

Hodnocení rizika retinální vaskulární okluze po očkování proti COVID-19

 [nature.com/articles/s41541-023-00661-7](https://www.nature.com/articles/s41541-023-00661-7)

Abstraktní

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 očkované 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 očkovanými a neočkovanými kohortami. Jedinci s očkováním proti COVID-19 měli vyšší riziko všech forem retinální vaskulární okluze 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, 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 očkování, zatímco mezi značkou a dávkou vakcín nebyly zjištěny žádné rozdíly. Tato velká multicentrická studie posiluje zjištění předchozích případů.

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]), adjuvovaných 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 stěn ¹.

Okluze retinální arterie (RAO) je způsobena vazospasmem, vaskulitidou, sníženou arteriální perfuzí a tromboembolismem retinálních arterií pocházejících z ipsilaterální krkavice, oblouku aorty nebo srdečních komor. Na základě lokalizace uzávěru lze RAO a RVO dále klasifikovat na centrální a větvené formy. Infekce SARS-CoV-2 může vyvolat cévní příhody sítnice ^{2, 3}. RVO po očkování proti COVID-19 není běžné. Nicméně přibývá literatury zahrnující kazuistiky o vaskulární okluzi sítnice po očkování ^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13}. Je zajímavé, že 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 ChAdOx1 na bázi virového vektoru ^{6, 12, 17}. Kvalita těchto údajů však nebyla dostatečná pro stanovení příčinného vztahu mezi retinální vaskulární okluzí a očkováním proti COVID-19.

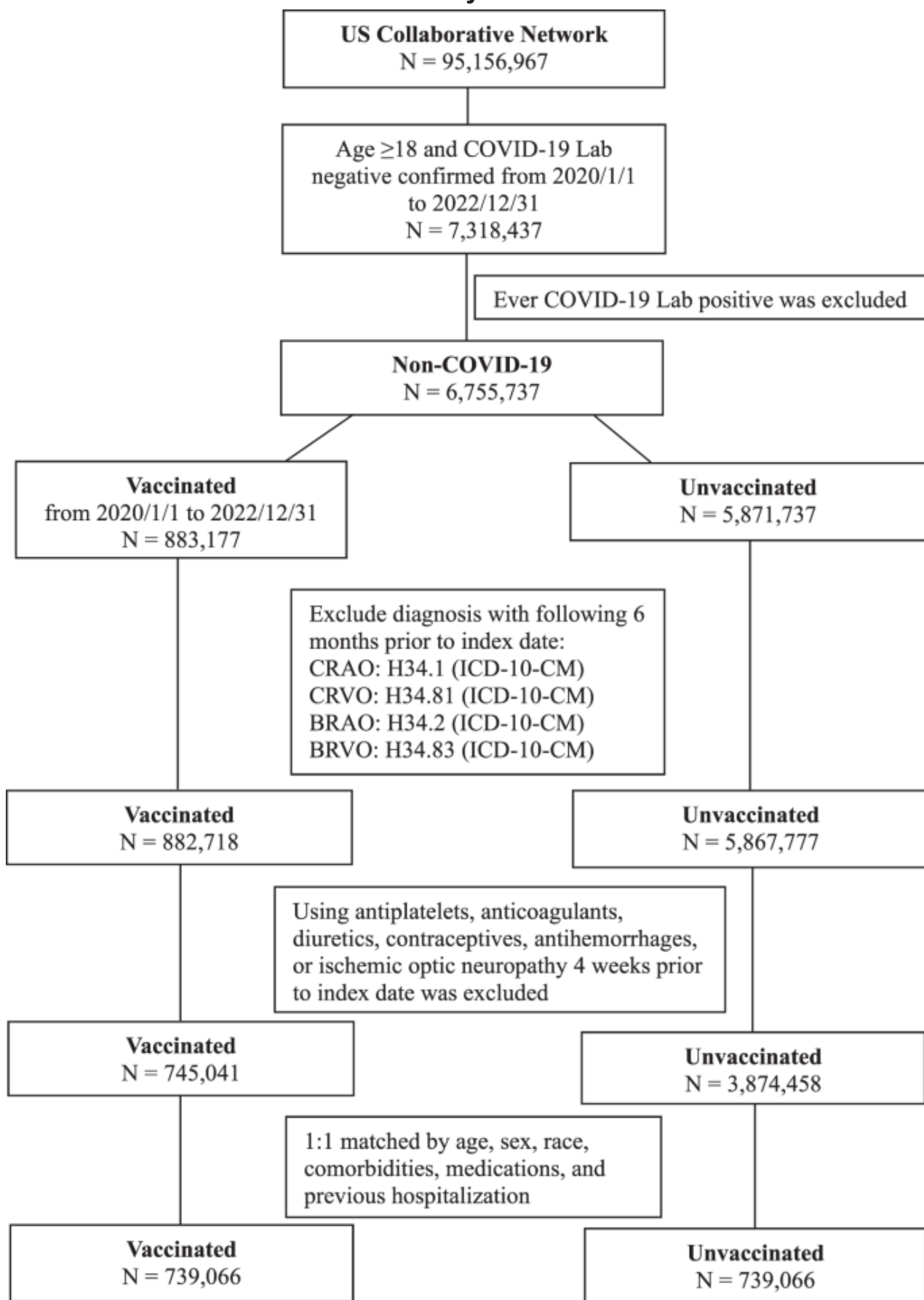
Cílem této studie bylo zjistit, zda vakcíny proti COVID-19 souvisí se zvýšeným rizikem vaskulární okluze sítnice, a zvýšit povědomí o pravděpodobnosti cévních příhod sítnice v důsledku zvýšeného trombotického zánětlivého stavu spojeného s očkováním proti COVID-19.

