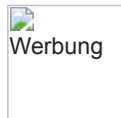


# Hirnvenenthrombose nach Impfung gegen COVID-19 im Vereinigten Königreich: eine multizentrische Kohortenstudie

[www.thelancet.com.translate.goog/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01608-1/fulltext](http://www.thelancet.com.translate.goog/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01608-1/fulltext)

Fordern Sie Ihre Institution an

Zugriff auf das *Lancet*-Journal



## Zusammenfassung

### Hintergrund

Als seltene Nebenwirkung der Impfung gegen COVID-19 ist ein neues Syndrom der impfstoffinduzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) aufgetreten. Eine zerebrale Venenthrombose ist die häufigste Manifestation dieses Syndroms, wurde jedoch unseres Wissens bisher nicht im Detail beschrieben. Unser Ziel war es, die Merkmale einer zerebralen Venenthrombose nach der Impfung mit und ohne VITT zu dokumentieren und zu beurteilen, ob VITT mit schlechteren Ergebnissen verbunden ist.

### Methoden

Für diese multizentrische Kohortenstudie wurden Ärzte gebeten, alle Fälle einzureichen, in denen die COVID-19-Impfung dem Auftreten einer Hirnvenenthrombose vorausging, unabhängig von der Art des Impfstoffs, dem Intervall zwischen der Impfung und dem Auftreten der Symptome einer Hirnvenenthrombose oder den Bluttestergebnissen. Wir haben klinische Merkmale, Laboregebnisse (einschließlich der Ergebnisse von Tests auf Anti-Thrombozytenfaktor-4-Antikörper, sofern verfügbar) und radiologische Merkmale bei der Krankenhausaufnahme von Patienten mit zerebraler Venenthrombose nach Impfung gegen COVID-19 ohne Ausschlusskriterien erfasst. Wir definierten Fälle von Hirnvenenthrombose als VITT-assoziiert, wenn die niedrigste während der Aufnahme aufgezeichnete Thrombozytenzahl unter  $150 \times 10^9$  pro Liter lag und der höchste aufgezeichnete Wert bei Messung des D-Dimers über  $2000 \mu\text{g/L}$  lag. Wir verglichen die VITT- und Nicht-VITT-Gruppen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die am Ende der Krankenseinweisung (das primäre Ergebnis von) gestorben waren oder auf die Hilfe anderer bei ihren Aktivitäten des täglichen Lebens angewiesen waren (modifizierter Rankin-Score 3–6) die Studie). Die VITT-Gruppe wurde auch mit einer großen Kohorte von Patienten mit zerebraler Venenthrombose verglichen, die in der International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis beschrieben wurde.

### Ergebnisse

Zwischen dem 1. April und dem 20. Mai 2021 haben wir Daten zu 99 Patienten von Mitarbeitern in 43 Krankenhäusern im gesamten Vereinigten Königreich erhalten. Vier Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen in der Bildgebung keine eindeutigen Hinweise auf eine Hirnvenenthrombose vorlagen. Von den verbleibenden 95 Patienten hatten 70 eine VITT und 25 keine. Das Durchschnittsalter der VITT-Gruppe (47 Jahre, IQR 32–55) war niedriger als in der Nicht-VITT-Gruppe (57 Jahre; 41–62;  $p = 0,0045$ ). Patienten mit VITT-assoziiert zerebraler Venenthrombose hatten mehr intrakranielle Venenthrombosen (Median drei, IQR 2–4) als Nicht-VITT-Patienten (zwei, 2–3;  $p=0,041$ ) und hatten häufiger extrakranielle Thrombosen (31 [44]%) von 70 Patienten) im Vergleich zu Nicht-VITT-Patienten (einer [4 %] von 25 Patienten;  $p=0,0003$ ). Der primäre Endpunkt Tod oder Abhängigkeit trat häufiger auf als bei Patienten mit VITT-assoziiert zerebraler Venenthrombose (33 [47 %] von 70 Patienten) und in der Nicht-VITT-Kontrollgruppe (vier [16 %] von 25 Patienten;  $p = 0,0061$ ). Dieses unerwünschte Ergebnis trat bei Patienten mit VITT, die Nicht-Heparin-Antikoagulanzen erhielten, seltener auf (18 [36 %] von 50 Patienten) als bei Patienten, die keine Antikoagulanzen erhielten (15 [75 %] von 20 Patienten;  $p = 0,0031$ ). bei denjenigen, die intravenöses Immunglobulin erhielten (22 [40 %] von 55 Patienten), im Vergleich zu denen, die kein intravenöses Immunglobulin erhielten (11 [73 %] von 15 Patienten;  $p = 0,022$ ).

### Deutung

Eine zerebrale Venenthrombose ist im Rahmen einer VITT schwerwiegender. Heparinfreie Antikoagulanzen und eine Behandlung mit Immunglobulinen könnten die Ergebnisse einer VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose verbessern. Da bestehende Kriterien einige Patienten mit ansonsten typischer VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose ausschlossen, schlagen wir neue diagnostische Kriterien vor, die besser geeignet sind.

## Finanzierung

---

Keiner.

- [Sehen Sie sich verwandte Inhalte für diesen Artikel an](#)

## Einführung

---

Weltweit sind mehr als 4,1 Millionen Menschen an COVID-19 gestorben. Als Reaktion auf diesen Gesundheitsnotstand wurden mehrere Impfstoffe gegen COVID-19 entwickelt und weltweit mehr als 3,7 Milliarden Dosen verabreicht. Nach der Einführung des Adenovirus-Vektorimpfstoffs ChAdOx1 (Oxford–AstraZeneca) wurden in Norwegen fünf Fälle schwerer Venenthrombose mit Thrombozytopenie gemeldet, die jeweils 7–10 Tage nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis begannen. Vier dieser Fälle hatten eine zerebrale Sinusvenenthrombose. Dieses Syndrom wird seitdem als impfinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet. Ein ähnlicher Zustand wurde bei einem anderen Adenovirus-Vektorimpfstoff, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), beschrieben. Es gibt auch Fallberichte, in denen zwei mRNA-Impfstoffe, mRNA-1273 (Moderna) und BNT162b2 (Pfizer–BioNTech), sind mit Thrombozytopenie verbunden, typischerweise jedoch mit Purpura und Schleimhautblutungen statt einer Thrombose.

### Forschung im Kontext

#### Beweise vor dieser Studie

Wir haben PubMed am 26. Mai 2021 nach Artikeln durchsucht, die im Jahr 2021 in einer beliebigen Sprache veröffentlicht wurden und deren Titel einen der folgenden drei Suchbegriffe oder deren Synonyme enthielten: „Thrombose“, „Plättchen“ oder „PF4“, zusammen mit einem der folgenden Folgende: „ChAdOx“, „AstraZeneca“, „Vaxzevria“, „Ad26.COV2.S“, „Janssen“, „Johnson“, „mRNA-1273“, „Moderna“, „BNT162b2“, „Pfizer“, „Comirnaty“, „COVID“ und „Impfstoff“ oder „SARS“ und „Impfstoff“. Es wurden 63 Artikel identifiziert, davon 29 Fallberichte oder kleine Fallserien (neun konzentrierten sich speziell auf zerebrale Sinusvenenthrombosen), sechs waren Zusammenfassungen von Berichten über Arzneimittelnebenwirkungen, die an Überwachungsbehörden übermittelt wurden, und sechs waren Konsenserklärungen zu Leitlinien für Diagnose oder Behandlung. Bei 19 handelte es sich um Rezensionen, Kommentare oder Leitartikel, und bei drei handelte es sich um relevante immunologische Studien an Personen, die geimpft wurden und gesund blieben. Die meisten Fallberichte und Kleinserien betrafen eine impfinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) nach Impfung mit dem Adenovirus-Vektorimpfstoff ChAdOx1 (Oxford–AstraZeneca) mit den typischen Merkmalen sehr niedriger Blutplättchenzahl, sehr hoher D-Dimere und am häufigsten, zerebrale Sinusvenenthrombose oder hepatische Pfortaderthrombose. Ein ähnliches Syndrom wurde nach einem anderen Adenovirus-Vektorimpfstoff Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) berichtet. In beiden Fällen wurden bei den meisten Patienten Antikörper gegen den Thrombozytenfaktor 4 gefunden. Die von Moderna (mRNA-1273) und Pfizer-BioNTech (BNT162b2) hergestellten mRNA-basierten Impfstoffe wurden ebenfalls mit einem Syndrom schwerer Thrombozytopenie in Verbindung gebracht, in diesem Fall handelt es sich jedoch typischerweise um eine idiopathische thrombozytopenische Purpura mit purpurischem Ausschlag und Schleimhautblutungen als die typischsten Merkmale. Obwohl es gelegentlich Berichte über Thrombosen nach mRNA-Impfstoffen gab, wiesen diese nicht die Merkmale von VITT auf und könnten zufällig aufgetreten sein. Obwohl Venenthrombose die schwerste Manifestation von VITT ist, gab es unseres Wissens bisher keine großen Studien, die sich auf diese Erkrankung konzentrierten, und keiner der Berichte enthielt bisher eine Kontrollgruppe, was es schwierig macht, Rückschlüsse auf die Art und Weise zu ziehen. Dieser Zustand unterscheidet sich von einer Hirnvenenthrombose ohne VITT.

