

COVID-19: niskie ryzyko poszczepiennej zakrzepicy żył mózgowych – aktualizacja

COVID-19: Low risk of vaccine – induced cerebral vein thrombosis – update

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2}

¹ emerytowany profesor Université du Québec à Montréal (Kanada)

² Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

■ **Słowa kluczowe:** COVID-19, wektorowe szczepionki adenowirusowe, powikłania poszczepienne, małopłytkowość zakrzepowa wywołana szczepionką (VITT), zakrzepica żył mózgowych (CVT), czynnik 4 płytek krwi (PF4).

■ **Keywords:** COVID-19, adenovirus vector vaccines, post-vaccination complications, vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT), cerebral vein thrombosis (CVT), platelet factor 4 (PF4).

■ **Abstract:** The recognition of the rare but serious and potentially lethal complication of vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) raised concerns regarding the safety of COVID-19 vaccines and led to the reconsideration of vaccination strategies. Prevalence of the VITT complications was 1:150 000 ChAdOx1 (AstraZeneca) recipients and 1:470 000 Ad26.COV.2-S (Johnson & Johnson) recipients. Mortality rate following VITT complications was 20% - 30%. These data have caused a lot of worry and even a panic turmoil within the population and the medical community. These events must be put into perspective with an objective analysis of the facts and the issues of the vaccination strategy during this COVID-19 pandemic.

■ Wprowadzenie

Aktualnie (lato/jesień 2021) w Europie stosowanych jest pięć szczepionek anty-COVID-19, z których trzy zostały skonstruowane jako wektorowe szczepionki adenowirusowe: ChAdOx1 (AstraZeneca), Ad26.COV.2-S (Johnson & Johnson), Gam-Covid-Vac (Sputnik V, Gamaleya Res. Inst.). W uproszczeniu, do szczepu adenowirusa dołączona jest informacja niezbędna do syntezy białka kolca wirusowego COVID-19-S (*spike protein*). Podanie człowiekowi jako szczepionki takiego konstrukt prowadzi do wytworzenia antygeny – białka kolca wirusowego COVID-19-S. Następnie, w reakcji układu immunologicznego człowieka, dochodzi do syntezy przeciwciał i pamięci immunologicznej przeciw temu antygenowi.

Poszczepienne rzadkie reakcje, notowane 5–16 dni po zaszczepieniu wektorowymi szczepionkami adenowirusowymi ChAdOx1 i Ad26.COV.2, zostały określone jako immunologiczna trombocytopenia wywołana szczepionką VITT (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*) [1-3]. Nie powiązано trombocytopenii VITT ze szczepionkami mRNA anty-COVID-19 (Pfizer, Moderna) [4]. Diagnostycznie istotne są objawy w okresie 4 tygodni po szczepieniu pacjentów wektorową szczepionką adenowirusową: silny ból głowy, podostra encefalopatia, utrata wzroku, napad padaczkowy lub ogniskowy deficyt neurologiczny, znaczące zmiany w morfologii krwi, tomografii komputerowej mózgu z flebografią, angiografią lub rezonansem magnetycznym albo bez. Zalecane jest obrazo-

wanie wenogramem. Jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 150\ 000/\mu\text{L}$ lub wynik neuroobrazowania sugeruje zakrzepicę żył mózgowych CVT (*cerebral vein thrombosis*), u pacjenta należy zbadać poziom przeciwciał przeciw czynnikowi 4 płytek krwi (*platelet factor 4*) anty-PF4 [1]. W wywiadzie należy ustalić, czy pacjent miał epizody agregacji płytek oraz ewentualnie niedawno podano mu heparynę. Interwencja farmakologiczna w przypadku aktywacji płytek autoprzeciwcałmi obejmuje dożylnie podawanie immunoglobulin IVIg (*intravenous immunoglobulin*) 1g/kg masy ciała przez 2 dni [1,5]. Należy ocenić, czy potencjalne korzyści terapeutyczne przeważą ewentualne negatywne skutki spowodowane terapią IVIg, w tym ból głowy, uderzenia gorąca. W przypadku ciężkiej małopłytkowości można rozważyć wysokie dawki kortykosteroidów, wymianę osocza i substytucję fibrynogenu. Rozważyć należy także podawanie leków przeciwkrzepowych innych niż heparyna [1].

