

Gesellschaft für
Thrombose-
und Hämostase-
forschung e.V.



Impfkomplikationen von Patienten nach COVID-19-Impfung mit dem AstraZeneca-Vakzin AZD1222

**Verschriftung des Audiomitschnitts der Q&A-Veranstaltung vom
13.04.2021 der Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostaseforschung e. V. (GTH)**

Frage 1

Warum sind nicht alle Tests auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)-Antikörper für den Nachweis einer Vakzin-induzierten prothrombotischen Immunthrombozytopenie (VIPIT; auch *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, VITT) nach Impfung mit dem AstraZeneca-Vakzin AZD1222 geeignet?

Bei vielen HIT-Tests basiert das Messprinzip auf der Bindung der Plättchenfaktor 4-Antikörper an das bei typischer HIT gebildete Epitop. Der bei der Impfkomplikation nach Gabe von AZD1222 entstehende Plättchenfaktor 4 (PF4)-Antikörper ist jedoch kein typischer HIT-Antikörper; er richtet sich gegen ein anderes Epitop. Aus diesem Grund liefert beispielsweise der Test der

Firma Werfen GmbH falschnegative Ergebnisse, da der für den Test verwendete monoklonale Antikörper nicht aus seiner Bindungsstelle verdrängt wird. Bei anderen Tests können falschnegative Ergebnisse möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass das Antigen durch eine andere Beschichtung maskiert ist. Tests z. B. der Firmen HYPHEN BioMed und Immucor Medizinische Diagnostik GmbH scheinen die nach der Impfung mit dem AstraZeneca-Vakzin AZD1222 auftretenden PF4-Antikörper in ausreichendem Maße detektieren zu können. Grundsätzlich scheinen Tests, die in einer Mikrotiterplatte durchgeführt werden die Antikörper zu erkennen, während insbesondere Schnelltests die Antikörper nicht erkennen können.

Die Ständige Kommission Labor (StäKoLa) GTH hat auf der [Webseite](#) dazu Informationen veröffentlicht.

Frage 2

Sind die Seren von Patienten mit VITT im HIT-Test immer PF4-abhängig?

Diese Fragestellung wurde für Patienten mit Komplikationen nach Impfung mit AZD1222 bislang nicht untersucht.

Generell reagieren PF4-Antikörper sehr stark und sind typischerweise im ELISA-Test mit einer hohen optischen Dichte (OD) nachzuweisen. Im ELISA- und Funktionstest wurden auch bei Verdünnungen > 1:1.000 noch Antikörper detektiert, sodass man davon ausgeht, dass es sich möglicherweise um geboosterte Antikörper handelt, welche die Spezifität für ihr ursprüngliches Antigen über ein sogenanntes *Epitop-Spreading* verloren haben und PF4 unabhängig von Konformation und Konstellation erkennen. Im Gegensatz zu typischen HIT Antikörpern wird die Thrombozytenaktivierung durch Heparin nicht verstärkt durch die Zugabe von PF4.

Frage 3

Wo können die bei vorliegendem positivem ELISA-Testergebnis (Fa. HYPHEN) empfohlenen HIPA-Tests (HIPA, heparininduzierte Plättchenaktivierung) und modifizierten HIT-Tests angefordert werden?

Es gibt gemäß Angabe der *Ständigen Kommission Labor* (STAEKOLA) der GTH mehrere Stellen und verschiedene Tests. Neben der Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) nach Born wurde auch ein durchflusszytometrischer Test entwickelt.

Bei Anforderung eines HIPA-Tests ist zu beachten, dass sich die verschiedenen angebotenen Tests erheblich voneinander unterscheiden. Bei Verdacht auf VITT ist zunächst ein Test im Puffer (bei sehr starken Seren) bzw. Puffer und PF4 in einer Endkonzentration von 10 µg / ml (schwache Seren) anzufordern. Ein negatives Ergebnis im klassischen HIPA-Test sollte in einem Referenzlabor über einen modifizierten HIPA-Test (PIPA_Test, PF4 induzierte Plättchenaktivierung) kontrolliert werden.

