

Hemosztazeológia, infektológia

Vakcina indukálta immuntrombotikus thrombocytopenia

Bár sok millió oltás után csak pár száz esetben következett be mellékhatásként szokatlan vérrögképződési jelenség, alapvető fontosságú feltárni bármilyen oltással összefüggő probléma biológiai okait.

Míg április közepéig összesen 852 millió dózis COVID-19-ellenes vakcinát adtak be 154 ország lakóinak, április 7-én az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) bejelentette,¹ hogy kapcsolatot talált az AstraZeneca oltása és az alacsony vérlemezkeszámmal járó, szokatlan vérrögképződési jelenségek között.

A nagyon ritka szövődményt addig több mint 220 esetben azonosították, és további hat hasonló esetet dokumentáltak az USA-ban azok között, akik a Johnson & Johnson védőoltását kapták. Ez utóbbi esetben még nem igazoltak ok-okozati összefüggést az oltás és a szokatlan vérrögképződés között, azonban a gyanú szerint az esetek száma tovább fog növekedni, írja a problémáról és a lehetséges mechanizmusokról beszámoló *The Atlantic*-cikkben Roxanne Khamsi.² A *Nature* tudományos magazinjában is publikáló szakújságíró kifejti: az AstraZeneca és a Johnson & Johnson vakcinája milliók életét mentette meg, és az EMA is hangsúlyozza, hogy az általa vizsgált AstraZeneca-oltás előnyei jóval meghaladják a kockázatait. Mindazonáltal alapvető fontosságú feltárni bármilyen, oltással összefüggő alvadási probléma biológiai okait.

Az egész világra kiterjedő COVID-19 elleni immunizációs projekt nem csak mérete miatt számít úttörőnek. A Pfizer és a Moderna vakcináival először engedé-

lyezték mRNS-oltás használatát, és most először vetik be az adenovírus vektorokat használó oltásokat is (az AstraZeneca és a Johnson & Johnson vakcináján kívül a Szputnyik V is ilyen), sőt koronavírus elleni immunizációnak is most először lehetünk tanúi. Egyelőre nem tudni, hogy az újdonságok összefüggenek-e a véralvadási problémával, de már számos hasznos teória napvilágot látott, amelyek segíthetnek a vakcinakutatás irányainak kijelölésében is, teszi hozzá Khamsi. A hipotézisek nem zárják ki egymást, némelyek inkább átfedésben magyarázzák a véralvadási probléma lehetséges mechanizmusait.

A VÉRLEMEZKE A PROBLÉMA

A vezető elképzelés hívei antitestképződést mutattak ki a vérlemezkek ellen. A vérlemezke hipotézis az Ausztriában február végén történt első, vakcinációt követő thrombosisos esetben a 49 éves ápolónőt kezelő hematológustól indult. Az AstraZeneca vakcinájával beoltott ápolónő vénáiban és artériáiban kialakult vérrögök mellett a vérplazmájában alacsony vérlemezkeszámot lehetett kimutatni. Ez az állapot Sabine Eichingert annyira emlékeztette a heparinkezelés ritka mellékhatásaként jelentkező állapotra, hogy megkezdte a téma német szakértőjét, Andreas Greinachert. Greinachernek április elején

meg is jelent Eichingerrel közös tanulmánya a *NEJM*-ben,³ amelyben 11 osztrák és német posztvakcinációs thrombosisos beteg esetéről számolnak be. Mind a 11 beteg vérében sikerült vérelemezke-aktiváló hatású antitesteket (anti-faktor 4) kimutatni. A thrombosis és a thrombocytopenia az átlagosan 36 éves, korábban egészséges betegeknél (9 nő, 2 férfi) az AstraZeneca-vakcináció után 5–16 nappal jelentkezett, intracranialis haemorrhagia, cerebrális vagy zsigeri vénás thrombosis, pulmonalis embolia vagy disszeminált intravaszkuláris koaguláció képében, a 11-ből 7 beteg halálát okozva.

Greinacher és mtsai cikkével egy időben egy norvég kutatócsapat eredménye is megjelent a *NEJM*-ben.⁴ Norvégiában a 130 ezer, AstraZeneca-oltással beoltott személy között 5 fő esetében fordult elő súlyos véralvadási probléma, és mind az öt norvég betegnél megtalálták ugyanazokat a vérlemezke-aktiváló hatású antitesteket (anti-faktor 4), mint a német és osztrák betegeknél – ugyanezeket az antitesteket később az USA-ban a Johnson & Johnson-vakcináció után bekövetkezett valamennyi vérrögképződési esetben is kimutatták.

A kórképnek Greinacher a vakcina indukálta immuntrombotikus thrombocytopenia (VITT) nevet adta, bár mint a *The Atlantic* cikke is megjegyzi, az még nem bizonyított, hogy a Johnson & Johnson-

vakcináció után bekövetkezett esetek valóban ugyanebbe a kategóriába tartoznak. Mindenekelőtt ha az elképzelés bebizonyosodik, annak terápiás következményei is lesznek: bár a thrombosisos kórképeket gyakran heparinnal kezelik, VITT esetében a heparin adása csak rontja a helyzetet.

