

VITT a nové poznatky z 38. mezinárodního kongresu ISBT v Barceloně 2024 MUDr. Jan Loužil, Ph.D.

Transfuziologický úsek, Ústav hematologie a krevní transfuze Praha



Jean Julliard Prize

- Cena Jeana Julliarda byla založena v roce 1962 na památku prvního předsedy ISBT. Hodnota ceny je 5 000 €. Cena bude udělena během setkání v každém roce, ve kterém se koná mezinárodní kongres.
- Cena je vyhrazena vědcům mladším 40 let v době odevzdání jejich rukopisů jako uznání za nedávno dokončenou vědeckou práci v oblasti krevní transfuze a souvisejících témat.

Linda Schönborn
MD, University of Medicine Greifswald, Germany

46 Publikací, 4,619 Přečtení, 1,205 Citací dle ResearchGate

Obory zájmu: Trombóza, Aktivace krevních destiček,
Imunohematologie



Nejzajímavější publikace MD Lindy Schönborn

VITT-like anti-PF4 antibodies need to be considered in patients with thrombocytopenia and thrombosis

February 2025, Hamostaseologie 45(S 01):S86-S86

Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) and vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT): Brighton Collaboration case definitions and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data

February 2024, Vaccine 42(7)

Validation of the newly proposed Brighton Collaboration case definition for vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis

July 2024, Vaccine 42(245–9)

Anti-PF4 immunothrombosis without proximate heparin or adenovirus vector vaccine exposure

October 2023, Blood 142(26)

Rescue Therapy in Chronic Prothrombotic Autoimmune Anti-PF4 Disorder

October 2023, The New-England Medical Review and Journal 389(14):1339-1341

Nejzajímavější publikace MD Lindy Schönborn

Long-term outcome in Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis

June 2023, Journal of Thrombosis and Haemostasis 21(9)

Developing an assay to distinguish between HIT and VITT antibodies

February 2023, Hamostaseologie 43

Most Anti-PF4 Antibodies in Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia are transient

February 2022, Blood 139(12)

Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

February 2022, Seminars in Hematology 59(2)

Prof. Andreas Greinacher

- - získal titul M.D. na univerzitách v Cáchách a Würzburgu v Německu, specializoval se na transfuzní lékařství, imunohematologii a klinickou imunologii na univerzitě v Giessenu v Německu, od roku 1994 je přednostou oddělení transfuzního lékařství na Universitätsmedizin Greifswald, profesor transfuzního lékařství
- - hlavní oblasti výzkumu: hereditární a imunitně zprostředkované trombocytopenie, zejména heparinem indukovaná trombocytopenie a aplikace nanotechnologií a biofyzikálních metod k pochopení molekulárních mechanismů antigenicity endogenních proteinů
- - publikoval více než 400 prací na tato témata a přispěl do mnoha učebnic trombózy a hemostázy
- - člen SSC imunologie trombocytů, SSC fyziologie trombocytů a SSC perioperačního řízení hemostázy a působil jako člen Rady ISTH (2010-2016)



MIRCIM

McMaster International
Review Conference
of Internal Medicine

<u>TITEL</u>	ZITIER T VON	<u>JAHR</u>
<u>Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination</u> A Greinacher, T Thiele, TE Warkentin, K Weisser, PA Kyrle, S Eichinger New England Journal of Medicine 384 (22), 2092-2101	<u>2523</u>	2021

COVID 19

- vysoce infekční onemocnění, které je způsobeno koronavirem *SARS-CoV-2*
- první případ byl identifikován v čínském Wu-chanu v prosinci 2019, od té doby se virus rozšířil po celém světě, což způsobilo globální pandemii
- počty úmrtí - 7,057,132 (reported)
 - 18,2–33,5 million (estimated)

Základní typy vakcín proti COVID 19

- mRNA vakcíny
- vakcíny založené na adenovirovém vektoru (Oxford–AstraZeneca, Sputnik V COVID-19 vaccine, Convidecia a Janssen)
- vakcíny založené na inaktivovaném viru
- subjednotkové vakcíny
- nosní vakcíny a další

Podle Světové zdravotnické organizace bylo k březnu 2022 celosvětově ve vývoji 340 vakcín, z toho v klinických studiích 122 vakcín proti covidu-19, z toho 30 v první fázi, 31 ve fázi I. až II., 16 ve II. fázi, 36 ve III. fázi a 9 ve IV fázi.

