

**COVID-19 und TTP**  
**COVID-19-Impfung und TTP**  
**Vaccine-induced Thrombocytopenia &**  
**Thrombosis (VITT)**

**TTP-Patienten-Informationstag, Mainz**  
**05.11.2021**

Bernhard Lämmle

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches  
Zentrallabor, Inselspital, Universität Bern (bis 31.07.2013)

# Mögliche Interessenskonflikte

- Angestellt Universität Bern (1989-2013)
- Angestellt CTH, Universitätsmedizin Mainz (2014-08.2018)
- Visiting Professor, University College London, Haemostasis Research Unit (seit 04.2019)
- Senior Consultant, Hämatologie-Praxis Bern (seit 10.2019)
- Data Safety Monitoring Board Takeda für Studien zu rekombinanter ADAMTS13 bei cTTP und iTTP
- Advisory Board Ablynx (dann Sanofi) für Caplacizumab
- Kongressbesuch-Unterstützung durch Ablynx, Alexion, Siemens, Bayer
- Vortragshonorare je von Siemens, Bayer, Alexion, Roche, Sanofi, Takeda

# COVID-19: die Pandemie (2019-2021-?)

- Kaum erwartet
- Medizinische Literatur ist explodiert, dazu Social Media-News +++, gesellschaftliche Konflikte+++
- COVID-19 ist eine oft schwere **Lungenentzündung** und **prothrombotische Erkrankung** (1)
- Bis 06.06.2021: ~ **175 Millionen SARS-CoV-2 Infektionen**, **3.8 Millionen Todesfälle** weltweit (2)
- Rasante Entwicklung und Verfügbarkeit von effektiven Impfstoffen

1) Helms et al. Intensive Care Medicine 2020;46:1089

2) Pavord et al. N Engl J Med 2021;385:1680

# COVID-19 und Coagulopathie

- COVID-19 ist prothrombotisch, v.a. bei schwerer Erkrankung, venöse/arterielle Thrombosen
- **Keine typische Thrombotische Mikroangiopathie**  
(1)
  - VWF ↑↑, Factor VIII ↑↑, D-dimere ↑↑, ADAMTS13 normal/leicht ↓, Thrombocyten normal oder leicht ↓, keine Schistozyten
  - Mikrozirkulation der Lunge mit thrombotischen Verschlüssen (2)

1) Falter, Rossmann, Menge et al. J Clinical Medicine 2021;10:671

2) Ackermann et al. N Engl J Med 2020;383:120

# Klinische Befunde bei TTP

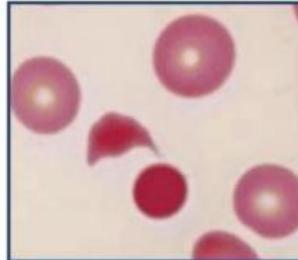
- 
- Confusion
  - Headaches
  - Visual blurring
  - Amnesia
  - Aphasia, dysarthria
  - Hemiparesis

- Stroke
- Seizures
- Encephalopathy
- Status epilepticus

## Microangiopathic hemolytic anemia (Thrombotic MicroAngiopathy)



Hemolysis



Schistocytes



Thrombocytopenic  
purpura

- 
- Chest pain (angina)
  - ECG changes
  - Troponin I

- Syncope
- Arrhythmia
- Congestive heart failure
- Myocardial infarction
- Cardiogenic shock
- Cardiac arrest

- 
- Elevate creatinine
  - Hypertension
  - Acute kidney injury

- Dialysis
- Kidney involvement from underlying disease

- Liver necrosis
- Diarrhea
- Thromboembolism

- 
- Nausea/vomiting
  - Abdominal pain
  - Pancreatitis
  - Colitis

# COVID-19 als Trigger für akute TTP?

- Mehrere **Fallberichte** von **akuter autoimmuner TTP** nach **COVID-19-Infektion**, oft **Rezidiv-iTTP**:
  - Capecchi et al. Haematologica 2020;105:e540
  - Maharaj et al. J Thromb Haemost 2021;19:1130
  - Beaulieu et al. J Thromb Haemost 2021;19:1132
  - Tehrani et al. Internat Immunopharmacol 2021;93:107397
  - Alhomoud et al. IDCases 2021;26:e01256

→ **Engmaschige Kontrolle bei bekannten TTP-Patienten im Falle einer (auch milden) COVID-19-Infektion indiziert**

# COVID-19-Impfung als Trigger für akute TTP?

- Diverse **Impfungen** (Rabies, Pneumokokken, Influenza, H1N1) generell immer wieder diskutiert als Trigger für akute TTP (1)
- Im **Hereditary TTP Registry**: (milde) **Infekte** als **Trigger** einer akuten TTP in den meisten Fällen; **Impfungen** hingegen **nicht** erwähnt (2)

1) Yavasoglu. Turk J Hematol 2020;37:218

2) Tarasco et al. Blood 2021;25:3563

# COVID-19-Impfung als Trigger für akute TTP?

- **COVID-19-Impfungen** mehrfach als Trigger einer **akuten iTTP** bzw. eines **akuten iTTP-Rezidivs** berichtet (meist Pfizer-BioNTech BNT 162b2, auch Ad26.COV2.S vaccine):
  - Maayan et al. J Thromb Haemost 2021;19:2314
  - De Bruijn et al. J Thromb Haemost 2021;19:2014
  - Pavenski. TH Open 2021;5:e335
  - Yocum et al. Am J Emergency Med 2021; published online
  - Sissa et al. Transfus Apheresis Science 2021;60:103145