■ Nieznany mechanizm małopłytkowości zakrzepowej VITT

Poszczepienna reakcja VITT przypomina zakrzepicę żył mózgowych CVT wywołaną podaniem heparyny. W obydwu przypadkach zidentyfikowano autoprzeciwcała przeciw PF4. W przypadku heparyny powstające kompleksy z autoprzeciwcałami wiążą się z regionem Fc płytek krwi, co w konsekwencji doprowadza do agregacji płytek. Mechanizm powstawania CVT nie jest wyjaśniony, trwają aktualnie intensywne badania [2,6-8]. Wstępne dane pozwoliły na wyodrębnienie sześciu możliwych składowych tej patologii [2]:

1. wytwarzanie polianionowych autoprzeciwcał przeciwpłytkowych PF4;
2. wejście wektora adenowirusowego szczepionek do megakariocytów, a następnie ekspresja białka kolca COVID-19 na powierzchni płytek krwi;
3. bezpośrednie wiązanie i aktywacja płytek krwi i komórek śródbłonna przez wektor adenowirusowy szczepionki;
4. aktywacja komórek śródbłonna i komórek zapalnych przez polianionowe autoprzeciwcała przeciwko PF4;
5. możliwe współdziałanie sygnałów zapalnych;
6. obfitość krążących wariantów rozpuszczalnego białka kolca wirusowego po szczepieniu.

Ostatnio został zakwestionowany udział przeciwciał anty-PF4 w patomechanizmie VITT [6]. Przeciwciała anty-PF4 i anty-SARS.2-S (*spike protein*) mierzono u 101 zdrowych osób (grupa kontrolna), 2 tygodnie po podaniu pierwszej dawki szczepionki oraz u 59 pacjentów z klinicznym podejrzeniem VITT, między 11. a 22. dniem po podaniu pierwszej dawki szczepionki ChAdOx1 (AstraZeneca). Potwierdzono reakcję VITT u 34% pacjentów, u których zarazem poziom przeciwciał anty-PF4 był wysoki, lecz nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem przeciwciał anty-PF4 i anty-SARS.2-S. Poziom przeciwciał anty-SARS.2-S był wysoki u wszystkich szczepionych (tzn. bez komplikacji i z potwierdzoną reakcją VITT). Zdaniem autorów uzyskane wyniki nie potwierdzają hipotezy, że odpowiedź immunologiczna przeciwko białkom SARS-CoV-2 prowadzi do powstania przeciwciał anty-PF4 u pacjentów z VITT. Autorzy nie wykluczają możliwości reakcji krzyżowej między podgrupą przeciwciał anty-SARS-CoV-2 oraz podgrupą przeciwciał anty-PF4 [6]. Rozpatrywany jest możliwy udział nadekspresji trombosanu A_2 i aktywacji płytek u zdrowych kobiet w porównaniu do mężczyzn, co mogłoby tłumaczyć wyższe ryzyko zakrzepicy żył mózgowych CVT u kobiet [7].

Dużą rolę przypisuje się również małopłytkowości immunologicznej indukowanej lekami DITP (*drug-induced immune thrombocytopenia*), która jest zagrażającym życiu zespołem klinicznym. DITP najczęściej charakteryzuje się ciężką małopłytkowością spowodowaną klirensem i (lub) zniszczeniem płytek krwi, uczulonych przez zależne od leku przeciwciała. Wiele powszechnie stosowanych leków może spowodować małopłytkowość DITP. Należą do nich