Vakcína proti COVID 19

Do 8. března 2023 bylo na základě oficiálních zpráv národních zdravotnických agentur po celém světě podáno 13,32 miliard dávek vakcíny proti covidu-19. K 31. lednu 2022 bylo vyrobeno 11,7 mld. dávek vakcín, z toho 5,0 mld. v Číně, 2,5 mld. v Evropské unii, 1,8 mld. v Indii, 1,1 mld. ve Spojených státech amerických a 430 mil. ve Švýcarsku. Mezi největší výrobce patřily [Pfizer](#) (2,6 mld. dávek), [AstraZeneca](#) (2,6 mld.), [Sinovac](#) (2,5 mld. dávek), [Sinopharm](#) (2,3 mld.) a [Moderna](#) (750 mil.).

Patogeneze vakcínou indukované imunitní trombotické trombocytopenie (VITT)

- vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT; synonymum, trombóza se syndromem trombocytopenie, je spojena s vysokým titrem protilátek imunoglobulinu G namířených proti destičkovému faktoru 4 (PF4)
- poznatky o vazbě PF4 na adenovirové částice a nesestavené adenovirové proteiny ve 2 vakcínách COVID-19 založených na adenovirovém vektoru, ChAdOx1 nCoV-19 a Ad26.COV2.S

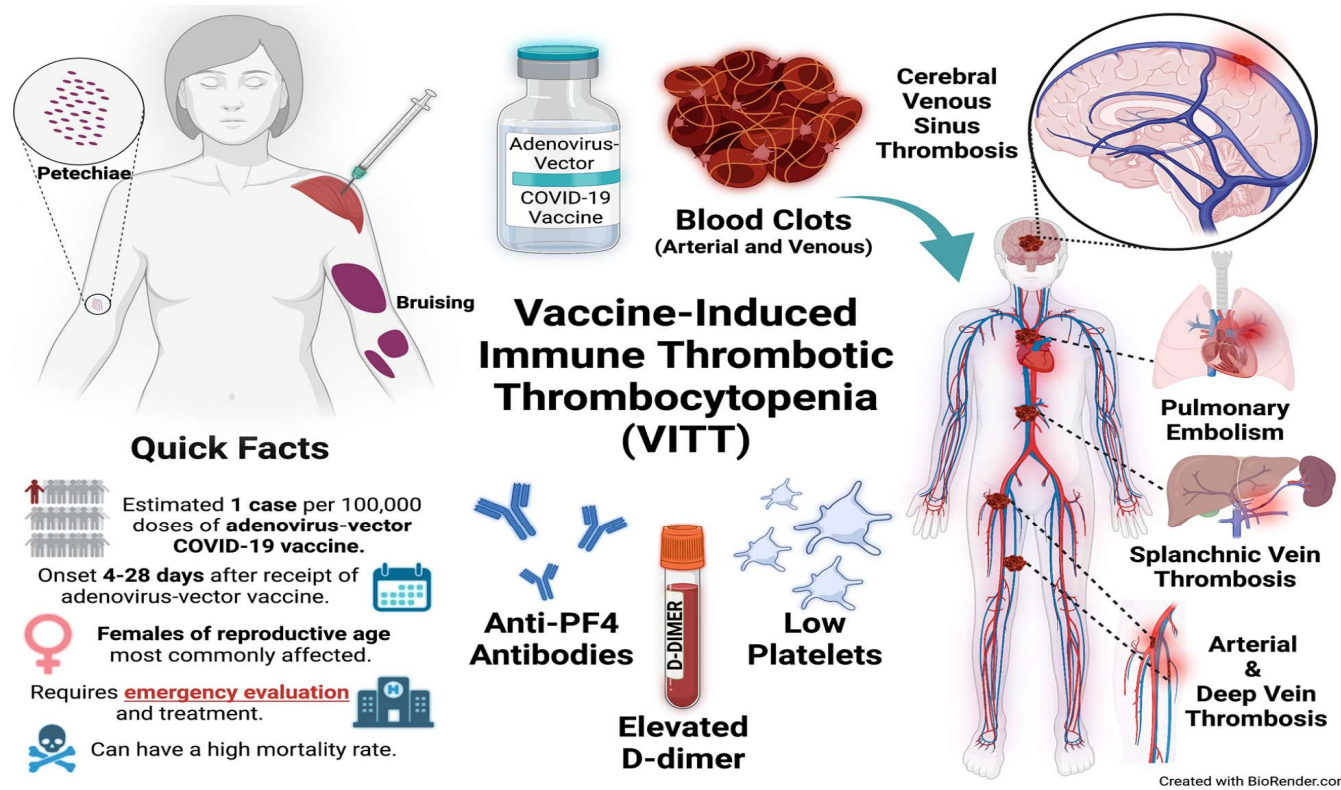
Patogeneze vakcínou indukované imunitní trombotické trombocytopenie (VITT)