Výsledek

Charakteristika pacienta 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 pacientů. Po vyloučení případů s potvrzením diagnózy COVID-19 bylo 6 755 737 jedinců rozděleno do dvou kohort: 883 177 očkovaných a 5 871 737 neočkovaných. 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 jakýchkoliv antiagregancí, antikoagulancií, diuretik, antikoncepce nebo antihemoragií 4 týdny před datem indexu. Nakonec zůstalo 745 041 očkovaných a 3 874 458 neočkovaných jedinců. Přiřadili jsme 739 066 očkovaných kohort k neočkované kohortě v poměru 1:1. Tabulka 1 představuje 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.

Obr. 1: Vývojový diagram návrhu studie pro identifikaci očkovaných a neočkovaných kohort.



Datum přístupu do databáze TriNetX bylo 15. února 2023.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

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

[Tabulka plné velikosti](#)>

Tabulka 2 Stratifikovaná analýza rizika retinální vaskulární okluze vystavených vakcínám COVID-19 ve srovnání s neočkovanými jedinci za 2 roky.

[Tabulka plné velikosti](#)>

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 vaskulární okluze sítnice se významně zvýšilo po první a druhé dávce BNT162b2 nebo mRNA-1273 v období 2 let. Rizika se mezi příjemci BNT162b2 a mRNA-1273 nelišila. Ačkoli riziko retinální vaskulární okluze bylo zvýšené po první dávce Ad26.COV2.S, riziko nebylo významné. Dvanáct týdnů po vakcinaci všech značek vakcín se riziko vaskulární okluze sítnice zvýšilo nevýznamně.

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

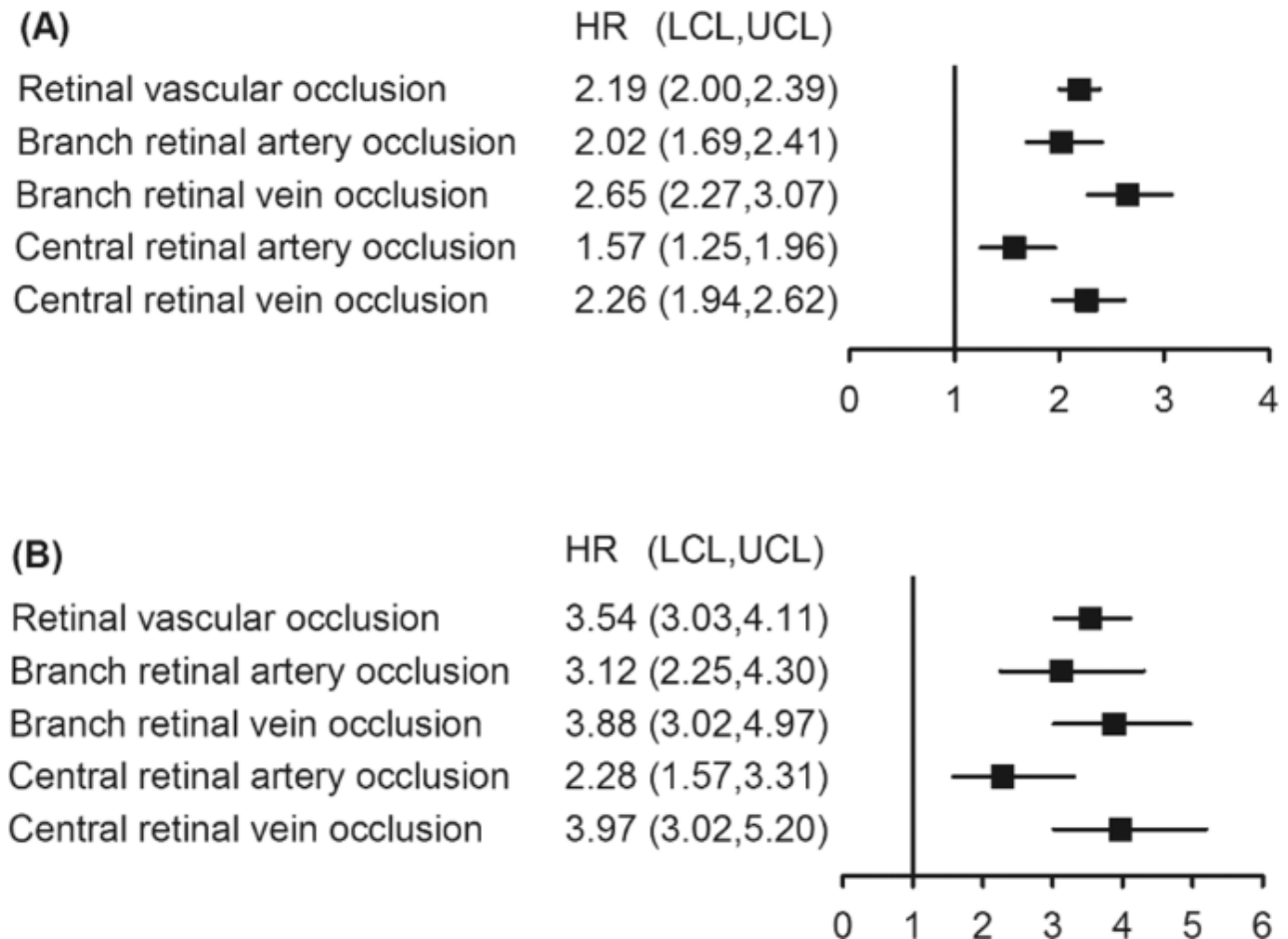
[Tabulka plné velikosti](#)>

Riziko vaskulární okluze sítnice po 2 letech a 12 týdnech

Obrázek 2 představuje riziko vaskulární okluze sítnice po 2 letech a 12 týdnech po příjmu vakcín COVID-19. Doplnková tabulka 1 zobrazuje původní data s počtem událostí 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 u očkované kohorty významně zvýšila šance všech podtypů (BRAO, BRVO, CRAO a BRVO) na okluzi sítnice. Rizika vaskulární okluze sítnice a jejích podtypů byla vyšší během 12 týdnů než po 2 letech. Vzhledem k potenciálním

akutním následkům očkování proti COVID-19 a jeho dočasnému účinku jsme zkoumali výskyt čtyř forem retinální vaskulární okluze během 12 týdnů po očkování proti COVID-19 jednou za dva týdny.

