



Wichtiger Hinweis für Patientinnen und Patienten

Wir können keine Patientenberatung durchführen und bitten Sie, von Anfragen zu möglichen gesundheitlichen Risiken im Zusammenhang mit einer Impfung mit dem AstraZeneca Vakzin abzusehen. Bitte wenden Sie sich an Ihren behandelnden Arzt oder ein Gerinnungszentrum. Vielen Dank!

Köln, den 01.04.2021

Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 1. April 2021

Am Freitag, 19. März 2021, wurden die Impfungen mit dem COVID-19 Vakzin der Firma AstraZeneca (AZD1222) in Deutschland wieder aufgenommen. Bis zum 29. März waren dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bei etwa 2,2 Million verabreichten Impfdosen der Firma AstraZeneca 31 Fälle einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose gemeldet worden. In 19 Fällen wurde zusätzlich eine Thrombozytopenie berichtet, in neun Fällen war der Verlauf tödlich. Die Betroffenen umfassten 29 Frauen im Alter von 20–63 Jahren und zwei Männer im Alter von 36 und 57 Jahren. Gemäß den am 30. März revidierten Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) soll das AstraZeneca COVID-19 Vakzin nur noch Menschen, die älter sind als 60 Jahre, verabreicht werden.

Die Thrombosen traten in der Regel 4–16 Tage nach der Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin auf. Die Thrombozytopenie weist auf ein immunologisches Geschehen als Ursache der Thromboseneigung hin. Die thrombotischen Ereignisse müssen sich jedoch nicht ausschließlich in der intrakraniellen Zirkulation manifestieren, sondern können auch in anderen Lokalisationen und Gefäßbetten auftreten.

Ein wichtiger Pathomechanismus wurde mittlerweile innerhalb der GTH unter Führung der Greifswalder Arbeitsgruppe um Andreas Greinacher aufgeklärt. Durch die Impfung kommt es wahrscheinlich im Rahmen der inflammatorischen Reaktion und Immunstimulation zu einer Antikörperbildung gegen Plättchenantigene. Diese Antikörper induzieren dann abhängig oder unabhängig von Heparin über den Fc-Rezeptor eine massive Thrombozytenaktivierung in Analogie zur heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). Dieser Mechanismus (*HIT mimicry*) konnte bei vier Patienten mit einer Sinus-/Hirnvenenthrombose nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin im Labor von Andreas Greinacher in Kooperation mit anderen GTH Mitgliedern nachgewiesen werden.

GTH

Gesellschaft
für Thrombose- und
Hämostaseforschung
e.V.

