

HIT-Mimikry und VIPIT – atypische Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit COVID-19-Vakzinierung

Sinus- und Hirnvenenthrombosen oder CVST (cerebral venous sinus thrombosis), Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen sind in aller Munde, seit sie im zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation von COVID-19-Impfungen aufgetreten sind. Neueste Untersuchungen weisen auf ein immunologisches Geschehen mit erhöhter Thromboseneigung hin, für das inzwischen ein möglicher Pathomechanismus beschrieben ist. Laut diesem könnte es im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion zur Antikörperbildung gegen Plättchenantigene gekommen sein, die zur Thrombozytenaktivierung über Fc-Rezeptoren führt. Der Mechanismus wurde anfangs als HIT-Mimikry beschrieben, spricht der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II ähnlich. Das Krankheitsgeschehen als Ganzes wurde nun als atypische Gerinnungsstörung namens Vakzin-induzierte prothrombotische Immnthrombozytopenie (VIPIT) bezeichnet (1, 2).

Physiologische Thrombozytenaktivierung

Die Aktivierung von Thrombozyten ist Teil der physiologischen Gerinnungsreaktion, die im Rahmen der [Hämostase](#) zum Stillstand der Blutung bei Gefäßverletzung führt. Beteiligt sind hieran die Endothelzellen der Blutgefäße, Thrombozyten und plasmatische Gerinnungsfaktoren, die gemeinsam in den Schritten Vasokonstriktion, Thrombozyten-Adhäsion und Aktivierung, sowie plasmatische Gerinnungskaskade zur Thrombozytenaggregation und Verschluss der Verletzung führen. Thrombozyten bilden sich durch Abschnürung von Megakaryozyten des Knochenmarks, woran die Faktoren Stammzellfaktor (SCF), Interleukine 3, 6, 11 und Thrombopoietin (TPO) beteiligt sind. Weil die TPO-Konzentration im Plasma umgekehrt proportional zur Thrombozytenzahl ist, dient TPO zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen (3).

Beim Wundschaden kommt es anfangs, unter Vermittlung durch den [von-Willebrand-Faktor \(vWF\)](#), zur Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten an der Gefäßwand. Diese führt auch zur Formveränderung der Thrombozyten von scheibenförmig in kugelförmig mit Pseudopodienausläufern, die der Vernetzung dienen. Dabei setzen die Thrombozyten eine ganze Reihe von Regulationsfaktoren frei, wie Fibrinogen, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), plättchenaktivierender Faktor (PAF), P-Selectin, Serotonin und Thromboxan. Diese Faktoren lassen sich in der pathologischen Situation auch als Angriffsstellen zur Gerinnungshemmung nutzen: So wird beispielsweise im Rahmen der Sekundärprophylaxe beim Patienten nach Myokardinfarkt die Thromboxan-Bildung (TXA₂) durch Aspirin und damit die übermäßige Thrombozytenaggregation gehemmt (3).

Als weiterer Schritt der physiologischen Gerinnung wird die plasmatische Gerinnungskaskade eingeleitet, was über 2 Wege erfolgen kann: einerseits über die Freisetzung von Gewebethromboplastin (tissue factor, TF) aus verletzten Zellen (extrinsischer Weg), andererseits durch Kontaktaktivierung an Fremdkörpern unter Vermittlung des Hagemann Faktors (Faktor XII) im intrinsischen Weg (3). In der sog. gemeinsamen Endstrecke der beiden Wege kommt es zur Bildung der Serinprotease Thrombin (Faktor IIa) aus seinem Vorläufermolekül Prothrombin, was wiederum die Fibrinbildung aus Fibrinogen einleitet und mithilfe von Faktor XIII in der Quervernetzung von Fibrin resultiert (3).

Zur Gegenregulation und Vermeidung einer überschießenden Gerinnung und Thrombusbildung werden die Fibringerinnsel durch Fibrinolyse wieder aufgelöst. Hierfür aktiviert tPa (tissue plasminogen activator) die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, das die Fibrinpolymere spaltet. Dabei kommt es zur Bildung von Buchstücken verschiedener Größe, die sogenannten D-Dimere, die sich zum Nachweis der Gerinnungsaktivierung

im Blutbild bestimmen lassen. Darüber hinaus werden bei Verdacht auf eine Blutgerinnungsstörung neben der Thrombozytenzahl, die Blutungszeit, die partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Prothrombinzeit (Thromboplastinzeit, TPZ, Quick-Wert) und die Thrombinzeit (PTZ) untersucht (3).

