

Vakzin-induzierte thrombotische Thrombozytopenie – eine fehlgeleitete Immunreaktion

Zusammenfassung

Die Vakzin-induzierte thrombotische Thrombozytopenie (VITT) ist eine seltene Nebenwirkung nach der Gabe des vektorbasierten Impfstoffes Vaxzevria® von AstraZeneca oder des vektorbasierten COVID-19-Impfstoffes Janssen® von Johnson & Johnson^{8,13,19,27}. Das typische Krankheitsbild zeigt sich fünf bis 30 Tage nach Impfung mit einer neu aufgetretenen Thrombozytopenie, thromboembolischem Ereignis und dem Nachweis von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4). Die meisten thrombotischen Ereignisse traten in den cerebralen Venen in Form einer Sinusthrombose auf¹⁵. Aber auch tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien können die Folge der VITT sein. Laborchemisch zeigen sich Antikörper, die sich gegen den PF4 aus den Thrombozyten richten. Diese Antikörper sind ähnlich zu den Antikörpern, die sich bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) entwickeln. Der entscheidende Unterschied ist jedoch, dass die VITT-Antikörper sich ausschließlich gegen PF4 richten, wogegen bei HIT-Antikörpern das Antigen ein Komplex aus Heparin / PF4 ist^{11,20}. Dieser Unterschied macht die VITT-Antikörper für einzelne Testverfahren unzugänglich und eine besondere Sorgfalt in der Diagnostik ist hier wichtig¹⁷. Die PF4-Antikörper aktivieren Thrombozyten über ihren Fc-Teil über den FcγIIA-Rezeptor und überführen die Thrombozyten in einen prokoagulanten Zustand, mit dem sie im Körper einen stark prothrombogenen Zustand auslösen. Neben der VITT und der HIT ist dieser antikörpervermittelte prothrombogene Zustand auch bei schwerer COVID-19 beschrieben^{1,2,12,29}.

Summary

Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) is a rare adverse event following administration of AstraZeneca's Vaxzevria® vector-based vaccine or Johnson & Johnson's Janssen® vector-based COVID-19-vaccine^{8,13,19,27}. The typical clinical picture presents five to 30 days after vaccination with new onset thrombocytopenia, thromboembolic event, and detection of antibodies to platelet factor 4 (PF4). Most thrombotic events occurred in cerebral veins in the form of sinus thrombosis¹⁵. However, deep vein thrombosis or pulmonary embolism may also result from VITT. Laboratory chemistry reveals antibodies directed against PF4 from platelets. These antibodies are similar to the antibodies that develop in heparin-induced thrombocytopenia (HIT). The key difference, however, is that VITT antibodies are directed exclusively against PF4, whereas in HIT antibodies the antigen is a complex of heparin / PF4^{11,20}. This difference makes the VITT antibodies inaccessible for single test procedures and special care in diagnostics is important here¹⁷. The PF4 antibodies activate platelets through their Fc part via the FcγIIA receptor and transfer the platelets into a procoagulant state with which they induce a strong prothrombogenic state in the body. In addition to VITT and HIT, this antibody-mediated prothrombogenic state has also been described in severe COVID-19^{1,2,12,29}.

KLINISCHES BILD

Das klinische Bild kann variabel sein. Am Beginn der Erkrankung können auch Blutungssymptome in Form von Petechien oder Hämatomen entstehen. So stellte sich bei dem in **Abbildung 1** dargestellten Fall eine Patientin acht Tage nach Impfung mit Vaxzevria® mit Kopfschmerzen und ausgeprägten Petechien an beiden Beinen vor. Den Kopfschmerzen gab die Patientin keine Bedeutung, da diese ihrer üblichen Migräne entsprachen. In der Bildgebung konnte keine Sinusthrombose nachgewiesen werden. Neuere Erkenntnisse über die VITT zeigen jedoch, dass das Symptom der Kopfschmerzen auch einige Zeit vor der klinischen Manifestation der Sinusthrombose liegen kann. Als initiale Symptome bei der in **Abbildung 1** dargestellten Patientin zeigten sich daher neben den Kopfschmerzen, die als Migräne gedeutet wurden, nur eine Thrombozytopenie mit Blutungsneigung. Dieses kann z. B. zur Fehldiagnose einer Immunthrombozytopenie (ITP) führen. Unbehandelt entwickelt sich nach der ini-

tialen Blutungsneigung jedoch ein stark prothrombogener Zustand. Im ELISA konnten bei der Patientin allerdings bereits in diesem frühen Stadium PF4-Antikörper mit einer OD > 3.0 nachgewiesen werden. Diese Antikörper waren im funktionellen Test positiv und es zeigten sich prokoagulante Thrombozyten in der Durchflusszytometrie. Wird die Erkrankung, wie bei unserer Patientin, bereits in diesem frühen Stadium erkannt, so kann eine thrombotische Komplikation noch abgewendet werden und die Thrombozyten steigen bei rascher Einleitung der Therapie wieder an.