GTH Geschäftsstelle

Haus der Verbände Köln
Gertrudenstr. 9
50667 Köln / Germany

mail@gth-online.org
www.gth-online.org

Vorstand

Vorsitzender

Prof. Dr. J. Oldenburg

Stellvertr. Vorsitzender

PD Dr. R. Klamroth

Sekretär

Prof. Dr. F. Langer

Schatzmeisterin

Dr. C. von Auer

Weitere Mitglieder

Prof. Dr. M. Albisetti

PD. Dr. C. Ay

Prof. Dr. W. Korte

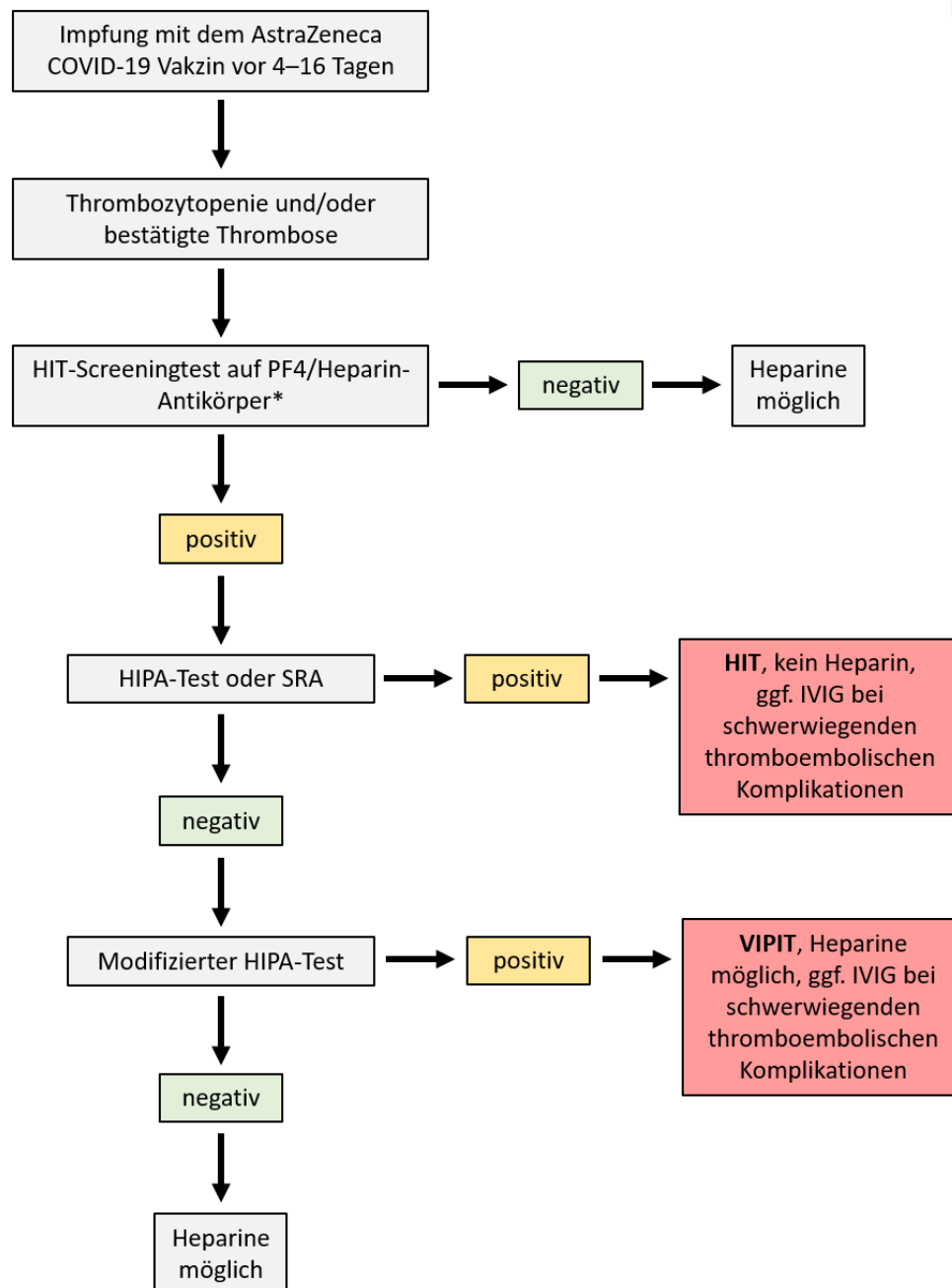
Wie bei der klassischen HIT treten diese Antikörper 4–16 Tage nach der Impfung auf. Dieser Pathomechanismus schließt zwar nicht aus, dass den Sinus-/Hirnvenenthrombosen nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin auch andere Ursachen zugrunde liegen; er bildet aber die Grundlage für die folgenden Feststellungen und Empfehlungen der GTH:

- Bei Menschen > 60 Jahre überwiegen die positiven Effekte einer Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin bevölkerungsbezogen die negativen Auswirkungen, so dass die Fortführung der Impfungen in Deutschland mit diesem Vakzin in dieser Altersgruppe zu begrüßen ist.
- Nach aktuellem Kenntnisstand finden sich keine Hinweise dafür, dass Thrombosen an typischer Lokalisation (Beinvenenthrombose, Lungenembolie) nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin häufiger auftreten als in der altersentsprechenden Normalbevölkerung.
- Aufgrund der immunologischen Genese der Sinus-/Hirnvenenthrombosen oder Thrombosen in anderer (atypischer) Lokalisation haben Patienten mit einer positiven Thromboseanamnese und/oder einer bekannten Thrombophilie nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin kein erhöhtes Risiko, diese spezifische und sehr seltene Komplikation zu entwickeln.
- Grippeähnliche Symptome wie Gelenk-, Muskel- und Kopfschmerzen, die über 1–2 Tage nach erfolgter Impfung anhalten, stellen eine häufige Nebenwirkung dar und sind kein Anlass zur Besorgnis.
- Bei Nebenwirkungen, die > 3 Tage nach erfolgter Impfung anhalten oder neu auftreten (z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit/Erbrechen, Luftnot, akute Schmerzen in Brustkorb, Abdomen oder Extremitäten), sollte eine weitere ärztliche Diagnostik zur Abklärung einer Thrombose erfolgen.
- Wichtige Untersuchungen sind insbesondere Blutbild mit Bestimmung der Thrombozytenzahl, Blutausstrich, D-Dimere und ggf. eine weiterführende bildgebende Diagnostik (z.B. cMRT, Ultraschall, CT-Thorax/Abdomen).
- Bei Thrombozytopenie und/oder Nachweis einer Thrombose sollte unabhängig von einer vorherigen Heparinexposition eine Testung auf pathophysiologisch relevante Antikörper erfolgen. Der erste Test im diagnostischen Algorithmus ist ein Screeningtest auf heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), der auf dem immunologischen Nachweis von Antikörpern gegen den Komplex aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin beruht.
 - Ist dieser Test negativ, kann eine HIT-ähnliche spezifische immunologische Genese der Thrombose/Thrombozytopenie ausgeschlossen werden. Nicht alle für die Diagnostik einer typischen HIT validierten und kommerziell verfügbaren Tests sind jedoch geeignet, die Gesamtheit der Antikörper, die in der Pathogenese von (atypischen) Thrombosen nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin eine Rolle spielen, zuverlässig zu detektieren. Basierend auf vorläufigen Beobachtungen scheinen die Enzymimmunoassays der Firmen HYPHEN BioMed und Immucor diesbezüglich eine ausreichend gute Sensitivität zu haben.

- Ist dieser Test positiv, sollten ein klassischer HIPA-Test (HIPA, heparininduzierte Plättchenaktivierung) oder ein Serotoninfreisetzungstest (SRA, *serotonin-release assay*) angefordert werden. Diese Tests weisen pathophysiologisch relevante Antikörper nach, die abhängig (typische HIT) oder unabhängig von exogen zugeführtem Heparin (autoimmune HIT) Thrombozyten aktivieren. Ein positives Testergebnis ohne vorherige Heparinexposition bestätigt somit die Diagnose einer autoimmunen HIT.
 - Fällt der klassische HIPA-Test (oder SRA) negativ aus, sollte die Diagnostik um einen modifizierten HIPA-Test, der im Labor von Andreas Greinacher in Greifswald etabliert worden ist, ergänzt werden. Dieser Test weist pathophysiologisch relevante Antikörper nach, die ein anderes Reaktionsmuster zeigen als die Antikörper bei (autoimmuner) HIT. Aus einem positiven Testergebnis ergibt sich die Diagnose einer Vakzin-induzierten prothrombotischen Immunthrombozytopenie (VIPIT).
-
- Bis zum Ausschluss einer (autoimmunen) HIT als Ursache einer akuten Thrombozytopenie/Thrombose sollte, sofern klinische Situation, Verfügbarkeit und Erfahrung es zulassen, auf eine Antikoagulation mit Heparinen verzichtet und auf alternative, HIT-kompatible Präparate ausgewichen werden. Diese Präparate umfassen Danaparoid, Argatroban, direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) und ggf. Fondaparinux. Bezüglich der Anwendung von Fondaparinux muss zwischen der Behandlung einer akuten Thrombose > 4 Tage nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin und der medikamentösen Thromboseprophylaxe während der frühen Phase nach Impfung, die durch eine Aktivierung inflammatorischer, immunstimulierender Signalwege gekennzeichnet ist, unterschieden werden. In dieser frühen Phase könnte die Verabreichung von Fondaparinux zumindest theoretisch die Ausbildung von plättchenaktivierenden Antikörpern begünstigen (siehe unten).
 - Bei Patienten mit bestätigter (autoimmuner) HIT oder VIPIT und kritischen Thrombosen wie z.B. einer Sinus-/Hirnvenenthrombose oder einer Thrombose im Splanchnikusgebiet kann der prothrombotische Pathomechanismus sehr wahrscheinlich durch die Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg), z.B. in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, unterbrochen werden. Eine Antikoagulation ist zur Behandlung der Thrombose weiterhin erforderlich. Während Heparine bei (autoimmuner) HIT kontraindiziert sind, ist eine parenterale Antikoagulation mit Heparinen bei bestätigter VIPIT möglich.
 - Die Labordiagnostik auf HIT/VIPIT sollte unbedingt vor der Gabe von IVIg veranlasst werden, da hochdosierte Immunglobuline zu einem falsch negativen Testergebnis führen können.