- potenciální role složek vakcíny, jako jsou glykosaminoglykany, EDTA, polysorbát 80, proteiny a nukleotidy lidské buněčné linie jako potenciální vazební partneři PF4
- imunitní odpověď na PF4 u VITT je pravděpodobně spuštěna prozánětlivým prostředím
- proteiny lidské buněčné linie, proteiny neseskupeného viru a potenciálně EDTA mohou přispívat k prozánětlivému stavu
- přechodná povaha imunitní odpovědi na PF4 u VITT je pravděpodobné, že stejně jako u heparinem indukované trombocytopenie jsou buňky marginální zóny B klíčové pro tvorbu protilátek

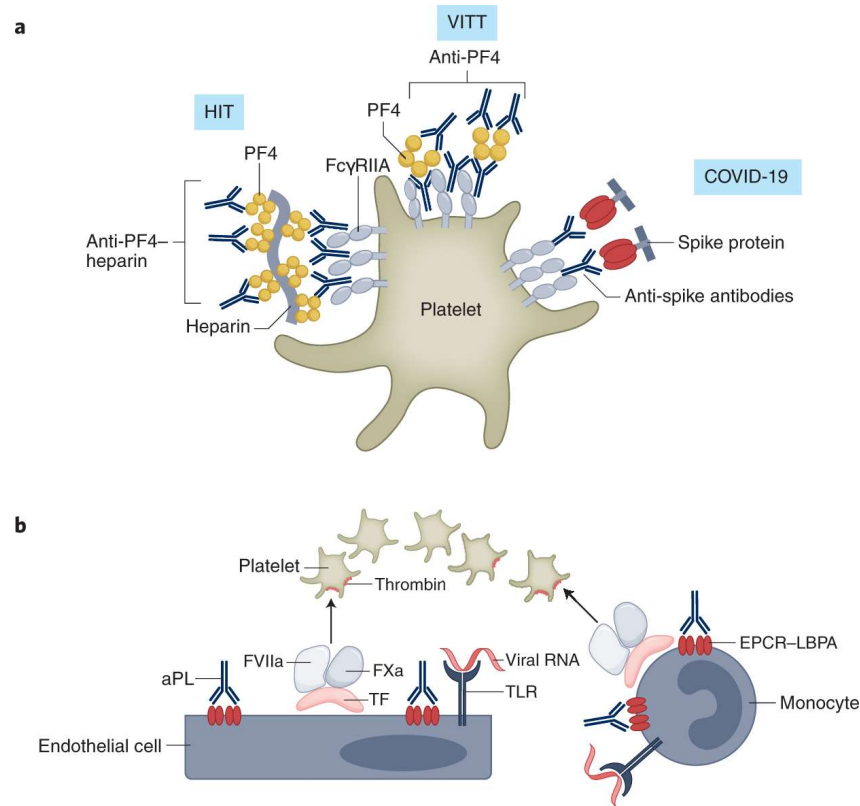
Patogeneze vakcínou indukované imunitní trombotické trombocytopenie (VITT)