Grundsätzlich müssen für den Test Plasmaproteine aus dem Plasma herausgewaschen werden (gewaschener Thrombozytentest), um ein sensitives Ergebnis zu erhalten. Auch sollte es sich um einen geprüften Test handeln, da Erfahrungen gezeigt haben, dass einige nicht geprüfte Tests aus Frankreich keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern.

Um eine VITT detektieren zu können, müssen deshalb die Fragen an das Labor korrekt und eindeutig gestellt werden.

Das Labor von Herrn Prof. Greinacher in Greifswald hat z. B. alle relevanten Tests für die Diagnose eine VITT und die weitere Charakterisierung der Antikörper etabliert.

Frage 4

Spielt neben der Stufendiagnostik mittels Thrombozytenzahl und D-Dimer-Bestimmung auch der Fibrinogen-Verbrauch eine Rolle?

In bislang publizierten Fallserien wird bei etwa 30 % der Patienten ein Fibrinogen-Mangel unterhalb des Referenzbereiches berichtet. Aufgrund der geringen Datenlage kann ein Cut-off-Wert derzeit jedoch noch nicht festgelegt werden. Zur Beurteilung sollten deshalb die allgemein zu erwartenden Fibrinogen-Werte zugrunde gelegt und mit den Patientendaten verglichen werden.

Frage 5

Wie kann mit der aktuell sehr hohen Auslastung der Labors hinsichtlich der Anforderungen an die durchzuführenden HIT-Tests umgegangen werden?

Da die Auslastung der Labors aktuell sehr hoch ist, sollte differenziert werden, welche Tests vorrangig sind. Tests, die nicht mit Sinusvenenthrombosen oder anderen Thrombosen mit

atypischer Lokalisation in Zusammenhang stehen, sollten verschoben werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Zahl der Anfragen mit der Zeit reduziert und dann auch wieder die Routine-Diagnostik wie gewohnt möglich wird.

Frage 6

Gibt es unterschiedliche pathogene Mechanismen der atypischen Thrombose?

Die PF4-Antikörper produzierenden B-Zellen unterscheiden sich wahrscheinlich von Antikörper produzierenden B-Zellen, welche bei einer normalen Immunreaktion aktiviert werden, und sind nicht eindeutig dem angeborenen bzw. spezifischen Immunsystem zuzuordnen. In der Regel werden diese speziellen B-Zellen im Rahmen einer Immunantwort nicht aktiv. Sobald dieses System aber aktiviert und nicht kontrolliert wird, ist die Reaktion pathologisch. Der nach der Antikörperbildung einsetzende Mechanismus ist vergleichbar mit dem Ablauf bei einer Autoimmun-HIT.

Frage 7

Handelt es sich bei dem PF4-Antikörper um einen Auto- oder einen Alloantikörper?

Eine Einordnung ist aufgrund der Datenlage schwierig. Die betreffenden B-Zellen unterscheiden sich erheblich von den übrigen B-Zellen; die gesamte Immunreaktion ist den bislang publizierten Mechanismen nicht zuzuordnen. Da die Antikörper ohne weitere Co-Faktoren in der Lage sind, mit endogenen Proteinen zu reagieren, handelt es sich vermutlich um Autoantikörper, ähnlich wie bei der Autoimmun-HIT.

Frage 8

Wird die Reaktion durch eine Kreuzreaktion der Antikörper gegen das Spikeprotein von SARS-CoV-2 ausgelöst?

Eine Kreuzreaktion der pathogenen Antikörper gegen das Spikeprotein kann ausgeschlossen werden. <https://www.researchsquare.com/article/rs-404769/v1>

Frage 9

Könnte die Bildung von Immunkomplexen bei Vorliegen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion zum Zeitpunkt der Impfung eine Rolle spielen?

Eine akute Infektion mit SARS-CoV-2 wurde bei den betroffenen Patienten über PCR-Tests sicher ausgeschlossen.

