SARS-CoV-2-Impfung und Blutgerinnung

Aktuelle Hinweise für Ärzte und Patienten

Nach ersten Berichten zu Thrombosen nach SARS-CoV-2-Impfung mit dem AstraZeneca-COVID-19-Impfstoff gingen bei uns zahlreiche Anfragen von Ärzten und Patienten ein, die wir in dieser Ausgabe von Labor im Dialog beantworten möchten. Liegen uns in nächster Zeit neue, wichtige Informationen vor, erstellen wir ein Update (umseitig). Wir sind gerne bereit, bei Fragen individueller Art mit Ihnen einen Termin, telefonisch oder vor Ort, zu vereinbaren.

VIPIT (Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie): Thrombosen, ausgelöst durch Impfung

Nach >1,6 Millionen verabreichten Dosen des AstraZeneca-Impfstoffes wurden 13 Fälle mit einer Sinus(Hirnvenen)thrombose berichtet. Die Thrombosen traten 4-16 Tage nach der Impfung auf, bei zwölf Frauen und einem Mann im Alter von 20 bis 63 Jahren. In diesen Fällen bestand gleichzeitig eine Thrombozytopenie (eine verminderte Anzahl von Thrombozyten, das sind Blutzellen, die für die Blutstillung, z.B. bei Verletzungen, erforderlich sind), was auf eine immunologische Ursache der Thromboseneigung hinweist (1).

Die Greifswalder Arbeitsgruppe um Andreas Greinacher nimmt an, dass durch die Impfung eine heftige Entzündungsreaktion und Stimulation des Abwehrsystems ausgelöst wird. Es bilden sich Abwehrstoffe (Antikörper) gegen Eiweiße der Thrombozyten. Diese Antikörper führen (über den Fc-Rezeptor) zu einer massiven Aktivierung der Thrombozyten. Eine ähnliche Reaktion kann nach Gabe von Heparin, einer gerinnungshemmenden Substanz, beobachtet werden (sog. Heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II). Bei vier dieser Patienten wurde dieser Mechanismus tatsächlich nachgewiesen. Die Antikörper entwickeln sich typischerweise 4 bis 16 Tage nach der Impfung. Es können auch andere Ursachen zugrunde liegen. So werden Sinusthrombosen immer wieder bei jungen Frauen unter Pille diagnostiziert.

Auch nach Verabreichung des mRNA-SARS-CoV-2-Impfstoffes von Biontech/Pfizer Comirnaty wurden Thrombosen beobachtet, genauer eine tiefe Beinvenenthrombose bei einer 66-jährigen Frau. Bei 21720 Personen, die diesen Impfstoff erhielten, war dies nicht der Fall. Die Häufigkeit für Thrombosen würde, statistisch gesehen, weniger als 1 Fall pro ca. 5900 Impfungen betragen (2) .

Die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA, das Paul-Ehrlich-Institut und die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung GTH stellen einvernehmlich fest (1, 3, 4):

Der **Nutzen** der Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff **„überwiegt die Risiken, trotz eines möglichen Zusammenhangs mit sehr seltenen Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie“**.

Im Hinblick auf eine VIPIT sind folgende Hinweise zu beachten:

Die vermittelnden Antikörper treten ca. 4 bis 16 Tage nach Impfung auf. Bei Nebenwirkungen, die mehr als 3 Tage nach erfolgter Impfung anhalten oder neu hinzukommen, wie z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit/Erbrechen, Luftnot, Brust- und Bauchschmerzen, Beinschwellungen, sollte eine ärztliche Abklärung einer Thrombose erfolgen.

Wichtige Untersuchungen sind in diesem Zusammenhang das Blutbild, d.h. die Bestimmung der Thrombozytenzahl, der D-Dimere (Gerinnungsmarker), ggf. eine weiterführende bildgebende Diagnostik (cMRT, Ultraschall, CT-Thorax/Abdomen).

Für den sehr seltenen Fall einer Thrombozytopenie und/oder einer Thrombose sollten die bedeutsamen Antikörper getestet werden. Details sind der Stellungnahme der GTH vom 22. März 2021 (1) zu entnehmen, die einen instruktiven diagnostischen Algorithmus enthält. Im konkreten Fall helfen wir gerne weiter.

