



INFO VOOR ARTSEN – Trombocytopenie met trombosen na COVID-19 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 lokalisaties, en longembolie zijn beschreven. Enkele van deze gevallen kenden een fataal verloop.

De voorgestelde benaming van dit mechanisme is 'Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia' of 'VITT'. Dit syndroom wordt soms ook 'Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS)' genoemd.

Hoe frequent is dit probleem?

Gepubliceerde gegevens over incidentie van VITT variëren sterk van 1 geval per 20 000 tot 1 geval per 100 000 gevaccineerden. De meerderheid van de gevallen ontwikkelde zich 4 tot 28 dagen na de eerste vaccinatie dosis.

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. Het complex van antistoffen en PF4 (een eiwit dat voorkomt in de alfa-granules van bloedplaatjes) 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 bloedplaatjesteekort anderzijds.

Bij een klassieke HIT worden auto-antistoffen gevormd tegen het complex heparine-PF4, bij een VITT tegen PF4 op zich.

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 immunosuppressie zoals auto-immuunziekten, bacteriële en virale infecties, en sommige geneesmiddelen.

Aangezien een vaccinatie ook een sterke immunosuppressie 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 meeste van de tot nu toe gemelde gevallen werden beschreven na vaccinatie met het AstraZeneca vaccin (Vaxzevria®), hoewel er ook enkele gevallen gemeld werden na vaccinatie met het Johnson&Johnson vaccin (COVID-19 Vaccine Janssen®). 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 immunosuppressie, inclusief infecties. Tijdens zijn bijeenkomst van 7 april 2021 heeft het EMA geconcludeerd dat er een mogelijke link bestaat tussen vaccinatie met Vaxzevria® en Johnson&Johnson 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.

Er werden ook al enkele mogelijke gevallen van VITT gemeld na vaccinatie met andere types vaccins tegen COVID-19 maar tot op heden is het niet duidelijk of deze gelinkt zijn aan de vaccinatie.

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

Welke patiënten hebben een verhoogd risico op deze verwikkeling?

Hoewel het mechanisme van deze aandoening deels ontrafeld is, blijft het onduidelijk waarom sommige mensen de aandoening ontwikkelen en anderen niet.

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 anticoagulatietherapie. 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.

Initieel werd aangenomen dat VITT frequenter voorkomt bij jonge personen. Recentere gegevens tonen echter aan dat het risico op ontwikkelen van VITT niet leeftijdsgebonden is. Er werden initieel ook meer gevallen gemeld bij vrouwen dan bij mannen maar uit nader onderzoek blijkt dat mannen evenveel risico lopen als vrouwen om VITT te ontwikkelen.

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 zwelling, 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

Bloedceltelling en differentiatie: 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). Hierbij dient opgemerkt te worden dat niet alle commercieel beschikbare assays voor HIT geschikt zijn voor de diagnostiek van VITT. Enkel ELISA-gebaseerde methodes zijn voldoende gevoelig. Het gebruik van niet-ELISA gebaseerde methodes wordt afgeraden. Op basis van de huidige kennis formuleert de BSTH volgende aanbevelingen voor het testen op VITT:

- Zorg ervoor dat alle plasma- en serumstalen voor VITT diagnostiek afgenomen worden voor initiatie van therapie.
- Voer een immunologische HIT-test uit met de geschikte assay (ELISA), overleg hiervoor met het uitvoerend laboratorium
- Voer een functionele HIT test uit bij alle patiënten met een positieve immunologische HIT test. De Belgische laboratoria die een functionele HIT test uitvoeren zijn terug te vinden in appendix 1. Een positieve functionele test kan de diagnose van VITT ondersteunen.
- Bewaar zoveel mogelijk plasma- en serumstalen (diepgevroren) van verdachte/bevestigde patiënten voor verder onderzoek

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. Dit kan na 24 uur herhaald 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 fibrinogeenconcentraat. 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