Frage 10

Warum sind die Thrombosen primär in Hirn- und Sinusvenen sowie sekundär in den Splanchnikusvenen lokalisiert?

Dies ist nicht ausreichend untersucht, derzeit sind nur Spekulationen möglich.

Möglicherweise spielen die unterschiedlichen Eigenschaften (z. B. Bindungspartner) der Endothelzellen in Abhängigkeit ihrer Lokalisation eine Rolle. Ferner könnte auch die durch den Impfstoff ausgelöste, außergewöhnlich starke proinflammatorische Reaktion für die Thromboseentstehung relevant sein. Inwieweit auch andere Faktoren, wie genetische Voraussetzungen, die atypische Thromboseentstehung beeinflussen, ist unbekannt. Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass verschiedene seltene Ereignisse in einer Koinzidenz zusammenkommen.

Die Manifestationen sind zudem nicht nur auf die Lokalisation in den Hirn- und Sinusvenen bzw. des Splanchnikusgebiets beschränkt. Beispielsweise wurden in Großbritannien und in einigen Fällen auch in Deutschland arterielle Ereignisse bei unauffälligen Gefäßen verzeichnet.

Frage 11

Haben Thrombophilien (z. B. Prothrombinmutation G20210A bei Sinusvenenthrombosen) oder Östrogenanwendungen bei Frauen einen Einfluss?

Obwohl in beiliegender Fachinformation zu AZD1222 die Einnahme östrogenhaltiger Mittel als Risikofaktor aufgeführt wird, spielt dies nach heutigem Kenntnisstand keine Rolle für die Entwicklung einer VITT, wie die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) übereinstimmend mit der englischen Aufsichtsbehörde (MRHA) berichtet. Hauptursache der atypischen Thrombosen ist die Immunreaktion nach Impfung mit AZD1222.

Frage 12

Was ist zur Einnahme von Östrogenen zum Zeitpunkt der Impfung bekannt?

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Einnahme der klassischen Pille das Risiko für eine Thromboseentwicklung aufgrund einer Immunreaktion erhöht. Zudem hat das Absetzen der Pille keine präventive Wirkung.

Frage 13

Warum sind Ältere von der VITT seltener betroffen?

Welche Faktoren hier involviert sind, kann aktuell noch nicht beurteilt werden.

Es ist jedoch bekannt, dass sich die Immunkompetenz älterer Menschen grundsätzlich von derjenigen jüngerer Menschen unterscheidet, sie leiden seltener an den Impfnebenwirkungen. Seitdem der AstraZeneca Impfstoff auch ältere Menschen geimpft wird tritt die Nebenwirkung auch bei älteren Menschen auf.

Frage 14

Gibt es bei betroffenen Patienten mit Impfkomplicationen einen erhöhten Anteil mit Autoimmunerkrankungen, insbesondere bei Immunthrombozytopenie und Antiphospholipid-Syndrom?

Generell können Impfungen Autoimmunerkrankungen triggern, welche aber keine direkte Folge der Antikörperbildung nach der Impfung darstellen.

Frage 15

Kann VITT auch erst nach der 2. Impfung auftreten?

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Anzahl an Zweitimpfungen noch zu niedrig, um darüber valide Aussagen zu treffen zu können.

Bis zum 23.04.2021 war bislang kein Fall einer VITT nach Zweitimpfung bekannt geworden. Ob diese Situation theoretisch eintreten könnte, hängt vom zugrundeliegenden Mechanismus der VITT ab. Handelt es sich bei der Reaktion um eine Alles-oder-Nichts-Antwort, so würde der Effekt nur nach der 1. Impfung auftreten. Im Fall eines subklinischen Effekts, der durch eine 2. Impfung geboostert werden kann, würde auch nach der 2. Impfung ein Thromboserisiko bestehen. (Redaktionelle Anmerkung: Auf der Webseite der englischen Aufsichtsbehörde MRHA werden wöchentlich die aktuellen Zahlen zur VITT im Vereinigten Königreich

veröffentlicht) In der Zwischenzeit wurden auch VITT-Fälle nach der zweiten Impfung beobachtet.