A VÉRLEMEZKE ÉS A TŰSKEFEHÉRJE A PROBLÉMA

Ha az antitestképződés hipotézise igaz, az azt jelenti, hogy egyes COVID-19-ellenes vakcinák nagyon ritka esetben autoimmun reakciót indítanak be a vérlemezkék ellen. Egyesek szerint az az igen kellemetlen forgatókönyv is elképzelhető, hogy a keresztreakcióért felelős vírusprotein pont az összes oltásban szerepet játszó túskefehérje, mivel a túskefehérje és a vérlemezkék faktor 4-es proteinje között van némi strukturális hasonlóság, jegyzi meg Roxanne Khamsi. A Khamsinak nyilatkozó Greinacher ezt nem tartja valószínűnek, ugyanis a német hematológus még nem publikált vizsgálatai szerint a VITT-ben szenvedők vérében talált problémás antitestek nem kötődnek a túskefehérjéhez.

Mások továbbra is a túskefehérjére gyanakodnak, de nem azért, mert az esetleg keresztreakciót váltana ki. Michel Goldman, a brüsszeli Free University immunológusa, az Innovative Medicines Initiative (IMI) korábbi igazgatója szerint az oltásban nem részesült, súlyos COVID-ban szenvedő betegek éppen olyan szokatlan véralvadási problémáktól szenvednek, mint amilyen a heparinkezelés ritka mellékhatásaként jelentkező autoimmun betegség. Preprintben megjelent írásában⁵ Goldman amellel érvel, hogy a túskefehérje direkt módon interakcióba lép a vérlemezkékkel, és 4-es faktor termelésére készíti őket. Másrészt a túskefehérje az erek endothel-sejtjeit is megrogálja, aminek következtében olyan molekulák szabadulnak ki belőlük, amelyek a 4-es faktorhoz kötődnek, és együttesen már képesek autoimmun válasz generálására.

Ha be is bizonyosodik, hogy a túskefehérje valóban részt vesz a véralvadási zavarok kialakításában, az még nem lesz feltétlenül rossz hír az összes, túskefehérjét használó oltás (az eddig befogadott valamennyi vakcina ilyen) számára. Bár mindegyik oltás használja a túskefehérjét, de nem ugyanazt a verziót, magyarázza Goldman: a Pfizer, a Moderna és a Johnson & Johnson vakcinák esetén a túskefehérje módosult, megnyúlt és stabil változata jön létre; az AstraZeneca vakcinája az egyetlen, az EMA által befogadott oltás, amely a túskefehérje nem stabilizált formáját hozza létre. Az is elképzelhető, hogy ez a nem stabil túskefehérje-változat a véralvadási problémák forrása.

GYANÚS SZEKVENCIA? „KINÉL EZ, KINÉL AZ”?

Az AstraZeneca-vakcina abban is különbözik a többi adenovírus-vektor vakcinától (Johnson & Johnson és Szeptnyik V), hogy ennek az oltásnak a létrehozásakor a túskefehérje-termelés fokozása érdekében a túskefehérje kódján kívül még egy apró géndarabot is beültettek az adenovírusba. Elképzelhető (az EMA szerint nem bizonyított⁶), hogy ez a szöveti plazminogén-aktivátor génből származó darabka borítja fel a normál véralvadás folyamatát.

Ez az esetleges probléma a többi adenovírus-vektoros oltást bizonyosan nem érinti, azonban vannak arra utaló jelek, hogy az adenovírusok maguk is képesek a vérlemezkéket véralvadást segítő molekulák termelésére készíteni.⁷ Ha ez jelentősnek bizonyul, akkor kiderülhet, hogy az adenovírusok mégsem jó vívőanyagok az oltásoknak.

Végül az utolsó elképzelés szerint a COVID-19-vakcináció után tapasztalt véralvadási zavarok hátterében nem ugyanaz a mechanizmus működik minden betegnél. Tudjuk, hogy a COVID-betegek is sok különböző autoantitestet termelnek, sőt némelyikük a véralvadás alapmolekulájának számít

fibrinogént is ugyanúgy túlzott mennyiségben állítja elő, mint némelyik AstraZeneca-vakcinával oltott, thrombosisos mellékhatást szenvedett beteg.⁸

Az már bizonyos, mondják a *The Atlantic*-nak nyilatkozó szakértők, hogy a COVID-betegek esetében számos ok vezethet a trombotikus tünetekhez, ami azt mutatja, hogy a természetes megfertőződéshez képest sokkal biztonságosabb vakcináció révén megszerezni az immunitást: ha egy vakcina csak a vírus egyetlen szubkomponensét használja, biztos, hogy kevesebb eséllyel alakul ki probléma.

Dr. Kazai Anita



Irodalom:

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- Khamsi R. The Blood-Clot Problem Is Multiplying. So are theories to explain it. https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/04/vaccine-related-blood-clot-mystery-must-be-solved/618623/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=81889634d4-briefing-dy-20210420&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-81889634d4-43872085
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021. április 9. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021. április 9. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
- Goldman M, Hermans C. Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenia Associated with COVID-19 Infection or Vaccination: Learning from Heparin-induced Thrombocytopenia. <https://www.preprints.org/manuscript/202104.0255/v2>
- EMA. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf
- Jin YY, Xu XN, Qu ZY, et al. Adenovirus type 3 induces platelet activation in vitro. *Mol Med Rep* 2014;9(1):370–374
- Khamsi R. Rogue antibodies could be driving severe COVID-19. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00149-1>