

# Thrombopenie & Thrombose – Seltene, aber schwere Impffolgen

Sabine Eichinger

Univ. Klinik für Innere Medizin I

Medizinische Universität Wien

## 49-jährige Frau, Pflegeassistentin

- 17.2.2021 COVID-19 Impfung (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca)
- Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit
- Besserung nach 2-3 Tagen
- Ab Tag 5 zunehmende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Unwohlsein im Oberbauch, Erbrechen
- Tag 10 stationäre Aufnahme
- SARS-CoV-2 PCR negativ

	Day 10 8:00
Hemoglobin (g/dl)	12.3
Platelet count (per cubic millimeter)	18
Leukocytes (per cubic millimeter)	6.6
Activated partial thromboplastin time (seconds), normal <35	34
Prothrombin time (International Normalized Ratio)	1.4
Thrombin time (seconds), normal < 21	n.a.
Fibrinogen (mg/dl), normal range 200-400	n.a.
D-Dimer ( $\mu\text{g/ml}$ ), normal < 0.5	35
Aspartate-Aminotransferase (U/l), normal range <35	33
Alanine-Aminotransferase (U/l), normal <35	46
Gamma glutamyl transferase (U/l), normal <40	141
Lactate dehydrogenase (U/l), normal <250	n.a.
C-reactive protein (mg/dl), normal <0.5	8.8
Lactate (mmol/l), normal < 1.6	0.9

## 49-jährige Frau, Pflegeassistentin

- 17.2.2021 COVID-19 Impfung (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca)
- Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit
- Nach 2-3 Tagen Besserung
- Ab Tag 5 zunehmende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Unwohlsein im Oberbauch, Erbrechen
- Tag 10 stationäre Aufnahme
- SARS-CoV-2 PCR negativ
- CT → Pfortaderthrombose, periphere Pulmonalembolie
- Ad AKH Wien

	Day 10 8:00	Day 10 20:00
Hemoglobin (g/dl)	12.3	11.3
Platelet count (per cubic millimeter)	18	37
Leukocytes (per cubic millimeter)	6.6	7.1
Activated partial thromboplastin time (seconds), normal <35	34	41.6
Prothrombin time (International Normalized Ratio)	1.4	1.3
Thrombin time (seconds), normal < 21	n.a.	25.7
Fibrinogen (mg/dl), normal range 200-400	n.a.	101
D-Dimer ( $\mu\text{g/ml}$ ), normal < 0.5	35	142
Aspartate-Aminotransferase (U/l), normal range <35	33	88
Alanine-Aminotransferase (U/l), normal <35	46	94
Gamma glutamyl transferase (U/l), normal <40	141	110
Lactate dehydrogenase (U/l), normal <250	n.a.	337
C-reactive protein (mg/dl), normal <0.5	8.8	7.6
Lactate (mmol/l), normal < 1.6	0.9	n.a

## 49-jährige Frau, Pflegeassistentin

- 17.2.2021 COVID-19 Impfung (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca)
- Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit
- Nach 2-3 Tagen Besserung
- Ab Tag 5 zunehmende Übelkeit, Appetitlosigkeit, Unwohlsein im Oberbauch, Erbrechen
- Tag 10 stationäre Aufnahme
- SARS-CoV-2 PCR negativ
- CT → Pfortaderthrombose, periphere Pulmonalembolie
- Ad AKH Wien
- AZ unverändert; RR, Frequenz, Temperatur normal
- 21:00 Inhixa 4000 IE sc

## 49-jährige Frau

- Tag 11: Bauchschmerzen massiv starker
- Neuerliches CT Abdomen
  - Vollständiger Verschluss der V. portae bis in die Peripherie, Verschluss der V. lienalis, V. mesenterica sup. Inkl. eines Großteils ihrer zuführenden Äste
  - Diffuses Wandödem des Colon ascendens, Colon transversum, multipler Dünndarschlingen
  - Ausgeprägte Minderperfusion der Milz (Infarkt)
  - Wandständige Thromben in der infrarenalen Aorta und A. iliaca communis