Obr. 2: Lesní graf rizika retinální vaskulární okluze s 2letým a 12týdenním sledováním.



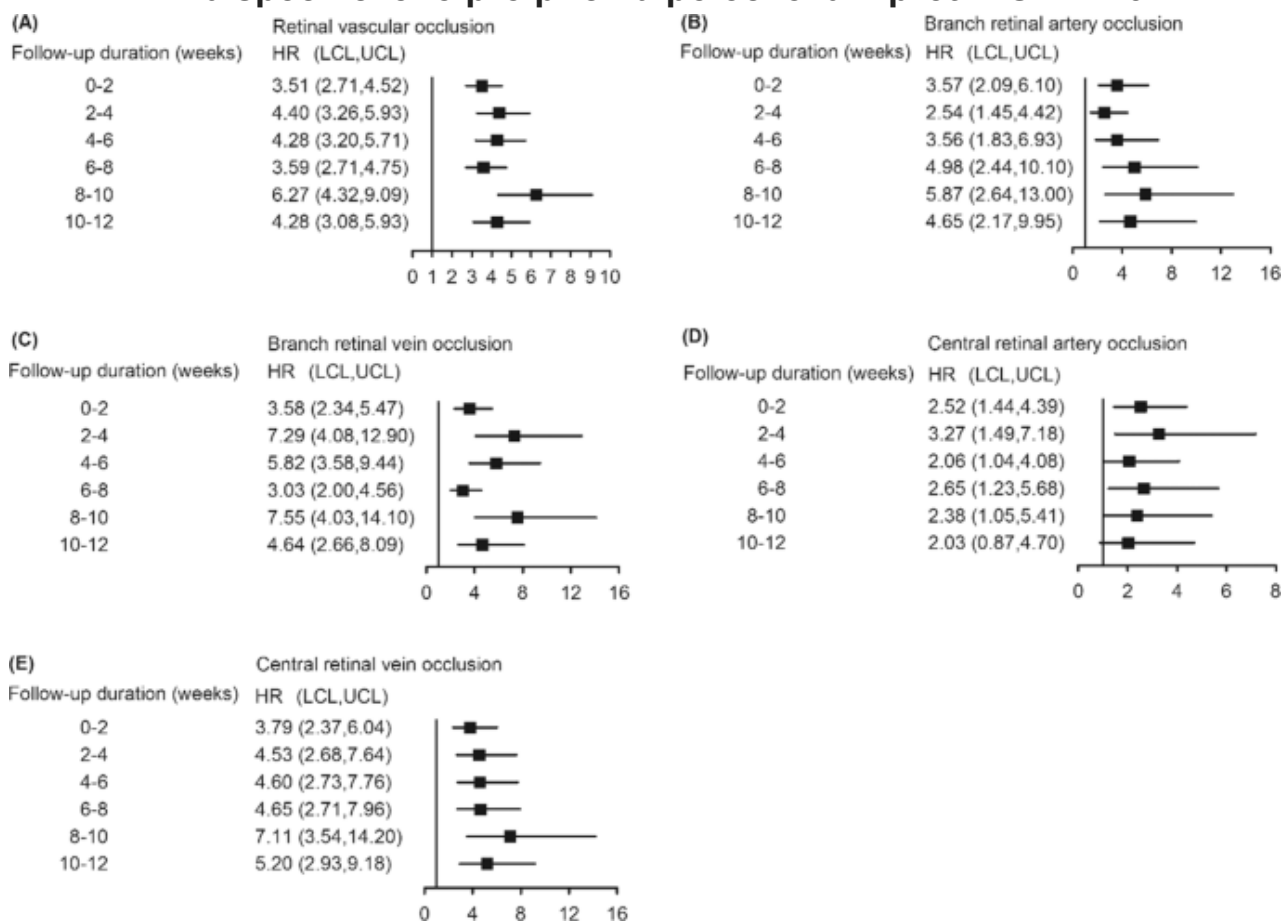
A 2 roky a **(B)** 12 týdnů. *HR* hazard ratio, dolní mez spolehlivosti *LCL* , horní mez spolehlivosti *UCL* , *USA* , Spojené státy americké.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Dvoutýdenní riziko vaskulární okluze sítnice za 12 týdnů

Obrázek 3 uvádí výsledky analýzy podskupin dvoutýdenních rizik retinální vaskulární okluze. Doplnková tabulka 2 poskytuje původní údaje s počtem příhod a četností výskytu. Coxova multivariační analýza ukázala, že riziko vaskulární okluze sítnice ve očkované skupině bylo vyšší než u neočkované skupiny do 2 týdnů po vakcinaci, která přetrvávala po dobu 12 týdnů. Tento účinek ovlivnil všechny podtypy kromě CRAO 10–12 týdnů po vakcinaci.

Obr. 3: Dvoutýdenní průměrný poměr rizik retinální vaskulární okluze a jejích podtypů odhadnutý pomocí Coxova modelu proporcionální regrese rizika specifického pro příčinu po očkování proti COVID-19.