Hämostasestörungen

Eine gestörte Blutgerinnung kann durch eine verringerte oder verstärkte Blutungsneigung gekennzeichnet sein. Bei verringerter Blutungsneigung kommt es zur Thrombophilie mit Neigung zur Thrombosebildung, u.a. bei Faktor V Leiden, Protein C-Mangel und Antithrombin-Mangel (3).

Eine verstärkte Blutungsneigung charakterisiert die hämorrhagischen Diathesen, zu denen thrombozytäre Störungen (ca.70%), plasmatisch verursachte Koagulopathien mit plasmatischer Ursache (ca. 20%) und kombinierte Hämostasestörungen unter Beteiligung von Thromboplasten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren zählen. Neben den angeborenen hämorrhagischen Diathesen, wie Hämophilie A und B oder von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, treten vielfältige erworbene Formen auf, wie u.a. Verbrauchskoagulopathien (DIC) und Immunkoagulopathien. Zu den thrombozytären Störungen zählen auch die Thrombozytopenien, die pathogenetisch in Bildungs- und Verbrauchsstörungen eingeteilt werden. So kommt es beispielsweise im Rahmen von Knochenmarksschädigung, Myelofibrose, myelodysplastischem Syndrom oder schwerem Vitaminmangel zur verminderten Thrombozytenbildung. Zur Thrombozytopenie aufgrund von gesteigertem Thrombozytenverbrauch zählen die Immunthrombozytopenien (ITP), die auf Medikamenten-induzierte Immunreaktionen, Autoimmunerkrankungen, HIV, Hepatitis und andere virale Infektionen zurückzuführen sind. Auch die im Rahmen der COVID-19-Vakzine genannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) reiht sich hier ein (4, 5).

HIT-II und die atypische Gerinnungsstörung VIPIT

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie II (HIT-II) handelt es sich um eine möglicherweise fehlgeleitete Abwehrreaktion, die als Nebenwirkung einer Heparin-gabe auftritt. Dabei bindet Heparin, eine stark negativ geladene Substanz (Polyanion), an den positiv geladenen Plättchenfaktor 4 (PF4), der als Chemokin beim Anlocken von Immunzellen im Entzündungsgeschehen beteiligt ist. Hierdurch wird eine IgG-Antikörper-Antwort gegen die Heparin-PF4-Komplexe ausgelöst, die nicht nur Monozyten des angeborenen Immunsystems, sondern auch Thrombozyten über den Fcγ-Rezeptor-IIa aktiviert. Im Rahmen der Thrombozytenaktivierung kommt es wie oben beschrieben zur Generierung von Thrombin, was die Thrombozytenaggregation und damit das Risiko für thromboembolische Komplikationen steigert. Weil es zu HIT-ähnlichen Verläufen auch in Abwesenheit von Heparin kommt, wird teils auch von Autoimmun-HIT gesprochen (6-8).

Auch einige häufig eingesetzte Arzneimittel sind mit einem der HIT ähnlichen Pathomechanismus assoziiert, bei dem es ebenfalls zur Interaktion von Antikörpern (drug dependent antibodies) mit Thrombozytenantigenen kommt und eine immunologisch vermittelte Thrombozytopenie, sprich Immunthrombozytopenie (ITP), ausgelöst wird. Diese Medikamenten-induzierten ITPs wurden erstmals für Chinin bzw. Chinidin gezeigt, sind inzwischen aber für eine ganze Reihe von Substanzen beschrieben, u.a. Zytostatika, Analgetika (Metamizol, Acetaminophen), Antiphlogistika (Ibuprofen, Diclofenac), Antihistaminika, Diuretika, Antibiotika wie Cephalosporine, Clindamycin, Cotrimoxazol, sowie Allopurinol, Colchicin, Levodopa u.a. (9).