	Day 10 8:00	Day 10 20:00	Day 11 8:00
Hemoglobin (g/dl)	12.3	11.3	10.9
Platelet count (per cubic millimeter)	18	37	25
Leukocytes (per cubic millimeter)	6.6	7.1	10.9
Activated partial thromboplastin time (seconds), normal <35	34	41.6	37.9
Prothrombin time (International Normalized Ratio)	1.4	1.3	1.2
Thrombin time (seconds), normal < 21	n.a.	25.7	n.a.
Fibrinogen (mg/dl), normal range 200-400	n.a.	101	126
D-Dimer (µg/ml), normal < 0.5	35	142	n.a.
Aspartate-Aminotransferase (U/l), normal range <35	33	88	160
Alanine-Aminotransferase (U/l), normal <35	46	94	167
Gamma glutamyl transferase (U/l), normal <40	141	110	103
Lactate dehydrogenase (U/l), normal <250	n.a.	337	n.a.
C-reactive protein (mg/dl), normal <0.5	8.8	7.6	8.7
Lactate (mmol/l), normal < 1.6	0.9	n.a	1.7



## 49-jährige Frau

Konsil Vertreter aus Hämostaseologie, Allgemeinchirurgie, Gefäßchirurgie, interventioneller Radiologie, Intensivmedizin

- Keine zielführenden unmittelbaren Therapieoptionen
- Lyse aufgrund des hohen Blutungsrisikos ohne Benefit

Beginn UFH 500 IE/h intravenös

Nach 1,5 Stunden Tachykardie; Laktat 3,6 mmol/l

Ad Intensivstation

4 Stunden später Hämatemesis, hämorrhagischer Schock → Exitus

## Thrombose und Thrombozytopenie: Differentialdiagnosen

- Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC)
  - Malignom → kein Hinweis in CT und Autopsie
  - Sepsis → CRP 8.6 mg/dl, stabil, Procalcitonin normal  
(Trauma, Verbrennung, schwere Hepatopathie, Fruchtwasserembolie)

## Thrombose und Thrombozytopenie: Differentialdiagnosen

- Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie
  - Malignom → kein Hinweis in CT und Autopsie
  - Sepsis → CRP 8.6 mg/dl, stabil, Procalcitonin normal
  - (Trauma, Verbrennung, schwere Hepatopathie, Fruchtwasserembolie)
- (Catastrophic) Antiphospholipid Syndrome
  - APTT normal
  - AK gg Cardiolipin/ $\beta$ 2-Glykoprotein negativ

## Thrombose und Thrombozytopenie: Differentialdiagnosen

- Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie
  - Malignom → kein Hinweis in CT und Autopsie
  - Sepsis → CRP 8.6 mg/dl, stabil, Procalcitonin normal
  - (Trauma, Verbrennung, schwere Hepatopathie, Fruchtwasserembolie)
- (Catastrophic) Antiphospholipid Syndrome
  - APTT normal
  - AK gg Cardiolipin/β2 Glykoprotein negative
- **Thrombotisch thrombozytopenische Purpura**
  - Keine Hämolyse (Retikulozyten, Haptoglobin, LDH, Bilirubin normal)
  - Keine Fragmentozyten
  - Makrothromben

## Thrombose und Thrombozytopenie: Differentialdiagnosen

- Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie
  - Malignom → kein Hinweis in CT und Autopsie
  - Sepsis → CRP 8.6 mg/dl, stabil, Procalcitonin normal
  - (Trauma, Verbrennung, schwere Hepatopathie, Fruchtwasserembolie)
- (Catastrophic) Antiphospholipid Syndrome
  - APTT normal
  - AK gg Cardiolipin/β2 Glykoprotein negative
- Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
  - Keine Hämolyse (Retikulozyten, LDH, Bilirubin normal)
  - Keine Fragmentozyten
  - Makrothromben
- Heparin-induzierte Thrombopenie

## Heparin und Thrombopenie

- 1) Milde Thrombopenie aufgrund unspezifischer, nicht-immunologischer Mechanismen
- 2) Immun – medierte Thrombopenie

=

Heparin-induzierte Thrombopenie  
(HIT II, HAT, "white-clot syndrome")

## 72-jähriger Mann

- Serienrippenfraktur, stationärer Aufenthalt
- Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin

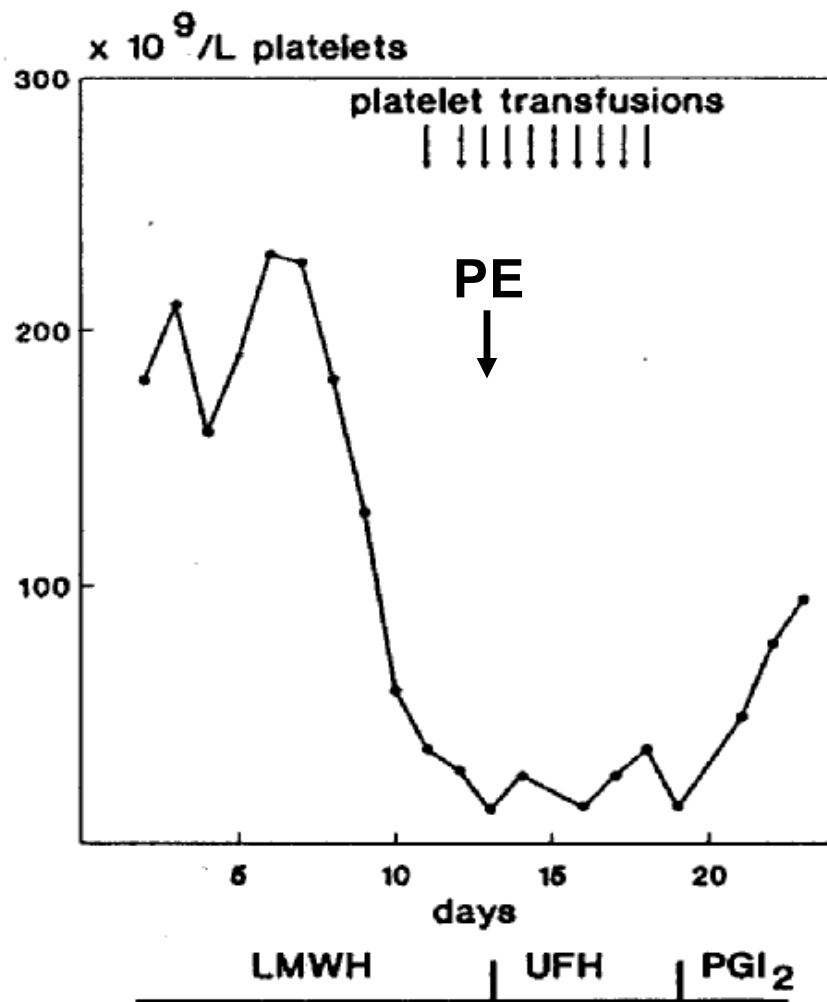


Fig 1—Platelet counts.



## 72-jähriger Mann

- Serienrippenfraktur
- Patient verstarb am Tag 23
- Autopsiebericht: Pulmonalembolie bds.  
V. iliaca-Thrombose bds.

# HIT - ein klinisch-pathologisches Syndrom

## Diagnose

- Heparintherapie
  - Metaanalyse (Martel, Blood 2005)