#### Mehrwert dieser Studie

Unser Bericht beschreibt unseres Wissens nach die größte Studie zu Hirnvenenthrombosen nach einer Impfung gegen COVID-19. Wir können den ersten direkten Vergleich zwischen 70 Patienten mit VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose und 25 Patienten durchführen, die nach der Impfung eine Hirnvenenthrombose entwickelten, aber kein VITT hatten, zusätzlich zu sekundären Vergleichen mit einer großen historischen Kohorte mit Hirnvenenthrombose. Unsere Ergebnisse zeigen zum ersten Mal unseres Wissens, dass Patienten mit VITT-assoziiierter zerebraler Venenthrombose im Vergleich zu Patienten ohne VITT jünger waren, weniger Risikofaktoren für Venenthrombosen aufwiesen und mit größerer Wahrscheinlichkeit ChAdOx1 erhalten hatten geimpft. Sie entwickelten eine ausgedehntere zerebrale Venenthrombose mit mehr thrombosierten Venen oder Nebenhöhlen und es kam häufiger zu multiplen intrazerebralen Blutungen. Es war wahrscheinlicher, dass sie gleichzeitig extrakranielle venöse oder arterielle Thrombosen hatten. Ihre Ergebnisse am Ende der Krankenhauseinweisung waren schlechter, mit höheren Sterblichkeits- und Invaliditätsraten. Obwohl das Ansprechen von Patienten mit VITT-assoziiierter zerebraler Venenthrombose auf die Behandlung in einer reinen Beobachtungsstudie schwer zu beurteilen ist, waren Nicht-Heparin-Antikoagulanzen und

intravenöses Immunglobulin beide mit besseren Ergebnissen verbunden. Die Ausgangskriterien für VITT, basierend auf niedrigen Blutplättchen und hohen D-Dimeren, schienen zwei Patienten zu übersehen, die typische Merkmale für diese Erkrankung aufwiesen.

### **Implikationen aller verfügbaren Beweise**

VITT wird speziell mit Adenovirus-Vektorimpfstoffen gegen COVID-19 in Verbindung gebracht und es sind dringende Arbeiten erforderlich, um den Auslöser dieser Reaktion aufzuklären, in der Hoffnung, dass zukünftige Impfstoffe so entwickelt werden können, dass dies vermieden wird. Ärzte müssen die klinischen, labortechnischen und radiologischen Marker dieser Erkrankung kennen, da das Ergebnis ohne sofortige Behandlung sehr schlecht ist. Die Übernahme unserer vorgeschlagenen Definition der VITT-assoziierten zerebralen Venenthrombose sollte die Wahrscheinlichkeit verringern, dass atypische Fälle übersehen werden. Diese diagnostischen Kriterien müssen jedoch getestet werden, wenn mehr Daten anfallen.

Scully und Kollegen schlug die folgende Definition für VITT vor: Patienten mit akuter Thrombose und Thrombozytopenie mit erhöhten D-Dimeren, wobei ein D-Dimer-Schwellenwert von  $<2000 \mu\text{g/L}$  für VITT unwahrscheinlich und  $>4000 \mu\text{g/L}$  für VITT vermutet wurde. Sie zeigten, dass 22 (96 %) der 23 Patienten mit VITT Antikörper gegen Thrombozytenfaktor 4 (PF4) hatten. Ähnliche Beobachtungen wurden in anderen kleineren Fallserien gemacht.

Unser Ziel war es, die klinischen Merkmale, Labor- und Bildgebungsergebnisse sowie die Ergebnisse einer großen Kohorte von Patienten mit VITT-assoziiierter zerebraler Venenthrombose zu dokumentieren und diese mit Patienten mit zerebraler Venenthrombose ohne VITT sowie mit historischen Daten der 624 Patienten zu vergleichen in der Kohorte „International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)“.

## **Methoden**

---

### **Studiendesign und Teilnehmer**

---

Für diese multizentrische Kohortenstudie wurden Kliniker, die an der Betreuung von Patienten mit zerebraler Venenthrombose nach Impfung gegen COVID-19 beteiligt sind, über bestehende Kommunikationsnetzwerke zwischen britischen Ärzten, Werbung durch die Association of British Neurologists und die British Association of Stroke Physicians identifiziert über Berichte, die der britischen Regulierungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (MHRA) vorgelegt wurden. Ärzte wurden gebeten, alle Fälle einzureichen, in denen die COVID-19-Impfung dem Auftreten einer zerebralen Sinusvenenthrombose oder kortikalen Venenthrombose vorausging, unabhängig von der Art des Impfstoffs, dem Intervall zwischen der Impfung und dem Auftreten der Symptome einer zerebralen Venenthrombose oder den Ergebnissen der Blutuntersuchung. Für die Studie gab es keine Ausschlusskriterien. Ärzte wurden ermutigt, ihre Fälle der MHRA, dem britischen Expertengremium für Hämatologie und Public Health England zu melden, sodass die Daten aus diesen Quellen die meisten unserer Fälle umfassen. Die Studie umfasst eine Kombination aus retrospektiven und prospektiven Fällen.

Die Daten wurden aus klinischen Notizen, Entlassungszusammenfassungen, Ergebnissystemen und radiologischen Berichten von Beratern (56 Patienten), Facharztanwärttern (29 Patienten), anderen an der Patientenversorgung beteiligten Klinikern (vier Patienten) oder geschulten Schlaganfallforschungspraktikern (sechs Patienten) extrahiert. Für einen Fall-Kontroll-Vergleich zwischen Patienten mit und ohne VITT haben wir Einzelheiten zur Exposition gegenüber COVID-19-Impfstoffen bei Patienten mit Hirnvenenthrombose berücksichtigt. Wir haben Basisdaten zu demografischen Merkmalen und Risikofaktoren für Venenthrombosen (einschließlich Risikofaktoren für zerebrale Venenthrombosen, die in der ISCVT identifiziert wurden) gesammelt, klinische Merkmale, Laborergebnisse, radiologische Befunde und durchgeführte Behandlungen, mit Tod oder Abhängigkeit (modifizierter Rankin-Score). 3–6) am Ende der Krankenhauseinweisung als primäres Ergebnis. Die Daten wurden zentral auf Auslassungen, Duplikate oder Inkonsistenzen überprüft und Datenanfragen an die einreichenden Kliniker zurückgesendet, bis diese geklärt waren. Die Formulare für Fallberichte gingen zwischen dem 1. April und dem 20. Mai 2021 ein. Die britische Gesundheitsforschungsbehörde bestätigte, dass diese Überwachungsstudie unter Verwendung routinemäßiger Patientendaten in anonymisierter Form ohne Zustimmung des Patienten oder ohne Überprüfung durch eine Ethikkommission durchgeführt werden konnte.

### **Definition der VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose**

---

Wir haben Fälle von zerebraler Venenthrombose als VITT-assoziiert definiert, wenn die niedrigste während der Aufnahme aufgezeichnete Thrombozytenzahl unter  $150 \times 10^9$  pro Liter lag und, wenn das D-Dimer gemessen wurde, der höchste aufgezeichnete Wert größer als  $2000 \mu\text{g/L}$  war, je niedriger der beiden von Scully und Kollegen vorgeschlagenen Schwellenwerte. Diese Kriterien werden als Startkriterien bezeichnet (anders als die im Gremium vorgeschlagenen Kriterien). Bevor wir mit Vergleichen zwischen Gruppen fortfuhren, untersuchten wir die Häufigkeitsverteilungen der minimalen Thrombozytenzahl und der maximalen D-Dimere, die während der Aufnahme in der gesamten Studienpopulation aufgezeichnet

wurden, um die Angemessenheit dieser diagnostischen Schwellenwerte in einer Population von Patienten mit zerebraler Venenthrombose zu bestätigen.

Anschließend verglichen wir die Merkmale von Patienten mit VITT-assoziiertes Hirnvenenthrombose mit den Patienten in unserer Studie, die unsere Ausgangskriterien für VITT nicht erfüllten. Die VITT-Gruppe wurde auch mit der historischen ISCVT-Kohorte verglichen.

### **Anti-PF4-Antikörpertests**

---

Die verwendeten Anti-PF4-Antikörpertests waren wie folgt: automatisierter Chemilumineszenz-Heparin-induzierter Thrombozytopenie-Assay (HemosIL Acustar HIT-IgG-Assay; Instrumentation Laboratory; Mailand, Italien), ELISA (Asserachrom HPIA-IgG; Diagnostica Stago; Reading, UK; Lifecodes PF4 IgG) ; Immucor; Norcross, GA, USA; und Zymutest HIA IgG; Hyphen Biomed; Neuville-sur-Oise, Frankreich), Durchflusszytometrie-Plättchenaktivierungstest (HITAlert; Diapharma Group; West Chester Township, OH, USA) oder Gelagglutinationstest (Diamed ID-PaGIA Heparin/PF4-Antikörpertest; Bio-Rad Laboratories; Hercules, CA, USA).

