

Naar aanleiding van meldingen van patiënten met trombose en trombopenie, kort na vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19 vaccin, publiceerde de Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van de European Medicines Agency (EMA) op 18 maart een overzicht van de meldingen tot 16 maart 2021. De PRAC concludeerde dat de voordelen van het vaccin blijven opwegen tegen het risico op bijwerkingen en dat het vaccin niet geassocieerd is met een verhoging van het risico op trombo-embolieën bij degenen die het krijgen. Wel benoemde de PRAC dat het vaccin in verband gebracht kan worden met zeer zeldzame gevallen van trombose die gepaard gaan met trombocytopenie (met of zonder bloeding), inclusief zeldzame gevallen van cerebrale sinustrombose (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>). In het EMA bericht wordt gemeld dat tot 16 maart 2021 18 gevallen met een sinustrombose en 7 gevallen met trombose in meerdere bloedvaten (diffuus intravasale stolling, DIS) gemeld zijn.

Inmiddels lijkt er meer duidelijkheid over deze combinatie van trombose en trombopenie. Daags na het EMA bericht publiceerde de Duitse Vereniging voor Trombose en Hemostaseonderzoek (GTH) o.l.v. Andreas Greinacher over een belangrijk verklarend mechanisme (https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_19032021.pdf). De vaccinatie leidt waarschijnlijk tot de vorming van antilichamen tegen trombocyten antigenen als onderdeel van de ontstekingsreactie en immuunstimulatie. Afhankelijk van of onafhankelijk van heparine, induceren deze antilichamen vervolgens massale trombocytenactivatie via de Fc-receptor, analoog aan het ziektebeeld heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Dit syndroom, HIT zonder eerdere heparine expositie, werd voor het eerst beschreven door Warkentin (Blood 2014;123:3651). Dit mechanisme (HIT-mimicry) kon worden aangetoond bij vier patiënten met een sinustrombose na vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19-vaccin in het laboratorium van Andreas Greinacher in samenwerking met andere GTH-leden. Net als bij klassieke HIT verschijnen deze antilichamen 4–16 dagen na vaccinatie. Ook bij gevallen in Noorwegen, London en Italië werd dit als verklarend mechanisme gevonden. Dit mechanisme sluit niet uit dat de sinustrombose na vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19-vaccin ook andere oorzaken heeft.

Bij het Duitse Paul Ehrlich Instituut waren tot 19 maart 13 gevallen van sinustrombose gemeld onder > 1,6 miljoen toegediende vaccindoses van het bedrijf AstraZeneca. De trombose trad 4–16 dagen na vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19-vaccin op bij twaalf vrouwen en één man in de leeftijd van 20–63 jaar.

De Duitse GTH maakte op basis van hun bevindingen de volgende aanbevelingen:

- De positieve effecten van vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19-vaccin wegen zwaarder dan de negatieve effecten, zodat de hervatting van vaccinaties met dit vaccin moet worden toegejuicht.
- Volgens de huidige kennis is er geen bewijs dat trombose op typische locaties (diep veneuze trombose, longembolie) vaker voorkomt na vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19-vaccin dan bij de normale populatie.

- Vanwege de immunologische genese van sinustrombose, hebben patiënten met een positieve voorgeschiedenis van trombose en/of bekende trombofilie na vaccinatie met het AstraZeneca COVID-19-vaccin geen verhoogd risico op het ontwikkelen van deze specifieke en zeer zeldzame complicatie.
- Griepachtige symptomen zoals gewrichts-, spier- en hoofdpijn die 1 à 2 dagen na vaccinatie aanhouden, zijn een vaak voorkomende bijwerking en geven geen reden tot bezorgdheid.
- In het geval van bijwerkingen die aanhouden of terugkeren >3 dagen na vaccinatie (bv. duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen), dient verdere medische diagnostiek te worden ingezet om een sinustrombose uit te sluiten.
- Belangrijke onderzoeken zijn met name het bloedbeeld met bepaling van het trombocytengetal, bloeditstrijke, D-dimeren en indien nodig verdere beeldvormende diagnostiek (bv. MRI hersenen).
- In het geval van trombocytopenie en/of tekenen van trombose, moet onderzoek naar heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT) worden uitgevoerd ongeacht eerdere blootstelling aan heparine. Deze test is gebaseerd op de immunologische detectie van antilichamen tegen het complex van plaatjesfactor 4 (PF4) en heparine (PF4/heparine antistoffen, ookwel HITT-antistoffen). Indien deze antistoffen afwezig zijn, is HIT uitgesloten. Indien deze antistoffen aanwezig zijn, dan dient de functionele bevestigingstest (bv. HIPA) ingezet te worden om HIT aan te tonen of uit te sluiten.
- Totdat (auto-immuun) HIT is uitgesloten, dient antistolling met heparines te worden vermeden en dienen alternatieve, HIT-compatibele preparaten te worden gebruikt.
- Bij patiënten met bevestigde auto-immuun HIT en kritische trombose zoals sinustrombose, kan het protrombotische mechanisme zeer waarschijnlijk worden voorkomen door de toediening van hooggedoseerde intraveneuze immunoglobulinen (IVIG), bv. een dosis van 1 g / kg lichaamsgewicht per dag op twee opeenvolgende dagen.
- Ongeacht de oorzaak en de resultaten van een test op PF4 / heparine-antistoffen, moeten alternatieve oorzaken van trombocytopenie en/of trombose overwogen worden. Deze omvatten bijvoorbeeld trombotische microangiopathie (iTTP, aHUS), antifosfolipidensyndroom, paroxismale nachtelijke hemoglobininurie en onderliggende (hematologische) maligniteiten.

Opgesteld door:

Werkgroep Trombose & Hemostase van de NVIVG

- Dr. M. Coppens (voorzitter)
- Prof.dr. H.C.J. Eikenboom
- Prof.dr. M.V. Huisman
- Prof.dr. P.W. Kamphuisen
- Dr. F.A. Klok
- Dr. F.J.M. van der Meer
- Prof.dr. S. Middeldorp