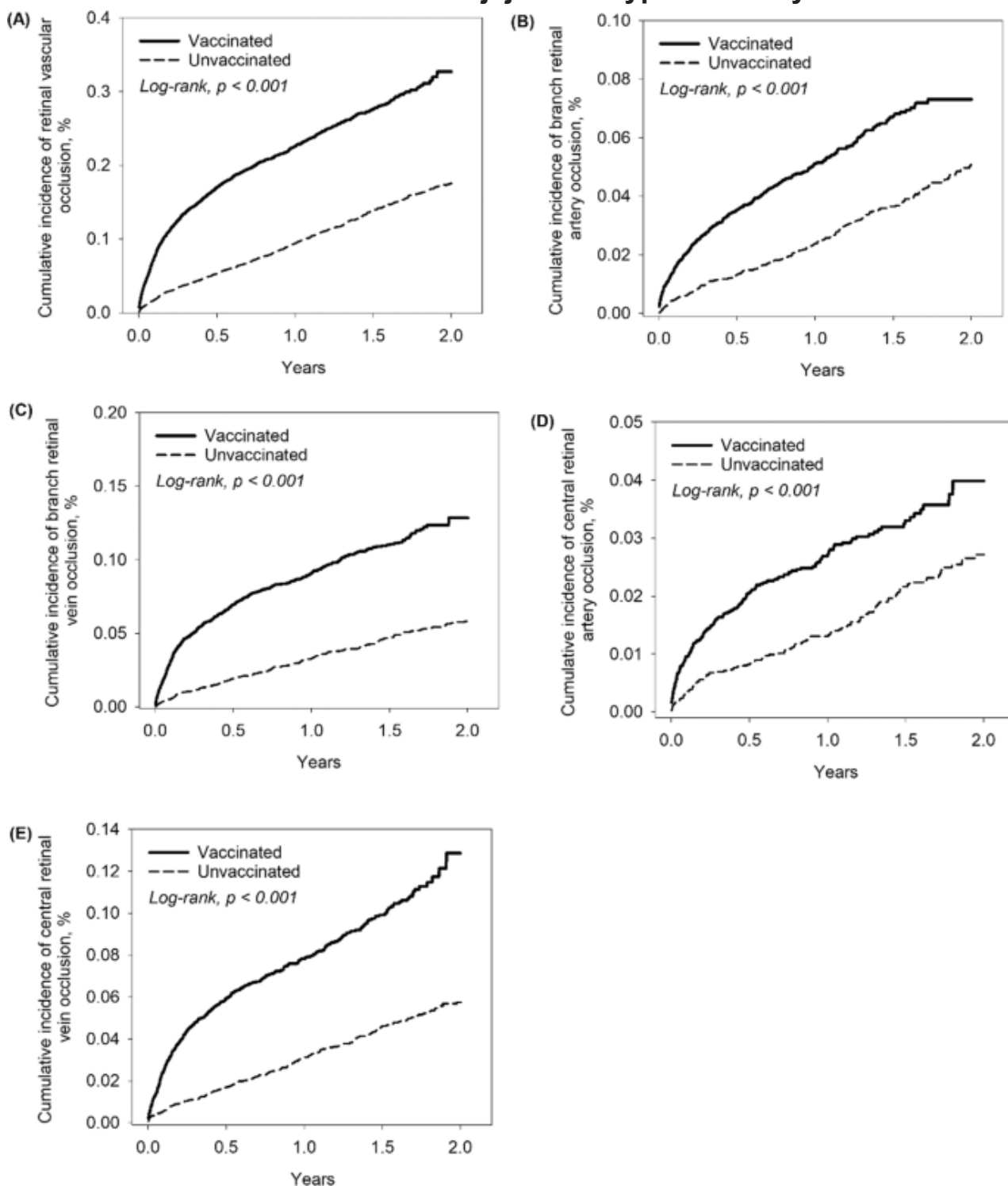


A retinální vaskulární okluze, (**B**) okluze větve retinální artérie, (**C**) okluze větve retinální žíly, (**D**) okluze centrální retinální artérie a (**E**) okluze centrální retinální žíly. *HR* hazard ratio, *LCL* dolní mez spolehlivosti, *UCL* horní mez spolehlivosti.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Obrázek 4 demonstruje výsledky Kaplan-Meierovy analýzy, které odhalily, že kumulativní výskyt retinální vaskulární okluze a jejích subtypů se dva roky po očkování významně zvýšil u očkováných než u neočkováných kohort ($\log\text{-rank } p < 0,001$). Tento trend byl také pozorován během 12 týdnů po vakcinaci COVID-19 ($\log\text{-rank } p < 0,001$) (doplňkový obr. 1).

Obr. 4: Kaplan-Meierovy křivky ukazující kumulativní výskyt retinální vaskulární okluze a jejích subtypů za 2 roky.