### **statistische Analyse**

---

Wir haben kategoriale Variablen zwischen Gruppen mithilfe von  $\chi^2$ -Tests verglichen, es sei denn, die erwartete Anzahl von Patienten in einer Kategorie betrug weniger als fünf. In diesem Fall wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Die Altersverteilung der VITT-assoziierten zerebralen Venenthrombose wurde mit einem einzelnen Wert verglichen, der das Durchschnittsalter der Patienten in der ISCVT-Kohorte darstellt. unter Verwendung des Wilcoxon-Signed-Rang-Tests mit einer Stichprobe. Alle anderen kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Mann-Whitney- *U*- Test verglichen.

Die Häufigkeit der eingereichten Fälle wurde für jedes 5-Jahres-Intervall im Alter zwischen 15 und 70 Jahren berechnet. Die Häufigkeit wurde dann um die Anzahl der geimpften Patienten in jeder Altersgruppe korrigiert, wobei eine Klassenbreite von 10 Jahren verwendet wurde, um sie mit den nationalen Daten von OpenSAFELY abzugleichen.

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel für Microsoft 365 MSO mit dem Real Statistics Resource Pack-Plugin durchgeführt.

### **Rolle der Finanzierungsquelle**

---

Für diese Studie gab es keine Finanzierungsquelle.

### **Ergebnisse**

---

Zwischen dem 1. April und dem 20. Mai 2021 haben wir Daten zu 99 Patienten von Mitarbeitern in 43 Krankenhäusern im gesamten Vereinigten Königreich erhalten. Vier Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen in der Bildgebung keine eindeutigen Hinweise auf eine Hirnvenenthrombose vorlagen ( [Anhang S\\_9](#) ). Bei 83 (87 %) der 95 Patienten wurde eine zerebrale Venenthrombose anhand der CT-Venographie nachgewiesen ( [Abbildung 1](#) ). Die niedrigste Thrombozytenzahl während der Aufnahme war bei allen 95 Patienten verfügbar und die höchste D-Dimer-Zahl war bei 62 (89 %) von 70 Patienten mit VITT und 20 (80 %) von 25 Patienten ohne VITT verfügbar.

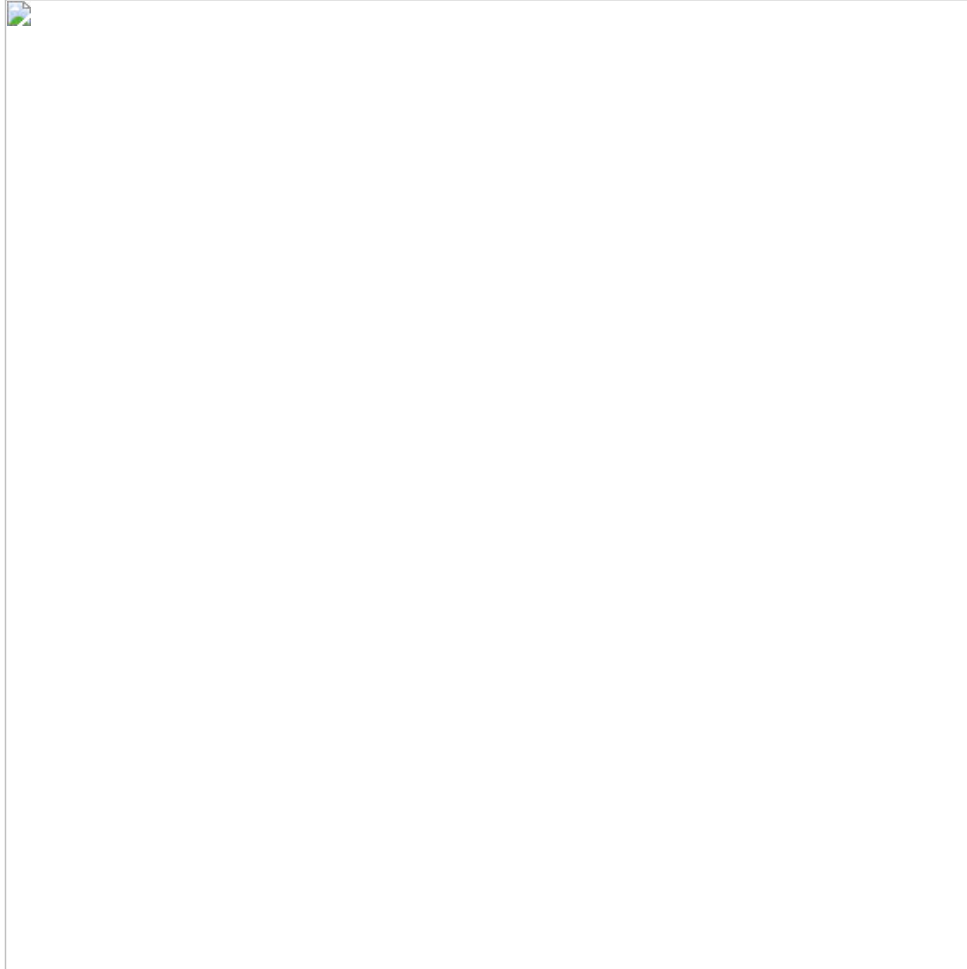


Abbildung 1 Bildgebung von Patient A, der eine typische impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer zerebralen Venenthrombose hatte

[Vollständige Bildunterschrift anzeigen](#)

- [Großes Bild anzeigen](#)
- [Figurenbetrachter](#)
- [Laden Sie ein hochauflösendes Bild herunter](#)
- [Herunterladen \(PPT\)](#)

76 (80 %) der 95 Patienten wurden in einem oder mehreren Anti-PF4-Antikörpertests auf Anti-PF4-Antikörper untersucht. 74 Patienten wurden mit mindestens einem ELISA getestet. 17 dieser Patienten wurden zusätzlich mit einem automatisierten Chemilumineszenz-HIT-Assay (Acustar HIT-IgG-Assay) getestet, von denen neun Patienten positiv im ELISA, aber negativ im Acustar waren. Keiner der Patienten war positiv auf Acustar und negativ im ELISA ( [Anhang S. 2](#) ). Sechs Patienten wurden mit einem durchflusszytometrischen Thrombozytenaktivierungstest (Diapharma HITAlert-Test) und ein Patient mit einem Gelagglutinationstest (Diamed ID-PaGIA Heparin/PF4-Antikörpertest) getestet. Patienten wurden als Anti-PF4-positiv gewertet, wenn das Ergebnis mit irgendeiner Methode positiv war.

Wir untersuchten die Studienpopulation anhand ihrer Thrombozytenzahlen und D-Dimer-Ergebnisse auf Hinweise darauf, dass es zwei Untergruppen geben könnte, von denen angenommen wird, dass sie solche mit VITT und solche ohne VITT sind. Angesichts der vorhandenen Beweise dafür, dass Anti-PF4-Antikörper ein zuverlässiger diagnostischer Marker für VITT sind,

Wir klassifizierten die Patienten auch nach dem Anti-PF4-Status wie folgt: positiv bei jedem Test, negativ bei allen verwendeten Tests, immer einschließlich mindestens einem ELISA-Test, oder nicht getestet.

Wir fanden Beweise, die die Hypothese stützen, dass es eine bestimmte Untergruppe von Patienten mit Thrombozytenzahlen unter  $150 \times 10^9$  pro Liter gab, die bei Tests tendenziell positiv auf Anti-PF4-Antikörper waren, wie für die VITT-Gruppe vorhergesagt ( [Abbildung 2 A](#) ).

Allerdings hatte ein Patient mit Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern in zwei ELISA-Tests (Stago Asserachrom und Immucor Lifecodes) eine niedrigste Thrombozytenzahl von  $158 \times 10^9$  pro Liter (Patient B; [Anhang S. 3](#) ).



Abbildung 2 Verteilungen der niedrigsten Thrombozytenzahl (A) und der höchsten D-Dimere (B), die während der Aufnahme aufgezeichnet wurden, bei Patienten mit Anti-PF4-Antikörpern, ohne PF4-Antikörper oder nicht getestet

[Vollständige Bildunterschrift anzeigen](#)

- 
- 
- 
- 

[Großes Bild anzeigen](#)

[Figurenbetrachter](#)

[Laden Sie ein hochauflösendes Bild herunter](#)

[Herunterladen \(PPT\)](#)

Von den 75 Patienten, bei denen bei der niedrigsten Thrombozytenzahl eine Thrombozytopenie festgestellt wurde, waren sieben im ELISA-Test negativ für Anti-PF4-Antikörper. Zwei dieser Patienten erfüllten die Ausgangskriterien für VITT mit Thrombozytopenie und D-Dimer-Spitzenwerten von mehr als 2000 µg/L, waren jedoch in zwei verschiedenen ELISA-Tests (Stago Asserachrom und Hyphen Zymutest; Patienten E und F; Anhang S. 3 ) negativ.