Frage 16

Ist ein Screening auf PF4-Antikörper vor der 2. Impfung sinnvoll?

Aktuell liegen keine wissenschaftlichen Ergebnisse dazu vor, wie lange die PF4-Antikörper ausreichend hochtitrig im Blut zirkulieren, um sie nachweisen zu können. Ein Screening wird daher derzeit nicht empfohlen. Das würde auch die Laborkapazitäten überfordern.

Frage 17

Wurden bei Patienten mit Sinusvenenthrombosen im Vorfeld besonders heftige Impfreaktionen verzeichnet?

Patienten wie Angehörige berichten subjektiv von starken inflammatorischen Reaktionen nach der Impfung, es liegen bislang jedoch keine wissenschaftlichen Untersuchungen dazu vor.

Frage 18

Gibt es Fälle ohne Thrombopenie und haben diese einen anderen zugrundeliegenden Mechanismus?

Das Krankheitsbild der VITT ist definiert als Thrombose mit begleitender Thrombozytopenie und Nachweis von PF4-Antikörpern. Thrombosen ohne einhergehende Thrombozytopenie sind einer anderen Entität zuzuordnen.

Bei den seitens des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) berichteten 7 Fällen von Sinusvenenthrombosen nach SARS-CoV-2-Impfung mit dem Wirkstoff von Pfizer/BioNTech konnten beispielsweise keine PF4-Antikörper nachgewiesen werden; weiterhin traten keine Thrombozytopenien auf. Auch das Genderverhältnis unterschied sich von dem nach Impfung mit AZD1222, sodass hier von einer anderen Entität der Thrombosen auszugehen ist.

Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass bei der großen Anzahl an Geimpften auch von der Impfung unabhängige Sinusvenenthrombosen innerhalb der zu erwartenden Inzidenz auftreten können.

Ebenfalls wurden Fälle von klassischen Immunthrombozytopenien ohne Nachweis einer Thrombose oder von PF4-Antikörpern nach COVID-19-Impfung mit AZD1222 publiziert. Diese sind ebenfalls therapeutisch klar von einer VITT zu trennen.

Da Komplikationen ohne Vorliegen von PF4-Antikörpern im Vergleich zu Komplikationen mit PF4-Antikörpern ganz unterschiedliche Behandlungen erfordern, ist diese Differenzierung essentiell für die Wahl der richtigen Therapie.

Frage 19

Gibt es Daten über die Dauer des Thromboserisikos bzw. die der VITT?

Hierzu gibt es bisher keine Erkenntnisse.

Frage 20

Wie behandelt man eine schwere Thrombozytopenie ohne einhergehende Thromboembolie eine Woche nach Impfung mit dem AstraZeneca-Wirkstoff?

Die Behandlung richtet sich danach, welche Ursache vorliegt. Einige Fälle von ausgeprägten Thrombozytopenien verhalten sich wie eine autoimmun Thrombozytopenie.

Frage 21

Sollte bei Nachweis eines Thrombozytenabfalls infolge der Impfung eine konsekutive Antikoagulation, z. B. mit direkten oralen Antikoagulantien oder eine Antiaggregation mit ASS 100 eingeleitet werden?

Zur Beantwortung dieser Frage ist die Auswertung von Registerdaten nötig, die jedoch derzeit nicht vorliegen.

Generell ist die Therapie abhängig von der Ursache. Ein Thrombozytenabfall mit einhergehend hohen D-Dimer-Werten weist auf ein prothrombotisches Geschehen hin, während physiologische D-Dimer-Werte, möglicherweise in Verbindung mit Blutungen, auf andere Ursachen hindeuten. Zusätzlich zur Thrombozytenbestimmung sollte deshalb eine Bestimmung der D-Dimer-Werte erfolgen, um eine Aktivierungsthrombozytopenie im Rahmen einer VITT von einer Immunthrombozytopenie differenzieren zu können.