NMH 0.2%  
UFH 2.6%

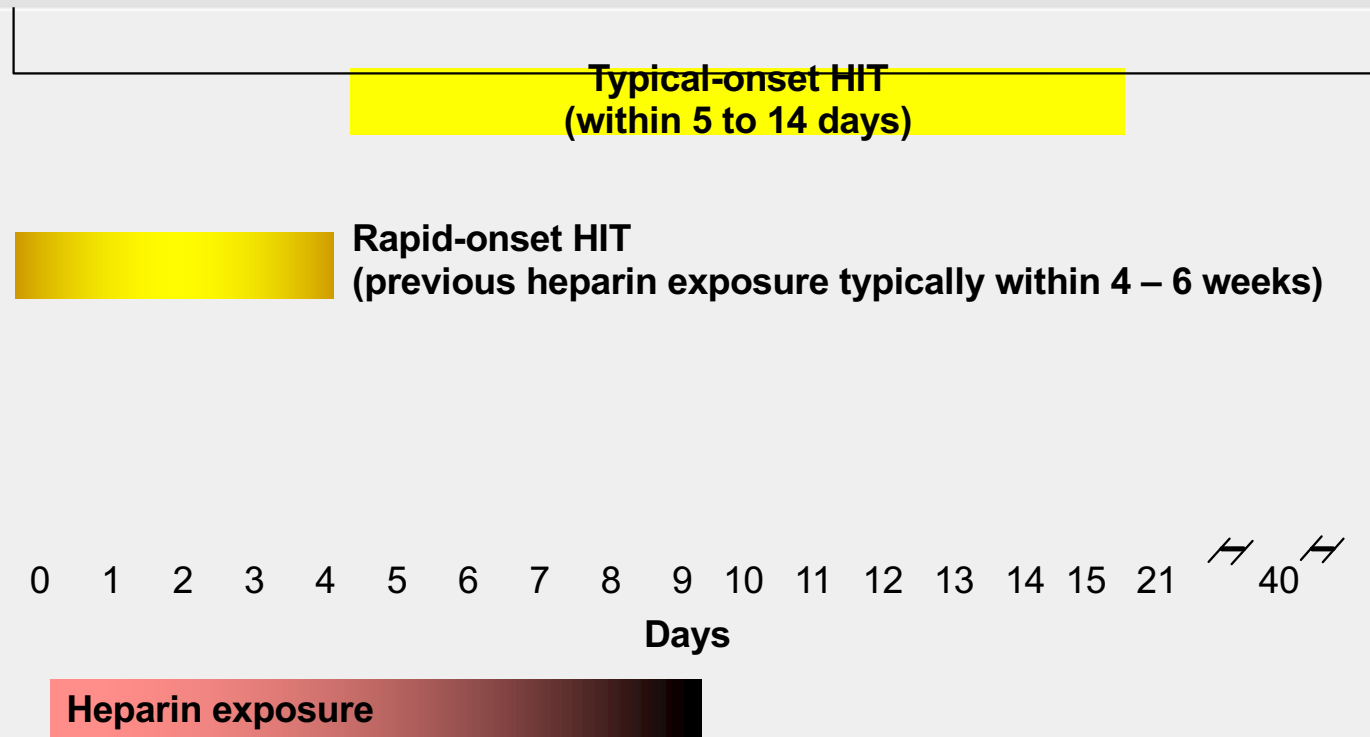
# HIT - ein klinisch-pathologisches Syndrom

## Diagnose

- Heparintherapie
- Latenzzeit

# HIT - ein klinisch-pathologisches Syndrom

## Zeitlicher Verlauf



# HIT - ein klinisch-pathologisches Syndrom

## Diagnose

- Heparintherapie
- Latenzzeit
- Unerwartetes klinisches Ereignis



Thrombopenie +/- Thrombose

## Definition der Thrombopenie

- $< 150\ 000/\mu\text{L}$  (=  $<$  Normalbereich)
- $> 50\%$  Abfall der Thrombozyten

## Komplikationen

- Thrombosen häufig (5% tödlich)
- Blutungen selten

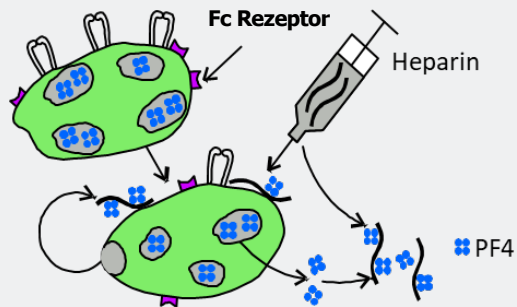
# Heparin-induzierte Thrombopenie

## Klinische Komplikationen

- Venöse Thrombosen (30-70%)
  - TBVT/PE
  - Nebennierenrindennekrose (Nebennierenvenenthrombose)
  - Sinusvenenthrombose
- Arterielle Thrombosen (15-30%)
  - Extremitätenarterienthrombose
  - Insult
  - Myokardinfarkt
- Hautläsionen an Heparininjektionsstellen (10%)
  - Hautnekrosen
  - erythematöse Veränderungen
- Akute systemische Reaktionen nach i.v. Heparin (10%)

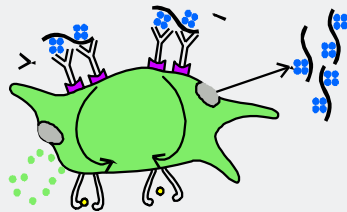


# Heparin-induzierte Thrombopenie



Screening  
PF4/Heparin ELISA

 IgG



Bestätigung  
 $^{14}\text{C}$ -SRA  
HIPA-Test

## Thrombose und Thrombozytopenie: Differentialdiagnosen

- Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie
  - Malignom → kein Hinweis in CT und Autopsie
  - Sepsis → CRP 8.6 mg/dl, stabil, Procalcitonin normal
  - (Trauma, Verbrennung, schwere Hepatopathie, Fruchtwasserembolie)
- (Catastrophic) Antiphospholipid Syndrome
  - APTT normal
  - AK gg Cardiolipin/β2 Glykoprotein negativ
- Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
  - Keine Hämolyse (Retikulozyten, LDH, Bilirubin normal)
  - Keine Fragmentozyten
  - Makrothromben

