

INFO VOOR ARTSEN – Trombocytopenie met trombosen na COVID-vaccinatie

Deze informatie werd samengevat op basis van en met de limitaties van de op dit moment beschikbare informatie, en in overleg met de specialisten die betrokken waren bij het beschrijven van de index-gevallen. Verdere aanpassingen en updates zijn mogelijk naarmate er meer informatie beschikbaar komt.

Bij vermoeden van een nevenwerking van vaccinatie of bij het optreden van belangrijke medische problemen na vaccinatie is het belangrijk dit steeds aan te melden via <https://www.fagg.be/nl/bijwerking> . Bij vermoeden van trombocytopenie en trombose mag u ook steeds de Belgische Vereniging voor Trombose en Hemostase verwittigen via secretariat@bsth.be en/of cecile.oury@uliege.be

Wat is het probleem?

Sinds begin 2021 zijn er in Europa en het Verenigd Koninkrijk verschillende meldingen geweest van **trombocytopenie in combinatie met trombosen** bij **personen die recent gevaccineerd werden tegen COVID-19**. In sommige – maar niet alle – gevallen gaat het onder meer om cerebrale veneuze sinustrombosen (CVST). Ook trombosen in de mesenterische bloedvaten (splanchnische trombose), trombosen op meerdere locaties, en longembolie zijn beschreven. Enkele van deze gevallen kenden een fataal verloop.

Hoe frequent is dit probleem?

Op datum van 4 april 2021 werden er in Europa en het Verenigd Koninkrijk in totaal 169 gevallen van CVST en 53 gevallen van splanchnische trombose gerapporteerd aan het Europees Geneesmiddelen Agentschap ('EMA') als gevolg van vaccinatie tegen COVID-19 op een totaal van 34 miljoen gevaccineerde personen.

Opgelet; zowel onder- als overrapportering van deze problematiek is erg waarschijnlijk, een accurate schatting is dan ook moeilijk. Blijvende goede surveillance zal belangrijk zijn om dit goed in kaart te brengen. Het is dan ook **zeer belangrijk om een vermoed of mogelijk geval aan te melden aan het FAGG**. In elk geval gaat het om een **zeer zeldzame potentiële nevenwerking**.

Wat is het vermoede onderliggende mechanisme van dit probleem?

Bij tenminste een deel van deze gevallen werd een mechanisme vastgesteld dat sterke **gelijkenissen vertoont met heparine-geïnduceerde trombocytopenie ('HIT')** of heparine-geïnduceerde trombocytopenie met trombose ('HITT' of 'HIT+'). In deze gevallen werden antistoffen vastgesteld tegen Platelet Factor 4 ('PF4'), een eiwit dat ook betrokken is bij de pathogenese van HIT. Deze antistoffen binden aan PF4, een eiwit dat voorkomt in alfa-granules van bloedplaatjes. Het complex van antistoffen en PF4 kan binden aan de bloedplaatjesreceptor voor antistoffen (plaatjes Fc-gamma-receptor), en dit geeft aanleiding

tot bloedplaatjesactivatie. Verspreide activatie van bloedplaatjes kan leiden tot tromboses enerzijds, en een verhoogd bloedingsrisico door bloedplaatjeste kort anderzijds. De voorgestelde benaming van dit mechanisme is '**Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia**' or '**VIPIT**'.

Wordt deze aandoening veroorzaakt door de vaccinatie?

Een dergelijk mechanisme van een HIT-achtige aandoening zonder blootstelling aan heparine werd in het verleden beschreven bij verschillende oorzaken van immunactivatie zoals auto-immuunziekten, bacteriële en virale infecties, en sommige geneesmiddelen.

Aangezien een vaccinatie ook een sterke immunactivatie veroorzaakt, is een link met vaccinatie zeker mogelijk. De gevallen die gemeld werden, deden zich voor in de weken na vaccinatie (5 tot 30 dagen na vaccinatie).

Hoewel er dus ook andere oorzaken kunnen zijn, is een link met vaccinatie waarschijnlijk.

