrakraniálních krvácení. *J. Dopeledne. Kol. Cardiol.* 80, B227 (2022).
44. Mansoor, E. a kol. Epidemiologie zánětlivého onemocnění střev u mužů s vysoce rizikovou homosexuální aktivitou. *Střevo.* (2022). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328218>.

AUTORSKÉ PŘÍSPĚVKY

J.-XL a Y.-HW měli plný přístup ke všem datům ve studii a převzali odpovědnost za integritu dat a přesnost analýzy dat. Získávání a analýza dat, statistická analýza: Y.-HW Interpretace dat, koncepce a design a zpracování rukopisu: J.-XL Kritická revize rukopisu pro důležitý intelektuální obsah: J.-XL, S.-BS, HB, C.-JL, CC Dozor: JC-CW, C.-JLY-HW je spoluprvním autorem.

KONKURENČNÍ ZÁJMY

Autoři neuvádějí žádné konkurenční zájmy.

DODATEČNÉ INFORMACE

Doplňkové informace Online verze obsahuje doplňkový materiál dostupný na <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00661-7>.

Korespondence a žádosti o materiály by měly být adresovány Jamesi Cheng Chung Wei nebo Chun-Ju Lin.

Dotisky a informace o povolení jsou k dispozici na <http://www.nature.com/reprints>

Poznámka vydavatele Springer Nature zůstává neutrální, pokud jde o jurisdikční nároky v publikovaných mapách a institucionálních přidruženích.



Otevřený přístup Tento článek je licencován pod mezinárodní licenci Creative Commons Attribution 4.0, která umožňuje použití, sdílení, adaptaci, distribuci a reprodukci na jakémkoli médiu nebo formátu, pokud uvedete příslušné jméno původního autora (autorů) a zdroje, uveďte odkaz na licenci Creative Commons a uveďte, zda byly provedeny změny. Obrázky nebo jiný materiál třetích stran v tomto článku jsou zahrnuty v licenci Creative Commons k článku, pokud není uvedeno jinak v kreditní hranici k materiálu. Pokud materiál není zahrnut v licenci Creative Commons článku a vaše zamýšlené použití není povoleno zákonnými předpisy nebo překračuje povolené použití, budete muset získat povolení přímo od držitele autorských práv. Chcete-li zobrazit kopii této licence, navštivte <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© Autor(i) 2023