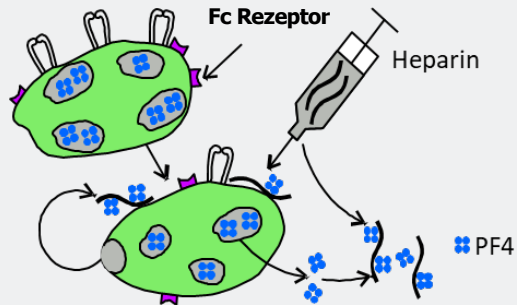
### Heparin-induzierte Thrombopenie

- Kein Heparin vor Auftreten der Symptome
- Schwere DIC sehr ungewöhnlich

## Autoimmun HIT Syndrome

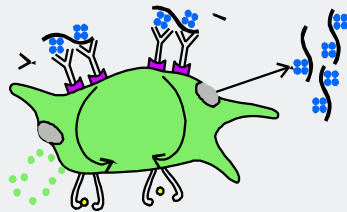
Entity	Description
Delayed onset HIT	Begins or worsens after stopping heparin
Persisting HIT	Persists >1 week despite stopping heparin
Flush heparin HIT	Induced by heparin flushes
Fondaparinux-associated HIT	Triggered by fondaparinux
Spontaneous HIT	Without proximate heparin exposure
Severe HIT	Platelets < 20 G/L and overt DIC