Is dit een probleem dat specifiek is aan één type vaccin?

De tot nu toe gemelde gevallen werden beschreven na vaccinatie met het AstraZeneca vaccin (Vaxzevria®). Op basis van het vermoede mechanisme is het niet duidelijk of dit specifiek veroorzaakt wordt door één type vaccin. Een gelijkaardig mechanisme is een potentiële maar zeer zeldzame nevenwerking bij elke vorm van sterke immunactivatie, inclusief infecties. Tijdens zijn bijeenkomst van 7 april 2021 heeft het EMA geconcludeerd dat er een mogelijke link bestaat tussen vaccinatie met Vaxzevria® en deze zeer zeldzame vormen van trombose gecombineerd met een laag aantal bloedplaatjes. Het EMA benadrukt weliswaar dat op grond van de huidige beschikbare wetenschappelijke gegevens het gebruik van de vaccins tegen COVID-19 veilig en efficiënt is.

Voldoende alertheid voor dit probleem en een prompte aanmelding van vermoede gevallen zijn nodig om hier verder uitsluitsel over te geven.

Welke patiënten hebben een verhoogd risico op deze verwikkeling?

Op basis van het mechanisme lijkt het te gaan om een idiosyncratische, toevallige auto-immuuncomplicatie. Er is dan ook **GEEN verband met klassieke trombose, voorgeschiedenis van trombose(n), risicofactoren voor hart- en vaatziekten of voor trombosen, of behandeling met antiplaatjes- of anticoagulatetherapie. PERSONEN MET RISICOFACTOREN VOOR TROMBOSE OF MET VOORGESCHIEDENIS VAN TROMBOSE OF HART- EN VAATZIEKTEN MOETEN DAN OOK ZEKER GEEN ANGST HEBBEN OM ZICH TE LATEN VACCINEREN, IN DEZE GROEP PERSONEN ZIJN DE VOORDELEN VAN VACCINATIE VELE MALEN GROTER DAN DE NADELEN.**

Hoewel het onderliggende mechanisme hiervan niet duidelijk is, werden vrijwel alle gevallen gemeld bij personen jonger dan 60 jaar. Een onderrapportering van gevallen bij oudere personen kan hierin mee een rol spelen.

Er zijn ook meer gevallen gemeld bij vrouwen dan bij mannen. Ook hier is het onduidelijk of dit om een oorzakelijk verband gaat. Er werden ook meer (jonge) vrouwen dan mannen gevaccineerd met het AstraZeneca vaccin, en tromboses, inclusief cerebrale tromboses, komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Wat zijn de symptomen van deze aandoening? Waarop moet ik letten?

De symptomen zijn enerzijds symptomen van bloedplaatjesteekort: bloedingsneiging, puntbloedingen of petechiën, en anderzijds symptomen van trombosen. Dit kan gaan om aanhoudende hoofdpijn, aanhoudende buikpijn, zwelling van een lidmaat, plotse kortademigheid.

Al deze klachten op zichzelf zijn zeer aspecifiek, en gezien de zeldzaamheid van deze problematiek is een alternatieve verklaring zeer goed mogelijk. Toch is voldoende alertheid en, bij twijfel, verder onderzoek, belangrijk gezien de ernst van de complicatie.

Welke onderzoeken zijn nuttig?

Bij vermoeden van trombocytopenie met trombosen na vaccinatie zijn volgende vragen en onderzoeken belangrijk:

- 1. Recente COVID-19-infectie of recente COVID-19-vaccinatie*
Typische tijdsverloop lijkt tussen 5 en 30 dagen na vaccinatie te zijn
- 2. Klachten of symptomen die kunnen wijzen op alternatieve aandoeningen*
Infectietekens, gekende onderliggende pathologie, recente andere therapieën of medicatie (in het bijzonder blootstelling aan heparine),...
- 3. Beeldvorming bij vermoeden van trombose*
Op geleide van klachten:
Veneus duplexonderzoek van de ledematen bij lidmaatzwelling, CT angio van de thorax bij kortademigheid, CT angio abdomen bij geprikkeld of pijnlijk abdomen, CT of MRI hersenen bij aanhoudende hoofdpijn
- 4. Laboratoriumonderzoeken*
Bloedplaatjesaantal: trombocytopenie $<150\ 000/\text{mm}^3$
D-dimeren: meestal sterk gestegen ($>4000\ \mu\text{g/L}$ or ng/mL), onwaarschijnlijk bij licht verhoogde D-dimeren, uitgesloten bij normale D-dimeren
Fibrinogeen: normaal tot gedaald
Compleet en Formule: geen afwijkingen in andere reeks (rode bloedcellen of witte bloedcellen)

Een diagnostisch algoritme is voorgesteld in Figuur 1. Deze figuur is gebaseerd op de op dit ogenblik beschikbare kennis en informatie.

Gezien de zeldzaamheid van dit probleem, is te verwachten dat de meeste gevallen van trombocytopenie en van trombose, al dan niet in combinatie, *niet* te wijten zullen zijn aan dit probleem. Toch is een voorzichtigheid gewettigd en moet er een voldoende lage drempel zijn om een dergelijke aandoening uit te sluiten.

Bij de verdachte gevallen dient de diagnose bevestigd te worden door een HIT test uit te voeren (opsporen van antilichamen tegen het complex heparine/PF4 met immunologische methode).

Het bewaren van plasma- en serumstalen (diepgevroren) van verdachte/bevestigde patiënten voor verder onderzoek wordt sterk aanbevolen.

Welke behandelingsprincipes zijn belangrijk?

Vermijd plaatjestransfusie zo mogelijk

Gezien er een sterke antistof-gemedieerde bloedplaatjesactivatie en -verbruik is, kan het toedienen van extra bloedplaatjes de kans op trombosen verder verhogen. Bloedplaatjestransfusie moet dus vermeden worden. Wanneer er ernstige bloedingen zijn of een indicatie voor dringende heelkunde, moet eerst de immuunrespons stilgelegd worden.

Behandel de immuunreactie

In-vitro experimenten tonen aan dat de bloedplaatjesactivatie stilgelegd kan worden door hoge doses intraveneuze immuunglobulines. Bij ernstige tromboses en/of ernstige bloedingen moet een behandeling met iv immuunglobulines aan 1g/kg overwogen worden. Indien dit niet beschikbaar is, kan op basis van het mechanisme en naar analogie met immuungemedieerde trombocytopenie maar evenwel zonder evidentie een behandeling met corticosteroiden overwogen worden in ernstige gevallen.

Voorkom en behandel bloedingen

Bij ernstige bloedingen wordt aanbevolen het fibrinogeengehalte boven de 1.5g/L (150 mg/dL) te houden worden door middel van fibrinogeen(cryoprecipitaat). Plaatjestransfusie moet overwogen worden bij bloedingen en plaatjesaantal < 50 000 tot 30 000/ μ L, maar enkel na behandeling van de immuungemedieerde plaatjesactivatie zoals hierboven beschreven.

