

Ungewöhnliche venöse Thrombosen nach Gabe des COVID-19-Impfstoffs von AstraZeneca

Thrombozytenaktivierende Antikörper spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese

Fragestellung: Wie kann das Auftreten von venösen Thrombosen, insbesondere von Sinusvenenthrombosen, nach Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff erklärt werden?

Hintergrund: Nach einer Impfung mit einem rekombinanten adenoviralen Vektor (ChAdOx1 nCov-19), der für das Spike-Protein kodiert, sind mehrere Fälle von ungewöhnlichen thrombotischen Ereignissen und einer Thrombozytopenie aufgetreten. Die Autoren klärten die Pathogenese dieser ungewöhnlichen Gerinnungsstörungen.

Patienten und Methodik: Die Forschergruppe aus Greifswald untersuchte die klinischen und laborchemischen Merkmale von elf Patienten in Deutschland und Österreich, bei denen sich eine Thrombose oder Thrombozytopenie nach Impfung mit ChAdOx1 nCov-19 entwickelt hatte. Verwendet wurden ein Standard-Enzymimmunoassay zum Nachweis von Thrombozytenfaktor-4 (PF4-)Heparinantikörpern sowie ein modifizierter PF4-verstärkter Thrombozytenaktivierungstest zum Nachweis von thrombozytenaktivierenden Antikörpern. In die Auswertung wurden Blutproben von Patienten eingeschlossen, die zur Abklärung von impf-

stoffassoziierten thrombotischen Ereignissen eingesendet worden waren.

Ergebnisse: Untersucht wurden die Blutproben von elf Patienten, davon neun Frauen (mittleres Alter 36 Jahre), bei denen innerhalb von 5–16 Tagen nach der Impfung ein oder mehrere thrombotische Ereignissen aufgetreten waren. Eine Patientin erlitt eine tödliche intrakranielle Blutung. Neun Patienten hatten eine zerebrale Sinusvenenthrombose, drei eine venöse Thrombose im Abdomen, drei eine Lungenembolie und vier andere thrombotische Ereignisse. Sechs Patienten verstarben. Fünf Patienten hatten eine disseminierte intravasale Koagulation. Keiner der Patienten hatte vor Auftreten der Symptome Heparin erhalten. Alle Patienten, die positiv auf Antikörper gegen PF4-Heparin getestet wurden, waren unabhängig von Heparin in der Anwesenheit von PF4 positiv im Thrombozytenaktivierungsassay. Die Thrombozytenaktivierung wurde durch Heparin, Fc-Rezeptorantikörper und Immunglobuline (10 mg/ml) gehemmt.

Schlussfolgerungen: Die Impfung mit ChAdOx1 nCov-19 kann in seltenen Fällen zur Entwicklung einer immunthrombotischen Thrombozytopenie und atypischen Thrombosen führen. Pathophysiologisch kommt es zur Bildung von thrombozytenaktivierenden Antikörpern gegen PF4. Das Krankheitsbild ähnelt klinisch der autoimmunen heparininduzierten Thrombozytopenie.

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 2092–101

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

Der Nutzen der Impfung ist deutlich höher als das Risiko

Seit Langem ist die heparininduzierte Thrombozytopenie mit erhöhter Thromboseneigung bekannt. In diesen Fällen führt die Gabe von Heparin zur Entwicklung von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4. In der Folgezeit wurden aber auch Patienten identifiziert, bei denen diese Erkrankung ohne die Gabe von Heparin aufgetreten war. Die Arbeitsgruppe von Prof. Greinacher aus Greifswald zeigt, dass ein sehr ähnlicher Mechanismus bei den Patienten vorliegt, die nach AstraZeneca-Impfung ungewöhnliche thrombotische Ereignisse entwickelten. Die Klinik ähnelt der der autoimmuninduzierten Thrombozytopenie mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung oder atypischen thrombotischen Ereignissen.

Die Autoren schlagen vor, dieses Krankheitsbild als impfungsinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie zu bezeichnen. Zur Therapie schlagen sie vor, entweder hochdosierte intravenöse Immunglobuline zu geben und/oder Antikoagulanzen, die auch zur Behandlung der heparininduzierten Thrombozytopenie verwendet werden wie die oralen Faktor-Xa-Hemmer Apixaban oder Rivaroxaban, direkte Thrombinhemmer wie Argatroban oder indirekte antithrom-

binabhängige-Xa-Hemmer wie Danaparoid. Vergleichbare Ergebnisse hat auch eine Arbeitsgruppe in Norwegen bei fünf Patienten mit venösen Thrombosen und Thrombozytopenie beschrieben [1] sowie eine weitere Arbeitsgruppe bei 23 Patienten in Großbritannien [2].

Bis Ende April 2021 waren mehr als 60 atypische thrombotische Ereignisse nach AstraZeneca-Impfung in Deutschland gemeldet worden. Daher hat die ständige Impfkommission empfohlen, diesen Impfstoff nur noch bei Personen im Alter von über 60 Jahren einzusetzen. Darüber hinaus ist aber immer noch der Nutzen einer Impfung gegen COVID-19 mit dem AstraZeneca-Impfstoff deutlich höher als das potenzielle Risiko. Bei einer COVID-19-Infektion ist das Risiko eine Sinusvenenthrombose zu erleiden zehnmal höher als nach Influenza oder einer Impfung mit einem RNA-Impfstoff [3].

Referenzen

1. Schultz NH et al. *N Engl J Med* 2021; 384: 2124–30
2. Scully M et al. *N Engl J Med* 2021; 384: 2202–11e
3. Taquet M et al. *EClinicalMedicine* 2021; 39: 101061