

[Int J Infect Dis.](#) 2022 Jun; 119: 130–139.

Published online 2022 Mar 24. doi: [10.1016/j.ijid.2022.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.034)

PMCID: PMC8942584

PMID: [35339716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339716/)

Thrombosis patterns and clinical outcome of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis

COVID-19 ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症の血栓症パターンと臨床転帰: システマティックレビューとメタアナリシス

[Ah Young Kim](#),^{a,g,†} [Wongi Woo](#),^{b,†} [Dong Keon Yon](#),^{c,d,†} [Seung Won Lee](#),^{d,e,†} [Jae Won Yang](#),^f [Ji Hong Kim](#),^g [Seoyeon Park](#),^h [Ai Koyanagi](#),^{ij} [Min Seo Kim](#),^k [Sungsoo Lee](#),^b [Jae Il Shin](#),^{g,*} and [Lee Smith](#)^l

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942584/>

この記事は修正されている。 See [Int J Infect Dis.](#) 2022 October; 123: 166.

関連データ

補足資料

データの利用可能性に関する声明

抄録

目的

アデノウイルスベクターワクチン接種後のワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)の臨床症状、診断、治療、および死亡率をメタアナリシスすること。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

方法

ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン投与後の VITT に関する 18 件の研究が、PubMed, Scopus, Embase, および Web of Science からレビューされた。このメタアナリシスでは、発生率、症状、血栓症の部位、診断所見および臨床転帰に関して、要約効果および研究間の不均一性が推定された。

結果

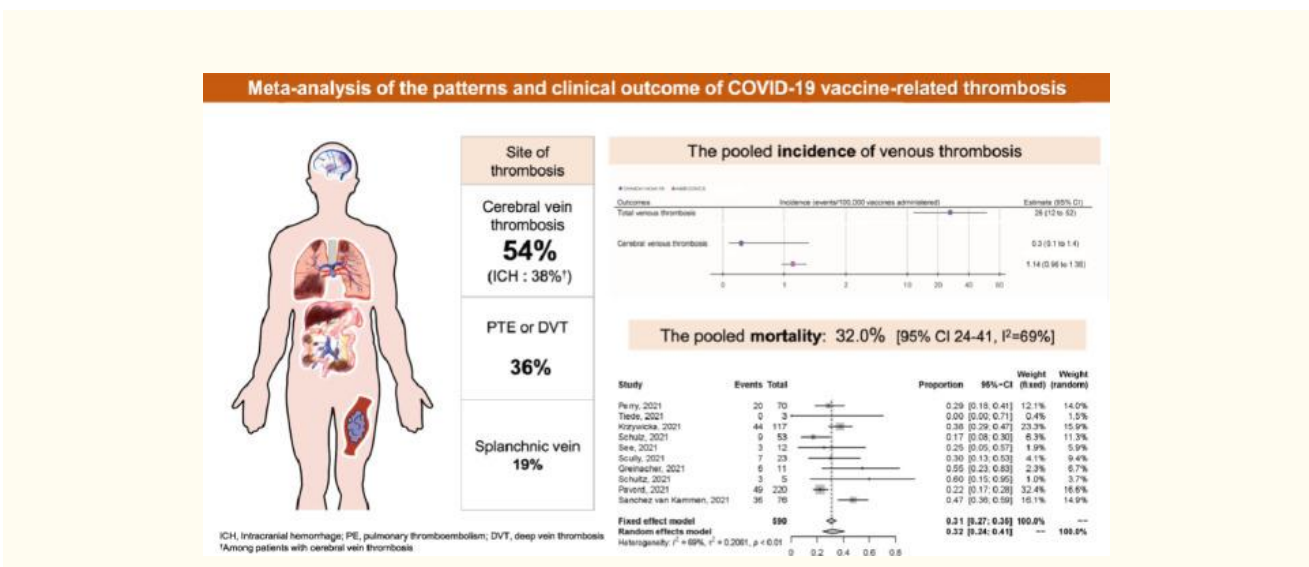
ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後の総静脈血栓症の発生率は、接種 100,000 回当たり 28 例(95%CI 12-52, $I^2=100\%$)であった。定量的解析の対象となった患者 664 人(10 研究)のうち、VITT 患者の平均年齢は 45.6 歳(95%CI 43.8~47.4, $I^2=57\%$)であり、女性が優勢であった(70%)。脳静脈血栓症(CVT), 深部静脈血栓症(DVT)/ 肺血栓塞栓症(PE), および内臓静脈血栓症が、それぞれ VITT 患者の 54%, 36%, 19% で発生した。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後の CVT の統合発生率(100,000 人年当たり 23 例)は、パンデミック前の一般集団で報告された発生率(100,000 人年当たり 0.9 例)よりも高かった。頭蓋内出血および頭蓋外血栓症は、CVT の全患者のそれぞれ 47% および 33% にみられた。抗血小板第 4 因子抗体陽性率は 91%(95%CI 88~94, $I^2=0\%$), 全死亡率は 32%(95%CI 24~41, $I^2=69\%$)であり、ヘパリンをベースとした抗凝固療法とヘパリンをベースとしない抗凝固療法との間に有意差は認められなかった(リスク比 0.84, 95%CI 0.47~1.50, $I^2=0\%$)。

結論

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に VITT を発症した患者は、DVT/PE および内臓静脈血栓症の後に CVT を発症する頻度が最も高く、約 3 分の 1 の患者が致死性的転帰をたどった。このメタアナリシスにより、VITT に関する理解が深まり、臨床医が VITT を早期に同定して転帰を改善し、管理を最適化する助けとなるはずである。

キーワード: ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症、ワクチン血栓、脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症、有害事象、COVID-19 ワクチン

概要図



はじめに

世界中で 2 億 3300 万人以上が SARS-CoV-2 に感染し、470 万人が死亡している(2021 年 10 月 1 日現在)。この公衆衛生上の問題に関連して、いくつかのワクチンが開発されており、すでに 62 億回分が接種されている(COVID-19 Map-Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, October 1, 2021)。ChAdOx1 nCoV-19(Oxford-AstraZeneca 社)ワクチンの第 3 相臨床試験では、英国、ブラジル、南アフリカから 12,021 人が参加したが、まれな血栓イベントに関連する有害事象は報告されなかった(Voysey et al., 2021)。しかし、ChAdOx1 nCoV-19 のワクチン接種プログラムが拡大するにつれて、2021 年 3 月から血栓症のまれな事象が報告されるようになった(Greinacher et al., 2021a; Schultz et al., 2021; Scully et al., 2021)。血栓症に関連する安全性上の懸念から、欧州のいくつかの国では適格基準の再評価が行われ、その多くが 50 歳未満の人には ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種しないよう推奨している。様々な国からさらに多くの報告が寄せられたことを受けて、臨床医はこのまれな有害事象を、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と病態生理が類似していることを反映して、vaccine-induced immune thrombotic thrombolysis(VITT)と命名した。同様の有害事象が別のアデノウイルスベクターワクチン(Ad26.COV2.S; Johnson&Johnson)でも観察されている(et al., 2021)。