Die häufigste Thrombose im Rahmen der VITT ist die Sinusthrombose^{15,27}. Warum gerade die Sinusthrombose bei dieser seltenen Komplikation nach Impfung mit Vaxzevria® so häufig vorkommt, ist unklar. Patienten mit Sinusthrombosen erleiden starke Kopfschmerzen, auch verbunden mit Übelkeit und Erbrechen. Ein thrombotischer Verschluss kann auch zu Bewusstseinsstörungen führen. Generalisierte oder fokale Krampfanfälle oder Visusver-

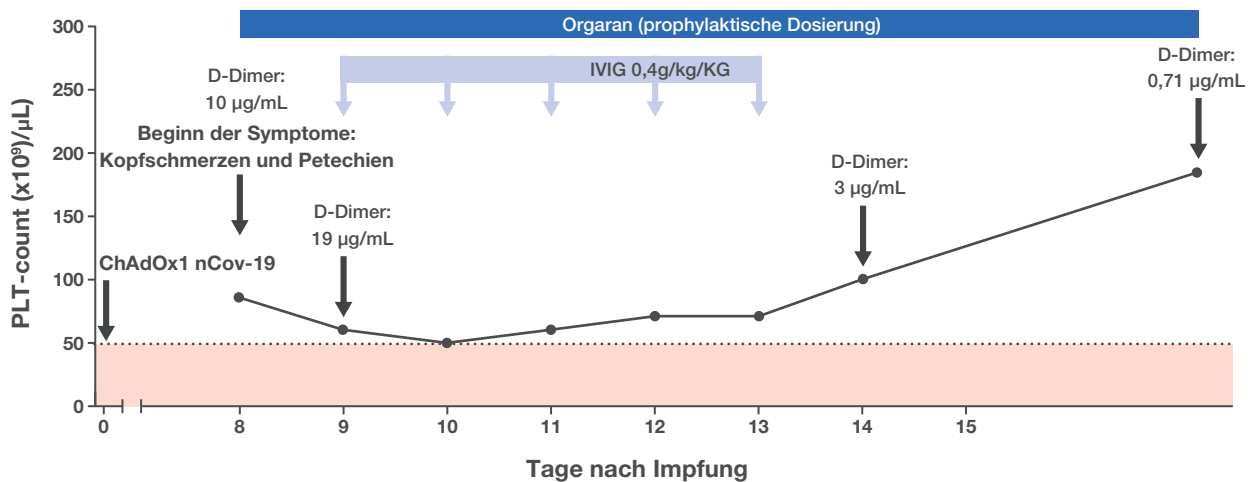


Abbildung 1: Thrombozytenverlauf einer VITT-Patientin ohne thrombembolischer Komplikation aber mit eindeutiger Laborkonstellation. Hier wurde der prothrombotische Zustand der Thrombozyten frühzeitig erkannt und eine Thrombose konnte abgewendet werden.

luste gehören auch zum klinischen Bild. Neben der Sinusthrombose können aber sowohl arterielle als auch venöse thrombembolische Komplikationen in allen Körperregionen entstehen.

PATHOPHYSIOLOGIE DER ERKRANKUNG

Ursächlich für diese Erkrankung zeigen sich Antikörper, die sich gegen das körpereigene PF4, welches meist direkt aus den Thrombozyten stammt, richten. Thrombozyten liefern also das körpereigene PF4, gegen das sich der Antikörper der VITT richtet. Dieser Antikörper bindet über sein Fc-Teil an den FcγIIa-Rezeptor auf den Thrombozyten, der wiederum bei den Thrombozyten einen prothrombotischen Zustand auslöst (**Abbildung 2**)^{2,8,19}. Der Trigger für die Bildung dieser Antikörper ist jedoch weiterhin unklar. Es konnte nicht geklärt werden, ob der Vektor selbst oder die Adjuvantien in den Impfstoffen zu dieser seltenen Nebenwirkung geführt hat. Zumindest eine transiente Thrombozytopenie wurde bei Vektorimpfstoffen gegen Ebola in der Vergangenheit beschrieben. Dieses könnte ein Hinweis auf den Vektor selbst sein^{5,10}.