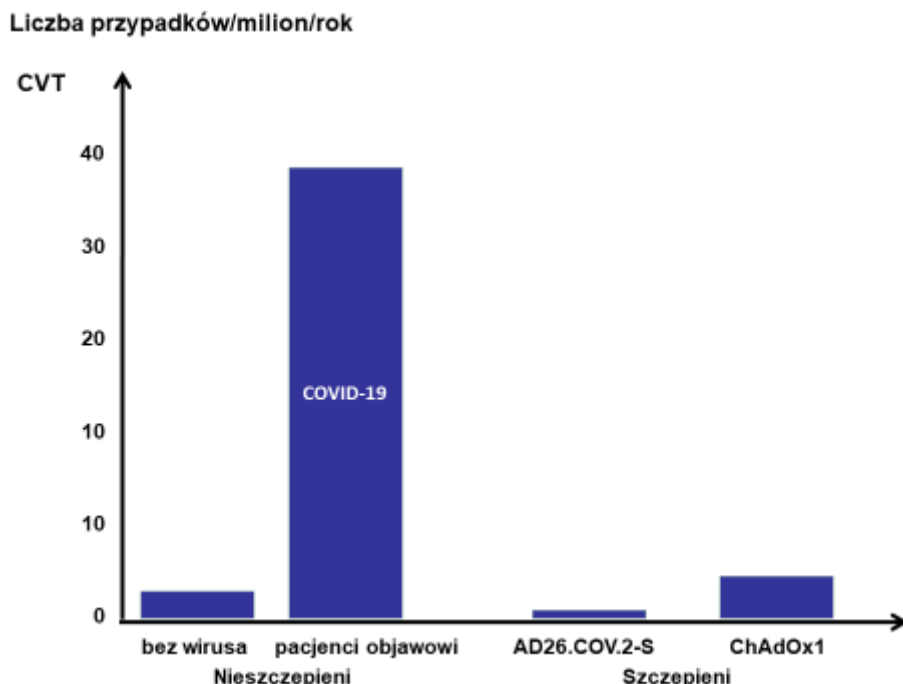
(wymieniane w alfabetycznym porządku): ab-ciximab, ceftriakson, chinina, chinidyna, epty-fibatyd, heparyna, ibuprofen, karbamazepina, mirtazapina, oksaliplatyna, penicylina, ryfampicy-na, suramina, tirofiban, trimetoprim-sulfame-toksazol, wankomycyna [9].

■ Niskie ryzyko poszczepiennej małopłytkowości zakrzepowej VITT oceniane na podstawie dotychczasowych danych

Według danych Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologów częstość występowania zakrzepicy żył mózgowych CVT u nieszczepionych objawowych pacjentów zakażonych wirusem COVID-19 jest niska, ok. 40 osób na milion na rok, natomiast częstość występowania VITT w ogólnej (niezakażonej) populacji, u osób szczepionych AD26.COV2.S oraz ChAdOx1 jest znacząco niższa, ogólnie ok. 5–10 pacjentów na milion na rok [1-7] (rys. 1).

Warto zauważyć, że częstość występowania incydentów CVT u biorców heparyny jest znacząco wyższa (1 przypadek/1000 pacjentów otrzymujących heparynę). W liczbach bezwzględnych dla szczepionki AD26.COV2.S zaobserwowano 17 przypadków (w tym 3 zgony) spośród blisko 8 mln zaszczepionych oraz dla szczepionki ChAdOx1 – 169 przypadków wystąpienia zakrzepicy CVT spośród 35 mln zaszczepionych. Oznacza to, że częstość występowania poszczepiennej zakrzepicy CVT odpowiednio wyniosła 1:150 tys. szczepionych (ChAdOx1/Astra-Zeneca) oraz 1:470 tys. szczepionych (AD26.COV2-S/Johnson & Johnson) [1]. Śmiertelność oceniono na 20%–30% wśród tych pacjentów, u których wystąpiły objawy poszczepiennej zakrzepicy żył mózgowych CVT [1].

Wykonano podobną metaanalizę 12 artykułów (do 19 maja 2021 r.), które w sumie prezentują cechy kliniczne 36 pacjentów z CVT i VITT po szczepieniu ChAdOx1, plus 2 artykuły, gdzie od-



Rysunek 1. Częstość występowania zakrzepicy żył mózgowych w skali roku u osób nieszczepionych oraz szczepionych wektorowymi szczepionkami adenowirusowymi AD26.COV2-S (Johnson & Johnson) i ChAdOx1 (Astra-Zeneca) wg Siegler *et al* [1]

notowano 13 pacjentów z CVT i VITT po szczepieniu Ad26.COVID-19 [3]. Większość pacjentów stanowiły kobiety. Początek objawów wystąpił w ciągu tygodnia po pierwszej dawce szczepienia (zakres 4–19 dni). Najczęstszym objawem był ból głowy. Krwotok śródmózgowy i/lub krwotok podpajęczynówkowy odnotowano u 49% pacjentów. Liczba płytek krwi pacjentów wynosiła od 5 do 127 komórek $\times 10^9/l$, testy na obecność przeciwciał anti-PF4 IgG i d-Dimerów były dodatnie w większości zgłoszonych przypadków. Wśród 49 pacjentów z CVT co najmniej 19 pacjentów (39%) zmarło z powodu powikłań CVT i VITT [3].