Vermijd heparine

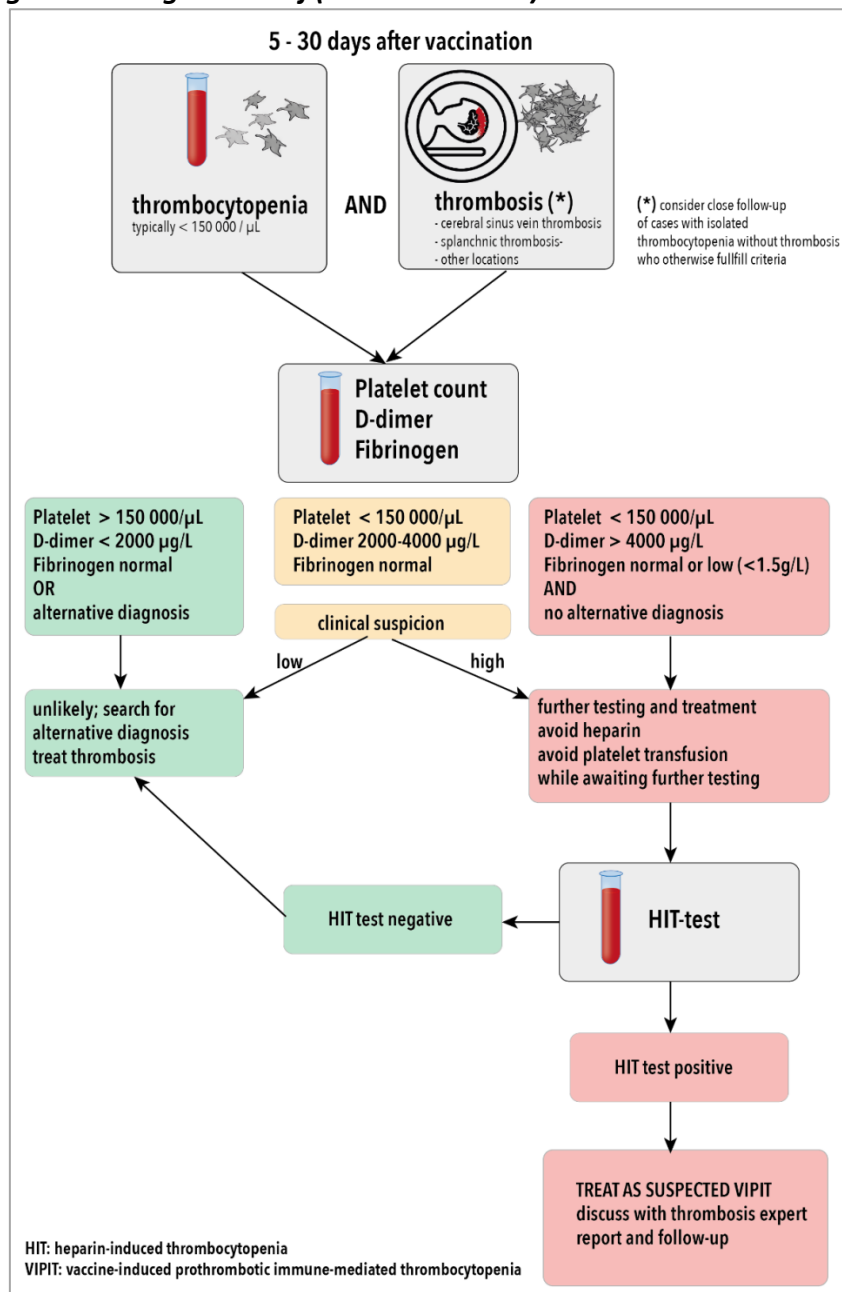
Het is onduidelijk of heparine een bijkomende activerende rol speelt in dit mechanisme. Gezien de gelijkenissen met HIT en de positieve HIT-ELISA, gezien bij sommige patiënten een potentiërend effect van heparine beschreven is *ex vivo*, en gezien de beschikbaarheid van en ervaring met niet-heparine-gebaseerde anticoagulantia, hebben deze de voorkeur. Een behandeling met fondaparinux/bivalirudine/argatroban (volgens lokale expertise en

beschikbaarheid) of met een DOAC (directe orale anticoagulantia) heeft dan ook de voorkeur in afwachting van meer informatie.

