

Neue Erkenntnisse zu seltenen Hirnvenenthrombosen nach einer AstraZeneca-Impfung

Sicherer Rückgang der pathogenen Antikörper innerhalb von drei Monaten – Abstand zur Zweitimpfung sollte dementsprechend ausreichend lang sein

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald haben heute in der renommierten medizinischen Fachzeitschrift *New England Journal of Medicine** neue Erkenntnisse zu seltenen Hirnvenenthrombosen nach einer AstraZeneca-Impfung veröffentlicht.

„Die gefährlichen Anti-PF4-Antikörper, die zu Hirnvenenthrombosen nach einer AstraZeneca-Impfung gegen Covid-19 führen können, verschwinden bei den meisten Patienten innerhalb von drei Monaten wieder. Die Betroffenen können ohne Risiko ein zweites Mal geimpft werden, ohne dass die Antikörper wieder gebildet werden“, informierte der Leiter der Abteilung für Transfusionsmedizin, Prof. Dr. Andreas Greinacher. „Daher ist ein Abstand zur Zweitimpfung von drei Monaten klar zu empfehlen.“

„Betroffene sind nicht langfristig gefährdet, immer wieder neue Thrombosen zu bekommen. Die Antikörper aktivieren die Blutgerinnung nur eine kurze Zeit nach der Impfung. Dies ist eine unglaublich gute Nachricht für alle Betroffenen und ihre Familien“, betonte die Erstautorin Dr. Linda Schönborn die Bedeutung der neuen Erkenntnisse. „Menschen, die nach der ersten Impfung die schwere Nebenwirkung Vakzin-induzierte Immunthrombozytopenie und Thrombosen (VITT) entwickelt haben, können ein zweites Mal geimpft und so vor Covid-19 geschützt werden.“

Erkenntnisse helfen weltweit

Auf der Basis der Untersuchungen der Arbeitsgruppe des Transfusionsmediziners Professor Dr. Andreas Greinacher und des Experten für Bioinformatik, Professor Dr. Lars Kaderali, in Greifswald wurden viele der betroffenen VITT-Patienten bereits ein zweites Mal geimpft, um einen vollen Schutz gegen Covid-19 zu erhalten. Bei keinem hat die zweite Impfung mit einem mRNA-Impfstoff von BioNTech Pfizer oder Moderna zu Komplikationen geführt. „Diese Ergebnisse sind weltweit von größter Bedeutung. In den meisten Ländern stehen nur die Adenovirus-basierte Impfstoffe, wie die Impfstoffe von AstraZeneca oder Johnson&Johnson, zur Verfügung“, so Greinacher.

Über den jüngsten Erfolg freute sich auch der Vorsitzende des Aufsichtsrats der Unimedizin Greifswald, Mathias Brodkorb. „Die Greifswalder Erkenntnisse helfen dabei, die Impfung für hunderte Millionen Menschen sicherer zu machen. Das ist universitäre Spitzenforschung made in MV.“

Die Erstautorin und Mitarbeiterin der Transfusionsmedizin Dr. Linda Schönborn ist Stipendiatin des 2008 ins Leben gerufenen Greifswalder Gerhard-Domagk-Nachwuchsförderprogramms. „Wir sind stolz auf unsere Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler“, unterstrich der Wissenschaftliche Vorstand der Universitätsmedizin Greifswald, Prof. Karlhans Endlich. „Die konsequente Förderung ist enorm wichtig, um auch weiterhin Forschung auf hohem Niveau betreiben und Fortschritte in der Medizin erzielen zu können.“

Bereits im März dieses Jahres hat die Arbeitsgruppe um Professor Andreas Greinacher die Ursachen für die Entstehung von Hirnvenenthrombosen nach einer Covid-19-Impfung aufgeklärt, einen Labortest zum Nachweis sowie eine Behandlungsmöglichkeit entwickelt. Die Ursache für die schwere Impfnebenwirkung VITT sind Antikörper gegen das Thrombozytenprotein Plättchenfaktor 4 (PF4), die die Blutgerinnung stark aktivieren. Die Antikörper werden durch Bestandteile im Impfstoff, die sich an PF4 binden, ausgelöst. Diese Ergebnisse wurden mittlerweile von mehreren Arbeitsgruppen international bestätigt. Das Greifswalder Wissenschaftsteam arbeitet weiter mit Hochdruck an der Erforschung der Impfnebenwirkungen und wird zeitnah über neue Ergebnisse berichten.