Eine Beteiligung des gebildeten Spike-Proteins bei der VITT konnte weitestgehend ausgeschlossen werden, ebenso eine Kreuzreaktivität mit den Antikörpern gegen SARS-CoV-2^{7,24}. Adjuvantien in den Impfstoffen könnten in hohen Dosen die Thrombozyten aktivieren. Hier wird besonders von dem EDTA vermutet, dass es zu einem Kapillarleck führt und somit diesen prothrombotischen Zustand triggert. Ob diese Adjuvantien wirklich ursächlich für die Vakzin-induzierte Thrombozytopenie sind, bleibt abzuwarten.

Ungewöhnlich war das häufige Auftreten einer Sinusthrombose. Mit 40 % war dieses die häufigste thrombembolische Manifestation der Erkrankung^{15,16,21}. Dieses warf die Frage auf, ob PF4-Antikörper generell an der Entstehung von Sinusthrombosen beteiligt sind. Dieses konnte in einer retrospektiven Untersuchung mit asservierten Restplasma jedoch ausgeschlossen werden¹⁸.

Auf Grund der Ähnlichkeit zur HIT wurde die Verwendung von Heparin als obsolet angesehen und auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaften wird die Vermeidung von Heparinen empfohlen^{4,14,26,30}. Allerdings zeigte sich zu einem späteren Zeitpunkt, dass HIT-Antikörper und VITT-Antikörper an unterschiedlichen Epitopen auf dem PF4-Molekül binden. Hierbei ist bemerkenswert, dass der VITT-Antikörper das gleiche Epitop bindet, wie das Heparin bei der Ausbildung des Heparin- / PF4-Komplexes in der HIT (**Abbildung 3**)¹¹. Hierdurch unterscheiden sich HIT und VITT. Dadurch wird durch die Zugabe von Heparin *in-vitro* der VITT-Antikörper aus seiner Bindung verdrängt und der prokoagulante Zustand unterbrochen²². Bei der HIT wird die Prokoagulation durch die Zugabe von Heparin noch gefördert. Heparin wurde bisher nur in einzelnen Fallberichten angewendet²⁸. Hier hat die Gabe von Heparin jedoch nicht zur Verschlechterung der klinischen Situation geführt. Eher im Gegenteil, Thrombozytenzahlen erholten sich, teilweise auch ohne die zusätzliche Gabe von intravenösem Immunglobulin G (ivIgG).

DIAGNOSE DER VITT

Wenn im zeitlichen Zusammenhang nach Anwendung eines Vektorimpfstoffes eine Thrombozytopenie und / oder