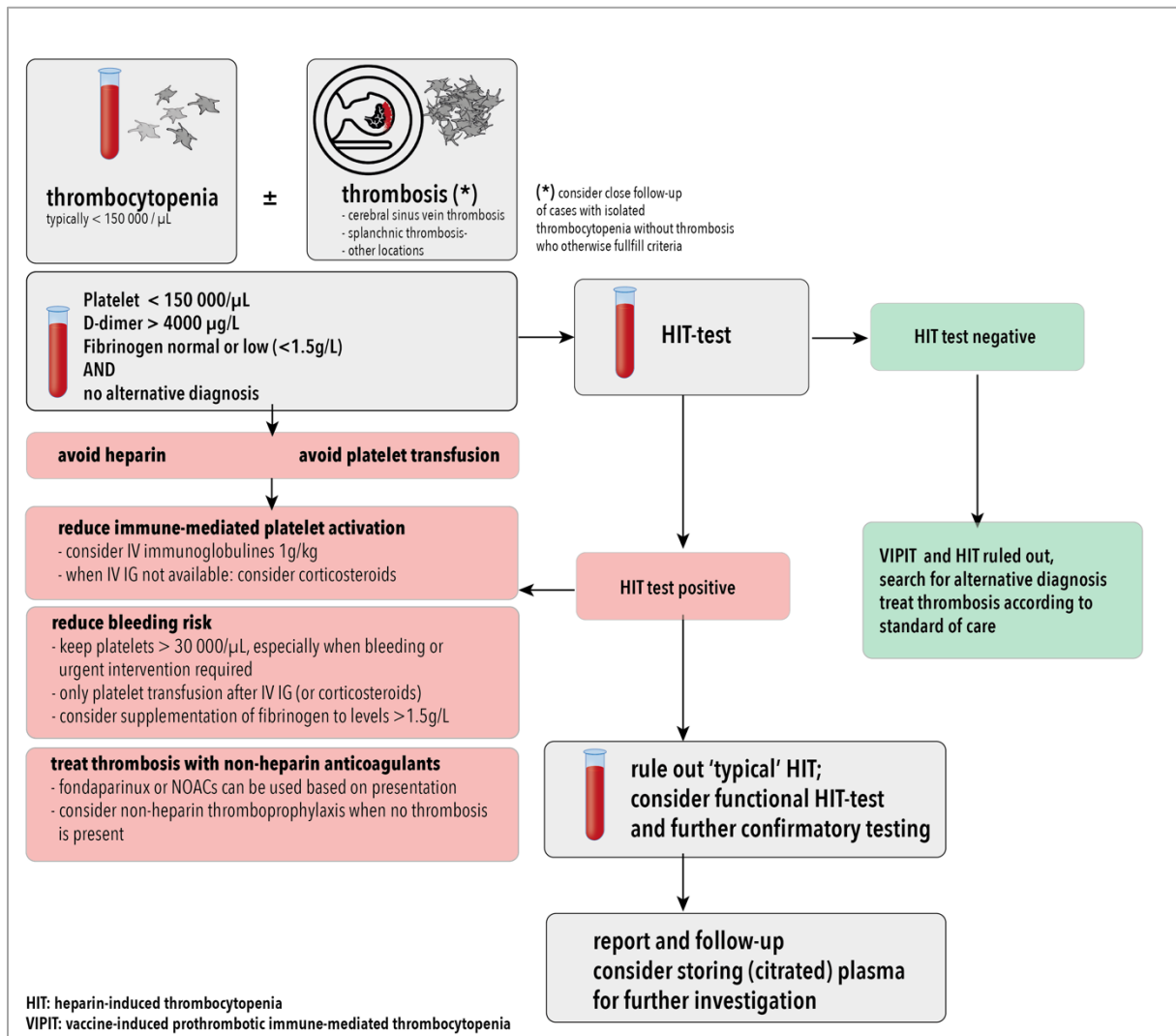
Rapporteer het geval aan het FAGG en bespreek met stollingsexperten

Een therapeutisch algoritme is voorgesteld in Figuur 2. Deze figuur is gebaseerd op de op dit ogenblik beschikbare kennis, inzichten, en informatie.

Figuur 1 – diagnostisch algoritme bij (vermoeden van) VIPIT



Figuur 2 – Therapeutisch algoritme bij (vermoeden van) VIPIT



Referenties

- Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT) Updated Guidance on Management. Version 1.3 (https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf)
- Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>
- A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>