Wir haben ein Histogramm für das höchste D-Dimer auf einer logarithmischen Skala erstellt ( [Abbildung 2B](#) ). Die Verteilung war bimodal. Der Wert zwischen den beiden leeren Balken nahe der Mitte des Diagramms, von denen der untere mit 1585 gekennzeichnet ist, betrug  $\log_{10}$  (D-Dimer) 3,3, was einem D-Dimer von 1995 µg/L entspricht. Daher unterstützt diese Verteilung

die Einbeziehung eines D-Dimer-Schwellenwerts von 2000 µg/L in die Kriterien für die Diagnose einer VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose.

Das mittlere Zeitintervall zwischen der Impfung und dem Auftreten der Symptome einer Hirnvenenthrombose betrug 9 Tage (IQR 7–12) bei Patienten mit VITT und 11 Tage (6–21) bei Patienten ohne VITT ( [Tabelle 1](#) ; [Anhang S. 10](#) ). Ein Patient mit VITT entwickelte 40 Tage nach der ersten und einzigen Dosis des ChAdOx1-Impfstoffs eine Unbeholfenheit des linken Arms, die erste Manifestation einer kortikalen Venenthrombose. Der Patient hatte jedoch 21 Tage nach der Impfung eine tiefe Venenthrombose entwickelt, die erste Manifestation einer VITT. Die tiefe Venenthrombose wurde zunächst mit Tinzaparin behandelt, doch vor Beginn dieser Behandlung wurde festgestellt, dass der Patient eine Thrombozytopenie hatte. Dieser Patient war die einzige Person in der gesamten Studie, die innerhalb der zwei Wochen vor der Hirnvenenthrombose irgendeine Form von Heparin erhielt.

Tabelle 1 Demografische Daten, Impfstoffdetails und Blutergebnisse bei Aufnahme bei Patienten mit VITT-assoziiertes Hirnvenenthrombose und solchen mit Nicht-VITT-Hirnvenenthrombose

	VITT (n=70)	Nicht- VITT (n=25)	p-Wert (VITT vs. Nicht-VITT)	ISCVT- Kohorte (n=624)	p-Wert (VITT vs. ISCVT)
Alter Jahre	47 (32–55)	57 (41–62)	0 0045	37	0 0001
Sex			0·31		0 0007
Weiblich	39 (56 %)	11 (44 %)		465 (75 %)	
Männlich	31 (44 %)	14 (56 %)	..	159 (25 %)	
Ethnizität					
Weiß	61 (87 %)	21 (84 %)	0,74	550/621 (89 %)	0,72
asiatisch	7 (10 %)	2 (8%)	100	21/621 (3 %)	0 017
Schwarz	0	1 (4 %)	0·26	31/621 (5 %)	0 063
Andere oder gemischt	2 (3%)	1 (4 %)	100	19/621 (3 %)	100
Details zum Impfstoff					
Anteil der Personen, denen der AstraZeneca-Impfstoff verabreicht wurde	70 (100 %)	21 (84 %)	0 0040	..	..
Zeit von der Impfung bis zur Hirnvenenthrombose, Tage	9 (7–12)	11 (6–21)	0 10	..	..
Venöse Risikofaktoren					
Patienten ohne venöse Risikofaktoren	46 (66 %)	11 (44 %)	0 057	..	..
Patienten ohne ISCVT-Risikofaktoren	61 (87 %)	20 (80 %)	0,51	78 (13 %)	<0 0001
Fibrinogen, g/L	2·0 (1·3–2·8) *	3·3 (2·9–4·1)	0 0001	..	..
Prothrombinzeit, s	13·0 (11·9–14·8)	11·5 (10·8–12·6)	0 0005	..	..
Aktivierete partielle Thromboplastinzeit, s	28·8 (25·1–34·8)	26·9 (24·4–32·7)	0 030	..	..
Anti-Thrombozytenfaktor-4-Antikörper					

	VITT (n=70)	Nicht- VITT (n=25)	p-Wert (VITT vs. Nicht-VITT)	ISCVT- Kohorte (n=624)	p-Wert (VITT vs. ISCVT)
Positiv im ELISA	56/58 (97 %)	2/16 (13 %)	<0 0001	..	..
Positiv im Acustar HIT-IgG-Test	3/13 (23 %)	0	0,52	..	..

Die Daten sind Median (IQR), n (%) oder n/N (%). Die Blutergebnisse lagen am nächsten zum Aufnahmedatum vor. Normale Bereiche sind typischerweise 1,9–4,3 g/L Fibrinogen, 10–13 s Prothrombinzeit und 23–30 s aktivierte partielle Thromboplastinzeit. VITT=impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie. ISCVT = Internationale Studie zur zerebralen Venenvenen- und Duralsinus-Thrombose.

\* n=59.

† n=15.

‡ n=69.

§ n =24.

¶ n =67.

|| n=24.

[Tabelle in einem neuen Tab öffnen](#)

Die Altersverteilung der Patienten mit VITT-assoziiertes Hirnvenenthrombose zeigte einen abrupten Anstieg der Fallhäufigkeit bei Patienten über 45 Jahren, entsprechend der britischen COVID-19-Impfstrategie ( [Anhang S. 10](#) ). Die Patienten in dieser Studie wurden alle am oder vor dem 30. April 2021 geimpft, und vor diesem Datum waren die meisten im Vereinigten Königreich geimpften Personen 45 Jahre oder älter ( [Anhang S. 1](#) ). Bereinigt um die britische Impfquote pro Altersgruppe und unter Verwendung von Daten von OpenSAFELY,

Die sprunghafte Änderung der Häufigkeit über dem Alter von 45 Jahren war nicht mehr erkennbar ( [Anhang S. 10](#) ).

Wir verglichen die 70 Patienten mit VITT-assoziiertes Hirnvenenthrombose mit den 25 Patienten, die nach der Impfung eine Hirnvenenthrombose ohne Anzeichen von VITT entwickelten, sowie mit historischen Daten der 624 Patienten mit Hirnvenenthrombose in der ISCVT-Kohorte (Tabelle 1) . .

Patienten mit VITT waren signifikant jünger als Patienten ohne VITT ( [Tabelle 1](#) ). Alle 70 Fälle von VITT-assoziiertes zerebraler Venenthrombose traten nach einer ersten Dosis des ChAdOx1-Impfstoffs (Oxford–AstraZeneca) auf, verglichen mit 21 (85 %) von 25 Patienten mit nicht-VITT-zerebraler Venenthrombose, bei denen die übrigen vier Patienten betroffen waren haben ihre erste Dosis (drei Patienten) oder zweite Dosis (ein Patient) des Impfstoffs BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) erhalten. Die klinischen Merkmale einer Hirnvenenthrombose waren in der VITT- und der Nicht-VITT-Gruppe ähnlich ( [Anhang S. 4](#) ).

Patienten mit VITT-assoziiertes zerebraler Venenthrombose hatten bei Krankenhausaufnahme niedrigere Fibrinogenspiegel als die Nicht-VITT-Gruppe ( [Tabelle 1](#) ; [Anhang S. 11](#) ), obwohl beide Mediane im normalen Bereich lagen (1,9–4,3 g/l) .). 56 (97 %) der 58 Patienten mit VITT, die mithilfe eines ELISA-Tests auf Anti-PF4-Antikörper untersucht wurden, waren positiv; Die Merkmale der beiden anderen Patienten sind im [Anhang aufgeführt \(S. 3; Patienten E und F\)](#) . Zwei Patienten mit Anti-PF4-Antikörpern im ELISA wurden nach den aktuellen Kriterien als Nicht-VITT eingestuft, eine, weil ihre Thrombozytenzahl nie unter  $150 \times 10^9$  pro Liter fiel (Patient B), und die andere, weil ihre D-Dimere nie über 2000 stiegen  $\mu\text{g/L}$  (Patient C, [Anhang S. 3](#) ).

Die Anzahl der Venen mit Thrombosen im ersten Venogramm war in der VITT-Gruppe höher (Median 3, IQR 2–4) als in der Nicht-VITT-Gruppe (2, 2–3;  $p = 0,041$ ; [Anhang S. 5, 11](#) ) . Auf der Neurobildgebung zum Zeitpunkt der Aufnahme war die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit VITT Hinweise auf einen multiplen Veneninfarkt hatten (10 [14 %] von 70 Patienten), höher als bei Patienten ohne VITT (0 von 25 Patienten;  $p = 0,046$ ) und mehr haben wahrscheinlich mehrere intrazerebrale Blutungen (23 [33 %] von 70 Patienten) als Nicht-VITT-Patienten (drei [12 %] von 25 Patienten;  $p = 0,045$ ; [Anhang S. 5](#) ).