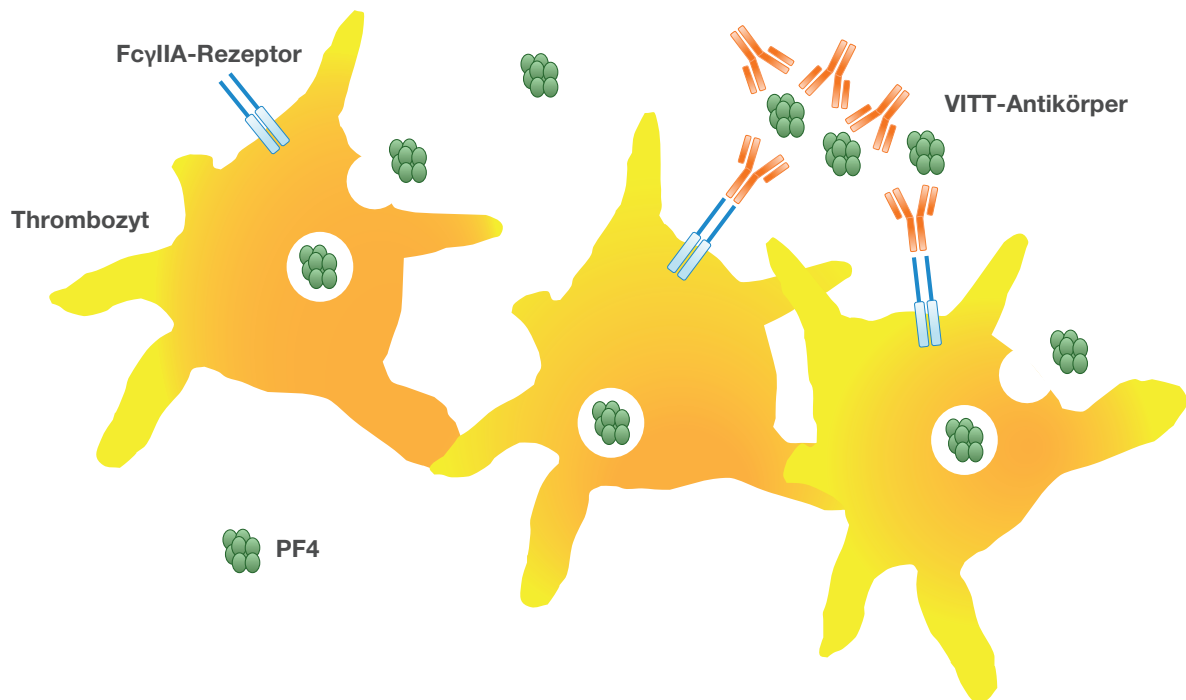


Abbildung 2: Mechanismus der Thrombozytenaktivierung und Prokoagulans in der Vakzin-induzierten thrombotischen Thrombozytopenie (VITT). Die neu entstandenen Plättchenfaktor 4 (PF4)-Antikörper binden körpereigenes PF4, meist aus den Thrombozyten stammend. Über den Fc-Teil der Antikörper binden diese Antikörper an die Thrombozyten und versetzen diese in den prokoagulanten Zustand.

thrombembolische Komplikation auftritt, sollte eine VITT ausgeschlossen werden. Auf Grund der Ähnlichkeit zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie sind einige Testverfahren der HIT in der Lage die PF4-Antikörper zu detektieren¹⁷. Hierzu zählen z. B. die ELISA-Verfahren. Mäßig erkannt wird die VITT durch die Schnellteste. Die Sensitivität reicht nicht aus, um eine VITT sicher zu erkennen. Hierzu zählt z. B. der mittlerweile nicht mehr verfügbare ID-PaGIA Heparin- / PF4-Antikörper-Test (Bio-Rad, Hercules, California, USA), der Milenia QuickLine HIT-Test (Milenia Biotec GmbH, Gießen, Deutschland) oder der STic Expert HIT-Test (Diagnostica Stago S.A.S. Asnières sur Seine Cedex, Frankreich). Nicht erkannt wird ein PF4-Antikörper durch z. B. die automatisierten Chemilumineszenztestverfahren wie z. B. der HemosIL AcuStar HIT-IgG (PF4-H) (Werfen GmbH, München, Deutschland). Da es sich hier um einen kompetitiven Test handelt, kommt es hier zu einem falsch negativen Ergebnis. Der Grund dafür ist, dass HIT- und VITT-Antikörper an unterschiedlichen Stellen des PF4 binden. Der VITT-Antikörper wird also nicht aus seiner Bindungsstelle verdrängt¹¹.

PF4-Antikörper konnten auch bei Patienten die mRNA-Impfstoffe erhalten haben, zu einem Anteil von bis zu 10 % nachgewiesen werden^{2,23}. Hier kam es bei Antikörpernachweis jedoch nicht zu einer Thrombozytopenie und / oder thrombotischen Ereignis. Die Antikörper waren außerdem nicht in der Lage, Thrombozyten zu akti-

vieren. Auf Grund der hohen Prävalenz der Antikörper sollten Untersuchungen auf Patienten mit Thrombozytopenie beschränkt bleiben. Im Falle eines Antikörpernachweis sollte, wie auch bei der HIT, ein funktioneller Test angeschlossen werden. Hier sind in der Literatur verschiedene Teste beschrieben. Eine Testung kann z. B. am Multiplate, im HIPA-Test mit Zugabe von PF4 oder am Durchflusszytometer erfolgen. Am Durchflusszytometer kann entweder die CD62P Expression allein oder die Bestimmung der Prokoagulans (CD62P / Phosphatidylserin positiv) in An- und Abwesenheit von PF4 erfolgen^{2,8,9,19}. Da meist eine autoimmune HIT nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, sollte auch für die HIT ein geeigneter funktioneller Test durchgeführt werden, da bei einer autoimmunen HIT der Antikörper in der Lage ist, die Thrombozyten in Abwesenheit von Heparin zu aktivieren.