→ Sind diese Berichte ein Grund gegen COVID-19-Impfungen? **NEIN, aber Vorsicht**

# Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT)

- 15.03.2021: Paul Ehrlich-Institut meldet **7 Fälle** von atypisch lokalisierten Thrombosen, v.a. **cerebrale Sinusvenenthrombosen** 4-16 Tage nach **Oxford/AstraZeneca COVID-19 Vakzin** (ChAdOx1 nCoV-19 vaccine) bei **>1.2 Millionen Dosen**
- **Hervorragende Ueberwachung** nach Zulassung, auch Fachgesellschaften reagieren sofort: **GTH** erlässt **Stellungnahmen** ab Mitte März, **regelmässig aufdatiert**
- Zahlreiche **Publikationen**, Fälle aus Norwegen, Deutschland, Oesterreich und England (1-4)
- Aus USA Fälle nach **Johnson&Johnson/Janssen Vakzin** (Ad26.COV2.S) (5,6)

# Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT)

- Klinisches Bild ähnlich der bekannten (**autoimmunen**) **Heparin-induzierten Thrombocytopenie und Thrombose, Antikörper gegen PF4-Heparin-Komplex**, Thrombocyten- und Gerinnungsaktivierung (1-6)
- Anleitungen zu Diagnostik, Therapie (4)
- Patienten mit **VITT** haben oft **schweren Verlauf**, Mortalität ca. 22-47% (1-7)

1) Greinacher et al. N Engl J Med 2021;384:2092 (11 Fälle Deutschland, Oesterreich)

2) Schultz et al. N Engl J Med 2021;384:2124 (5 Fälle Norwegen)

3) Scully et al. N Engl J Med 2021;384:2202 (23 Fälle aus England)

4) Pavord et al. N Engl J Med 2021;385:1680 (**Update: 220 Fälle aus England**)

5) Muir et al. N Engl J Med 2021;384:1964 (1 Fall aus USA)

6) See et al. JAMA 2021;325:2448 (12 Fälle aus USA)

7) Sanchez van Kammen et al. JAMA Neurology 2021;Sep 28;e213619

# Fallbericht (1)

(Behandlungsstrategie gemeinsam mit Frau Dr. Kathrin Dengler, Bremen, erarbeitet)

- Patientin, geb. 1955, **iTTP** diagnostiziert 2011, 13 PEX-Sessionen, **Remission seither**
- ADAMTS13-Aktivität **mehrfach <5%**, keine präemptive Rituximab-Gabe, am 03.02.2021: ADAMTS13-Akt 2.8%, ADAMTS13-Ak 16, Thrombocyten normal
- **Wünscht COVID-19 Impfung**, Kontakt mit Enkeln
- Pfizer-BioNTech **1. Impfung** am 11.05.2021, vorgängig FFP
- 22.05. Beschwerden, **25.05. Thrombocyten  $6 \times 10^9/L$**
- Hospitalisation, **iTTP-Rezidiv, PEX-Therapie, Prednisolon (50 mg/d), Caplacizumab, kein Rituximab**
- Ambulant Prednisolon **kontinuierlich reduziert**

# Fallbericht (2)

(Behandlungsstrategie gemeinsam mit Frau Dr. Kathrin Dengler, Bremen, erarbeitet)

- ADAMTS13-Akt bessert sich, minimale Prednisolon-Dosis
- **2. Pfizer-BioNTech-Impfung am 29.06., 5 mg Prednisolon täglich, ADAMTS13-Akt 73%**
- 19.07. SARS-CoV-2 IgG-Antikörper 26.8 (**Impfantwort !**), Prednisolon **gestoppt** am **01.08.2021**
- ADAMTS13-Akt fällt langsam über die Wochen, am 16.08. **7%**, am 29.09. **8%**, **kein erneutes Rezidiv nach 2. Impfung**
- Plan: Warten auf Ende der Pandemie, hoffentlich kein weiteres Rezidiv, präemptive Rituximab-Therapie bei persistierender schwerer ADAMTS13-Defizienz **erst nach Ende der COVID-19-Pandemie**
- Hoffen, hoffen, hoffen

# Take home

- **Grosse Fortschritte in der Erkennung, Diagnose und Behandlung der TTP in den letzten Jahren**
- **COVID-19-Impfung kann akute iTTP auslösen**
- **COVID-19-Infektion kann akute iTTP auslösen**
- **Optimale Voraussetzung dagegen ist wohl vollständige klinische und ADAMTS13-Remission**
- **Grosser Wert von TTP-Registern**

# Danke

- Danke an viele Kolleginnen und Kollegen aus Bern, Mainz, Leipzig, London, Belgien, USA, Japan, etc. für jahrelange Zusammenarbeit
- Danke für Einladung an diesen Patienten-Informationstag
- Danke an alle Patientinnen und Patienten, die ihre Daten für die Forschung zur Verfügung stellen
- Danke fürs Zuhören