- 5 až 20 dní po očkování se vytvoří protilátky anti-PF4 s vysokým titrem, aktivují krevní destičky a granulocyty
 - aktivované granulocyty podléhají NETóze a uvolněná DNA také tvoří komplexy s PF4, což podporuje proces aktivace buněk závislý na Fc γ receptoru, což nakonec vede k masivní tvorbě trombinu
 - protilátky podobné VITT mohou být také přítomny u vzácných pacientů s recidivujícími žilními a arteriálními trombotickými komplikacemi, nezávisle na očkování
- Greinacher A, Schönborn L, Siegerist F, Steil L, Palankar R, Handtke S, Reder A, Thiele T, Aurich K, Methling K, Lalk M, Völker U, Endlich N. Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Semin Hematol.* 2022 Apr;59(2):97-107.

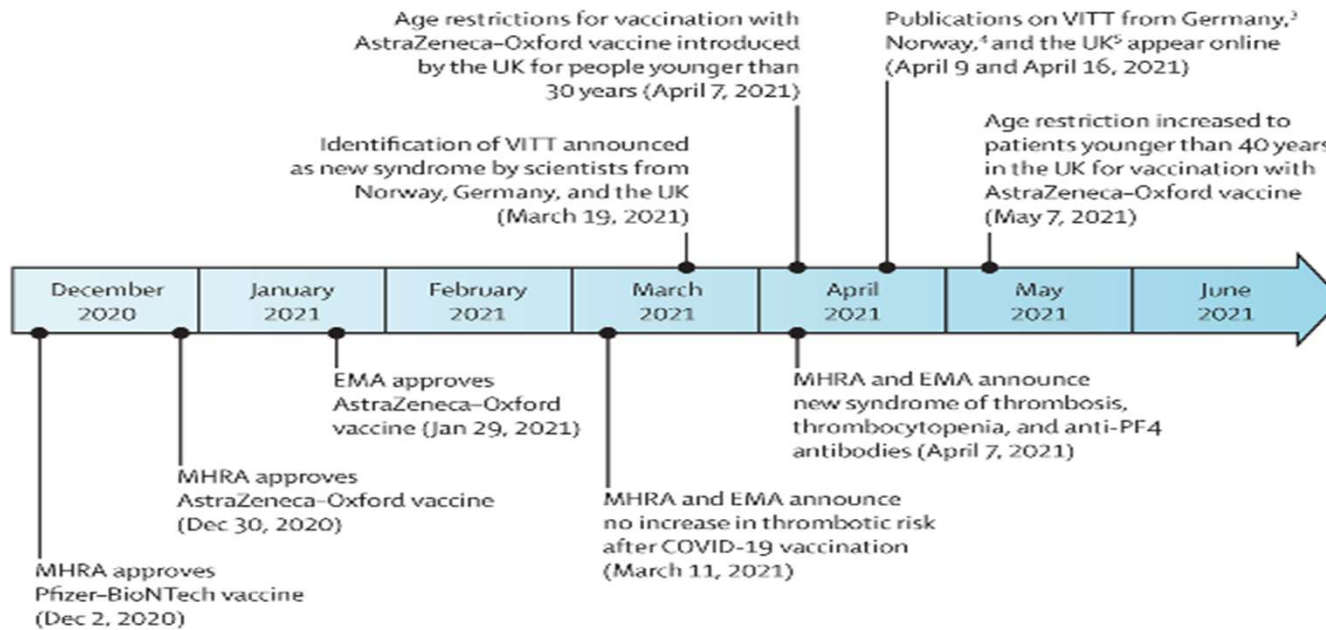
Solomon AL, Ratchford EV, Armitage KB, Kovacic JC. Vascular Disease Patient Information Page: Vascular considerations with COVID-19 vaccines. *Vascular Medicine*. 2021;27(1):102-106.