SARS-CoV-2-Impfung und vorbestehende Thromboseneigung

Von einer vorbestehenden Neigung zu Thrombosen oder Lungenembolien ist auszugehen, wenn bereits eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie zu diagnostizieren war oder auch eine Gerinnungsstörung wie Faktor-V-Leiden, Prothrombin-G20210A, angeborener Protein-C-, -S-Mangel oder Antiphospholipid-Antikörper festgestellt wurde. Die MTHFR-Genveränderungen an der Stelle 677 und 1298 können nicht als eigenständige Risikofaktoren einer Thromboseneigung gelten. Eine VIPIT tritt, da ein immunologisches Geschehen, hiervon unabhängig auf.

Patienten mit einer Thromboseneigung sollen nicht auf die Impfung verzichten. Angesichts der Seltenheit einer VIPIT ist nicht vom AstraZeneca-Impfstoff abzuraten, zumal auch nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff eine seltene Thrombose beobachtet wurde.

Sind begleitende Maßnahmen zur Impfung notwendig? Bei einer Gerinnungshemmung mit Heparin kommt es bei mind. 1 von 1000 behandelten Patienten zu Nebenwirkungen wie Blutergüssen, auch Hirn- oder innere Blutungen, Thrombozytopenie, schwerer Hautausschlag, etc. Es kann angesichts der Seltenheit einer Thrombose nicht empfohlen werden, für einige Tage nach Impfung vorsorglich gerinnungshemmende Substanzen zu verabreichen. Eine Ausnahme sind Patienten, die nach Impfung Fieber und Schüttelfrost entwickeln und bettlägerig würden. Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe ist in diesen Fällen gemäß den Leitlinien anzuraten.

Was ist, wenn ich bereits aus medizinischen Gründen „Blutverdünner“ wie *ASS, Marcumar,* oder die neueren Substanzen *Xarelto,*

Eliquis, Pradaxa, Lixiana einnehmen muss? *ASS* oder *Marcumar* werden wegen der Impfung nicht abgesetzt, jedoch sollte nach der Impfung auf die Impfstelle länger als üblich Druck ausgeübt werden (siehe untenstehende Hinweise). Werden die neueren Gerinnungshemmer (siehe oben) eingenommen, kann das Mittel zuletzt vor ca. 18-24 Stunden eingenommen werden, bereits kurze Zeit nach der Impfung würde die nächste Tablette wieder eingenommen.

Ein sogenanntes Antiphospholipidsyndrom kann ein Grund sein, der Stufe 4 der Impfpriorität (Personen mit Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko (.. Autoimmunerkrankungen..)) zugeordnet zu werden. Dies setzt eine klinisch bedeutsame Form des Antiphospholipidsyndroms voraus. Das Auftreten der Antiphospholipid-Antikörper alleine ist nicht automatisch mit einer Erkrankung oder einem Antiphospholipidsyndrom gleichzusetzen.

SARS-CoV-2-Impfung und vorbestehende Blutungsneigung

Eine Blutungsneigung wie z.B. eine diagnostizierte, symptomatische Hämophilie, eine von-Willebrand-Erkrankung oder Störungen der Thrombozytenfunktion sind kein Grund, sich nicht impfen zu lassen.

SARS-CoV-2-Impfstoffe, die nur für die i.m.-Gabe (Verabreichung in den Muskel) zugelassen sind, sollten auch bei einer vorbestehenden Blutungsneigung nur in den Muskel verabreicht werden. Es sollte dabei eine möglichst dünne Kanüle verwendet werden. Für mindestens 10 min sollte auf die Stelle der Impfung Druck ausgeübt werden. Die Impfstelle sollte wenige Minuten nach Ende der Kompression und 2 bis 4 Stunden nach Impfung begutachtet und abgetastet werden. Treten Schwellungen oder gar tastbare Blutergüsse auf, ist ein Arzt aufzusuchen. Eingehendere Informationen zum Vorgehen bei Hämophilie sind den Konsensempfehlungen der GTH vom 20. Januar 2021 zu entnehmen (5).

Update 2.April 2021

Beim Paul-Ehrlich-Institut wurden bis 29.März 2021 nach 2,2 Millionen verabreichten Impfdosen (AstraZeneca COVID-19 Vakzin) 31 Fälle einer Sinus(Hirnvenen)thrombose gemeldet. In 19 Fällen wurde eine Thrombozytopenie berichtet, in 9 Fällen war der Verlauf tödlich. Betroffen waren 29 Frauen im Alter von 20-63 Jahren und 2 Männer im Alter von 36 und 57 Jahren (6). Die STIKO (ständige Impfkommission) empfiehlt „im Regelfall die Impfung mit der COVID-19 Vaccine AstraZeneca nur Menschen im Alter>60 Jahre“. „Der Einsatz der AstraZeneca-Vaccine unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlichem Ermessen und bei individueller Risikoakzeptanz nach sorgfältiger Aufklärung möglich (7).