THERAPIE DER ERKRANKUNG

Die Therapie der VITT erfordert den zeitnahen Beginn einer therapeutischen Antikoagulation trotz niedriger Thrombozytenzahlen. Eine schnelle Diagnostik ist hier unabdingbar, da diese Therapie möglichst schon vor der ersten thrombembolischen Komplikation eingeleitet werden sollte. Da eine HIT meist nicht ausgeschlossen werden kann, sollte gemäß den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften für Thrombose und Hämostase die Antiko-

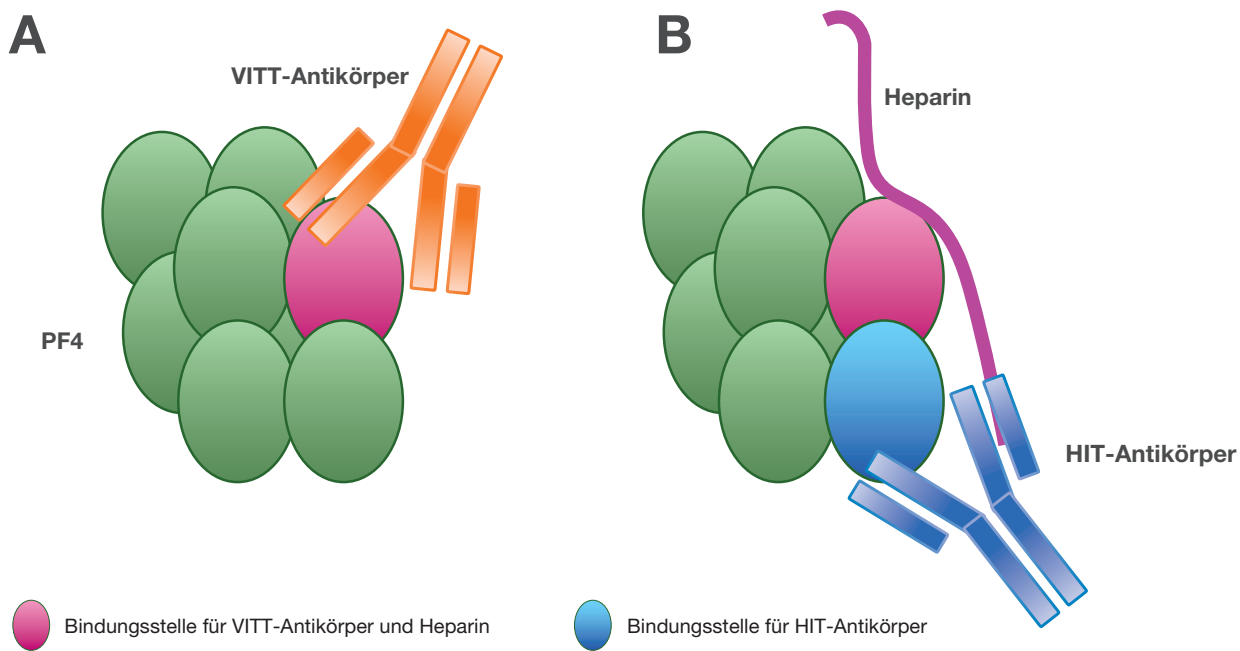


Abbildung 3: Unterschiedliche Epitope für VITT- und HIT-Antikörper auf dem PF4. VITT-Antikörper binden an das gleiche Epitop auf PF4, an dem Heparin bindet. Durch Zugabe von Heparin *in-vitro* konnte die Dissoziation der Antikörper aus der Bindungsstelle erreicht werden. Der HIT-Antikörper erkennt ein anderes Epitop auf dem PF4, welches zusammen mit Heparin gebunden wird. Auf Grund dieser Unterschiede in den Epitopen können nicht alle etablierten diagnostischen HIT-Verfahren die VITT sicher erkennen.