Ogólnie śmiertelność z powodu poszczepiennej reakcji zakrzepicy żył mózgowych CVT/VITT należy oszacować na 0,0000006%–0,00005% lub odpowiednio 1:1,5 mln – 1:0,5 mln zaszczepionych wektorowymi szczepionkami adenowirusowymi.

Podsumowanie

Wielorakie powikłania zakrzepowe spowodowane stanem zapalnym w chorobie wirusowej COVID-19 obejmują: ostre niedokrwienie kończyn, zakrzepicę aorty brzusznej i piersiowej, zator krezki, zawał mięśnia sercowego, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, ostry udar naczyniowy mózgu i zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [10]. W niedawnej metaanalizie 66 badań (ponad 28 tys. pacjentów z COVID-19) wykazano, że łączna częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył wynosiła 14,1% u pacjentów z COVID-19, którzy nie przebywali na oddziałach intensywnej terapii (OIT) i aż 22,7% wśród pacjentów OIT z COVID-19 [11]. Dla porównania – ostry udar niedokrwienności wiąże się z częstością występowania zakrzepicy żył głębokich sięgającą 50% w czasie do 2 tygodni od wystąpienia udaru, przy braku COVID-19 [12]. Dla kontrastu – ryzyko powikłań małopłytkowości zakrzepowej VITT spowodowanej szczepieniem wektorowymi szczepionkami anti-COVID-19 jest niskie (1:150 tys. – 1:470 tys.), przy wskaźniku

śmiertelności 20%–30% pacjentów, u których doszło do powikłań VITT. To powikłanie jest unikalne dla adenowirusowych szczepionek koronawirusowych, notowane u kobiet młodych i w średnim wieku [1], przypuszczalnie bez wcześniej istniejących uwarunkowań. Istotne jest wczesne rozpoznanie, diagnostyka i leczenie VITT (terapia przeciwciał IVIg), unikanie transfuzji płytek krwi, zapobieganie skrzeplinie za pomocą leków przeciwzakrzepowych niezawierających heparyny. © P

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzysztyniak
ball@medyk.com.pl
Nadesłano: 31-08-2021

Piśmiennictwo:

- Siegler JE, Klein P, Yaghi S, et al. Cerebral vein thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *stroke*. 2021 Aug;52(9):3045-3053. doi:10.1161/STROKEAHA.121.035613. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34304601; PMCID: PMC8378439.
- Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Dalamaga M. Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia: The shady chapter of a success story. *Metabol Open*. 2021 Sep;11:100101. doi:10.1016/j.metop.2021.100101. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34179744; PMCID: PMC8217988.
- Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117607. doi:10.1016/j.jns.2021.117607. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34365148; PMCID: PMC8330139.
- Elalamy I, Gerotziakas G, Alamowitch S, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: An expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):982-991. doi:10.1055/a-1499-0119.
- Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjuvant immune globulin for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385(8):720-728. doi:10.1056/NEJMoA2107051.
- Uzun G, Althaus K, Bakchoul T. No correlation between anti-PF4 and anti-SARS-CoV-2 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Aug 25. doi:10.1056/NEJMc2111305. Epub ahead of print. PMID: 34432977.
- Chiang KC, Raghavan R, Gupta A. SARS-CoV-2 vaccination induced cerebral venous sinus thrombosis: Do megakaryocytes, platelets and lipid mediators make up the orchestra? *Free Neuropathology* 2021;2:18 doi: 10.17879/freeneuropathology-2021-3395.
- Agrati C, Sacchi A, Tartaglia E, et al. The role of P-selectin in COVID-19 coagulopathy: An updated review. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 26;22(15):7942. doi: 10.3390/ijms22157942. PMID: 34360707; PMCID: PMC8348106.
- Vayne C, Guéry E-A, Rollin J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2020; 9(7), 2212. doi:10.3390/jcm9072212.
- Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:213-218. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.065. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33036855; PMCID: PMC7528743.
- Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: A multicenter study and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jun;30(6):105733. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33743411; PMCID: PMC7931726.
- Ma A, Kase CS, Shoamanesh A, et al. Stroke and thromboprophylaxis in the era of COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jan;30(1):105392. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105392. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33130478; PMCID: PMC7546195.