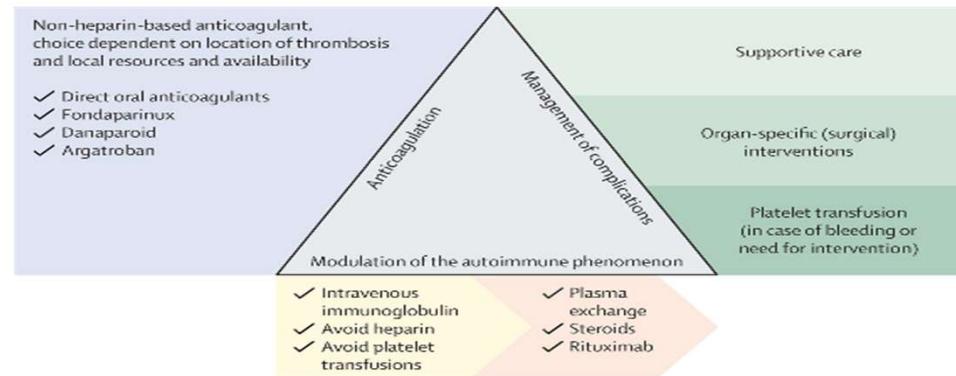
Ruggeri, Z.M., Ruf, W. Is VITT really a HIT. *Nat Immunol* **22**, 1352–1353 (2021)



Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
Frederikus A Klok, MD, Menaka Pai, MD, Prof Menno V Huisman, MD, Prof Michael Makris, MD
The Lancet Haematology
Volume 9 Issue 1 Pages e73-e80 (January 2022)



Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
Frederikus A Klok, MD, Menaka Pai, MD, Prof Menno V Huisman, MD, Prof Michael Makris, MD
The Lancet Haematology
Volume 9 Issue 1 Pages e73-e80 (January 2022)



Dlouhodobé výsledky u vakcínou indukované imunitní trombocytopenie a trombózy

- 71 pacientů se sérologicky potvrzeným VITT v Německu bylo zařazeno do prospektivní longitudinální studie a sledováno v průměru 79 týdnů
- průběh anti-PF4 protilátek byl analyzován konsekutivním antiPF4/heparinovým imunoglobulinovým G ELISA a pomocí PF4-enhanced platelet activation assay
- protilátky anti-PF4 aktivující krevní destičky vymizely u 62 ze 71 pacientů (87,3 %)
- u 6 pacientů (8,5 %) přetrvávaly protilátky anti-PF4 aktivující destičky > 18 měsíců
- pět ze 71 pacientů (7,0 %) vykazovalo opakované epizody trombocytopenie a/nebo trombózy; u 4 z nich (80,0 %) byla přítomna alternativní vysvětlení vedle VITT

Dlouhodobé výsledky u vakcínou indukované imunitní trombocytopenie a trombózy

- po další vakcinaci COVID-19 messenger RNA vakcínou nebyla pozorována žádná reaktivace protilátek anti-PF4 aktivujících krevní destičky ani nová trombóza
 - u těchto pacientů následně očkovaných proti chřipce, klíšťové encefalitidě, planým neštovicím, tetanu, záškrtu, černému kašli a dětské obrně se nevyskytly žádné nežádoucí účinky
 - žádná další nová trombóza se neobjevila u 24 pacientů (33,8 %), u kterých se vyvinula symptomatická infekce SARS-CoV-2 po zotavení z akutní VITT
- E, Völker U, Selleng K, Buoninfante A, Cavaleri M, Greinacher A. Long-term outcome in vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2023 Sep;21(9):2519-2527.