その後、2021 年 4 月に VITT の最初の症例集積研究が発表され(Greinacher et al., 2021)、VITT の診断に抗血小板第 4 因子(抗 PF 4)抗体検査が有用であることが示唆された。その後、Hwang らは VITT に関連する症例報告を要約し、死亡率に関連するいくつかの予後因子を紹介した(Hwang et al., 2021)。しかしながら、研究間で臨床環境が異なるため、VITT を包括的に記述することは困難である。

そこで我々は、系統的レビューとメタアナリシスを実施し、ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後の VITT について、患者の人口統計学的特性、臨床症状、検査所見、治療パターン、および死亡率を評価した。今回のメタアナリシスにより、臨床医がこのまれな有害事象について十分に理解することが期待される。

方法

このシステマティックレビューでは、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA)のチェックリスト(Supplementary Table S1)に従ったが、この研究は International Prospective Register of Systematic Reviews(PROSPERO)に登録されなかった。その理由は、進化しつつあるトピック領域の研究に関連する機密情報に関する懸念があったためである。

文献検索の戦略と研究の選択

2 人の研究者(A.Y.K.および W.W.)は、2021 年 10 月 4 日までの PubMed, Scopus, Embase, および Web of Science のデータベースを検索し、ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後の VITT を報告した研究を特定した。最初の検索では 725 件の論文が得られた。個々の抄録と全文のレビューを行った後、選択基準を満たした研究 18 件(Abbatista et al., 2021; Gras-Champel et al., 2021; Greinacher et al., 2021b; Hippisley-Cox et

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

al.,2021;Huh et al.,2021;Krzywicka et al.,2021;Pavord et al.,2021;Perry et al.,2021;Pottegård et al.,2021;Rosenblum et al.,2021;Sánchez van Kammen et al.,2021a;Schultz et al.,2021;Schulz et al.,2021;Scully et al.,2021;See et al.,2021;de Simone et al.,2021;Simpson et al.,2021;Tiede et al.,2021)(4 件の症例集積研究、7 件のコホート研究、1 件の月例報告、1 件の簡潔なコミュニケーション、2 件の記述的レビュー、1 件の観察研究、2 件の自己対照症例集積研究)を特定した(Abbatista et al.,2009;Gras-Berwick et al.,2009;Greina 使用される検索用語は、補足表 S2 に記載されている。試験の選択/除外に関する不一致については、3 名の治験責任医師 (J.I.S.、A.Y.K.及び W.W.)の間で議論され、合意により解決された。完全な文献検索戦略を補足図 S1 に示す。適格基準には以下の研究が含まれていた:(1)ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後に有害事象として静脈血栓症、血栓性血小板減少症、または VITT が発生した研究;(2)ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後に脳静脈血栓症(CVT)が発生した研究;および(3)発生率に関する最新の包括的解析を特定するための論説、短期調査、または月例報告が手動で追加された研究。(1)COVID-19 パンデミック前に VITT が報告された研究、(2)症例が 5 例未満の症例集積研究、(3)レビュー論文、編集者への書簡、抄録、患者情報が不十分な論文、(4)患者データが不十分な研究は除外した。最終的に、組み入れ基準を満たした 18 件の研究を組み入れた。そのうち、臨床データを用いた 10 件の研究が、その後、臨床症状と転帰の分析に用いられた。残りの 8 例は VITT の発生率の解析に用いられた。対象とした研究の知見の要約を補足表 S3 に示す。

VITT の定義

各試験の VITT の選択基準を補遺表 S4 に示す。いずれの研究でも、最近のワクチン接種歴、血栓症の存在、血小板減少症、D ダイマー値、抗 PF 4 抗体検査の結果、その他の専門家の意見など、いくつかの基準が示唆された。

データの抽出

適格な各臨床試験(または研究)について、第一著者、発表年、ジャーナル名、国、患者の総数、何らかの血栓症を発症した患者の発生率または発生率、患者の人口統計学的特性、血栓症の部位、臨床検査結果、治療法、臨床経過および患者の生存率を記録した。

臨床試験の解析及び統計解析

臨床解析に含まれた各試験のデータを表 1 に示す(Greinacher et al.,2021b;Krzywicka et al.,2021;Pavord et al.,2021;Perry et al.,2021;Sánchez van Kammen et al.,2021a;Schultz et al.,2021;Schulz et al.,2021;Scully et al.,2021;See et al.,2021;Tiede et al.,2021)。各変数について VITT を有する患者の割合を推定するために、ランダム効果モデルを用いてメタアナリシスを実施し、各変数の割合と 95%信頼区間(CI)を用いて要約効果を推定した(DerSimonian and Laird,2015;Lau et al.,1997)。変量効果モデルでは、各研究が異なる効果の大きさに関する情報を提供するという仮定の下で、研究グループの効果の大きさの加重平均が得られる(Ioannidis et al.,2011)。不一致の I²メトリックとコクラン Q 検定の P 値を用いて研究間の不均一性を評価した。I²は、試験内の分散と試験間の分散の合計に対する試験間の分散の比であり、範囲は 0-100%である。50%を超える I²値は通常、有意な不均一性を示す(Higgins et al.,2003)。

表 1

ChAdOx1 nCov-19 または Ad26.COVID.2.S ワクチン接種後にワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)を
発症した患者の特徴および臨床検査所見