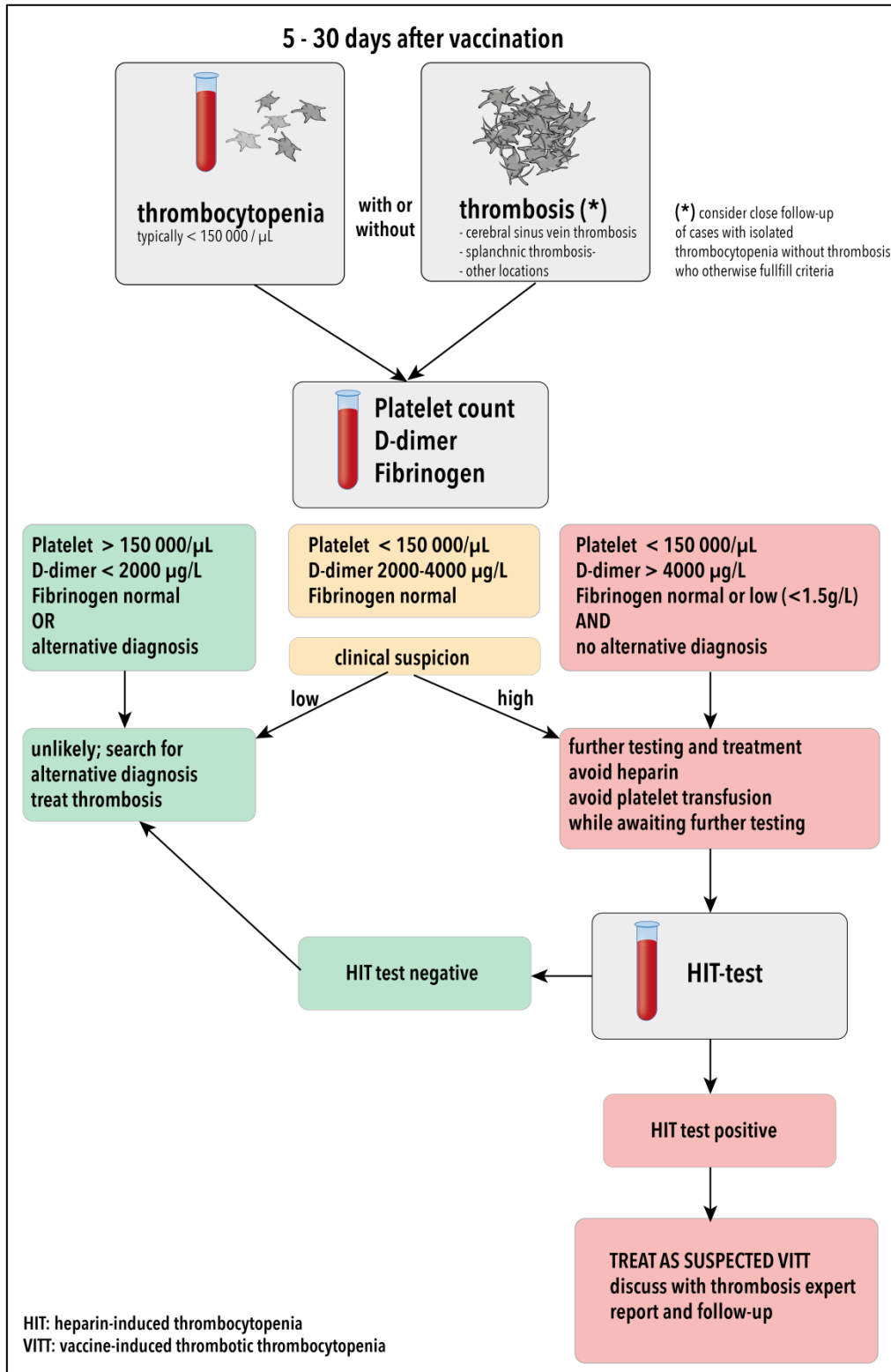
Een **therapeutisch algoritme** is voorgesteld in **Figuur 2**. Deze figuur is gebaseerd op de actueel beschikbare kennis, inzichten, en informatie.