# Heparin-induzierte Thrombopenie



Screening  
PF4/Heparin ELISA

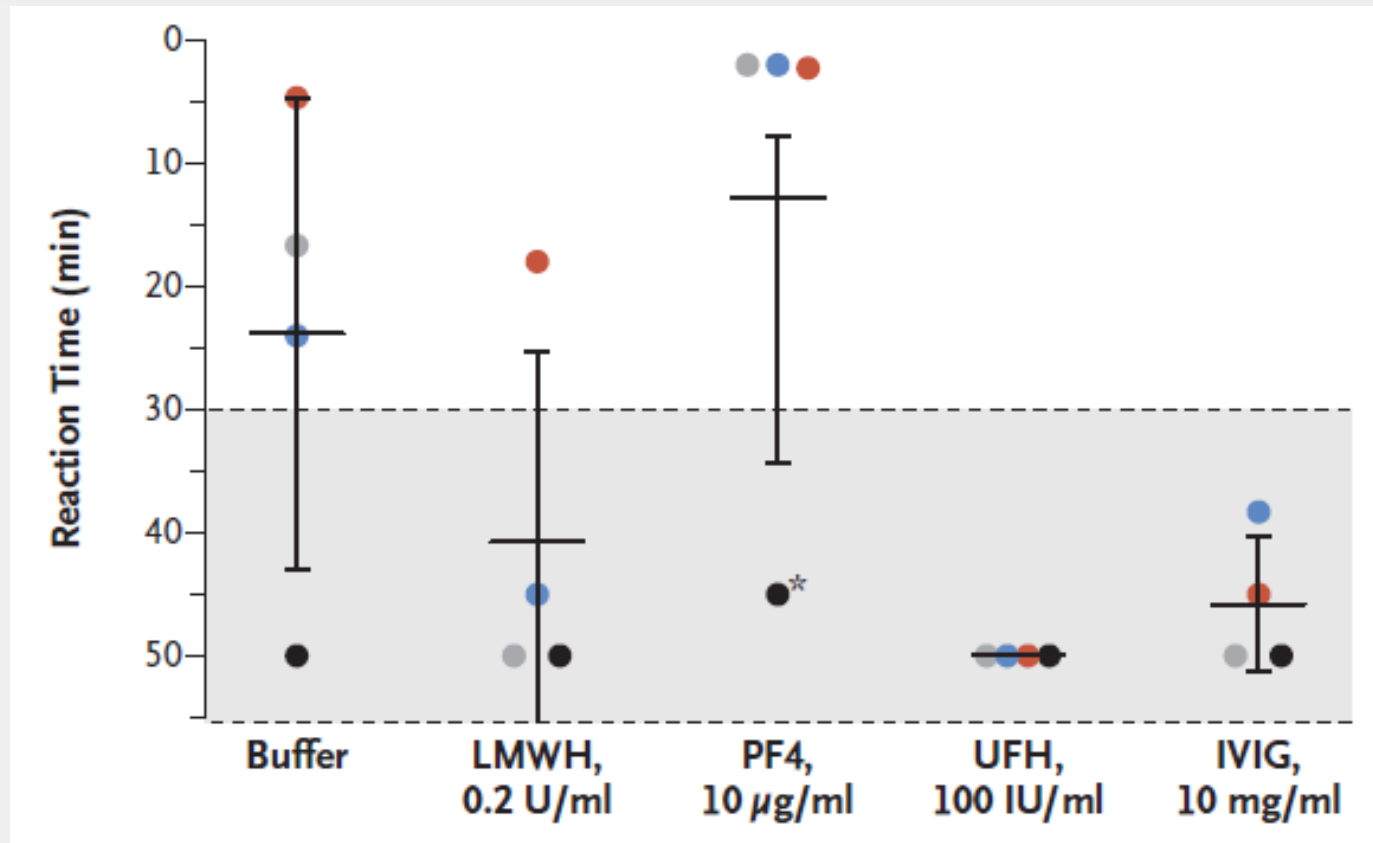
 IgG



~~Stätig  
A-10~~

## Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

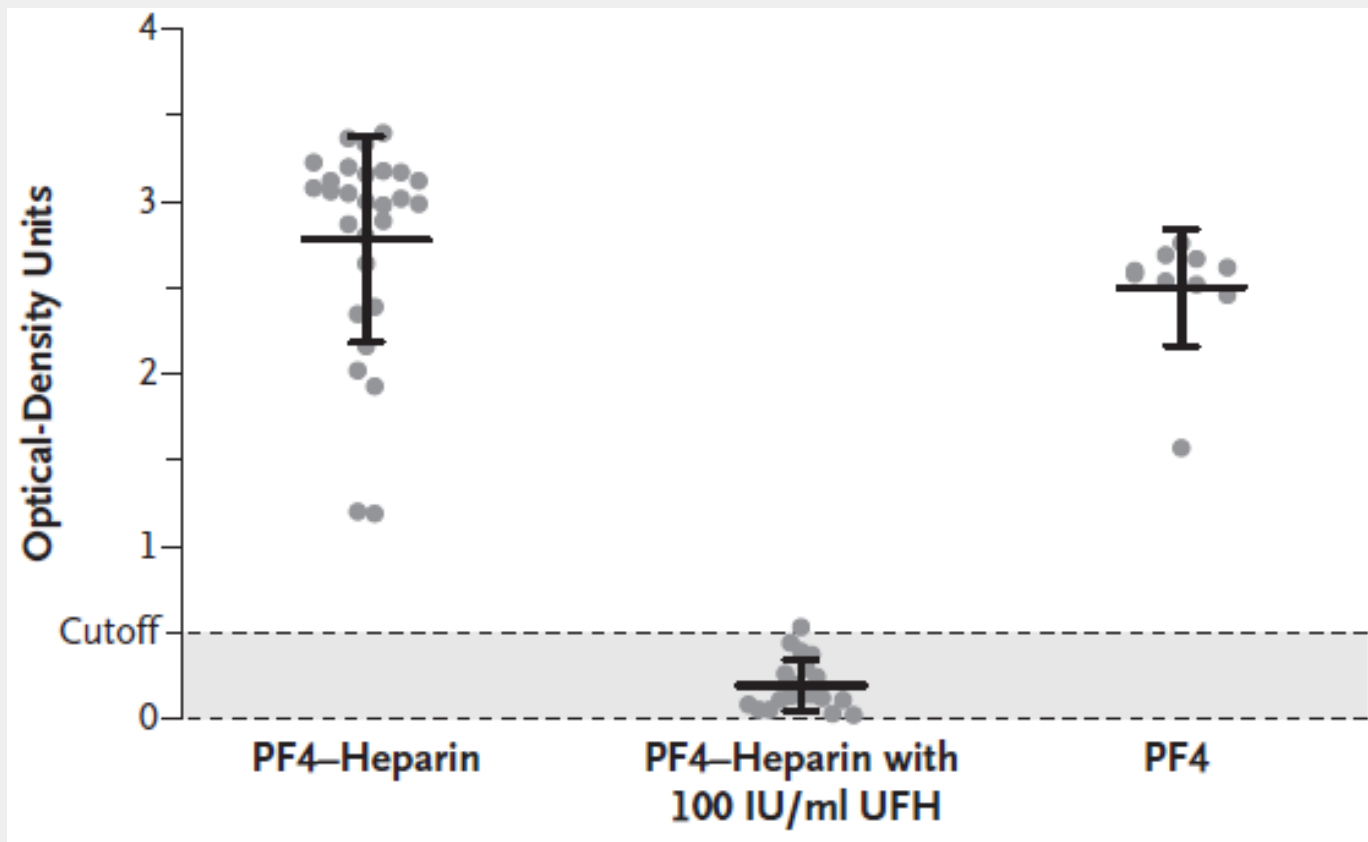
### Platelet activation assays in 4 patients with VITT