Antibody Fingerprints Linking Adenoviral Anti-PF4 Disorders

- poruchy způsobené protilátkami proti trombocytárnímu faktoru 4 (PF4) získaly hlavní pozornost během pandemie, kdy bylo zjištěno, že protilátky anti-PF4 aktivující destičky vysvětlují vakcínou indukovanou imunitní trombocytopenii a trombózu (VITT) po očkování proti koronavirovému onemocnění 2019 (Covid-19) dvěma vakcínami na bázi adenovirových vektorů, ChAdOx1xO, ChAdOx1xO Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson–Janssen)
- mnohočetná nebo neobvyklá místa trombóz, jako je cerebrální venózní sinus a splachnické žíly, s vysokými hladinami d-dimeru

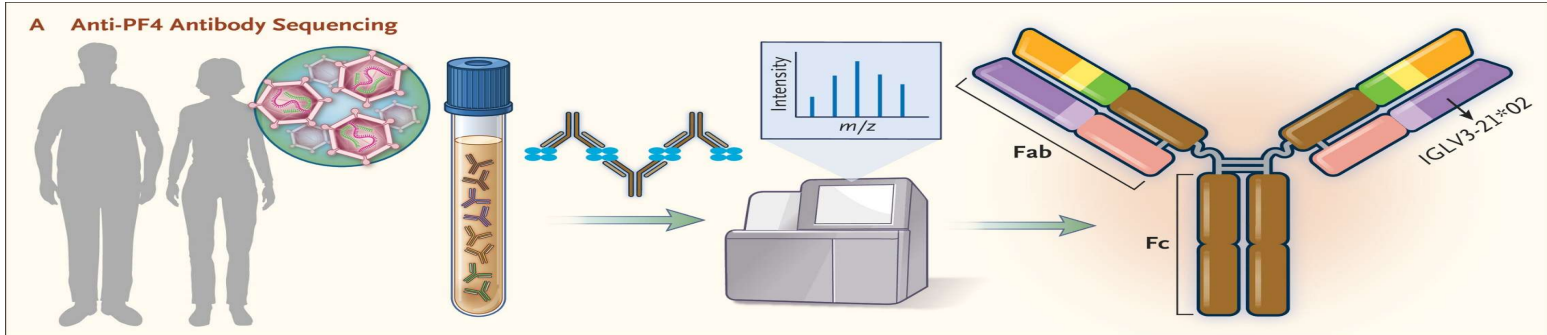
Antibody Fingerprints Linking Adenoviral Anti-PF4 Disorders

- záporně nabitě oblasti zprostředkovávají silnou vazbu protilátek na pozitivně nabitě zbytky argininu a lysinu na PF4
- stejné klinické a laboratorní příznaky podobné VITT byly hlášeny u pacientů poté, co byli infikováni adenovirem
- protilátky indukované vakcinací Covid-19 založenou na adenovirovém vektoru (klasická VITT) a protilátky podobné VITT indukované přirozenou adenovirovou infekcí jsou extrémně podobné
- trombóza spojená s trombocytopenií s výrazně zvýšenými hladinami d-dimerů – zejména po virové infekci – může být vyšetřena a léčena jako porucha anti-PF4

Antibody Fingerprints Linking Adenoviral Anti-PF4 Disorders

- screening protilátek anti-PF4 pomocí enzymatického imunosorbentního testu, konfirmační testování pomocí testů aktivace krevních destiček a kombinovaná léčba s terapeutickou dávkou antikoagulace a vysokou dávkou imunoglobulinu