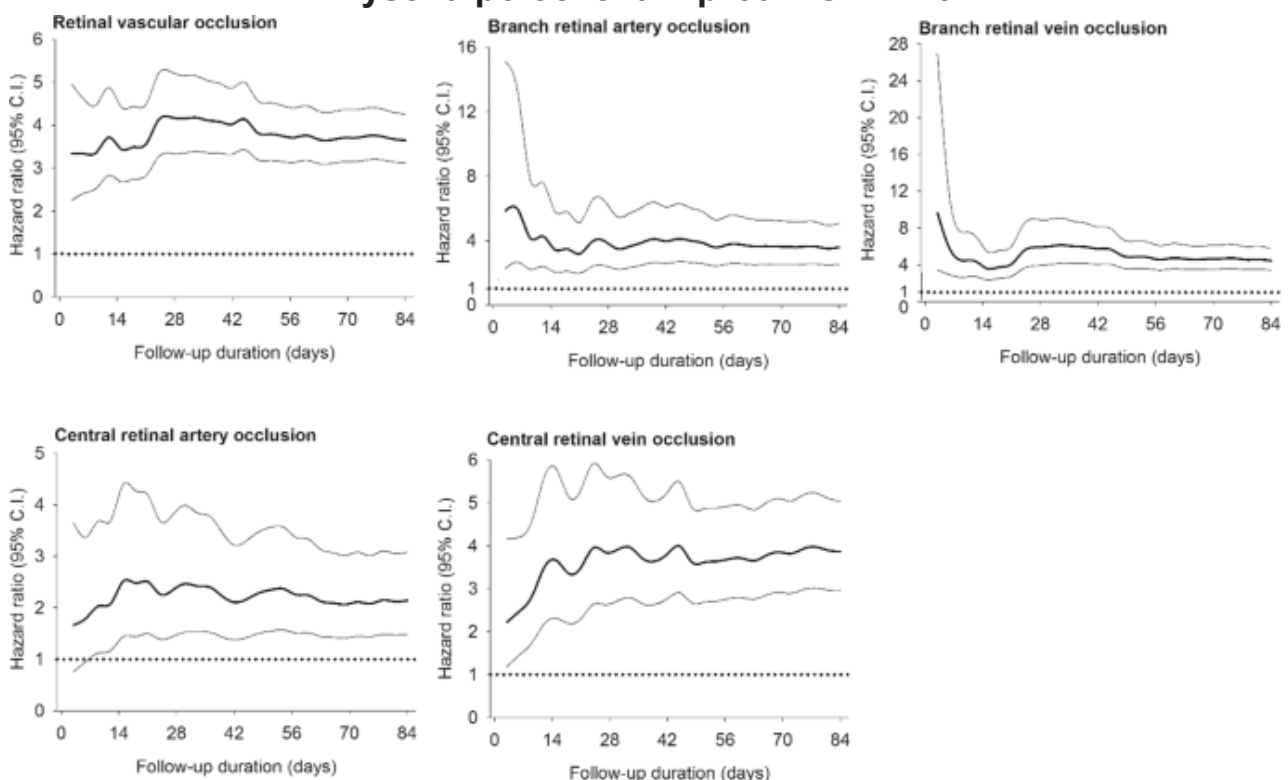
A retinální vaskulární okluze, (**B**) okluze větve retinální artérie, (**C**) okluze větve retinální žíly, (**D**) okluze centrální retinální artérie a (**E**) okluze centrální retinální žíly.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Časový průběh rizika vaskulární okluze sítnice

Obrázek 5 znázorňuje časový vývoj rizik spojených s retinální vaskulární okluzí a jejími podtypy. Riziko vaskulární okluze sítnice se zvýšilo 27 dní po očkování proti COVID-19. Riziko cévní okluze větve sítnice bylo vyšší po 6 a 3 dnech pro BRAO a BRVO, v daném pořadí. Naproti tomu pravděpodobnost centrální retinální vaskulární okluze byla větší po 15 a 45 dnech pro CRAO a CRVO. Doplňková tabulka 3 vyjmenovává rizika retinální vaskulární okluze a její podtypy v 3denním intervalu po vakcinaci.

Obr. 5: Rizika vaskulární okluze sítnice a jejích subtypů 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.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Diskuse

Prokázali jsme vyšší riziko a míru výskytu retinální vaskulární okluze po očkování proti COVID-19, po úpravě o potenciální matoucí faktory ¹⁸. Riziko vaskulární okluze sítnice, s výjimkou CRAO, bylo okamžitě pozorováno u jedinců, kteří dostávali vakcíny proti SARS-CoV-2. Mezi rizikové faktory retinální vaskulární okluze patří

diabetes, hypertenze, obezita, onemocnění koronárních tepen a cévní mozková příhoda ¹⁹, ²⁰, ²¹. Abychom zajistili spolehlivost výsledků, před analýzou jsme vhodně vyvážili základní charakteristiky v obou kohortách.

U pacientů s COVID-19 byl prokázán rozšířený výskyt mikrovaskulární trombózy²². Vakcinace ChAdOx1 nCoV-19 může vést ke vzácnému rozvoji imunitní trombotické trombocytopenie zprostředkované protilátkami aktivujícími destičky proti destičkovému faktoru 4 (PF4), která klinicky napodobuje autoimunitní heparinem indukovanou trombocytopenii ²³. Velká kohortová studie ²⁴ ukázala, že riziko VTE se mírně zvýšilo 1,10krát 8–14 dní po očkování ChAdOx1 nCoV-19, ale nezjistila žádný rozdíl u jedinců, kterým byla podána vakcinace BNT162b2; riziko ATE po očkování ChAdOx1 nCoV-19 a BNT162b2 se zvýšilo 1,21krát a 1,06krát, v uvedeném pořadí.

Trombóza, která se manifestuje před trombocytopenií, se označuje jako vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT). Dvě imunizace založené na adenovirovém vektoru, ChAdOx1 nCoV-19 a Ad26.COVS, byly spojeny s vývojem VITT. VITT trombóza cerebrálních žilních dutin pochází převážně z adenovirových virových vektorových vakcín. Předpokládá se, že patologický mechanismus trombózy zahrnuje buď vrozenou nebo adaptivní odpověď, zahrnující aktivaci B a T buněk a CD4 T buňky jsou nezbytné pro regulaci produkce protilátek specifických pro PF4/heparin²⁵.

VITT je velmi vzácná, život ohrožující nežádoucí komplikace s 23% celkovou mortalitou ²⁶. Některá protizánětlivá vakcínová adjuvans a techniky podávání mohou indukovat nábor imunitních buněk během VITT. Příčinou VITT jsou protilátky, které detekují PF4 vázaný na krevní destičky. Tyto protilátky jsou molekuly imunoglobulinu G (IgG), které aktivují krevní destičky vazbou na destičkový Fcγ2a s mírnou afinitou²⁷ –VITT se typicky projevuje jako méně časté trombózy

(trombóza mozkových žilních sinusů a trombóza splachnických žil), i když se může projevit také jako typické trombózy (mrtvice, plicní embolie a hluboká žilní trombóza) s těžkou trombocytopenií.