Greinacher, Thiele, Warkentin, Weisser, Kyrle, Eichinger N Engl J Med 2021

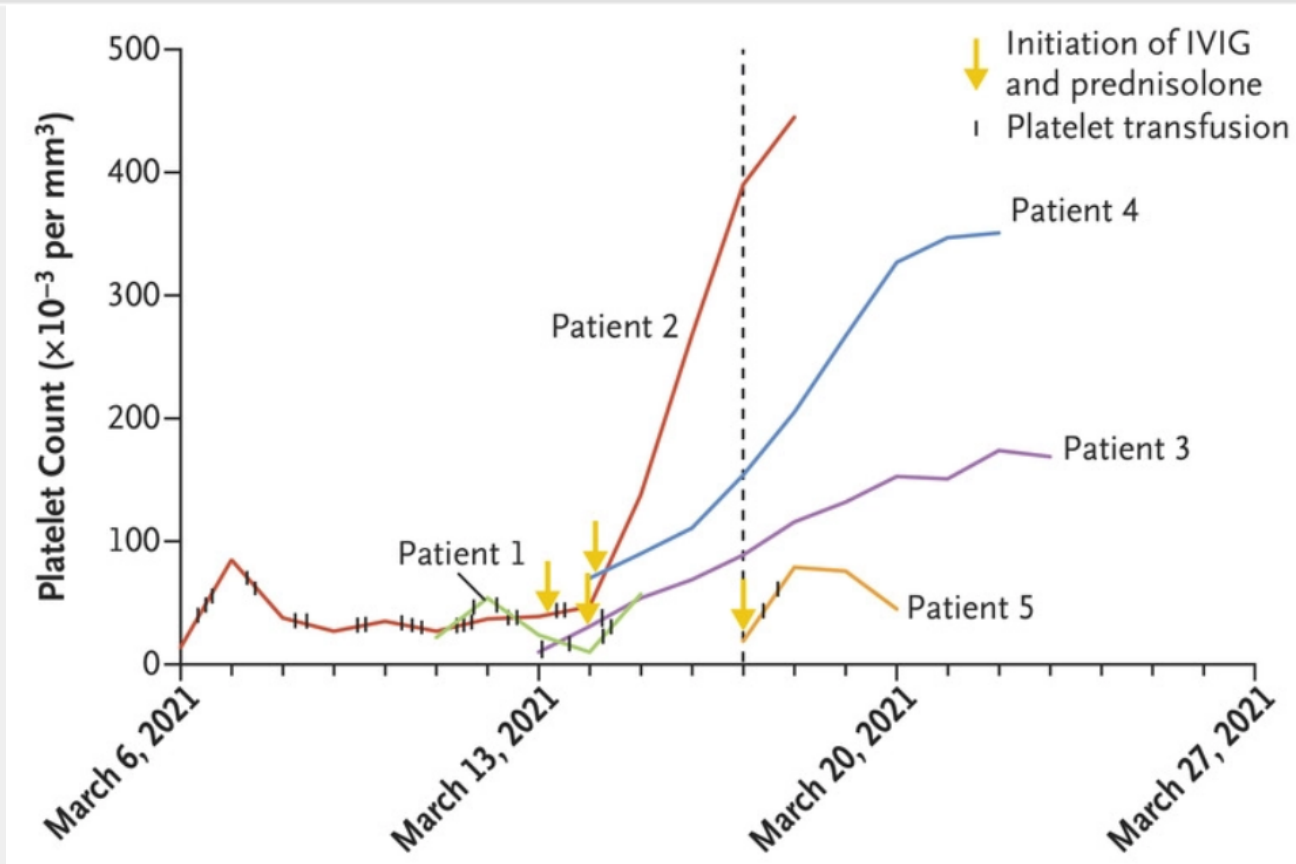
## Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