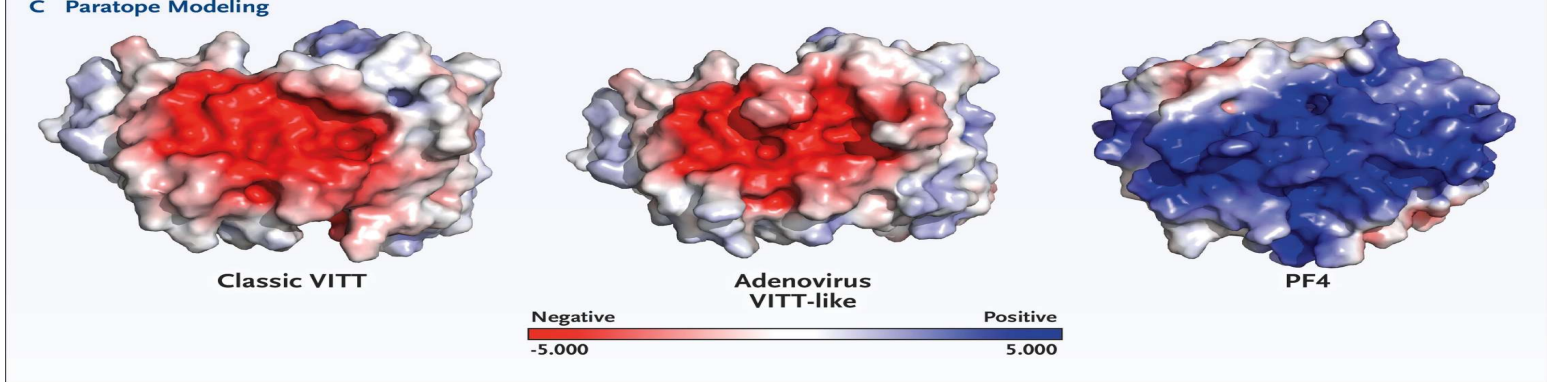
May 2024, The New-England Medical Review and Journal 390(19):1827-1829



B Shared Anti-PF4 Fingerprints

	Clonotypic Light Chain			Clonotypic Heavy Chain	
VITT	IGLV3-21*02		IGLJ2	IGHV	IGHD IGHJ3
	LCDR1	LCDR2	LCDR3		HCDR3
	GSES	DDSD	QXWDXXSDHXXF		XXXXXXXXGLEDXFDXW
Adenovirus infection	IGLV3-21*02		IGLJ2	IGHV	IGHD IGHJ3
	LCDR1	LCDR2	LCDR3		HCDR3
Patient 1	GSDS	DDSD	QVWDSDSDHVVF	IGHV2-26*02	ARIVLLGVEDAFDLW
Patient 2	GSES	DDSD	QVWDGRSDHPVF	IGHV6-1*01#	ARYxxxRLEDGFVLW
Patient 3	GSES	DDSD	QVWDSSSDHVLF	IGHV4-31*02	ARLRTVGVEDAFDLW
Patient 4	GSES	DDSD	QAWDSSTDHVVF	IGHV4-30-2*01	ARLALLGVEDAFDLW