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

Série 65 jedinců se sérologicky potvrzeným VITT, kteří opakovali funkční testy v průběhu času, zjistili, že funkční testy byly negativní u 74 % jedinců, v mediánu 15,5 týdne (95% CI, 5–28 týdnů)²⁸. VITT hraje zásadní roli při vaskulárním onemocnění sítnice a může dobře vysvětlit významně zvýšené riziko všech forem vaskulární okluze sítnice během 12 týdnů pozorované v analýze podskupin. Při vyšetření časové změny rizika cévní okluze sítnice, které se významně zvýšilo krátce po očkování, zejména BRAO a BRVO. Nejvyšší rizika podtypů vaskulární okluze sítnice se lišila. Nejrizikovější období po očkování proti COVID pro BRAO, BRVO, CRAO a CRVO bylo 6, 3, 15 a 45 dní, v tomto pořadí. U BRAO a BRVO může být preferovaným mechanismem přímá embolie, zatímco u CRAO a CRVO může být příčinou VITT sekundární po imunizaci. VITT má predilekci k žilní trombóze v CNS, splachnických nebo nadledvinových žilách, u pacientů vykazujících neurologické příznaky kromě horečky a mírných modřin již 4–28 a až 30 dnů po očkování proti COVID-19. Příslušná literatura o něm je extrémně omezená²⁹.

Nizozemský Lareb³⁰ ukázal, že míra výskytu VITT a TTS u jedinců dostávajících vakcínu ChAdOx1-S byla 7,7 na milion očkovaných. Mezi nimi 13,4 na milion lidí, kteří dostali první dávku, a 1,7 na milion lidí, kteří dostali druhou dávku. Uváděné míry retinální vaskulární okluze

pro Ad26.COV2.S, BNT162b2 a mRNA-1273 na milion vakcín byly 5,7, 0,05 a 0,2, v daném pořadí. Nizozemské farmakovigilanční centrum Lareb obdrželo tři zprávy o VITT/TTS s BNT162b2 a mRNA-1273; asociace však nejsou dostatečně silné. Velká kohortová studie mezinárodní sítě ³¹prokázali o 30 % vyšší riziko trombocytopenie po jedné dávce vakcíny ChAdOx1-S, stejně jako trend ke zvýšenému riziku žilního TTS po očkování Ad26.COV2.S ve srovnání s BNT162b2. V této studii, ačkoli bylo pozorováno vyšší riziko retinální vaskulární okluze u příjemců Ad26.COV2.S v období 2 let a 12 týdnů, nedošlo k žádnému významnému zvýšení. Je zajímavé, že byl zaznamenán trend, že riziko je výraznější po imunizaci Ad26.COV2.S než BNT162b2 nebo mRNA-1273.

Genom SARS-CoV-2 kóduje deset genů, z nichž dvě třetiny jsou nestrukturální. Druhá třetina genomu obsahuje čtyři hlavní strukturní geny, včetně spike, obálových, matrixových a nukleokapsidových proteinů, stejně jako pět pomocných proteinů³². Messenger RNA vakcíny obsahují plně funkční mRNA, které mohou být přímo přeloženy do S proteinu^{33,34}. BNT162b2 a mRNA-1273, dvě mRNA vakcíny v současnosti široce používané, jsou technologicky extrémně podobné. Obsahují kodonově optimalizované sekvence pro efektivní produkci celého S proteinu a využívají aktuální signální sekvenci pro jeho biosyntézu. Molekulární mimikry S proteinu, který sdílí sekvenční homologii s lidskými proteiny, může hrát ústřední roli v retinální vaskulární okluzi³⁵.

Globální prevalence RVO, BRVO a CRVO u jedinců ve věku 30–89 let byla 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}. Studie o prevalenci RAO jsou však omezené. Současná studie odhalila silnou korelaci mezi vakcinací mRNA vakcínou a retinální vaskulární okluzí. Doporučujeme však, aby byli jedinci bez anamnézy závažné alergické reakce na jakoukoli složku vakcíny očkováni k ochraně proti COVID-19, a to z důvodu chybějící definitivní příčinné souvislosti mezi retinální vaskulární okluzí a

očkováním. Na základě oficiálních zpráv o úmrtích na COVID-19 se odhaduje, že očkování zabránilo celosvětově 14,4 milionům úmrtí na COVID-19 v období od prosince 2020 do prosince 2021 ³⁹ . Očkování je tedy nejúčinnější metodou prevence šíření SARS-CoV-2.

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

Objevující se případy vaskulární okluze sítnice v ambulantních podmínkách 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, nelze diagnostickou přesnost dále potvrdit. Za druhé, HR lze vypočítat pomocí databáze TriNetX; avšak *p*- hodnota není uvedena. 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 jiných institucí 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 trvajících 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 po podání vakcín 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 využily tuto databázi [40](#), [41](#), [42](#), [43](#), [44](#). Data pro tuto analýzu byla omezena na data pacientů ze Spojených států shromážděná mezi 1. lednem 2020 a 31. prosincem 2022, odvozená 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 aktivity 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 arterie (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 výsledkem imunotestu na imunoglobulin A, G nebo M v plazmě nebo séru byli vyloučeni. Byli zahrnuti účastníci, kteří dostali mRNA vakcíny BNT162b2 nebo mRNA-1273, které byly zdokumentovány v elektronických lékařských záznamech během období studie. Kontrolní skupinu tvořili jedinci, kteří nepodstoupili žádné očkování.