Author, year	Country	N participants	Age, Median (IQR or range)	Female (%)	Location of thrombosis					Laboratory findings ^a					
					CVT	CVT with PE	ICH	SVT	PE	Platelet cells × 10 ⁹ /L	PT (sec) or INR	aPTT, sec	Fibrinogen g/L	D-dimer	Positive Anti-PF4 Ab (%)
Perry, 2021 (Perry et al., 2021)	UK	70	47 (32-55)	31/70 (44.3)	70/70 (100.0)	14/70 (20.0)	-	-	-	-	13.0 (11.9-14.8)	28.8 (25.1-34.8)	2.0 (1.3-2.8)	-	56/58 (96.6)
Tiede, 2021 (Tiede et al., 2021)	Germany	5	61 (61-63)	5/5 (100.0)	1/5 (20.0)	1/5 (20.0)	1/5 (20.0)	-	-	40 (27-62)	-	-	-	5/5 (100) over 22.4mg/L	-
Krzyszwicka, 2021 (Krzyszwicka et al., 2021)	Eudravigilliance	187	46 (32-56)	138/184 (75.0)	187/187 (100.0)	9/187 (4.8)	-	-	-	31 ^f (17-64)	-	-	-	-	15 ^f
Schulz, 2021 (Schulz et al., 2021)	Germany	53	-	-	37/53 (69.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
See, 2021 (See et al., 2021)	USA	12	18-60 ^b	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	3/12 (25.0)	7/12 ^d (58.3)	-	-	19 ^e (12.8-74.3)	INR 1.2 (1.1-1.25)	28 (25.3-31)	1.45 ^f (0.90-2.14)	8.15mg/L ^f (6.8-34.7)	11/11 (100.0)
Scully, 2021 (Scully et al., 2021)	UK	23	46 (21-77) ^b	14/23 (60.9)	13/23 (56.5)	2/23 (8.7)	4/23 (17.4)	4/23 (17.4)	6/23 (26.1)	32.5 (17.5-64.8)	13.2 (13.1-14.1)	29.8 (24.4-34.4)	1.3 (1.1-2.55)	21/21 (100.0%) over 550 FEU	22/23 (95.7)
Greinacher, 2021 (Greinacher et al., 2021)	Germany and Austria	11	36 (22-49) ^b	9/11 (81.8)	9/11 (81.8)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)	3/11 (27.3)	19.5 ^e (13.0-52.3)	INR 1.34 ^e (1.19-1.53)	45 ^e (35.3-46.4)	1.3 ^e (0.79-2.0)	13mg/L ^f (2.6-21)	9/9 (100.0)
Schulz, 2021 (Schulz et al., 2021)	Norway	5	39 (36-42)	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	-	4/5 (80.0)	1/5 (20.0)	-	19 ^e (14-22)	INR 1.1 ^e (1.1-1.2)	25 ^e (25-29)	1.2 ^e (1.2-2.1)	4/5 (80.0) over 35mg/L	5/5 (100.0)
Favord, 2021 (Favord et al., 2021)	UK	220	48 (38-56)	119/217 (54.8)	110/220 (50.0)	-	42/220 (19.1)	41/220 (18.6)	63/220 (28.6)	47 (28-76)	13 (10-14)	29 (22-30)	2.2 (1.2-3.1)	24000 FEU (8000-37000)	198/220 (90.0)
Sánchez van Kammen, 2021 (Sánchez van Kammen et al., 2021)	International registry	78	45±14 ^e	63/78 (80.8)	78/78 (100.0)	16/78 (20.8)	-	-	-	45 (25-71)	-	-	-	63/69 (91.3)	

[別のウィンドウで開く](#)

Anti-PF4 Ab:抗血小板因子 4 抗体、aPTT:活性化部分トロンボプラスチン時間、CVT:脳静脈血栓症、PE:肺血栓症、ICH:頭蓋内出血、INR:国際標準比、PT:プロトロンビン時間、SVT:内臓静脈血栓症、VITT:ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症

選択的変数の正常範囲は以下の通りである:Plt 150~400 cells×10⁹/L,PT 10.0~12.0 秒、aPTT 25.0~37.0 秒、フィブリノーゲン 1.5~4.0 g/L,D ダイマー0~550 FEU または<0.5 mg/L。

[b]範囲が四分位範囲ではない。

[c]平均値±標準偏差

[d]CVT 患者における ICH の割合。

[e]最高値(D ダイマー、aPTT,PT 又は INR)又は最低値(フィブリノーゲン、血小板)。

[f]抗 PF 4 抗体陽性症例の総数;これらの抗体の検査を受けた患者数に関する情報はない。

比率メタアナリシスに含まれた研究は、2 種類の抗凝固療法間の死亡率の比較を除いて比較不可能であったため、公表バイアスは評価されなかった。全ての解析は R version 4.1.0(R Foundation for Statistical Computing,Vienna,Austria)を用いて実施された。

結果

SARS-CoV-2 ワクチン接種後(ChAdOx1 nCoV-19,Ad26.COVID.2.S)の VITT(total venous or CVT)の統合発生率を図 1(補足図 S2[a-d])に示す。ChAdOx1 nCoV-19 の初回投与後の静脈血栓症の発生率は、投与 10 万回当たり 28 例(95%CI 12-52)であった。ChAdOx1 nCoV-19 および Ad26.COVID.2.S 投与後の CVT の発生率は、投与 100,000 回当たりそれぞれ 0.3(95%CI 0.1~1.4)および 1.14(95%CI 0.96~1.36)であった。さらに、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

接種後の CVT の発生率は、パンデミック前の期間のデータに基づくと、一般集団で観察された発生率よりも高いようであった。

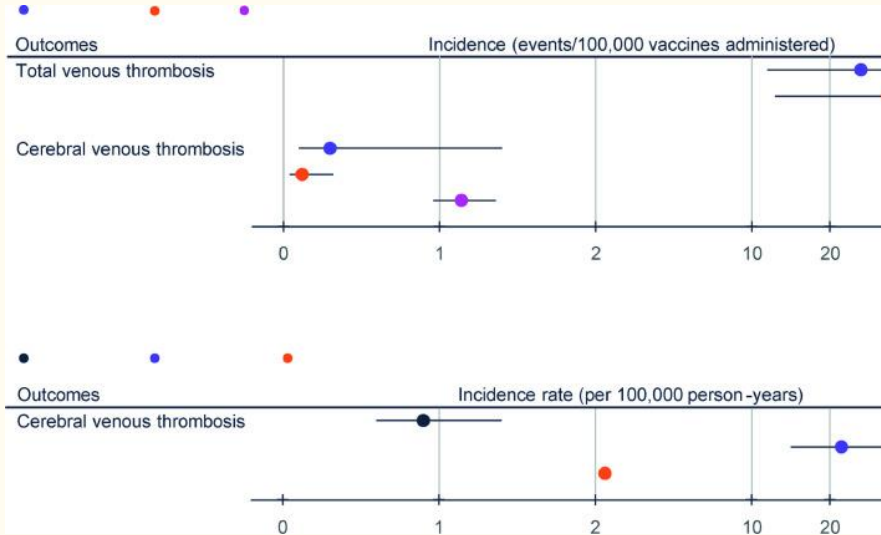


図 1

ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後の静脈血栓症の統合発生率。

10 件の研究では、ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後の VITT の臨床症状および治療成績が調査された(表 1 および 2)。そのうち 5 件の研究では、様々な部位における全体的な血栓症が調査された。ほとんどの VITT 症例が脳静脈系への独特の浸潤によって同定されたことを考慮して、5 つの研究では特に CVT とその臨床転帰が評価された。