### ELISA results from 28 patients with VITT

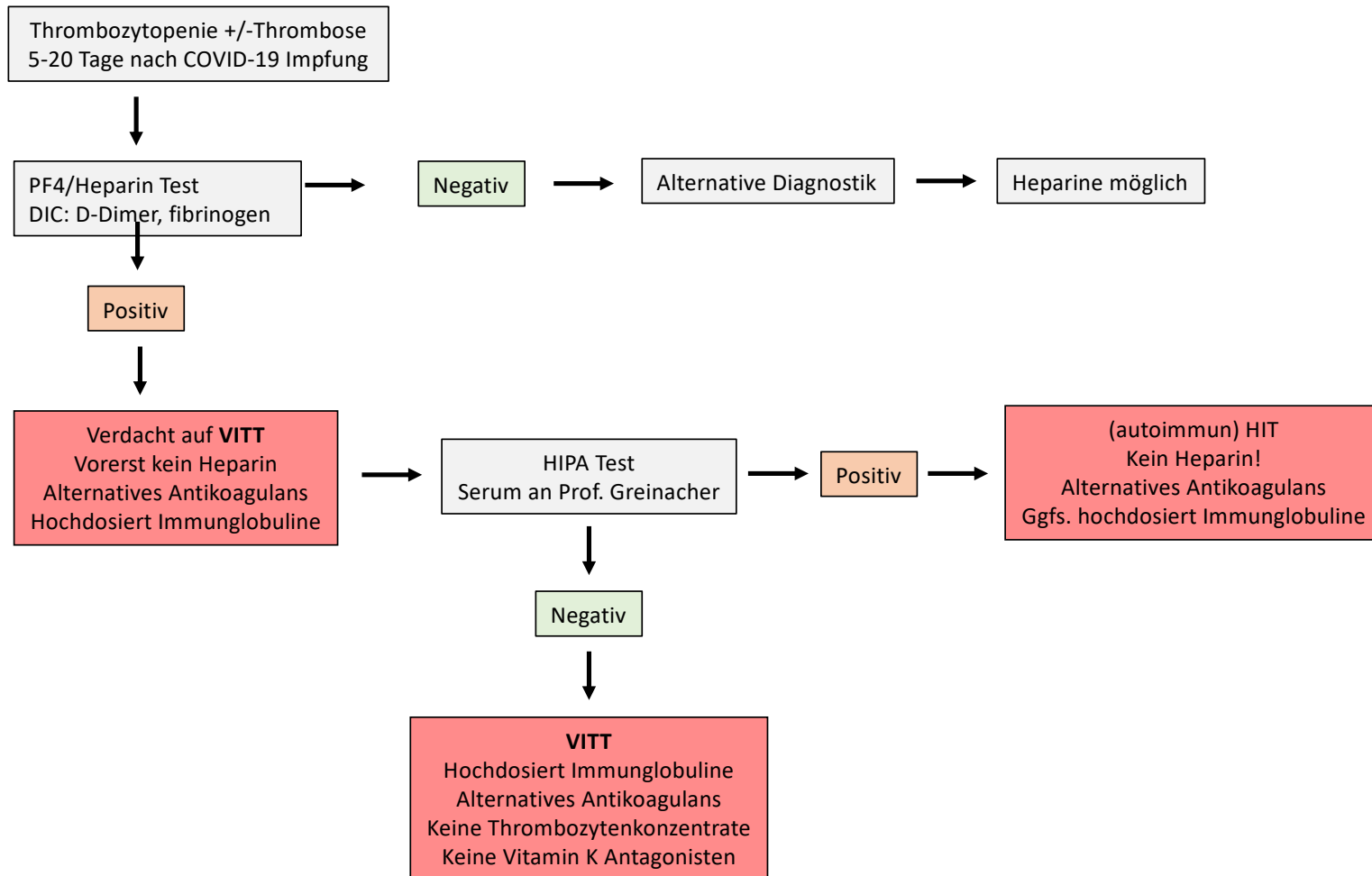


# Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

## Response to treatment in 5 patients with VITT



## VITT - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie (Stand: 12.4.2021)



S. Eichinger, P.A. Kyrle, I. Pabinger, P. Quehenberger (alphabetisch); Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie und Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, modifiziert nach Greinacher et al. NEJM 2021