Aufgrund einer akuten Impfreaktion können Personen bettlägerig werden. Patienten mit vorbestehender Thromboseneigung (s.o.) sollen in dieser Situation eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erwägen, dabei jedoch auf Heparin oder Fondaparinux verzichten (6). Grund hierfür ist das ähnliche Reaktionsmuster, das auch bei der Heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II beobachtet wird (s.o.). Alternativ hierzu können die neueren direkten oralen Antikoagulanzien (DOAKs) in reduzierter, prophylaktischer Dosis, z.B. *Xarelto* 10mg 1x/Tag oder *Eliquis* 2,5mg 2x/Tag eingesetzt werden (off-label use, d.h. Medikament für diesen Einsatz nicht zugelassen).

Update 28.April 2021

Die EMA hat in einem vielbeachteten Papier Nutzen und Risiko der Impfung mit *Vaxzevria* (so der neue Name des AstraZeneca COVID-19-Impfstoffes) gegenübergestellt (8): Bei den Berechnungen ging man von der Erstimpfung mit 80%-Schutz über einen Zeitraum von 4 Monaten aus. Die Zahlen wurden in Abhängigkeit von Alter und Infektionsrate (z.B. mittel=monatlich 401/100.000 Personen) ermittelt.

Einweisung auf Intensivstation: Im Alter <60 Jahren würde bei mittlerer Infektionsrate bis zu 15 Mal ein Aufenthalt auf der Intensivstation vermieden, wobei bis zu 2,1 Fälle mit Thrombozytenabfall (VIPIT) in Kauf genommen würden (im Alter >60 Jahren: 28-39 Male gegenüber 1 Fall mit Thrombozytenabfall).

Todesfälle: Bei mittlerer Infektionsrate würden im Alter <60 Jahren bis zu 8 Todesfälle verhindert, dem stehen 2,1 Fälle mit niedrigen Thrombozytenzahlen gegenüber (Alter >60 Jahren: 25-197 Todesfälle gegenüber 1 Fall mit Thrombozytenabfall).

Die weltgrößte Datenbank zur Arzneimittelüberwachung VigiBase der WHO (Weltgesundheitsorganisation) verzeichnete - Stand 16.März 2021 – 795 venöse Gefäßverschlüsse nach Impfung (9), das sind 381 mit *Comirnaty* von Pfizer-BioNtech, 80 mit dem Moderna-, 334 mit AstraZeneca-Impfstoff. Eine Sinus(Hirnvenen) thrombose wurde dabei in 4 bzw. 3 bzw. 7 Fällen diagnostiziert (Vorsicht: Die Zahlen lassen keinen direkten Vergleich zwischen den Impfstoffen zu). Das würde einer Rate von ca. 1 Venenthrombose pro ca. 13 Millionen Impfungen entsprechen (arterielle Gefäßverschlüsse siehe Originalpublikation).

Literatur

1. Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22.März 2021, GTH 24.03.2021.
2. Carli G et al. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shorthly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. Internal and Emergency Medicine, published online am 9.03.2021.
3. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Risiko von Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen. Rote-Hand-Brief v. 24.03.2021
4. Information für Ärztinnen und Ärzte. COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. Paul-Ehrlich-Institut 19.03.2021.
5. Vorläufige Konsensempfehlungen zur SARS-CoV-2 Impfung bei Patienten mit Hämophilie. GTH 20.01.2021.
6. Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 1.April 2021, GTH 01.04.2021.
7. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. Aktualisierung vom 01.April 2021.
8. EMA: AstraZeneca’s COVID-19 vaccine. Benefits and risks in context. 23.04.2021.
9. Smadja et al. Vaccination against COVID-10: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. Eur Respir J 2021.

Herausgegeben von:
Hämostasikum München

Priv.-Doz. Dr. med.
Christian M. Schambeck

Tel.: 089/520 46 16 - 0
Fax: 089/520 46 16 - 16
E-Mail: info@haemostasikum.de
Internet: www.haemostasikum.de

© Meckes / Ottawa / Eye Of Science / Agentur Focus