31 (44 %) der 70 Patienten mit VITT-assoziiertes Hirnvenenthrombose wiesen Hinweise auf eine extrakranielle Venenthrombose, eine arterielle Thrombose oder beides auf, wobei Lungenembolie und hepatische Pfortaderthrombose besonders häufig auftraten ( [Anhang S. 5](#) ). Im Gegensatz dazu wurde eine extrakranielle Thrombose nur bei einem (4 %) der 25 als Nicht-VITT eingestuft Patienten beobachtet. Dieser Patient (Patient D; [Anhang S. 3](#) ) hatte neben einer Hirnvenenthrombose auch eine Lungenembolie und eine Lebervenenenthrombose und wies eine Thrombozytenzahl von  $57 \times 10^9$  pro L auf. Auch wenn der Patient in dieser Studie nicht als Patient mit VITT eingestuft wurde Da ihr höchster D-Dimer-Wert nur  $822 \mu\text{g/L}$  betrug, behandelte das klinische Team sie wegen VITT.



Wir haben die modifizierte Rankin-Skala verglichen

bei der Entlassung für Patienten mit VITT im Vergleich zur Nicht-VITT-Gruppe ( [Abbildung 3A](#) ) und der ISCVT-Kohorte ( [Abbildung 3B](#) ). Der primäre Endpunkt, Tod oder Abhängigkeit von der Pflege durch andere (modifizierter Rankin-Score 3–6), war bei Patienten mit VITT-assoziiertes zerebraler Venenthrombose (33 [47 %] von 70 Patienten) signifikant häufiger als bei Patienten ohne VITT (vier). [16 %] von 25 Patienten;  $p=0,0061$ ). Während der Aufnahme starben mehr Patienten in der VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose-Gruppe (20 [29 %] von 70 Patienten) als in der Nicht-VITT-Gruppe (einer [4 %] von 25 Patienten;  $p = 0,011$ ). Niedrige Glasgow-Koma-Skala

Bei der Aufnahme und einer Hirnblutung waren die stärksten Prädiktoren für Tod oder Abhängigkeit, wie bei Patienten mit Hirnvenenthrombose zu erwarten ( [Anhang S. 6](#) ).

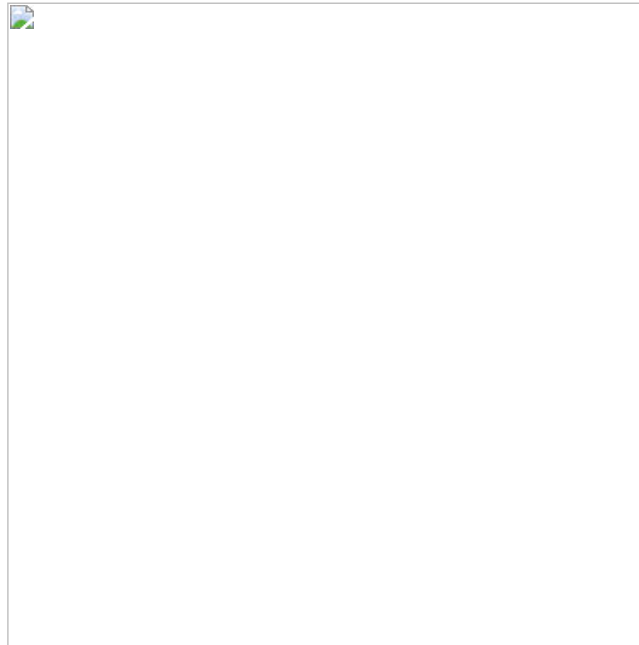


Abbildung 3 Vergleich der Behinderung bei Entlassung

[Vollständige Bildunterschrift anzeigen](#)

- [Großes Bild anzeigen](#)
- [Figurenbetrachter](#)
- [Laden Sie ein hochauflösendes Bild herunter](#)
- [Herunterladen \(PPT\)](#)

Der Anteil der Patienten mit VITT, die am Ende der Aufnahme verstorben waren oder für ihre Pflege auf andere angewiesen waren, war bei den Patienten, denen eine parenterale Antikoagulation ohne Heparin verabreicht wurde, signifikant geringer (18 [36 %] von 50 Patienten) im Vergleich zu denen, die keine parenterale Antikoagulation erhielten ( 15 [75 %] von 20 Patienten;  $p = 0,0031$ ), bei denen, denen ein direktes orales Antikoagulans verabreicht wurde (vier [18 %] von 22 Patienten), im Vergleich zu denen, denen kein direktes orales Antikoagulans verabreicht wurde (29 [60 %] von 48 Patienten). ;  $p=0,0016$ ) und bei denjenigen, denen intravenöses Immunglobulin verabreicht wurde (22 [40 %] von 55 Patienten) im Vergleich zu denen, denen kein intravenöses Immunglobulin verabreicht wurde (11 [73 %] von 15 Patienten;  $p = 0,022$ ; [Tabelle 2](#) ).

[Tabelle 2](#) Ergebnisse bei Patienten mit zerebraler Sinusvenenthrombose im Zusammenhang mit einer impfstoffinduzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie, nach Behandlungsmodalität

	Behandelte oder nicht behandelte Patienten	Patienten, die verstorben oder pflegebedürftig waren	p-Wert
<b>Pharmakologisch</b>			
Irgendeine Antikoagulation	..	..	0 0047
Ja	60	24 (40 %)	..
NEIN	10	9 (90 %)	..
Heparin oder Heparin mit niedrigem Molekulargewicht	..	..	1·0

	Behandelte oder nicht behandelte Patienten	Patienten, die verstorben oder pflegebedürftig waren	p-Wert
Ja	16	8 (50 %)	..
NEIN	54	25 (46 %)	..
Parenterales Nicht-Heparin-Antikoagulans	..	..	0 0031
Ja	50	18 (36 %)	..
NEIN	20	15 (75 %)	..
Direktes orales Antikoagulans	..	..	0 0016
Ja	22	4 (18 %)	..
NEIN	48	29 (60 %)	..
Kortikosteroid	..	..	0.27
Ja	51	22 (43 %)	..
NEIN	19	11 (58 %)	..
Antikonvulsivum	..	..	0.71
Ja	26	13 (50 %)	..
NEIN	44	24 (55 %)	..
Fibrinogenersatz	..	..	100
Ja	15	7 (47 %)	..
NEIN	55	26 (47 %)	..
Intravenöses Immunglobulin	..	..	0 022
Ja	55	22 (40 %)	..
NEIN	15	11 (73 %)	..
Plasmaaustausch	..	..	0,78
Ja	16	7 (44 %)	..
NEIN	54	26 (48 %)	..
Transfusionstablett	..	..	<0 0001
Ja	25	21 (84 %)	..
NEIN	45	12 (27 %)	..
<b>Angreifend</b>			
Endovaskuläres Management	..	..	0,73
Ja	9	5 (56 %)	..
NEIN	61	28 (46 %)	..
Hirndruckmonitor	..	..	<0 0001
Ja	13	13 (100 %)	..
NEIN	57	20 (35 %)	..

	Behandelte oder nicht behandelte Patienten	Patienten, die verstorben oder pflegebedürftig waren	p-Wert
Dekompressive Hemikraniektomie	..	..	<0 0001
Ja	13	13 (100 %)	..
NEIN	57	20 (35 %)	..

Die Daten sind n oder n (%). p-Werte gelten für  $\chi^2$ -Tests, bei denen der Anteil der Patienten, die am Ende ihrer Aufnahme verstorben sind oder bei ihren Aktivitäten des täglichen Lebens auf die Hilfe anderer angewiesen waren (modifizierter Rankin-Score 3–6), bei behandelten Patienten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten verglichen wird.

[Tabelle in einem neuen Tab öffnen](#)

Von den Patienten, die mit parenteralen Antikoagulanzen behandelt wurden, erhielten 52 nur eine der beiden Optionen Heparin (niedermolekular oder unfraktioniert) oder eine parenterale Alternative ohne Heparin (Argatroban oder Fondaparinux). Diese Wahl scheint hauptsächlich durch das Behandlungsdatum und nicht durch die Merkmale des Patienten bestimmt worden zu sein – bei Patienten mit VITT wurden bis zum 12. März 2021 Heparine verwendet, zwischen dem 13. März und dem 18. März 2021 gab es eine Mischung aus Heparin und Nicht-Heparin-Parenterale Heparin-Antikoagulanzen und ab dem 19. März 2021 wurden nur noch nicht-heparinhaltige intravenöse Mittel verwendet (mit Ausnahme eines Patienten, der kurzzeitig unfraktioniertes Heparin erhielt, bevor er später am selben Tag auf Argatroban umgestellt wurde). Sechs (67 %) der neun Patienten mit VITT-assoziiierter zerebraler Venenthrombose, die irgendeine Form von Heparin als einziges parenterales Antikoagulans erhielten, waren am Ende ihrer Krankenhauseinweisung gestorben oder waren für ihre Pflege auf andere angewiesen, während 16 (37 %) von 43 Patienten, denen als einziges parenterales Antikoagulans eine Nicht-Heparin-Alternative verabreicht wurde, kam es zu diesem schlechten Ergebnis, obwohl dieser Unterschied nicht signifikant war ( $p=0,14$ ).

## Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand liefert unsere Studie die bisher detailliertesten Informationen zu den klinischen und radiologischen Merkmalen der VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose. Die Altersverteilung unserer Patientenpopulation war aufgrund der britischen Politik, ältere Patienten zuerst zu impfen, tendenziell höher, aber Patienten mit VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose waren jünger als diejenigen ohne VITT. Weitere wichtige Erkenntnisse waren, dass Patienten mit VITT-assoziiierter zerebraler Venenthrombose im Vergleich zu Nicht-VITT-Patienten eine ausgedehntere Venenthrombose und eine höhere Rate an multiplen Infarkten, multiplen intrazerebralen Blutungen und extrakraniellen Thrombosen aufwiesen. VITT war mit deutlich mehr Todesfällen oder Abhängigkeit am Ende der Krankenhauseinweisung verbunden, aber sowohl die Verwendung von Nicht-Heparin-Antikoagulanzen als auch von intravenösem Immunglobulin war mit einem verbesserten Ergebnis verbunden. Mit zunehmender Etablierung dieser Behandlungen könnten sich die Ergebnisse nach VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose verbessern.

Das Verhältnis von Patienten mit VITT zu Patienten ohne VITT betrug 2,8:1, wie aufgrund der geschätzten Inzidenz von VITT-assoziierten zerebralen Venenthrombosen bei Personen, die eine erste Dosis des ChAdOx2-Impfstoffs erhielten (12,3 pro Million), zu erwarten war

) und die erwartete Hintergrundinzidenz von Hirnvenenthrombosen in derselben Subpopulation während des viermonatigen Studienzeitraums (4,4 pro Million).

), was darauf hindeutet, dass die Hirnvenenthrombose in den meisten oder allen unserer Nicht-VITT-Fälle wahrscheinlich nicht mit der Impfung zusammenhängt und dass es keine signifikante Verzerrung bei der Meldung von VITT-Fällen gab.

Eine normale Thrombozytenzahl (konventionell  $\geq 150 \times 10^9$  pro Liter) wird in bestehenden, von Experten überprüften veröffentlichten Leitlinien als Ausschluss einer VITT angesehen.

Die Annahme einer Thrombozytenzahlschwelle von weniger als  $150 \times 10^9$  pro L als Kriterium für eine VITT-assoziierte zerebrale Venenthrombose in der vorliegenden Studie könnte jedoch eine Schwäche gewesen sein. Erstens wird bei der analogen Erkrankung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie empfohlen, Thrombozytopenie als einen Abfall auf weniger als 50 % der bekannten Ausgangs-Thrombozytenzahl zu definieren.

Zweitens wurde Patientin B (Anhang S. 3), die aus unserer VITT-Gruppe ausgeschlossen wurde, weil ihre Thrombozytenzahl nicht unter  $150 \times 10^9$  pro Liter fiel, aufgrund positiver Anti-PF4-Antikörper und sehr hoher D-Dimer-Werte als Patientin mit VITT behandelt von 4985  $\mu\text{g/L}$ . Obwohl wir Thrombozytopenie als Kennzeichen für VITT betrachten, birgt die Annahme eines harten Schwellenwerts von  $150 \times 10^9$  pro Liter zur Definition von Thrombozytopenie das Risiko, Patienten auszuschließen, die gute Hinweise auf VITT haben.

Darüber hinaus wäre es möglicherweise nicht optimal gewesen, einen D-Dimer-Wert von mehr als 2000 µg/l zur absoluten Voraussetzung für die Diagnose einer VITT-assoziierten zerebralen Venenthrombose zu machen. Patientin C ( [Anhang S. 3](#) ) hatte eine zerebrale Sinusvenenthrombose, eine Thrombozytenzahl von  $110 \times 10^9$  pro Liter und positive Anti-PF4-Antikörper, was ein starker Beweis für VITT ist, aber selbst nach wiederholten Tests war ihr D-Dimer nie höher als 410 µg/L. Patientin D ( [Anhang S. 3](#) ) hatte die niedrigste Thrombozytenzahl von  $37 \times 10^9$  pro L und zusätzlich zu ihrer zerebralen venösen Sinusthrombose wies sie Hinweise auf eine Lebervenenthrombose auf, die verdächtig auf VITT waren, obwohl ihr Anti-PF4-Antikörper negativ war. Der höchste D-Dimer-Wert betrug nur 822 µg/L. Keiner der Patienten erfüllte die in dieser Studie verwendeten Kriterien für eine VITT-assoziierte zerebrale Venenthrombose, dennoch wurde bei beiden von ihren behandelnden Ärzten festgestellt, dass sie VITT hatten.

Abgesehen von der niedrigsten Thrombozytenzahl und dem höchsten D-Dimer, die zur Diagnose einer VITT-assoziierten zerebralen Venenthrombose herangezogen wurden, zeigten drei weitere Merkmale einen signifikanten Zusammenhang mit der Diagnose: Anti-PF4-Antikörper, Fibrinogen und extrakranielle Venenthrombosen. Die Spezifität von Anti-PF4-Antikörpern wurde in unserer Studie wahrscheinlich unterschätzt, da die einzigen beiden Patienten, die positiv auf den Antikörper reagierten, aber nach aktuellen Kriterien als Nicht-VITT eingestuft wurden, die Patienten B und C ( [Anhang S. 3](#) ) waren – also Patienten mit wahrscheinlicher VITT, der höchstwahrscheinlich falsch klassifiziert wurde. Allerdings wiesen die Patienten E und F ( [Anhang S. 3](#) ) Hinweise auf VITT auf, aber beide waren in zwei verschiedenen ELISA-Tests negativ für Anti-PF4-Antikörper, was darauf hindeutet, dass ein negatives ELISA-Ergebnis nicht dazu verwendet werden sollte, VITT als unwahrscheinlich zu definieren oder die weiteren Ermittlungen einzustellen, wie es in bestehenden Leitlinien empfohlen wird.

Diese Beobachtungen veranlassten uns, einen neuen Satz diagnostischer Kriterien für VITT-assoziierte zerebrale Venenthrombosen vorzuschlagen ( [Panel](#) ). Die Diagnose einer möglichen VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose macht Ärzte auf die dringende Notwendigkeit weiterer Untersuchungen dieser Erkrankung aufmerksam und wird den Einsatz von Heparinen oder Blutplättchentransfusionen nach Möglichkeit vermeiden. Die Diagnose einer wahrscheinlichen VITT stellt einen ausreichenden Beweis dar, um einem Patienten eine vollständige Behandlung dieser Erkrankung anzubieten, einschließlich intravenöser Immunglobulin- oder Plasmaaustauschtherapie. Eine eindeutige Diagnose wird nützlich sein, um eine Population für zukünftige Forschungsstudien zu dieser Erkrankung zu definieren. Anhand dieser Kriterien ist es möglich, bei Patienten mit einer normalen Thrombozytenzahl ( $\geq 150 \times 10^9$  pro Liter), einem normalen D-Dimer oder einem negativen Anti-PF4-Antikörpertest die Diagnose einer wahrscheinlichen VITT zu stellen, wenn andere eindeutige Hinweise vorliegen unterstützen die Diagnose.

[Panel](#)

#### **Diagnosekriterien für VITT-assoziierte Hirnvenenthrombose**

##### **Definitiv VITT-assoziierte Hirnvenenthrombose**

- Zerebrale Venenthrombose nach der Impfung (nachgewiesen durch Neuroimaging und mit ersten Symptomen einer Venenthrombose innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung gegen COVID-19)

*Und*

- Thrombozytopenie (niedrigste aufgezeichnete Thrombozytenzahl  $< 150 \times 10^9$  pro Liter oder dokumentierter Rückgang der Thrombozytenzahl auf weniger als 50 % des Ausgangswertes)

*Und*

- Anti-PF4-Antikörper (nachgewiesen durch ELISA oder Funktionstest)

##### **Wahrscheinlich VITT-assoziierte Hirnvenenthrombose**

- Hirnvenenthrombose nach der Impfung

*Und*

- Entweder Thrombozytopenie oder Anti-PF4-Antikörper

*Und*

- Koagulopathie (D-Dimer >2000 µg/L oder Fibrinogen <2,0 g/L ohne andere Erklärung wie schwere Sepsis, Malignität oder kürzliches Trauma oder eine Operation) oder extrakranielle Venenthrombose (klinischer oder bildgebender Nachweis mit Beginn seit der Impfung gegen). COVID 19)

### Mögliche VITT-assoziierte Hirnvenenthrombose

- Hirnvenenthrombose nach der Impfung

Und

- Entweder Thrombozytopenie oder Anti-PF4-Antikörper. Bei der Beurteilung des Zeitraums seit der Impfung sollte das Datum des ersten Symptoms einer Venenthrombose herangezogen werden, auch wenn es sich um ein Symptom einer extrakraniellen Thrombose handelte. Das retrospektive Zeitfenster, innerhalb dessen anhand der Ausgangswerte der Thrombozytenzahl vor einer zerebralen Venenthrombose ein Rückgang um mehr als 50 % definiert werden kann, wurde nicht definiert, da dies davon abhängt, welche medizinischen Ereignisse in der Zwischenzeit aufgetreten sind.