↑
K(31)E/D



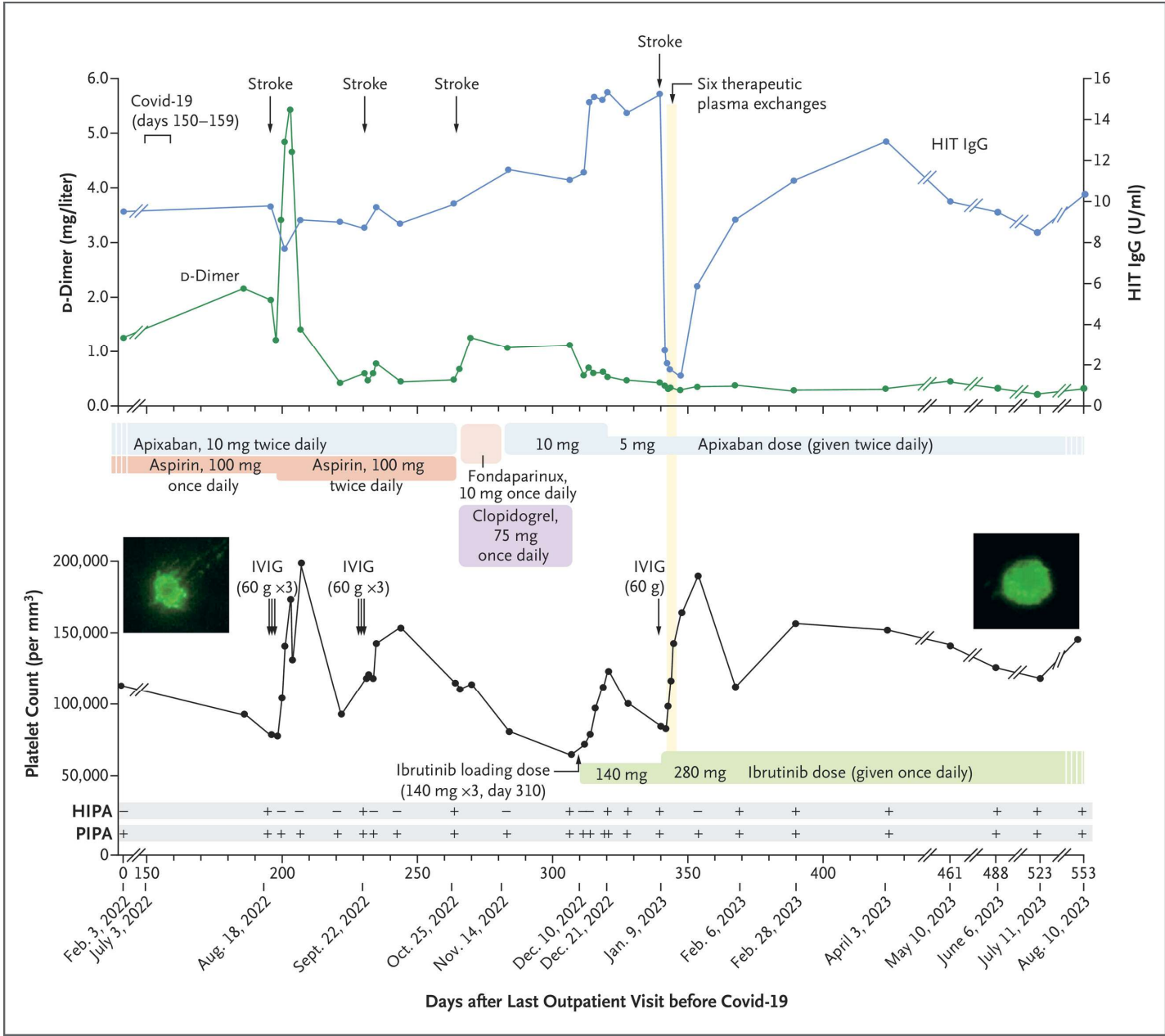
Záchranná terapie u chronické protrombotické autoimunitní poruchy anti-PF4

- kromě dobře známé poruchy antiagregačního faktoru 4 (PF4) - heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), jsou stále častěji rozpoznávány další autoimunitní poruchy spojené s výskytem anti-PF4 protilátek
- patogenní protilátky u těchto poruch buď rozpoznávají komplexy PF4–heparin, což způsobuje klasickou HIT, nebo rozpoznávají samotný PF4, což způsobuje autoimunitní HIT a vakcínou indukovanou imunitní trombotickou trombocytopenii (VITT)
- protilátky anti-PF4 aktivující krevní destičky jsou obvykle přechodné, zřídka přetrvávají déle než 1 rok
- protilátky proti PF4-heparinu a PF4 se vážou na odlišné epitopy na PF4,3 oba typy protilátek se vážou na Fc receptory destiček (FcγRIIA), indukují aktivaci destiček a způsobují hyperkoagulabilitu

Záchranná terapie u chronické protrombotické autoimunitní poruchy anti-PF4

- vysokodávkovaný intravenózní imunoglobulin (IVIg) blokováním destičkového FcγRIIA přeruší tento proces
- Bruton tyrosinkinázové inhibitory (např. ibrutinib) se pleiotropicky zaměřují na aktivační dráhy zprostředkované protilátkou anti-PF4 a dráhou FcγRIIA, mohou být další možností léčby

Lindhoff-Last E, Schönborn L, Zaninetti C, Warkentin TE, Greinacher A. Rescue Therapy in Chronic Prothrombotic Autoimmune Anti-PF4 Disorder. N Engl J Med. 2023 Oct 5;389(14):1339-1341.



Děkuji za pozornost.

Přednášku věnuji památce Prof. Ing. J.E.Dyra DrCS..