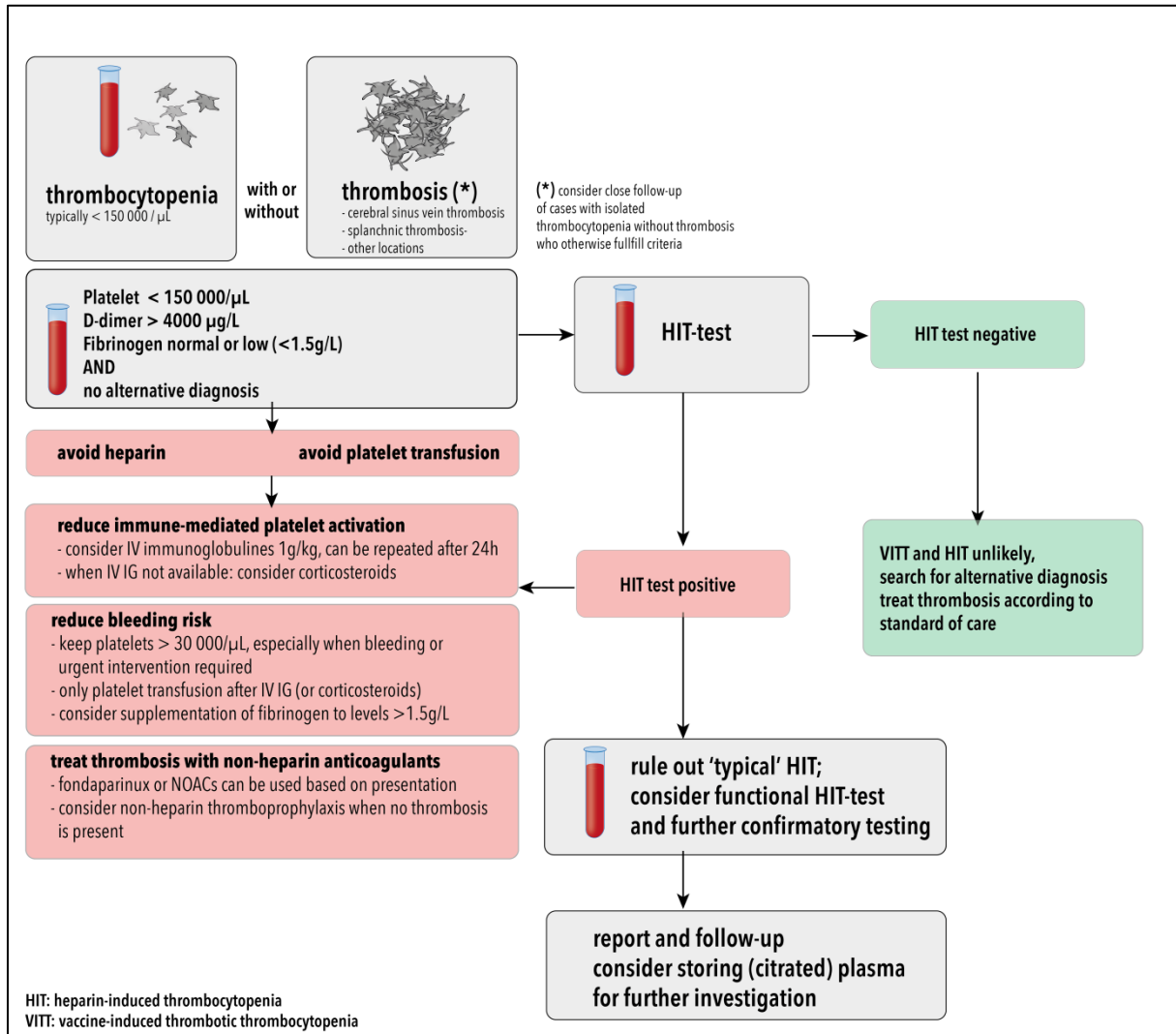
BSTH

Belgian Society on Thrombosis
and Haemostasis

Figuur 1 – diagnostisch algoritme bij (vermoeden van) VITT



Figuur 2 – Therapeutisch algoritme bij (vermoeden van) VITT



Mogen patiënten met bevestigde VITT een tweede dosis COVID-19 vaccin krijgen?

De meeste gevallen van VITT werden beschreven na de eerste vaccin dosis. Er is dus geen reden om geen tweede dosis te krijgen indien er geen complicaties optraden na de eerste vaccinatie dosis.

Bij patiënten met bevestigde VITT of in zeer suggestieve gevallen, wordt aangeraden om geen tweede dosis van hetzelfde vaccine toe te dienen maar wél om te vaccineren met een alternatief vaccin.

Het is belangrijk om de tweede vaccine dosis toe te dienen om een optimale bescherming te hebben tegen COVID-19 infectie.

Referenties

- Bhuyan P, Medin J, Gomes da Silva H et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: a global safety database analysis. The Lancet 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01693-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01693-7)
- Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Jun 9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107051>
- Favaloro E. Laboratory testing for suspected COVID-19 vaccine-induced (immune) thrombotic thrombocytopenia. Int J Lab Hematol. 2021 <https://doi.org/10.1111/ijlh.13629>
- Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. Eur J Haematol 2021; 107: 173-180 <https://doi.org/10.1111/ejh.13665>
- Eur J Haematol. 2021 Aug;107(2):173-180. doi: 10.1111/ejh.13665. Epub 2021 Jun 9
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 384:2092-2101 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
- Nazy I, Sachs U, Arnold D et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost 2021; 19: 1585-1588 <https://doi.org/10.1111/JTH.15341>
- Pai M, Grill A, Ivers N et al. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Following Adenovirus Vector COVID-19 Vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table 2021; 2 (17) <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.2.0>
- Pottgård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114 <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>
- See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021; 325: 2448-2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2124-2130 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>
- Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2202-2211 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>



Appendix 1: Belgian laboratories performing functional HIT testing

Laboratory	Contact person	Method	Sampling conditions	Testing frequency
CHR Liège	Dr. Jean-Marc Minon	Platelet aggregation	2 mL frozen serum or citrated plasma	Weekdays only, not in weekend or holidays.
UCL Namur	Prof. François Mullier	Heparin-induced multiple electrode aggregometry (HIMEA)	2 mL frozen citrated plasma	Weekdays only, not in weekend or holidays.
UZ Gent	Prof. Dr. Katrien Devreese	Flow cytometry	2 mL frozen citrated plasma	Weekdays only, not in weekend or holidays.

We recommend to contact the laboratory before shipment of the samples. Functional assays are time-consuming and require the availability of healthy platelet donors. Contacting the laboratory will allow to discuss the urgency testing and to make necessary arrangements for testing. We would like you to provide (at least) the following information with every request for functional testing:

Laboratory tests:

- Platelet count:
- PT:
- aPTT:
- Fibrinogen:
- D-dimers:

Clinical information:

- thrombosis (type of thrombosis)
- bleeding
- no thrombosis or bleeding

Anticoagulant therapy during last 20 days/date of discontinuation?