PF4 = Thrombozytenfaktor 4. VITT = durch den Impfstoff induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie.

Bei Patienten mit zerebraler Venenthrombose nach der COVID-19-Impfung sollten Anti-PF4-Tests nicht Patienten vorbehalten sein, deren Thrombozytenzahl bei Aufnahme unter  $150 \times 10^9$  pro L liegt. Diese Strategie würde das Risiko mit sich bringen, Patienten mit VITT zu übersehen. Ein Patient mit einer niedrigen Thrombozytenzahl kann immer noch Anti-PF4-Antikörper haben, wie es bei Patient B der Fall war (Anhang S. 3-4), und eine Diagnose von VITT sollte dennoch in Betracht gezogen werden, während weitere diagnostische Tests durchgeführt werden, darunter auch weitere großes Blutbild.

Ärzte sollten sich darüber im Klaren sein, dass bei Patienten mit VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose die Wahrscheinlichkeit einer extrakraniellen Thrombose höher ist als bei anderen Patienten mit Hirnvenenthrombose. Einige Patienten, wie zum Beispiel Patient A (Abbildung 1; Anhang S. 3), könnten dysphasisch sein und Schwierigkeiten haben, ihre Symptome zu melden. Antikoagulation und die Behandlung mit intravenösem Immunglobulin waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Todes oder der Abhängigkeit am Ende der Krankenhauseinweisung verbunden, aber dieser Befund ist schwer zu interpretieren, da die am stärksten erkrankten Patienten möglicherweise gestorben waren, bevor diese Behandlungen angeboten werden konnten, was die Ergebnisse verzerrte. In ähnlicher Weise spiegelt der Zusammenhang zwischen dekompensiver Hemikraniektomie und schlechtem Ergebnis wahrscheinlich die Auswahl von Patienten mit der schwersten Hirnvenenthrombose für diesen invasiven Eingriff wider. Allerdings ist die Sterblichkeitsrate von 54 % nach dekompensiver Hemikraniektomie bei VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose hoch, verglichen mit einer historischen Sterblichkeit von 16 % nach diesem Eingriff bei Hirnvenenthrombose.

Der Zusammenhang zwischen Blutplättchentransfusion und schlechtem Ergebnis bei VITT-assoziiierter zerebraler Venenthrombose scheint Bedenken hinsichtlich der Sicherheit dieser Behandlung zu stützen.

aber die Ergebnisse sind schwer zu interpretieren; Bei 12 (48 %) der 25 Patienten, denen diese Behandlung angeboten wurde, bestand die Indikation darin, eine dekompensive Hemikraniektomie zu unterstützen, die nur Patienten mit schwerer Hirnvenenthrombose angeboten wurde.

Wir präsentieren die bislang größte und detaillierteste Studie zu VITT-assoziiierter Hirnvenenthrombose mit einer gut abgestimmten Kontrollgruppe bestehend aus Patienten, die sich nach einer Impfung gegen COVID-19 mit Hirnvenenthrombose in britischen Krankenhäusern vorstellten, jedoch ohne Anzeichen einer VITT. Allerdings weist unsere Studie einige Einschränkungen auf. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen war die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe unserer Studie gering. Bei einigen Vergleichen zwischen der VITT- und der Nicht-VITT-Gruppe war die Aussagekraft der Studie unzureichend. Obwohl unsere Studie wichtige Hypothesen für zukünftige Forschungen generieren wird, können wir keine Rückschlüsse auf andere Populationen von Patienten mit Hirnvenenthrombose nach COVID-19-Impfung ziehen. Vergleich unserer Patienten mit der viel größeren historischen ISCVT-Kohorte

könnte durch das höhere Alter unserer Patienten verfälscht worden sein, was eher auf die COVID-19-Impfpolitik im Vereinigten Königreich als auf VITT zurückzuführen ist. Der mittlere Zeitraum zwischen Impfung und Symptombeginn könnte zu niedrig angesetzt sein; In einigen Fällen, in denen als erstes Symptom einer Hirnvenenthrombose Kopfschmerzen gemeldet wurden, könnte dieses Symptom ursprünglich durch andere Mechanismen als eine Hirnvenenthrombose verursacht worden sein, und möglicherweise wurden auch Patienten mit einem kürzeren Intervall bevorzugt gemeldet. Zur Interpretation der Scans waren wir auf örtliche radiologische Berichte sowie auf routinemäßige klinische Beobachtungen, Labortests und Radiologie angewiesen, was möglicherweise zu einer Indikationsverzerrung geführt hätte. Beispielsweise fanden wir nur einen Patienten mit Anti-PF4-Antikörpern, aber normalen Blutplättchen (Patient B; Anhang S. 3), aber neun (45 %) von 20 Patienten mit normalen Blutplättchen wurden nicht auf Anti-PF4-Antikörper untersucht, also andere Fälle mit Diese Kombination wurde möglicherweise

übersehen. Wir waren nicht in der Lage, eindeutige Schlussfolgerungen zu Behandlungen für VITT-assoziierte zerebrale Venenthrombosen zu ziehen, da wir die Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen zwischen Patienten, denen diese Behandlungen angeboten wurden oder nicht, nicht kontrollieren konnten.

Zusammenfassend haben wir die klinischen Merkmale der VITT-assoziierten Hirnvenenthrombose ausführlich beschrieben und können so diagnostische Kriterien für diese Erkrankung vorschlagen. Wir empfehlen, dass alle Patienten, bei denen innerhalb von 28 Tagen nach der COVID-19-Impfung eine zerebrale Venenthrombose auftritt, unabhängig von ihrer Thrombozytenzahl auf Anti-PF4-Antikörper untersucht werden sollten, bis genügend Daten vorliegen, um eine Obergrenze für die Thrombozytenzahl festzulegen, mit der VITT- Es kann zu einer damit verbundenen Hirnvenenthrombose kommen. Wir haben gezeigt, dass VITT-assoziierte Hirnvenenthrombosen schlechtere Ergebnisse haben als andere Formen von Hirnvenenthrombosen, und unsere Daten legen nahe, dass Nicht-Heparin-Antikoagulanzen und Immunglobulin die Ergebnisse verbessern könnten. Allerdings scheint VITT eine sehr seltene Nebenwirkung der Impfung mit dem ChAdOx1-Impfstoff (Oxford–AstraZeneca) zu sein, deren Risiko für die meisten Menschen wahrscheinlich durch den Nutzen der Impfung gegen COVID-19 bei weitem übertroffen wird.

### **Mitwirkende**

CR und RJP haben die Studie entworfen. Dem Lenkungsausschuss gehörten RJP, AW, TS, MS, DJW und CR an. RJP verfasste das Protokoll und klärte den regulatorischen Rahmen der Studie. TS, AT und BS haben unabhängig voneinander eine ähnliche Studie initiiert, die in dieser Studie zusammengefasst wurde. RJP entwarf das Fallberichtsformular und AT, BS, PF, AW, MS, DJW und CR sorgten für eine kritische Prüfung des Inhalts. RJP hat die Datenbank entworfen, implementiert und gepflegt und die Daten hochgeladen. RJP, AT und BS überprüften die Daten kontinuierlich, um ihre Gültigkeit sicherzustellen, und übermittelten Datenanfragen, wenn Fehler oder Auslassungen auftraten. BC lieferte Daten darüber, wo einige der Fälle gesehen wurden. RJP, AT, RM, PA-F, JMY, LZ, MJ, EH, DW, PF und AW koordinierten die Datenerfassung an ihren Standorten und übermittelten Fallberichtsformulare. GH-S, CH und DWa reichten Fallberichtsformulare ein. RJP führte die statistische Analyse durch und verfasste das Manuskript. Alle Autoren überprüften das Manuskript kritisch, hatten vollen Zugriff auf die Daten der Studie und waren gemeinsam für die Entscheidung zur Einreichung zur Veröffentlichung verantwortlich.

### **Datenübertragung**

---

Nach der Veröffentlichung werden anonymisierte individuelle Patientendaten auf begründete Anfrage an den entsprechenden Autor zur Verfügung gestellt, vorbehaltlich einer Datenfreigabvereinbarung und den durch die britischen Vorschriften zur Datenkontrolle und Forschungsgovernance auferlegten Einschränkungen.