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]), antikoagulancia (heparin, warfarin, přímá perorální antikoagulancia a přímé inhibitory trombinu) a fibrinolytika (inhibitory aktivátoru plazminogenu). COVID-19 byl identifikován pomocí kritérií poskytnutých TriNetX a kódů ICD-10-CM v souladu s pokyny pro kódování Centers for Disease Control and Prevention. Doplňková tabulka 4 uvedené kódy laboratoře, diagnózy a léků přijaté 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 párování věku, pohlaví, rasy, komorbidit, léků a předchozí hospitalizace, 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 mezi případy a kontrolami byly použity modely hrubých a proporcionálních rizik Cox upravených o více proměnných. Výsledky srovnání jsou prezentovány jako HR a 95% intervaly spolehlivosti (CI).

Chí-kvadrát (χ^2) byly provedeny testy k analýze homogenity proměnných kategorií, včetně věku, pohlaví, rasy a komorbidit, mezi očkovanými a neočkovanými skupinami. Mezi komorbidity 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 rozdíly mezi těmito dvěma skupinami byly vyhodnoceny pomocí log-rank testu. Statistická významnost byla stanovena nap $< 0,05$. TriNetX zakrývá 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 hlášení

Další informace o designu výzkumu jsou k dispozici v [Nature Research Reporting Summary](#) 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/>).

Reference

1. Karia, N. Okluze retinální žíly: patofyziologie a možnosti léčby. *Clin. Ophthalmol.* **4** , 809-816 (2010).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

2. Au, SCL & Ko, CKL Oční mrtvice a COVID-1 *Hong. Kong Med. J.* **27** , 231 (2021).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

3. Au, SCL Okluze centrální retinální tepny u COVID-19. *Indian J. Ophthalmol.* **69** , 2905-2906 (2021).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

4. Sugihara, K., Kono, M. & Tanito, M. Okluze větvení retinální žíly po vakcíně COVID-19 na bázi messenger RNA. *Case Rep. Ophthalmol.* **13** , 28–32 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

5. Sodhi, PK, Yadav, A., Sharma, B., Sharma, A. & Kumar, P. Okluze centrální retinální žíly po první dávce vakcíny COVID. *Cureus* **14** , e25842 (2022).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

6. Dutta Majumder, P. & Prakash, VJ Retinální venózní okluze po očkování proti COVID-19: zpráva o případě po třetí dávce a přehled literatury. *Indian J. Ophthalmol.* **70** , 2191-2194 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

7. Pur, DR, Catherine Danielle Bursztyn, LL & Iordanous, Y. Okluze větvení retinální žíly u zdravého mladého muže po očkování mRNA COVID-19. *Dopoledne. J. Ophthalmol. Případ Rep.* **26** , 101445 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

8. Abdin, AD, Gartner, BC & Seitz, B. Okluze centrální retinální tepny po podání vakcíny COVID-19. *Dopoledne. J. Ophthalmol. Případ Rep.* **26** , 101430 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

9. Peters, MC, Cheng, SSH, Sharma, A. & Moloney, TP Okluze retinální žíly po očkování proti COVID-19. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **50** , 459-461 (2022).

[Článek](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

10. 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).

[Článek](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

11. Endo, B., Bahamon, S. & Martinez-Pulgarin, DF Okluze centrální retinální žíly po očkování mRNA SARS-CoV-2: případová zpráva. *Indian J. Ophthalmol. Rev.* **69** , 2865-2866 (2021).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

12. Sonawane, N. J., Yadav, D., Kota, A. R. & Singh, H. V. Central retinal vein occlusion post-COVID-19 vaccination. *Indian J. Ophthalmol.* **70**, 308–309 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

13. Girbardt, C. et al. Retinal vascular events after mRNA and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines—a case series. *Vaccines (Basel)*. **9**, 1349 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

14. Yeung, M., Su, C. K., Au, S. C. L. Vaccine-related retinal artery occlusion in adults: a review of the current literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 106694 (2022).

15. Su, C. K. & Au, S. C. L. Isolated and combined unilateral central retinal artery and vein occlusions after vaccination. a review of the literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **31**, 106552 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

16. Shah, P. P., Gelnick, S., Jonisch, J., Verma, R. Central retinal vein occlusion following BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 messenger RNA vaccine. *Retin Cases Brief Rep.* (2021).

https://journals.lww.com/retinalcases/Abstract/9000/Central_Retinal_Vein_Occlusion_Following_BNT162b2.98365.aspx.

17. Cackett, P., Bafiq, R., Ali, A. & Young, S. L. Phenotypic appearance of central retinal vein occlusion post AstraZeneca vaccine. *Int J. Ophthalmol.* **15**, 672–673 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

18. Modjtahedi, B. S., Do, D., Luong, T. Q. & Shaw, J. Changes in the Incidence of retinal vascular occlusions after COVID-19 diagnosis. *JAMA Ophthalmol.* **140**, 523–527 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

19. Ponto, K. A. et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg health study. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 1254–1263 (2015).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

20. Wang, J. et al. Retinal vascular abnormalities and their associations with cardiovascular and cerebrovascular diseases: a study in rural southwestern Harbin, China. *BMC Ophthalmol.* **20**, 136 (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

21. Moss, H. E. Retinal vascular changes are a marker for cerebral vascular diseases. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **15**, 40 (2015).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

22. Menter, T. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* **77**, 198–209 (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

23. Greinacher, A. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N. Engl. J. Med.* **384**, 2092–2101 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

24. Hippisley-Cox, J. et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* **374**, n1931 (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

25. Zheng, Y. et al. Critical role of CD4 T cells in PF4/heparin antibody production in mice. *Blood* **125**, 1826–1829 (2015).
[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
26. Makris, M. & Pavord, S. Most cases of thrombosis and thrombocytopenia syndrome (TTS) post ChAdOx-1 nCov-19 are vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Lancet Reg. Health Eur.* **12**, 100274 (2022).
[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
27. Coughlan, L. Factors which contribute to the immunogenicity of non-replicating adenoviral vectored vaccines. *Front Immunol.* **11**, 909 (2020).
[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
28. Schonborn, L. et al. Most anti-PF4 antibodies in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia are transient. *Blood* **139**, 1903–1907 (2022).
[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
29. Allas, G. D. O., Arizala, J. D. R. & Manalo, R. V. M. COVID-19 adenoviral vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), COVID-19-related thrombosis, and the thrombotic thrombocytopenic syndromes. *Hematol. Rep.* **14**, 358–372 (2022).
[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
30. Bijwerkingen Centrum Lareb. Overview of COVID-19 vaccines and VITT/TTS (Thrombosis with thrombocytopenia syndrome), updated in March 2022. (2022).
https://www.lareb.nl/media/eh2btw2o/signals_2022_update-overview-tts.pdf.