***Originalpublikation**

New England Journal of Medicine (NEJM)

Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT, publ. September 8, 2021

DOI: 10.1056/NEJMc2112760

Weitere Informationen zu Gerhard Domagk-Stipendien

<https://www.medizin.uni-greifswald.de/de/research-and-teaching/nachwuchsfoerderung/gerhard-domagk-stipendien/>

Foto UMG/Manuela Janke

Prof. Dr. Andreas Greinacher und sein Team forschen weiter unter Hochdruck an Impfnebenwirkungen.

Foto privat

Dr. Linda Schönborn ist Erstautorin der Publikation und Gerhard-Domagk-Stipendiatin in Greifswald.

Anlage

Originalartikel nur zur persönlichen Information, die Urheberrechte liegen beim New England Journal of Medicine (NEJM)

Universitätsmedizin Greifswald

Leiter der Stabsstelle Kommunikation und Marketing

Pressesprecher: Christian Arns

T +49 3834 86-52 28

E christian.arns@med.uni-greifswald.de

Anfragen zu dieser Publikation:

steinke@steinke-hauptmann.de

T +49 381 25 28 761

www.medizin.uni-greifswald.de

www.facebook.com/UnimedizinGreifswald

Instagram/Twitter @UMGreifswald





CORRESPONDENCE

Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT

TO THE EDITOR: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) has been described after vaccination with the adenoviral vector vaccines ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca) and Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson–Janssen). VITT is caused by platelet-activating anti-platelet factor 4 (PF4) IgG antibodies,¹⁻³ the presence of which can be confirmed by anti-PF4–heparin IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in combination with PF4-enhanced washed-platelet-activation assays.¹ Clinical and in vitro characteristics of acute VITT closely resemble (auto-immune) heparin-induced thrombocytopenia.⁴ A hallmark of heparin-induced thrombocytopenia is the transience of anti-PF4 antibodies.⁵ The persistence of pathogenic anti-PF4 antibodies in VITT is not well understood.

We conducted a study involving 35 patients with serologically confirmed VITT (27 women and 8 men; median age, 53 years [range, 18 to 77 years]). The patients' clinical symptoms started between days 5 and 18 after vaccination. All the patients presented with thrombocytopenia, and 30 presented with thrombosis. The median follow-up time after diagnosis of VITT was 11 weeks (range, 4 to 19) (a description of the methods is provided in the Supplementary Appendix, available with the full text of this letter at NEJM.org).

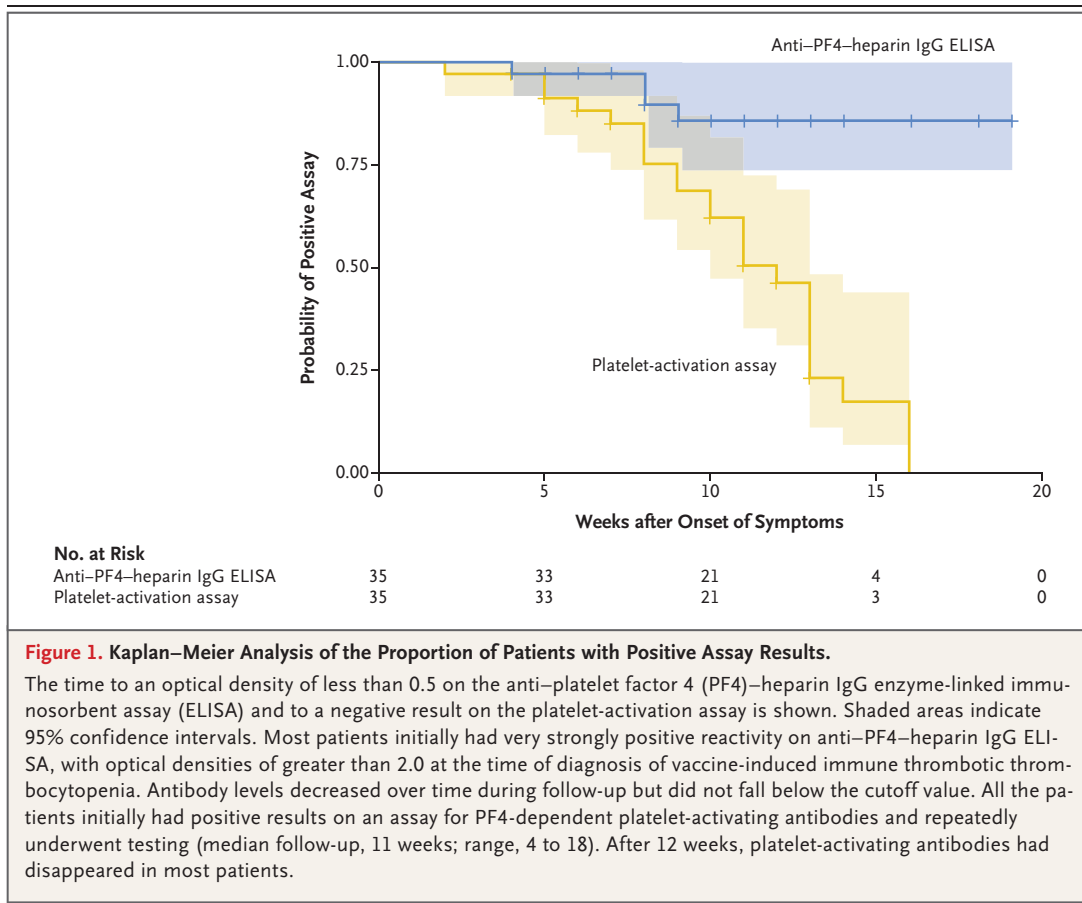
During follow-up, results of the PF4-dependent platelet-activation assay became negative in 23 of 35 patients (66%; 95% confidence interval [CI], 49 to 79). In 14 of the 15 patients with follow-up of more than 12 weeks (93%; 95% CI, 70 to 100), the platelet-activation assay became negative within a median of 12 weeks (95% CI, 10 to 13). In addition, the median optical density on anti-PF4–heparin IgG ELISA declined by 53% between the first and last available blood samples (median optical density, 2.98 vs. 1.39; $P < 0.001$ by signed-rank test). However, full sero-