6

表 2

ChAdOx1 nCov-19 または Ad26.COV2.S ワクチン接種後にワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)を発症した患者の治療法および転帰

Author	Month of report	Treatment modalities							Outcome		
		IVIg	Steroid	Heparin AC	Non-heparin AC	Platelet transfusion	Plasma exchange	Intervention	Overall mortality	Mortality among non-heparin AC	Mortality among heparin AC
Perry (Perry et al., 2021)	August 2021	55/70 (78.6)	51/70 (72.9)	16/70 (22.9)	Parenteral : 50/70 (71.4); DOAC: 22/70 (31.4)	25/70 (35.7)	16/70 (22.9)	Endovascular: 9/70 (12.9); Surgery: 13/70(18.6)	20/70 (28.6)	9/50 (18.0)	3/16 (18.8)
Tiede (Tiede et al., 2021)	July 2021	3/5 (60.0)	-	1/5 (20.0)	Argatroban: 4/5 (80.0)	-	-	-	0/3 (0.0)	0/2 (0.0)	0/1 (0.0)
Krzywicka (Krzywicka et al., 2021)	July 2021	-	-	-	-	-	-	-	44/117 (37.6)	-	-
Schulz (Schulz et al., 2021)	July 2021	-	-	-	-	-	-	-	9/53 (17.0)	-	-
See (See et al., 2021)	April 2021	7/12 (58.3)	3/12 (25.0)	6/12 (50.0)	All types: 4/12 (33.3) ^b ; Argatroban: 2/12 (16.7)	4/12 (33.3)	-	-	3/12 (25.0)	-	-
Scully (Scully et al., 2021)	June 2021	-	-	-	-	-	-	-	7/23 (30.4)	-	-
Greinacher (Greinacher et al., 2021)	June 2021	-	-	5/9 (55.6)	-	-	-	-	6/11(54.5)	-	2/5 (40.0)
Schulz (Schulz et al., 2021)	April 2021	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	5/5 (100.0)	-	-	-	-	3/5 (60.0)	-	-
Favord (Favord et al., 2021)	August 2021	158/220 (71.8)	58/220 (26.4)	50/220 (22.7)	150/220 (68.2)	30/220 (13.6)	17/220 (7.7)	32/220 (14.5) ^a	49/220 (22.3)	24/149 (16.1)	10/50 (20.0)
Sánchez van Kammen, 2021 (Sánchez van Kammen et al., 2021)	September 2021	47/78 (60.3)	25/78 (32.1)	30/78 (38.5)	37/78 (47.4)	20/78 (25.6)	6/78 (7.7)	Endovascular: 16/77 (20.8); Surgery: 23/77(29.9)	36/76 (47.4)	-	12/29 (41.4)

別のウィンドウで開く

データは n(%)または n/N(%)である。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

AC:抗凝固療法、IVIG:免疫グロブリン静注療法、DOAC:直接作用型経口抗凝固薬、VITT:ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症

[a]全入院期間を通して、新たに6例がヘパリン以外の抗凝固薬に移行した(10/12例[83.3%])。

[b]減圧開頭術または血管内治療を受けた患者を含む。

臨床変数のメタアナリシスの結果の概要を表3に示す。人口統計学的変数に関しては、VITT患者全体の平均年齢は45.6歳(95%CI 43.0~8-47.4, k=8, n=599, I²=57%, p=0.02)であり、女性の割合は全体の推定値で65%,メタアナリシスで70%(95%CI 57-80, I²=82%)であった。がん、経口避妊薬の使用、感染、最近の手術、または血栓形成傾向などの静脈血栓症の危険因子が、全体の推定では患者の20%に存在し、メタアナリシスでは27%に存在し、頭痛が全体の推定では患者の90%に、メタアナリシスでは89%に認められた(補足図S3[a-h])。

表3

ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症の臨床的特徴および転帰に関するメタアナリシス

Variables	Number of studies	Total number of patients	Number of events	Proportion (overall)	Proportion by meta-Analysis (95% CI)		Heterogeneity I ² (p-value)	τ ²
					Random effect	Fixed effect		
<i>Demographic</i>								
Female	9	605	395	65%	70% (57-80)	64% (59-67)	82% (p<0.01)	0.436
Age under 50	7	346	209	60%	60% (53-67)	59% (53-64)	52% (p=0.05)	0.024
Medical history	6	285	134	47%	37% (22-56)	49% (43-55)	80% (p<0.01)	0.698
Venous risk factor [§]	4	347	70	20%	27% (13-49)	22% (18-27)	89% (p<0.01)	0.812
Hormone therapy	6	347	33	10%	10% (5-21)	12% (8-16)	71% (p<0.01)	0.673
Symptom - headache	5	170	153	90%	89% (78-95)	88% (82-92)	33% (p=0.20)	0.316
<i>VITT</i>								
CVT	5	264	137	52%	54% (43-65)	52% (45-58)	42% (p=0.14)	0.067
DVT or PE	3	254	92	36%	36% (31-42)	36% (31-42)	0% (p=0.67)	0.00
ICH	5	264	52	20%	20% (15-25)	20% (15-25)	44% (p=0.13)	<0.0001
SVT	5	264	50	19%	19% (15-24)	19% (15-24)	0% (p=0.97)	0.00
PVT	3	248	34	14%	14% (10-19)	14% (10-19)	0% (p=0.92)	0.00
CVA	3	248	21	8%	12% (4-29)	9% (6-13)	58% (p=0.09)	0.570
ALT	2	243	27	11%	11% (7-18)	11% (8-16)	7% (p=0.30)	0.040
<i>CVT</i>								
ICH with CVT	4	213	103	48%	47% (28-68)	48% (41-55)	86% (p<0.01)	0.554
CVA with CVT	2	83	2	2.4%	3% (1-10)	3% (1-10)	0% (p=0.89)	0.00
All Extracranial thrombosis	6	361	92	25%	33% (18-52)	29% (24-34)	88% (p<0.01)	0.784
DVT in CVT	5	352	19	5%	7% (3-17)	7% (5-11)	66% (p=0.02)	0.699
PE in CVT	6	361	46	13%	16% (9-27)	16% (12-20)	74% (p<0.01)	0.450
SVT in CVT	5	291	28	10%	13% (7-24)	11% (8-15)	60% (p=0.04)	0.365
PVT in CVT	3	95	16	17%	17% (11-26)	17% (11-26)	0% (p=0.65)	0.00