31. Li, X. et al. Comparative risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome or thromboembolic events associated with different covid-19 vaccines: international network cohort study from five European countries and the US. *BMJ* **379**, e071594 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

32. Nguyen, T. T. et al. Genomic mutations and changes in protein secondary structure and solvent accessibility of SARS-CoV-2 (COVID-19 virus). *Sci. Rep.* **11**, 3487 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

33. Corbett, K. S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* **586**, 567–571 (2020).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

34. Heinz, F. X. & Stiasny, K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines.* **6**, 104 (2021).

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

35. Hwa, K. Y., Lin, W. M., Hou, Y. I. & Yeh, T. M. Peptide mimicking between SARS coronavirus spike protein and human proteins reacts with SARS patient serum. *J. Biomed. Biotechnol.* **2008**, 326464 (2008).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

36. Song, P., Xu, Y., Zha, M., Zhang, Y. & Rudan, I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J. Glob. Health* **9**, 010427 (2019).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

37. Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E. & Meuer, S. M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **98**, 133–141 (2000).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

38. Cheung, N. et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**, 4297–4302 (2008).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

39. Our World in Data GCDL. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations 2022 [Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=USA>].

40. Wang, W., Kaelber, D. C., Xu, R. & Berger, N. A. Breakthrough SARS-CoV-2 infections, hospitalizations, and mortality in vaccinated patients with cancer in the US between December 2020 and November 2021. *JAMA Oncol.* **8**, 1027–1034 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

41. Kendall, E. K., Olaker, V. R., Kaelber, D. C., Xu, R. & Davis, P. B. Association of SARS-CoV-2 infection with new-onset type 1 diabetes among pediatric patients from 2020 to 2021. *JAMA Netw. Open.* **5**, e2233014 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

42. Wang, L., Xu, R., Kaelber, D. C. & Berger, N. A. Time trend and association of early-onset colorectal cancer with diverticular disease in the United States: 2010-2021. *Cancers (Basel)*. **14**, 4948 (2022).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

43. Gharib, I., Annie, F. & Rinehart, S. TCT-551 The effect of the COVID-19 vaccines on Individuals who develop incidences of nontraumatic intracranial hemorrhages. *J. Am. Coll. Cardiol.* **80**, B227 (2022).

[Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

44. Mansoor, E. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in men with high-risk homosexual activity. *Gut.* (2022).
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328218>.

[Download references](#) ↓

Author information

Authors and Affiliations

1. Department of General Medicine, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Jing-Xing Li

2. School of Medicine, College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

Jing-Xing Li & Chun-Ju Lin

3. Graduate Institute of Clinical Laboratory Sciences and Medical Biotechnology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Jing-Xing Li

4. Department of Medical Research, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Yu-Hsun Wang & James Cheng-Chung Wei

5. Department of Ophthalmology, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

Henry Bair & Chun-Ju Lin

6. Byers Eye Institute, Stanford University School of Medicine,
Stanford, CA, USA

Henry Bair
7. College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

Shu-Bai Hsu
8. Department of Nursing, China Medical University Hospital,
Taichung, Taiwan

Shu-Bai Hsu
9. Department of Optometry, Chung Shan Medical University,
Taichung, Taiwan

Connie Chen
10. Institute of Optometry, Chung Shan Medical University,
Taichung, Taiwan

Connie Chen
11. Institute of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung,
Taiwan

James Cheng-Chung Wei
12. Department of Allergy, Immunology & Rheumatology, Chung
Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

James Cheng-Chung Wei
13. Institute of Integrated Medicine, China Medical University,
Taichung, Taiwan

James Cheng-Chung Wei
14. Department of Optometry, Asia University, Taichung, Taiwan

Chun-Ju Lin

Contributions

J.-X.L. and Y.-H.W. had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Acquisition and analysis of data, statistical analysis: Y.-H.W. Interpretation of data, concept and design, and drafting of the manuscript: J.-X.L. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: J.-X.L, S.-B.S., H.B., C.-J.L, C.C. Supervision: J.C-C.W., C.-J.L. Y.-H.W. is the co-first author.

Corresponding authors

Correspondence to [James Cheng-Chung Wei](#) or [Chun-Ju Lin](#).

Ethics declarations

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary information

[Supplementary Info](#)

REPORTING SUMMARY

Rights and permissions

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license,

unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Dotisky a oprávnění

O tomto článku



Check for updates

Citujte tento článek

Li, JX., Wang, YH., Bair, H. *a kol.* Hodnocení rizika retinální vaskulární okluze po očkování proti COVID-19. *npj Vaccines* **8**, 64 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00661-7>

Stáhnout citaci ↓

- Přijato 8. listopadu 2022
- Přijato 11. dubna 2023
- Publikováno 2. května 2023
- DOI (identifikátor digitálních objektů) <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00661-7>

Sdílejte tento článek

Každý, s kým sdělíte následující odkaz, bude moci číst tento obsah:

Poskytuje iniciativa Springer Nature SharedIt pro sdílení obsahu

Předměty

- Epidemiologie

- Onemocnění sítnice