agulation mit einem für die HIT zugelassenen Antikoagulans erfolgen. Wie in der Literatur beschrieben, reicht eine therapeutische Antikoagulation manchmal nicht aus, um die starke prothrombogene Krankheitsaktivität zu unterbrechen. Um die Bindung der VITT-Antikörper an den FcγIIA-Rezeptor zu unterdrücken und eine Unterbrechung des Pathomechanismus zu ermöglichen, ist die zusätzliche Gabe von ivIgG hilfreich^{3,6,25}. Dadurch wird die weitere Bindung von VITT-Antikörpern an die Thrombozyten verhindert und der Gesamtprozess durchbrochen (**Abbildung 4**). Die Dauer der Antikoagulation richtet sich nach der Indikation der Antikoagulation auf Grund des thromboembolischen Ereignisses. Bei Patienten ohne thromboembolisches Ereignis sollte sie jedoch mindestens für den Zeitraum der Thrombozytopenie durchgeführt werden, da die Thrombozytopenie ein Ausdruck des Verbrauchs im prothrombogenen Geschehen ist. Eine Verlaufskontrolle, ob der Antikörper noch in der Lage ist Thrombozyten zu aktivieren, kann hier eine Entscheidungshilfe darstellen.

BEDEUTUNG FÜR DIE ZUKUNFT – AUSBLICK

Über die Bedeutung des Antikörpers für den Patienten mit stattgehabter VITT ist bisher wenig bekannt. Wie auch bei der HIT handelt es sich um einen transienten Antikörper, der bei den meisten Patienten wieder unter die Nach-

weisgrenze rutscht. Im Follow-up hat sich jedoch gezeigt, dass bei wenigen Patienten der VITT-Antikörper oberhalb der Nachweisgrenze bleibt. Eine klinische Bedeutung ist jedoch bis jetzt nicht erkennbar. Erneute thromboembolische Komplikationen sind auch bei abgesetzter Antikoagulation nicht beschrieben. Patienten mit VITT in der Anamnese konnten mit mRNA-Impfstoffen problemlos immunisiert werden. Eine sorgsame Beobachtung der Thrombozytenzahl erscheint hier jedoch auf Grund der fehlenden hohen Fallzahlen sinnvoll.

Die VITT zeigte einen sehr potenten Mechanismus, Thrombozyten in einen prokoagulanten Zustand zu versetzen. Dieser prokoagulante Zustand führte im Patienten zu lebensbedrohlichen Thrombosen, die unbehandelt mit einer hohen Sterblichkeit verbunden waren. Ausgelöst wurde dieser Zustand durch einen Vektorimpfstoff, wie er auch schon früher z. B. bei einem Ebolaimpfstoff angewendet wurde. Auch hier kam es zu einem transienten Thrombozytenabfall. Fallzahlen waren jedoch sehr klein, so dass keine Aussagen zur Thrombogenität des Impfstoffes getroffen werden können. Dieses zeigt, dass auch durch zukünftige Impfstoffe eine solche fehlgeleitete immunologische Situation denkbar wäre. Ob z. B. ein Screening von thromboembolischen Ereignissen auf PF4-Antikörper sinnvoll wäre, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt werden. Jedoch ergibt sich aus Kenntnis der Antikörper keine therapeutische und klinische Konse-