[別のウィンドウで開く](#)

データは n(%)または n/N(%)である

Anti-PF4 Ab:抗血小板因子4抗体、ALT:大動脈四肢動脈血栓症、CVA:脳血管発作、CVT:脳静脈血栓症、DVT:深部静脈血栓症、HIT:ヘパリン起因性血小板減少症、ICH:頭蓋内出血、IVIG:免疫グロブリン静注、MI:心筋梗塞、PE:肺血栓塞栓症、PEx:血漿交換 PIt:血小板、PVT:門脈血栓症、SVT:内臓静脈血栓症、VITT:ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症。

連続変数を用いたその他の臨床検査所見を表4に示す。

全 VITT 患者のうち、CVT は全体的な推定で 52%,メタアナリシスで 54%(95%CI 43-65,I²=42%)に発生し(図 2),頭蓋内出血(ICH)は全体的な推定とメタアナリシスの両方で 20%に発生した(補足図 S4[c])。深部静脈血栓症または肺血栓塞栓症、内臓静脈血栓症、および大動脈四肢の動脈血栓症を合併した患者の併合発生率は、それぞれ 36%,19%,11%であった(補足図 S4[d,e])。

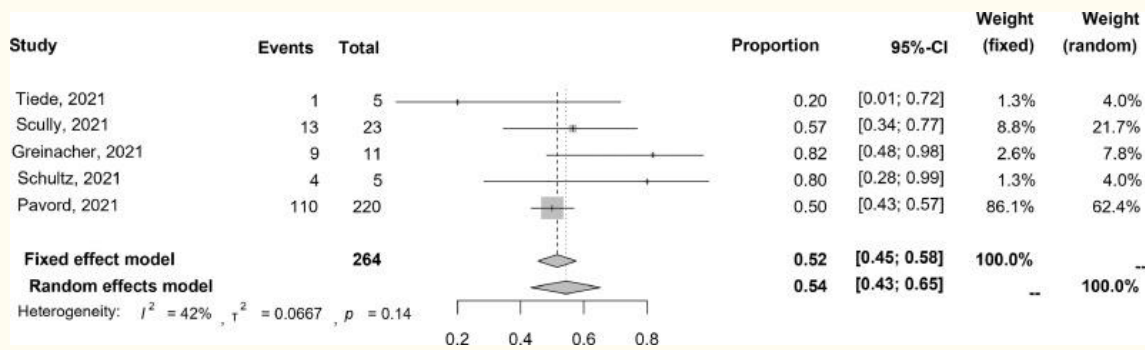


図 2

ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症の全患者における脳静脈血栓症の割合を推定するためのメタアナリシスのフォレストプロット。

CVT 患者全体では、ICH の合併率は全体の推定で 48%,メタアナリシスで 47%であった。頭蓋外血栓症の発生率は全体的な推定値で 25%,メタアナリシスで 33%であり、CVT 患者における肺血栓塞栓症、内臓静脈血栓症、および大動脈四肢動脈血栓症のプールされた割合は、それぞれ 16%,13%,および 6%であった(補足図 S4[g-n])。

8

補足表 S5 には、VITT の全患者の臨床検査値のプール平均値を示す。最初の血小板数と最低値のプール平均は非常に低く(それぞれ $50.0 \times 10^9/L$ と $33.2 \times 10^9/L$),プロトロンビン時間は延長していた(13.4 秒)。フィブリノーゲンの最低値および D ダイマーのピーク値は、それぞれ 1.6 g/L および 26.3 mg/L であった。注目すべきことに、抗 PF 4 抗体検査は 7 つの研究で実施され、メタアナリシスでの陽性率は 91%(95%CI 88-94,I²=0%)であった(図 3)。

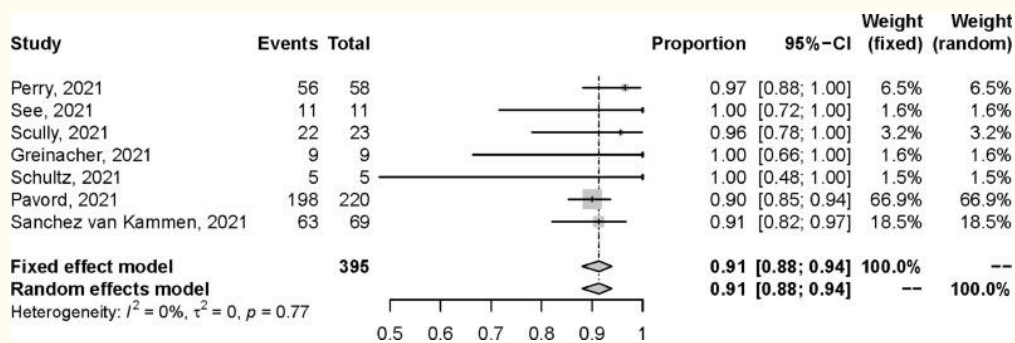


図 3

抗血小板第 4 因子抗体検査で陽性となった患者の割合を推定するためのメタアナリシスのフォレストプロット。

ヘパリン以外の抗凝固薬が投与された患者の割合は、全体的な推定では 64%、メタアナリシスでは 65%(95%CI 45-73, I²=77%)であったのに対し、ヘパリンをベースとした抗凝固薬が投与された患者の割合は 35%(95%CI 23-48, I²=68%)であった。免疫グロブリン静注(IVIG)、コルチコステロイド、血小板輸血、および介入による治療を受けた患者のプール比率は、それぞれ 69%, 44%, 25%, 30%であった(補足図 S4[o-u])。注目すべきことに、死亡率は全体的な推定値で 30%であったのに対し、メタアナリシスでは 32%(95%CI 24-41, I²=69%)であった(図 4)。入手可能なデータがあった 3 件の研究のメタアナリシス(Pavord et al., 2021; Perry et al., 2021; Tiede et al., 2021)によると、ヘパリンをベースとした抗凝固療法とヘパリンをベースとしない抗凝固療法との間で死亡率に有意差は認められなかった(リスク比 0.84, 95%CI 0.47-1.50, I²=0%, p=0.80; 図 5)。補足図 S5 は、これら 3 つの研究の公表バイアスを示している。