[Auch der Pathomechanismus der im zeitlichen Zusammenhang mit der AstraZeneca COVID-19-Schutzimpfung aufgetretenen Sinusvenenthrombosen wurde als HIT-Mimikry-Reaktion bezeichnet](#) und inzwischen als atypische Gerinnungsstörung namens Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie (VIPIT) betitelt. Bei den bisher aufgetretenen Fällen einer VIPIT fanden sich hohe Titer von IgG-Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4; CXCL4), die mit mikrovaskulärer Permeabilität und entzündlichen Reaktionen einhergingen. Darüber hinaus ist bekannt, dass im Entzündungsgeschehen mit Aktivierung neutrophiler Granulozyten sogenannte NETs (neutrophil extracellular traps), d.h. Netze aus extrazellulären Fasern ausgebildet werden, welche die prothrombotischen Reaktionen der VIPIT vorangetrieben haben könnten (10, 11).

Vielfältige Erreger-Thrombozyten-Interaktionen sind bekannt

Veränderungen in der Gerinnung werden schon länger mit Infektionskrankheiten in Zusammenhang gebracht (12).

Dabei sind Thrombozyten auf vielfältige Weise an der Immunreaktion gegen Pathogene beteiligt, sei es durch Einkapselung und Eliminierung wie bei Plasmodium, oder der Rekrutierung von Leukozyten, der Makrophagenaktivierung im Rahmen der angeborenen Immunantwort (innate immunity) oder der NET-Bildung. Auch Viren wie HIV und HCV oder das Dengue-Virus wurden in Thrombozyten detektiert, die hierbei über Toll-Like-Rezeptoren (TLR) aktiviert und von manchen Viren sogar zur Zirkulation im Körper genutzt werden (12).

Trotz all der Erkenntnisse bleibt vieles im Zusammenhang mit den Impfreaktionen unklar, insbesondere auch mit Blick auf die Rolle der Thrombozyten im Infektionsgeschehen, nicht nur bei COVID-19 und seinen Schutzimpfungen. So schließt auch der postulierte Mechanismus der aufgetretenen Nebenwirkungen nicht aus, dass weitere Ursachen und Pathomechanismen beteiligt sind.

Redaktion journalmed.de (EG)

www.journalmed.de (EG)

Literatur:

- (1) Lenzen- Schulte, M. Atypische Gerinnungsstörungen nach COVID-19-Impfung. Vorgehen bei Hirnvenenthrombose. Dtsch Arztebl. 2021, 118/15
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/218654/Atypische-Gerinnungsstoerungen-nach-COVID-19-Impfung-Vorgehen-bei-Hirnvenenthrombose>
- (2) Gesellschaft für Thrombose-und Hämostaseforschung e.V. (GTH).
Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 1. April 2021,
https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_4-1-2021.pdf
- (3) Luxembourg, B. et al. Basiswissen Gerinnungslabor (Disorders of Blood Clotting).
Dtsch Arztebl 2007; 104(21): A-1489 / B-1320 / C-1260,
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/55789/Basiswissen-Gerinnungslabor>
- (4) Kreuzer, K.A. et al. Thrombozytopenien, Onkopedia Leitlinie, März 2021
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@ @guideline/html/index.html>
- (5) Matzdorff, A. et al. Immunthrombozytopenie (ITP), Onkopedia Leitlinie, März 2021
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-ityp/@ @guideline/html/index.html>
- (6) Greinacher, A. Heparin-Induced Thrombo-cytopenia. New Engl J Med 2015; 73: 252–61(
- (7) Arepally GM et al. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood; 129 (21): 2864–2872; 2017. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709873.
- (8) Greinacher, A. Heparin-induzierte Thrombozytopenie: von der bakteriellen Abwehr zu einem neuen Mechanismus der Autoimmunität. 2019. Online, www.drk-haemotherapie.de
- (9) Drug-Induced Thrombocytopenia, online, <https://ouhsc.edu/platelets/ditp.html>
- (10) Greinacher, A. et al. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination, Preprint, Research Square, DOI:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>
<https://assets.researchsquare.com/files/rs-362354/v1/7f08427c-d913-4802-9eca-eab2a4c57374.pdf>
- (11) Pai, M. et al. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>
https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2021/03/Science-Brief_AstraZeneca_General_20210326_published.pdf
- (12) Li, C. et al. Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens. Front. Immunol. 11:1962.2020
doi: 10.3389/fimmu.2020.01962