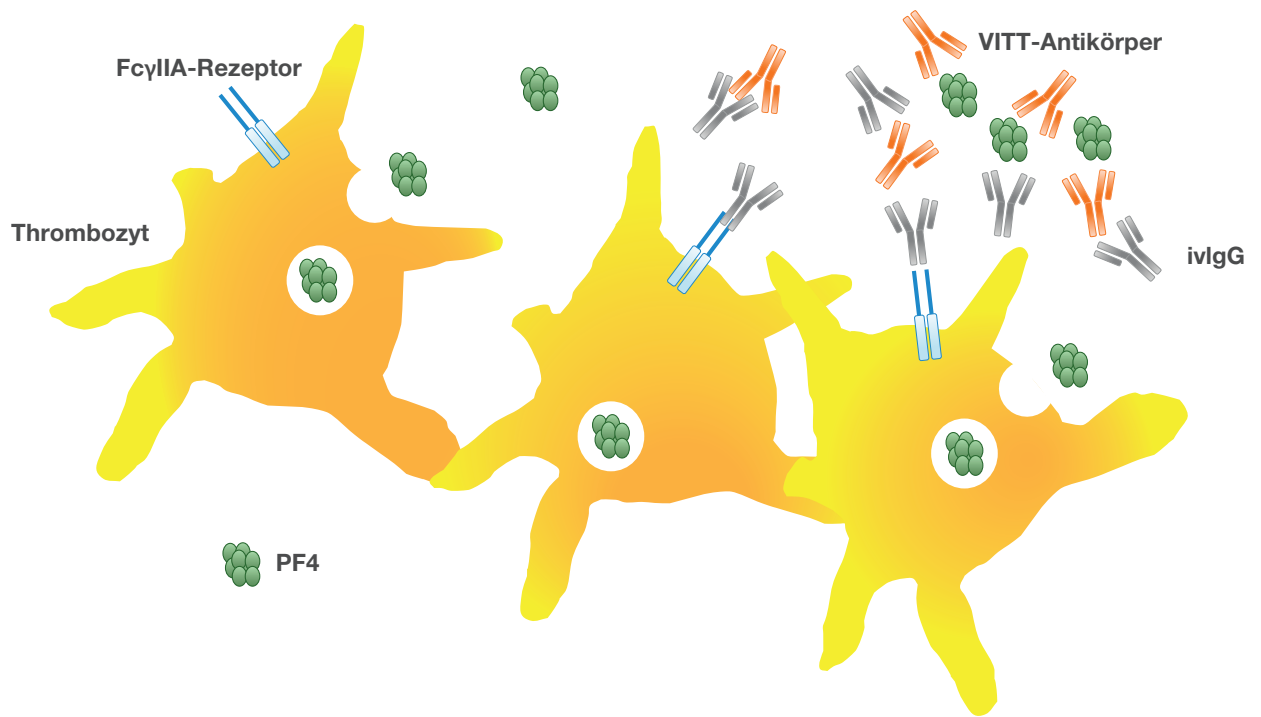


Abbildung 4: Wirkmechanismus von intravenösem Immunglobulin G (ivIgG) in der Behandlung der Vakzin-induzierten thrombotischen Thrombozytopenie (VITT). IvIgG unterbricht die Bindung der Antikörper an den Fc-Rezeptor und komplexiert den PF4-VITT-Antikörperkomplex. Dadurch wird das Signal an die Thrombozyten, in einen prokoagulanten Zustand zu wechseln, unterdrückt.

quenz, weshalb die Testung dieser Antikörper wenig hilfreich erscheint. Jedoch zeigte sich mit der VITT neben der HIT und der COVID-19-assoziierten Koagulopathie eine weitere Form der antikörpervermittelten thrombotischen Thrombozytopenie. Ein funktioneller Test, der diesen antikörpervermittelten Zustand auf den Thrombozyten erkennt, wäre hilfreicher als ein Antigen-Test, da die Kenntnis dieses Zustandes therapeutische Hinweise gibt, den antikörpervermittelten Prozess auf den Thrombozyten zu unterdrücken und damit auch bei anderen Fc-vermittelten thrombozytär vermittelten Thrombosen (HIT und COVID-19-assoziierte Koagulopathie) den Zustand zu unterdrücken. Aus der Kenntnis der prokoagulant Situation der Thrombozyten lassen sich vielleicht zukünftig auch neue Therapieansätze ableiten. Thrombozyten in diesem prokoagulant Zustand sind der Standardtherapie mit Thrombozytenaggregationshemmer nicht zugänglich. Dieses konnte bei der VITT eindrücklich gezeigt werden. Alternative Behandlungsmöglichkeiten tun sich jedoch auf. So konnte unsere Arbeitsgruppe z. B. zeigen, dass die Zugabe von Iloprost als Prostazyklinanalogon oder der Tyrosinkinase-Inhibitor Fostamatinib den prokoagulant Zustand der Thrombozyten bei COVID-19-Patienten ebenfalls supprimieren. Künftig könnte die Wirksamkeit dieser Behandlungen bei VITT untersucht werden.

Die Autoren



Dr. med. Karina Althaus
 Fachärztin für Transfusionsmedizin,
 Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
 Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
 Tübingen gGmbH (ZKT)
 karina.althaus@med.uni-tuebingen.de



Günalp Uzun
 Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
 Tübingen gGmbH (ZKT)
 guenalp.uzun@med.uni-tuebingen.de



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
 Facharzt für Transfusionsmedizin,
 Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
 tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de