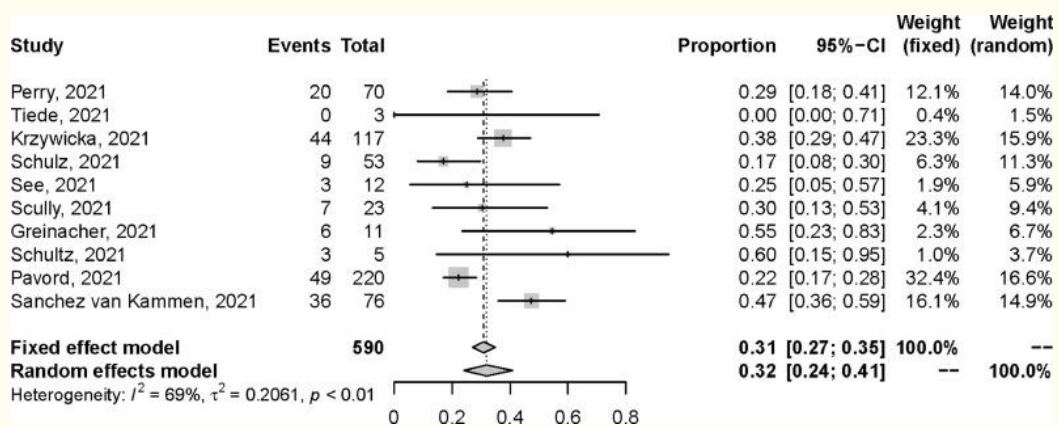


図 4

ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症患者の全死亡率を推定するためのメタアナリシスのフォレストプロット。

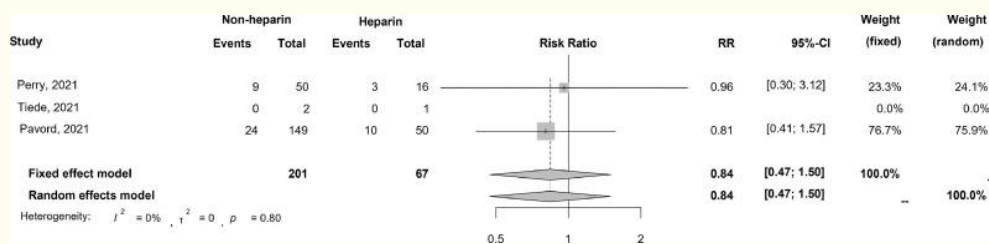


図 5

2 種類の抗凝固療法間の死亡率を比較したメタアナリシスのフォレストプロット。

討論

ワクチンの導入が世界的に拡大するにつれて、ワクチンの安全性に関するより正確な情報が必須となっている。ChAdOx1-nCoV または Ad26.COV2.S ワクチン接種後の VITT については包括的な理解が得られていないため、VITT の臨床的特徴および転帰を調査するため、公表されている後ろ向きコホート研究および症例集積研究の系統的解析を実施した。我々の知る限りでは、この研究は最近報告された研究を臨床症状から治療成績に至るま

でメタアナリシスした最初の試みであった。したがって、このメタアナリシスにより、アデノウイルスベクターワクチン関連血栓症の診断、治療、および予後の現在のパターンについて、より系統的な理解が得られるであろう。

ほとんどの研究が VITT の診断に同様の基準を用いていたが、それらの間にも有意なばらつきがあった。最近公表された研究(Pavord et al.,2021;Perry et al.,2021)では、診断において専門医の意見を排除した客観的な指標が用いられた。しかしながら、VITT の診断において 5 つの基準(最近のワクチン接種、血栓症、血小板減少症、Dダイマー値の上昇、および抗 PF 4 抗体陽性)全てを満たすべきかどうかについては、依然として対処が必要である。例えば、血小板減少症に対して厳格なカットオフ値($150 \times 10^9/L$)を採用すれば、症状および他の基準において VITT の十分な証拠がある患者を除外することができる(Perry et al.,2021)。4 月から 7 月にかけて公表された研究では、神経学または血液学の専門医による臨床所見が選択基準の 1 つとして用いられていた(Greinacher et al.,2021b;Krzywicka et al.,2021;Sánchez van Kammen et al.,2021a;Schultz et al.,2021;Schulz et al.,2021;Scully et al.,2021;See et al.,2021;Tiede et al.,2021)。その結果、地域の SARS-CoV-2 感染レベル、臨床環境、または専門医間で利用可能な検査に関してバイアスが生じる可能性がある。VITT 診断に関するより正確で一様に構築されたコンセンサスは、専門家のより高いレベルの協力を通じて確立されなければならない。

この研究で指摘されているように、VITT は女性に多くみられ、患者の半数以上が 50 歳未満であった。初期の報告から若年女性が VITT に対して脆弱であることが判明した後、多くの国がアデノウイルスベクターワクチンの適格基準を修正した。しかしながら、最近の研究で記述されているように(Pavord et al.,2021;Perry et al.,2021)、男性および高齢者も VITT を免れるわけではない。一部の患者は静脈血栓症に関連する危険因子を有していたが、以前に報告されたように(Idiculla ら、2020;Marjot ら、2011)、VITT はこれらの素因がない人にも発生していた。したがって、SARS-CoV-2 の接種後に血栓症が疑われる患者では、患者の血栓症の既存の危険因子にかかわらず、臨床医は VITT の診断の可能性を考慮すべきである。

CVT がワクチン接種後に初めて報告されたときには、このまれな疾患の症例が本当にワクチン接種の有害事象であるのか、それとも偶然の出来事であるのかは不明であった。ワクチン接種後に発生したその他の血栓症についても、専門家による検討が行われた。この疾患を解明する試みでは、VITT と抗 PF 4 抗体陽性との関連性を用いて、このまれな現象を区別した(Greinacher et al.,2021)。その後、アデノウイルスワクチンと血小板または PF4 との間の相互反応性が VITT の病因に関連している可能性が示唆された。ワクチン中の遊離型 DNA は PF4 に結合して PF4 反応性自己抗体の形成を誘発する可能性があり、その結果として VITT が生じる(Greinacher et al.,2021b;Jaax et al.,2013)。多くの専門家は VITT と HIT の間にも同様のプロセスがあると示唆しているが(Cines and Bussel,2021;Vayne et al.,2021)、VITT は HIT よりも脳静脈系で血栓イベントを引き起こす頻度が高いようである。さらに、VITT と HIT は抗 PF4 疾患であるが、アラニンスキャン変異誘発法によると、これらの疾患では PF4 の結合アミノ酸が異なっており、VITT 抗 PF4 抗体は HIT 抗 PF4 抗体よりも PF4 および PF4-ヘパリン複合体に対して強固な結合反応を示した(Huynh et al.,2021)。VITT で CVT の頻度が高かったことは、感染後の状況で発生したり、近接疾患や手術が特定されなかったりする医療上の自然発生的 HIT 症候群という臨床現象と同程度であった(Warkentin et al.,2021)。したがって、VITT と CVT の関連性は、HIT と比較した PF4 の結合部位の違いに関連している可能性がある。さらに、SARS-CoV-2 のワクチン誘導性タンパク質とヒト成分との間の分子擬態は、病的自己抗体の産生につながり、その結果としてワクチン誘導性自己免疫が生じることで、有害作用のリスクを増大さ