reversion to a negative ELISA result (i.e., an optical density of < 0.5) was seen in only 3 patients (Fig. 1). In 1 patient, PF4-dependent platelet-activating antibodies and ELISA optical density values of greater than 3.0 persisted for more than 12 weeks in association with recurrent episodes of thrombocytopenia.

Five patients received the messenger RNA (mRNA) vaccine BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) as a second vaccination 10 to 18 weeks after their first vaccination, while they were still receiving therapeutic-dose anticoagulation. All but one patient had a negative platelet-activation assay result before the second-dose vaccination. Clinically symptomatic new thrombotic complications or an increase in optical density by more than 0.5 on anti-PF4–heparin IgG ELISA did not occur in any of the patients.

Our study indicates that anti-PF4 antibodies are transient in most patients with VITT. In a subgroup of these patients, pathogenic platelet-activating anti-PF4 antibodies may persist for more than 12 weeks. Further studies are needed to clarify whether these patients should receive prolonged anticoagulation or additional treatment.

To achieve full protection against coronavirus disease 2019 (Covid-19), a second vaccination is needed after a first dose of ChAdOx1 nCoV-19. On the basis of our small series of patients, subsequent vaccination with an mRNA vaccine appears to be safe after results of platelet-activation assays for VITT antibodies have become negative. When no platelet-activation assay is available, a substantial decline in the optical density on anti-PF4–heparin IgG ELISA may be used as a decision criterion. However, further studies are warranted to define optical density cutoff values for different anti-PF4–heparin IgG ELISAs. In many parts of the world, anti-PF4 antibody tests are not available. In that situation, a pragmatic



approach is to wait for at least 12 weeks after an episode of VITT before the second vaccination is considered. Our study shows that in more than 90% of patients, pathologic, platelet-activating anti-PF4 antibodies have disappeared by then.

Linda Schönborn, M.D.

Thomas Thiele, M.D.

Lars Kaderali, Ph.D.

Andreas Greinacher, M.D.

Universitätsmedizin Greifswald
Greifswald, Germany
andreas.greinacher@med.uni-greifswald.de

Supported by a grant (374031971–TRR240) from the Deutsche Forschungsgemeinschaft. Dr. Schönborn was supported within the Gerhard Domagk Research Program by Universitätsmedizin Greifswald.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this letter at NEJM.org.

We thank the staff of the transfusion medicine platelet laboratory for technical support: Ms. Ulrike Strobel, Ms. Carmen Freyer, Ms. Ricarda Raschke, Ms. Ines Warnig, Ms. Jessica

Fuhrmann, Ms. Katrin Stein, and Ms. Nicole Lembke; all the patients and the treating physicians who sent blood samples for follow-up and provided us with clinical information; and Dr. Albrecht Günther (Universitätsmedizin Jena) and Dr. Corinna Leng (Charité Berlin) for very helpful discussions and support.

This letter was published on September 8, 2021, at NEJM.org.

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-101.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
3. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202-11.
4. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017;15:2099-114.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.

DOI: 10.1056/NEJMc2112760

Correspondence Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.