Gemäß Definition in der Publikation von Skully et al. im NEJM2021 ist bei D-Dimer-Werten $< 2.000 \mu\text{g} / \text{l}$ eine VITT unwahrscheinlich und es sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Bei Werten $> 4.000 \mu\text{g} / \text{l}$ liegt eine signifikante Gerinnungsaktivierung vor.

Frage 22

Wurden auch bei anderen auf Adeno-assoziierten Virus (AAV) Vektor-basierenden Impfstoffen Thrombosen berichtet?

Nein. Das kann möglicherweise daran liegen, dass bislang keine so große Kohorte in so kurzer Zeit einen bestimmten Impfstoff erhalten hat und mögliche seltene Effekte über die Zeit bei weniger Patienten nicht aufgefallen sind. (Redaktionelle Ergänzung: Mittlerweile wurden auch nach der Impfung mit dem Vektorimpfstoff von Johnson und Johnson Fälle einer VITT beschrieben.)

Frage 23

Ist die Gabe von Kortikosteroiden zur Limitierung der Antikörperreaktion sinnvoll?

Ob die Gabe von Kortikosteroiden sinnvoll ist, kann nicht abschließend beantwortet werden. In den meisten Fällen scheint die Antikörperreaktion selbstlimitierend zu sein; es könnte aber auch Patienten geben, bei denen die Reaktion über einen längeren Zeitraum andauert.

Frage 24

Können zusätzlich zu den seltenen bekannten VITT-Fällen auch subklinische Formen auftreten?

Die Antikörpertiter der meisten bislang beobachteten Patienten waren sehr hoch, allerdings gibt es vermutlich individuell unterschiedlich starke Ausprägungen der Antikörperreaktion. Bei Unsicherheit, ob es sich um eine VITT handelt oder beispielsweise eine frische Virusinfektion beteiligt ist, sollte ein modifizierter PIPA-Test zur Differentialdiagnostik durchgeführt werden, der u. a. in Greifswald verfügbar ist.

Frage 25

Stellen Plasmapherese oder Immunadsorption therapeutische Optionen dar?

Bei schweren Fällen wird oftmals eine Plasmapherese durchgeführt. Nachteile bestehen darin, dass bei einem Austausch von Fibronektin gegen Albumin die Schutzfunktion des Fibronektins verloren geht, welches normalerweise die Bindung von PF4 an die Thrombozytenoberfläche hemmen kann. Zudem wird auch die günstige Wirkung des kompetitiven Hemmers des Fc-Rezeptors unterbunden.

Bei Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption bei schwerstkranken Patienten ist deshalb darauf zu achten, dass kein unerwünschter Peak in der Aktivierung ausgelöst wird.

Frage 26

Ist eine Immunadsorption mit anschließender Immunglobulin (IgG)-Gabe sinnvoll?

Möglicherweise; allerdings sollte bei Durchführung der Therapie die schützende Wirkung der Plasmaproteine bei diesem Fc-Rezeptor-abhängigen Mechanismus berücksichtigt werden.

Frage 27

Sollten Patienten mit hoch-positivem PF4-Titer von OD > 3 und erfolgten ELISA-Tests bereits behandelt werden, auch wenn das Ergebnis des HIPA-Tests noch aussteht?

Ja; da es sich um ein akutes Krankheitsbild mit schnellem Handlungsbedarf bei hoher Letalität handelt, sollte die Behandlung nach heutigem Wissensstand unmittelbar eingeleitet werden. Die Ergebnisse der HIPA-Tests liegen in der Regel nicht so schnell vor wie bei anderen Tests. Parallel zur Behandlung ist dann aber die Diagnose zu sichern. Bei unerwarteten Testergebnissen oder Krankheitsverläufen unter der Therapie liegt möglicherweise eine andere Ursache zugrunde.

Frage 28

Wie würde man diese Patienten bis zum Vorliegen des Ergebnisses des HIPA-Tests zunächst behandeln?