せる可能性がある(Dotan and Shoenfeld,2021;Segal and Shoenfeld,2018)。さらに、これらの血栓イベントが CVT または内臓静脈血栓症として頻繁に発生する理由は依然として不明であり、さらなる研究が必要である。しかし、これらは血栓症が発生するまれな部位であるため、SARS-CoV-2 のワクチン接種歴が最近ある患者にこれらの血栓パターン(CVT または内臓静脈血栓症)が認められた場合には、VITT が疑われた(Ciccone,2021)。

このまれな疾患を診断するために抗 PF 4 抗体検査が導入されたことが、ドイツで最初に報告された(Greinacher et al.,2021)。患者は過去にヘパリンに曝露したことはなかったが、HIT と同様の臨床像を示した。その後、他の研究でも抗 PF 4 抗体検査が頻繁に用いられるようになり(Pavord et al.,2021;Perry et al.,2021;Sánchez van Kammen et al.,2021a;Scully et al.,2021;See et al.,2021;Schultz et al.,2021)、我々のメタアナリシスでは高い陽性率(91%)が明らかにされた。COVID-19 パンデミック前の CVT 患者では、VITT 関連 CVT 患者と比較して抗 PF 4 抗体の陽性率が極めて低かった(Sánchez van Kammen et al.,2021b)。陽性を示すために測定された検査における光学濃度のカットオフ値は決定されていないが、VITT 患者では正常集団よりも高い値を示すようである(Hursting ら、2010;シュルツら、2021)。この併合効果については、単一の試験の割合が高いため、情報価値が低い可能性があり(Pavord et al.,2021)、この値についてはさらなる解析が必要であろう。

このまれな有害事象を管理するために様々な治療法が導入された初期と比較して、VITT 治療に関するコンセンサスはパンデミックを通じて発展してきた。我々のメタアナリシスでは、ヘパリンをベースとした抗凝固療法とヘパリンをベースとしない抗凝固療法との間で死亡率に有意差は認められなかった。しかしながら、データの入手可能性に問題があったため、メタアナリシスには 3 試験のみが含まれた;したがって、結果の解釈には注意が必要であり、非ヘパリン群では死亡率が低い傾向がみられた。より多くの VITT 症例が報告されるにつれて、この傾向はより明確になり、非ヘパリンベースの抗凝固薬の便益を確認するためにさらなる分析が必要となるであろう。免疫グロブリンは VITT の管理にも広く使用されていたが(73%),IVIG の使用と非使用を比較したデータはなかった。現在の専門家のコンセンサスでは、初期管理として IVIG とヘパリン以外の抗凝固薬の投与が推奨されていることを考慮すると(Cines and Bussel,2021;Makris et al.,2021;Perry et al.,2021)、パンデミック中の臨床診療の変化を考慮すると、臨床医はこの研究結果の解釈に慎重になるべきである。

メタアナリシスでは、VITT 患者の全死亡率は 29%であり、高い死亡率が示唆された。VITT 症例の大半が脳静脈系への侵襲のために同定されたものであり、しばしば致死的な転帰につながったことを考慮すると、頭蓋外病変を含む全ての部位の血栓症が考慮されているわけではないため、この発生率は過大評価されている可能性がある。各血栓症のパターンに応じた頭蓋外病変のサブ解析が必要と思われる。

CVT の発生率は、ChAdOx1 nCoV-19 の接種者の方がパンデミック前の一般集団よりも高いようであった。この結果は、欧州のいくつかの国で ChAdOx1 nCoV-19 のワクチン接種後に血栓塞栓症と CVT が増加したという以前の報告に続くものである(Hippisley-Cox et al.,2021;Simpson et al.,2021)。しかし、韓国における発生率(Huh et al.,2021)は、欧州諸国からの他の報告で観察された発生率よりも低いようである。これには、アジア人における静脈血栓塞栓症に対する防御的な遺伝的特性が関連している可能性がある(Klatsky et al.,2000)。しかし、他のアジア諸国からのデータが不十分であるため、この傾向を述べるのは時期尚早である。ワクチンの展開がアジアとアフリカで拡大するにつれて、地理的および人口統計学的な差による発生率のさらなる分析が必要になる

であろう。さらに、アデノウイルスベクターベースのワクチンには VITT のリスクがあるが、臨床医と一般市民は、SARS-CoV-2 に感染した後の方が血栓塞栓症のリスクがはるかに高いことを認識すべきである(Terpos et al.,2020)。

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、対象とした研究では VITT の定義にある程度の不一致が認められたが、血栓症と血小板減少症についてはよく言及されていた。これはワクチン接種後のまれな有害事象であったため、初期の症例集積研究では、対象となった患者に不均一な遺伝子特性が認められた。さらに、データベース解析から得られた 2 つの研究では、患者の重症度に関して十分な臨床情報が得られなかった。これらの問題は、死亡率の過大評価につながる可能性があり、結果を一般大衆に一般化する際にバイアスのリスクをもたらす可能性がある。したがって、VITT の臨床成績を検討するために、現行の VITT の定義に基づいた追加の臨床試験又は多施設共同治験を実施すべきである。第二に、我々の包括的アプローチにもかかわらず、対象となった研究が後ろ向きにデザインされていたため、一般化のためのエビデンスは限られている。組み入れ後に死亡率と臨床検査変数が提示されたが、この過程では試験の多様性が十分に評価されなかったため、これらの解釈には注意が必要である。組み入れ基準にばらつきがあるため、症例の過少報告または過剰報告によっても結果にバイアスが生じた可能性がある。第三に、アウトカム間の不均一性が大きかったため、臨床状況の違いに応じて慎重に解釈する必要がある。この不均一性は、デザイン、疾患の重症度、年齢分布、地域のワクチン接種方針、その他の特定されていない変数における研究間の差に起因している可能性がある。さらに、組み入れた試験間で症例が二重にカウントされる可能性がある。すべての患者の診療記録が不足していたため、全員のデータを一致させることができず、実際の臨床データと比較して過大評価につながった可能性があった。

結論

これは、アデノウイルスを用いたワクチン接種後の VITT の発生率を分析し、このまれな有害事象の症状、治療、転帰を評価した最初の系統的レビューである。このまれな血栓症は様々な部位で発生し、CVT(54%)、深部静脈血栓症または肺血栓塞栓症(36%)、および内臓静脈血栓症(19%)の症例でみられ、抗 PF 4 検査は 91%の症例で陽性であった。VITT の死亡率が比較的高いことを考慮すると、臨床転帰を改善するためには、最新の臨床所見に基づく早期発見が不可欠である。