- Eine routinemäßige Prophylaxe mit Antikoagulantien oder Thrombozytenhemmern mit dem Ziel, das Auftreten einer (atypischen) Thrombose als Folge der spezifischen immunologischen Reaktion nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin zu verhindern, ist nicht indiziert.
 - Bei Patienten mit einer aktuellen oralen Antikoagulation wie z.B. bei Vorhofflimmern oder nach venöser Thromboembolie (VTE) sollte diese während und nach der Impfung unverändert fortgeführt werden.
 - Bei Patienten ohne Indikation zur oralen Antikoagulation, die ein hohes dispositionelles VTE-Risiko aufweisen, kann bei ausgeprägter akuter Impfreaktion mit Fieber und Immobilisation im Einzelfall eine medikamentöse VTE-Prophylaxe über einige Tage indiziert sein (siehe AWMF S3-Leitlinie Prophylaxe der VTE).
 - Da im Rahmen der spezifischen immunologischen Reaktion nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin pathophysiologisch relevante Antikörper mit einem HIT-ähnlichen Reaktionsmuster beschrieben worden sind, raten die Autoren in dieser Situation zum Verzicht auf niedermolekulares Heparin und Fondaparinux, da aktuell nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass diese Präparate die Ausbildung von funktionell aktiven Antikörpern begünstigen.
 - Neben der maximalen Ausschöpfung von Allgemeinmaßnahmen (z.B. Bewegungsübungen, Flüssigkeitszufuhr, Kompressionstherapie) kann alternativ der Einsatz von DOAKs in prophylaktischer Dosis, z.B. Rivaroxaban 1 x 10 mg/Tag oder Apixaban 2 x 2,5 mg/Tag, im Sinne eines Off-Label-Gebrauchs erwogen werden.
- Unabhängig von der Veranlassung und den Ergebnissen einer Testung auf (autoimmune) HIT und VIPIT müssen alternative Ursachen der Thrombozytopenie und/oder Thrombose bedacht und entsprechend weiter abgeklärt werden. Hierzu zählen z.B. thrombotische Mikroangiopathien wie die autoimmune thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (iTTP) oder das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS), Antiphospholipidsyndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie und maligne (hämatologische) Grunderkrankungen.

Die hier formulierten Handlungsempfehlungen benötigen nach Bekanntwerden neuer Erkenntnisse ggf. einer Aktualisierung. Jedem Leser wird daher geraten, sich mit der aktuellen Literatur zu diesem Thema zu beschäftigen.



Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei Patienten mit Thrombozytopenie/Thrombose nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin

* Basierend auf vorläufigen Beobachtungen scheinen die Enzymimmunoassays der Firmen HYPHEN BioMed und Immucor bezüglich der Detektion von Antikörpern, die für die Pathogenese von (atypischen) Thrombosen nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin von Bedeutung sind, eine ausreichend gute Sensitivität zu haben.



Mit freundlicher Empfehlung

Vorstandsvorsitzender der GTH	Stellv. Vorsitzender der GTH	Schriftführer	
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg	Priv.- Doz. Dr. med. Robert Klamroth	Prof. Dr. med. Florian Langer	
Chairman and Director University Clinic Bonn AÖR Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine	Chefarzt der Klinik für Innere Medizin Angiologie und Hämostaseologie Zentrum für Gefäßmedizin Vivantes Klinikum im Friedrichshain	Leiter des Bereichs Hämostaseologie (Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie und KMT mit der Sektion Pneumologie)	
GTH Vorstandsmitglied	Schatzmeisterin der GTH	GTH Vorstandsmitglied	GTH Vorstandsmitglied
Prof. Dr. med. Manuela Albisetti Pedroni	Dr. med. Dr. med. (univ.-Bud.) Charis von Auer-Wegener	Assoc.-Prof. Priv. Doz. Dr. Cihan Ay	Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
Leitende Ärztin Medizinische Poliklinik und Tagesklinik Universitäts- Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung	Leiterin der Hämostaseologie, Funktions-Oberärztin Universitätsklinik Mainz III. Medizinische Klinik und Poliklinik und CTH	Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie	CEO und Chefarzt ZENTRUM FÜR LABORMEDIZIN, Zürich Hämostase- und Hämophilie-Zentrum Hämatologisches Ambulatorium
Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch		Prof. Dr. med. Andreas Greinacher	
Stv. Leiter Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine University Clinic Bonn AÖR		Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin Universitätsmedizin Greifswald	