Welche die optimale Behandlungsoption darstellt, ist derzeit nicht klar zu beantworten.

Eine Möglichkeit ist der Einsatz des Arzneistoffs Argatroban, welches allerdings mit einem erhöhten Blutungsrisiko und einer suboptimalen Steuerbarkeit einhergeht.

Ergebnisse aus *in vitro*-Studien legen nahe, dass Heparin die Konformation von PF4 und somit möglicherweise auch die optimale Bindestelle für die PF4-Antikörper verändert, sodass es zu einer Reduktion der Antikörperbindung kommt. Davon könnten die Patienten profitieren. Allerdings kann bei jungen Patienten mit schwierigem Outcome und hochpositivem HIT-Test möglicherweise die Situation durch Heparin-Gabe noch verschlechtert werden.

Frage 29

Kann bei Patienten mit hohem PF4-Antikörpertiter bei negativem HIPA-Test nach Vakzinierung Heparin gegeben werden?

Wenn der klassische HIPA-Test negativ ist, kann vermutlich ohne größeres Risiko Heparin gegeben werden. Für eine klare Aussage hierzu müssen jedoch noch systematisch Daten zu Patienten erhoben werden, die nach negativem HIPA-Test auf Heparin umgestellt wurden.

Frage 30

Ist das VITT-Risiko für Patienten mit Zustand nach einer HIT erhöht?

Dazu sind bislang keine wissenschaftlichen Daten bekannt.

Frage 31

Welchen Patienten ist von der Impfung mit AZD1222 abzuraten?

Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Deutschland sollten Menschen unter 60 Jahren nicht mit AZD1222 geimpft werden; international gelten unterschiedliche Altersempfehlungen. Nach Expertenmeinung sollten Patienten mit vorangegangener HIT oder Sinusthrombose ebenfalls nicht mit AZD1222 geimpft werden.

Aufgrund fehlender Studienergebnisse hinsichtlich des Thromboserisikos bei der 2. Impfung wird seitens der STIKO für bereits mit AZD1222 erstgeimpfte Personen unter 60 Jahren ein alternativer Impfstoff empfohlen. Ob die Impfantwort bei diesem heterologen Impfschema ähnlich gut ausgeprägt ist, wie für die vollständige Impfung mit AZD1222 auf B- und T-Zellebene nachgewiesen, ist unklar.

Frage 32

Was unterscheidet die Therapie der VITT von der Therapie typischer Thrombosen?

Generell ist der prothrombotische Mechanismus der VITT schwerer zu durchbrechen als bei anderen Erkrankungen, wie beispielsweise der HIT.

Erste Daten zeigen, dass eine Heparin-Gabe die pathologische Reaktion der VITT abdämpfen kann. Im Gegensatz zur HIT, für die Heparine kontraindiziert sind, scheint Heparin bei typischem VIPIT-Verlauf demnach vertretbar zu sein. In einem Einzelfall wurde allerdings nach Heparin-Gabe ein weiteres Thrombuswachstum verzeichnet, sodass die Therapie auf Argatroban umgestellt werden musste.

Bei Therapie mit Argatroban kann ein Mehrfaches der therapeutischen Dosis nötig sein – möglicherweise, weil die Menge an gebildetem Thrombin sehr hoch ist oder eine zusätzliche Verstoffwechslung von Argatroban stattfindet.

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) müssen in sehr hoher Menge gegeben werden, ggf. auch wiederholt, da es sich um einen kompetitiven Mechanismus handelt und die Antikörperkonzentrationen sehr hochtitrig sind. In einigen Fällen hat eine IVIg-Gabe zu Beginn der Erkrankung zunächst zu erhöhten Thrombozytenzahlen geführt, die jedoch im Verlauf wieder abfielen einhergehend mit erneutem Thrombuswachstum.

Verschriftlichung des Audiomitschnitts erfolgte durch die Fa. MEDAHCON GmbH im Auftrag der GTH

Schriftliches Protokoll freigegeben durch den Vorstand der GTH und Prof. Greinacher, Greifswald