利益相反

著者らは、資金提供、研究資料の提供、医学論文の執筆、論文処理費用など、金銭的または非金銭的な利益相反がないことを開示している。

倫理面の承認に関する声明

適用されない。

資金援助

本研究は、公共、商業、非営利セクターの資金提供機関から特定の助成金を受けたものではない。

謝辞

アヨンの Kim と Wongi Woo は夫婦である。どちらも概念化、データキュレーション、分析、論文執筆に等しく貢献した。

著者の貢献

Ah Young Kim: Conceptualization, Methodology, Data Curation, Formal analysis, Resources, Investigation, Writing - Original Draft, Writing – Review & Editing. **Wongi Woo:** Conceptualization, Methodology, Data Curation, Formal analysis, Investigation, Software, Writing - Original Draft, Writing – Review & Editing. **Dong Keon Yon:** Methodology, Data Curation, Formal analysis, Resources, Investigation, Writing - Original Draft, Writing – Review & Editing. **Seung Won Lee:** Methodology, Data Curation, Formal analysis, Resources, Investigation, Writing - Original Draft, Writing – Review & Editing. **Jae Won Yang:** Resources, Writing – Review & Editing. **Ji Hong Kim:** Resources, Writing – Review & Editing. **Seoyeon Park:** Software, Visualization, Writing – Review & Editing. **Ai Koyanagi:** Writing – Review & Editing. **Min Seo Kim:** Writing – Review & Editing. **Sungsoo Lee:** Writing – Review & Editing. **Jae Il Shin:** Conceptualization, Methodology, Validation, Supervision, Project administration Writing – Review & Editing. **Smith Lee:** Writing – Review & Editing.

脚注

本稿に関連する補足資料は、オンライン版 [doi:10.1016/j.ijid.2022.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.034).

Appendix. Supplementary materials

[Click here to view.](#)^(3.1M, docx)Image, application 1

[Click here to view.](#)^(20K, docx)Image, application 2

[Click here to view.](#)^(156K, jpg)Image, image 3

References

1. Abbattista M, Martinelli I, Peyvandi F. Comparison of adverse drug reactions among four COVID-19 vaccines in Europe using the EudraVigilance database: Thrombosis at unusual sites. *J Thromb Haemost.* 2021
doi: 10.1111/jth.15493. ss. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ciccone A. SARS-CoV-2 vaccine-induced cerebral venous thrombosis. *Eur J Intern Med.* 2021;89:19–21.
doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.026. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:2254–2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center
2021. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed October 1, 2021).
5. DerSimonian R, Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials Revisited. *Contemp Clin Trials*. 2015;45:139–145. doi: 10.1016/j.cct.2015.09.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun*. 2021;121 doi: 10.1016/j.jaut.2021.102663. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Gras-Champel V, Liabeuf S, Baud M, Albucher J-F, Benkebil M, Boulay C, et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria® (AstraZeneca) vaccine: Data from the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. *Therapie*. 2021;76:369–373. doi: 10.1016/j.therap.2021.05.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Huh K, Na Y, Kim Y-E, Radnaabaatar M, Peck KR, Jung J. Predicted and Observed Incidence of Thromboembolic Events among Koreans Vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36 doi: 10.3346/jkms.2021.36.e197. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Hursting MJ, Pai PJ, McCracken JE, Hwang F, Suvarna S, Lokhnygina Y, et al. Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donors. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:774–780. doi: 10.1309/AJCPG0MNR5NGKNFX. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature*. 2021;596:565–569. doi: 10.1038/s41586-021-03744-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Hwang J, Park SH, Lee SW, Lee SB, Lee MH, Jeong GH, et al. Predictors of mortality in thrombotic thrombocytopenia after adenoviral COVID-19 vaccination: the FAPIC score. *European Heart Journal*. 2021 doi: 10.1093/eurheartj/ehab592. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Eur Neurol*. 2020;83:369–379. doi: 10.1159/000509802. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Ioannidis JPA, Tarone R, McLaughlin JK. The false-positive to false-negative ratio in epidemiologic studies. *Epidemiology*. 2011;22:450–456. doi: 10.1097/EDE.0b013e31821b506e. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, Brandt S, Gansler J, Füll B, et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood*. 2013;122:272–281. doi: 10.1182/blood-2013-01-478966. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol*. 2000;85:1334–1337. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00766-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Krzywicka K, Heldner MR, Sánchez van Kammen M, van Haaps T, Hiltunen S, Silvis SM, et al. Post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. *Eur J Neurol*. 2021;28:3656–3662. doi: 10.1111/ene.15029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127:820–826. doi: 10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt B. Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT) *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5:e12529. doi: 10.1002/rth2.12529. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2011;42:913–918. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602672. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:1680–1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *The Lancet*. 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1. S0140673621016081. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1094–1099. doi: 10.15585/mmwr.mm7032e4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Sánchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Poli S, Cordonnier C, Heldner MR, van de Munckhof A, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *JAMA Neurol*. 2021;78:1314–1323. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3619. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Sánchez van Kammen M, Heldner MR, Brodard J, Scutelnic A, Silvis S, Schroeder V, et al. Frequency of Thrombocytopenia and Platelet Factor 4/Heparin Antibodies in Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis Prior to the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326:332–338. doi: 10.1001/jama.2021.9889. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124–30. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
30. Schulz JB, Berlit P, Diener H, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol*. 2021 doi: 10.1002/ana.26172. 10.1002/ana.26172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2202–2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325:2448–2456. doi: 10.1001/jama.2021.7517. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:586–594. doi: 10.1038/cmi.2017.151. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. de Simone G, Stranges S, Gentile I. Incidence of cerebral venous thrombosis and COVID-19 vaccination: possible causal effect or just chance? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:e77–e78. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab036. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med*. 2021;27:1290–1297. doi: 10.1038/s41591-021-01408-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 doi: 10.1002/ajh.25829. 10.1002/ajh.25829. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood*. 2021;138:350–353. doi: 10.1182/blood.2021011958. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Vayne C, Nguyen T-H, Rollin J, Charuel N, Poupon A, Pouplard C, et al. Characterization of New Monoclonal PF4-Specific Antibodies as Useful Tools for Studies on Typical and Autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121:322–331. doi: 10.1055/s-0040-1717078. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from International Journal of Infectious Diseases are provided here courtesy of **Elsevier**