### **Interessenerklärung**

---

RJP erhält Zuschüsse von Randox Laboratories zu einem nicht verwandten Thema und von der Stroke Association für Arbeiten zu COVID-19 und Schlaganfall, die nicht im Zusammenhang mit Impfungen stehen. PA-F erhält Zuschüsse vom Wellcome Trust für Arbeiten zu einem nicht verwandten Thema. EH erhält Zuschüsse von MND Scotland und dem National Institute for Health Research (NIHR) für Arbeiten zu einem nicht verwandten Thema. TS ist Mitglied der Expertenarbeitsgruppe „Vaccine Benefit Versus Risk“ der Regulierungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte und war Mitglied des Data Safety Monitoring Committee der GSK-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Immunogenität eines Ebola-Impfstoffkandidaten bei Kindern, GSK3390107A (ChAd3 EBO-Z). MS erhält Zuschüsse von Shire und Novartis und persönliche Honorare von Takeda, Novartis, Octapharma und Sanofi für Arbeiten zu nicht verwandten Themen. BS erhielt vom Medical Research Council über die UK Research Institutes/NIHR Global Effort on COVID-19 Research ein Stipendium zur Untersuchung neurologischer Erkrankungen im Zusammenhang mit COVID-19 und war über Case Management Consultant für die WHO-Südostasien tätig. Das Global Outbreak Alert and Response Network ist seit April 2020 aktiv, die Impfung gegen die Infektion steht jedoch in beiden Fällen nicht im Mittelpunkt. CR erhält Zuschüsse vom NIHR für Arbeiten zu einem nicht verwandten Thema und arbeitet außerdem mit FirstKind Medical an einem Zuschuss zu einem nicht verwandten Thema zusammen. CR ist Vorsitzender der NIHR Hyperacute Stroke Research Oversight Group und Mitglied des Vorstands der European Stroke Organization. DJW hat persönliche Honorare von Bayer, Alnylam und Portola erhalten, die nichts mit der hier vorgestellten Arbeit zu tun haben. Alle anderen Autoren erklären keine Interessenkonflikte.

### **Danksagungen**

Wir danken der größeren Gruppe der Mitarbeiter von CAIAC (Zerebrale Venenthrombose nach Impfung gegen COVID-19), die Fälle eingereicht haben. Wir danken auch der British Association of Stroke Physicians und der Association of British Neurologists für die Förderung der Studie. Diese Arbeit wurde an den UCL Hospitals/UCL durchgeführt, die einen Teil der Mittel aus dem Förderprogramm des britischen Gesundheitsministeriums NIHR Biomedical Research Centre erhalten. RJP wird von der Stroke Association für seine Arbeit zu COVID-19 und Schlaganfall unterstützt. TS wird von der NIHR Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections (Fördernummer NIHR200907), der NIHR Global Health Research Group on Brain Infections

(17/63/110) und dem UK Medical Research Council Global Effort on COVID-19 Program unterstützt (MR/V033441/1) für seine Arbeit zu COVID-19 und neurologischen Erkrankungen, einschließlich Schlaganfall. TS und BS werden von der NIHR Global Health Research Group on Brain Infections (17/63/110) unterstützt.

## Ergänzungsmaterial

---

[.pdf herunterladen \(.56 MB\)](#)

[Hilfe zu PDF-Dateien](#)

Ergänzender Anhang

## Verweise

---

1. 1.

Unsere Welt in Daten  
Todesfälle durch das Coronavirus (COVID-19).

<https://ourworldindata.org/covid-deaths>  
Zugriffsdatum: 22. Juli 2021

[Im Artikel anzeigen](#)

[Google Scholar](#)

2. 2.

Unsere Welt in Daten  
Impfungen gegen Coronarivirus (COVID-19).

<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>  
Zugriffsdatum: 22. Juli 2021

[Im Artikel anzeigen](#)

[Google Scholar](#)

3. 3.

- Schultz NH
- Sørvoll IH
- Michelsen AE
- et al.

Thrombose und Thrombozytopenie nach ChAdOx1 nCoV-19-Impfung.

*N Engl J Med.* 2021; 384 : 2124-2130

[Im Artikel anzeigen](#)

- [Skopus \(976\)](#)
- [PubMed](#)
- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

4. 4.

- Scully M
- Singh D
- Niedriges R
- et al.

Pathologische Antikörper gegen Thrombozytenfaktor 4 nach ChAdOx1 nCoV-19-Impfung.

*N Engl J Med.* 2021; 384 : 2202-2211

[Im Artikel anzeigen](#)

- [Skopus \(675\)](#)
- [PubMed](#)
- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

## Infoartikel

---

## Publikationsgeschichte

---

Veröffentlicht: 06. August 2021

## Identifikation

---

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01608-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01608-1)

## Urheberrechte ©

---

© 2021 Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

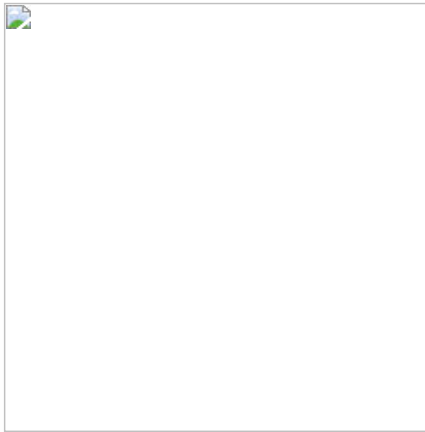
## ScienceDirect

---

[Greifen Sie auf diesen Artikel auf ScienceDirect zu](#)

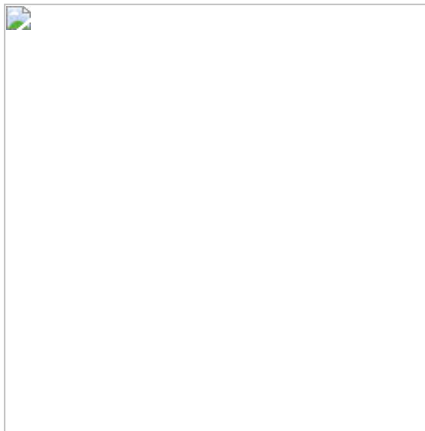
## Figuren

---



•

Abbildung 1 Bildgebung von Patient A, der eine typische impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer zerebralen Venenthrombose hatte



•

Abbildung 2 Verteilungen der niedrigsten Thrombozytenzahl (A) und der höchsten D-Dimere (B), die während der Aufnahme aufgezeichnet wurden, bei Patienten mit Anti-PF4-Antikörpern, ohne PF4-Antikörper oder nicht getestet



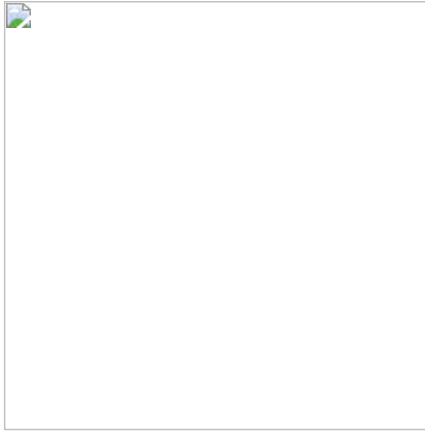


Abbildung 3 Vergleich der Behinderung bei Entlassung

## Tische

---

- [Tabelle 1 Demografische Daten, Impfstoffdetails und Blutergebnisse bei Aufnahme bei Patienten mit VITT-assoziiertes Hirnvenenthrombose und solchen mit Nicht-VITT-Hirnvenenthrombose](#)
- [Tabelle 2 Ergebnisse bei Patienten mit zerebraler Sinusvenenthrombose im Zusammenhang mit einer impfstoffinduzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie, nach Behandlungsmodalität](#)

## Verlinkte Artikel

---

[Zerebrale Sinusvenenthrombose nach Impfung: Erfahrungen aus Großbritannien](#)

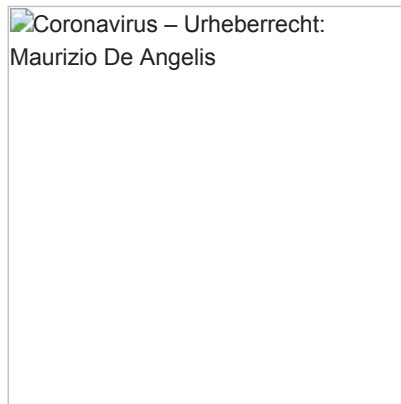
- [Voller Text](#)
- [PDF](#)

## Verwandte Spezialsammlungen

---

## Verwandter Hub

---



### [COVID-19-Ressourcenzentrum](#)

Greifen Sie auf die neuesten Inhalte zur neuartigen Coronavirus-Krankheit (COVID-19) aus dem Jahr 2019 aus allen Zeitschriften von *The Lancet* zu , sobald diese veröffentlicht werden.