

[Clin Appl Thromb Hemost.](#) 2021 Jan-Dec; 27: 10760296211068487.

Published online 2021 Dec 15. doi: [10.1177/10760296211068487](https://doi.org/10.1177/10760296211068487)

PMCID: PMC8689609

PMID: [34907794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34907794/)

Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome After Administration of AZD1222 or Ad26.COVS.2 Vaccine for COVID-19: A Systematic Review

COVID-19 に対する AZD1222 または Ad26.COVS.2 ワクチン投与後の血小板減少を伴う血栓症症候群: システマティックレビュー

[Usama Waqar](#),¹ [Shaheer Ahmed](#),² [Syed M.H.Ali Gardezi](#),^{1,*} [Muhammad Sarmad Tahir](#),^{1,*} [Zain ul Abidin](#),^{1,*} [Ali Hussain](#),¹ [Natasha Ali](#),³ and [Syed Faisal Mahmood](#)⁴

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC8689609/>

関連データ

補足資料

抄録

Background(背景)

AZD1222 または Ad26.COVS.2 のワクチン接種後に血小板減少症を伴う血栓症症候群(TTS)の症例が報告されている。このレビューは、TTS の病態生理、疫学、診断、管理および予後を調査することを目的とした。

方法

2021 年 9 月 4 日までの TTS に関するエビデンスを特定するために、システマティックレビューが実施された。症例報告および患者レベルのデータを報告した一連の研究が含まれていた。記述統計が報告され、性別、年齢群、ワクチン、血栓症の種類および転帰が異なる患者で比較された。

*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。

所見

16カ国から160症例を報告した62件の研究が含まれていた。患者は主に女性で、年齢の中央値は42.50(22)歳であった。AZD1222は140人の患者(87.5%)に投与された。TTSの発症時期の中央値はワクチン接種の9(4)日後であった。静脈血栓症が最も多くみられた(61.0%)。ほとんどの患者が脳静脈洞血栓症(CVST;66.3%)を発症した。CVSTは女性患者の方が男性患者よりも有意に多く($p=0.001$)、45歳未満の患者の方が45歳以上の患者よりも有意に多かった($p=0.004$)。死亡率は36.2%であり、TTS、静脈血栓症、CVST、肺塞栓、または神経内合併症が疑われる患者、ヘパリン以外の抗凝固薬またはIVIgによる管理が行われていない患者、血小板輸血を受けている患者、ICU入室、機械的人工換気、または入院下での神経手術が必要な患者では、回復するよりも死亡する可能性が高かった。

判定

これらの知見は、TTSの病態生理を理解するのに役立つと同時に、患者の予後を改善するための診断および管理アプローチを推奨するものである。

資金源

本研究は、公共セクター、商業セクターまたは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。

キーワード:COVID-19 ワクチン、ChAdOx1 COVID-19 ワクチン、Ad26.COV2.S ワクチン、thrombosis with thrombocytosis syndrome, ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症

はじめに

2019年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミック(世界的大流行)は、社会のあらゆる領域に広範な影響を及ぼしており、政府と医療機関は資源の転用とそれを抑制する方法の開発を余儀なくされている。ワクチンは伝播を阻止する主要な手段として非常に重要視されており、世界中で10億回以上の接種が行われている。

これらのワクチンのうち、Oxford-AstraZeneca社(AZD1222)とJohnson&Johnson社(Ad26.COV2.S)は最近、血小板減少と抗血小板因子4(抗PF4)抗体の発現を同時に伴うまれな部位での血栓形成から成る極めてまれな血栓形成促進疾患に関与していることが明らかにされた[1],[2]。この疾患は、thrombosis with thrombocytosis syndrome(TTS)と呼ばれている。

非定型的な臨床像を呈するため、TTSは医療従事者にとって診断上の課題となりうる。よくみられる症状は、日常的な体質的变化から、視覚障害、重度の頭痛、下肢および背部痛、紫斑ができやすい状態、または点状出血まで様々である。TTSは放置すると脳出血や死亡につながる可能性がある[1],[3]。TTSの報告が発覚したこと

を受けて、両ワクチンの接種が一時的に制限され、デンマークとノルウェーでは AZD1222 の接種が恒久的に中止された。

TTS がまれに発生するのと同様に、TTS に関する最新のエビデンスも限られており、症例報告や症例集積研究の形で存在する。この問題をさらに妨げているのは、利用可能なデータの大部分が、Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)や Medicines and Healthcare products Regulatory Agency(MHRA)などの医薬品安全性監視プログラムに集中していることである。[4][,][5]これらのシステムは薬理学的有害事象の早期警告を提供する点で優れているが、標準化されていない患者報告アウトカムに依存しているため、臨床的意思決定に情報を提供する能力には限界がある。

我々は、利用可能な限られたデータを要約し、TTS 患者の病因、疫学、臨床的特徴、診断、管理および予後を調査することを目的として、患者レベルのデータの系統的レビューを実施した。

方法

このレビューのプロトコルは PROSPERO CRD42021252688 に登録されており、このレビューは Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis(PRISMA)ガイドラインに従って報告されている。

電子的検索

PubMed,Embase,CINAHL,Scopus,LILACS,Global Index Medicus,World Health Organization(WHO)COVID-19 Database,Europe PMC,ScienceDirect,Preprints,medRxiv,Open Science Framework(OSF),および Research Square で網羅的な文献検索を行い、2021 年 9 月 4 日[日]までに入手可能であった全ての科学文献を特定した。言語制限は適用されなかった。これらのデータベースを検索するために採用された戦略は、補遺(p3-7)に記載されている。

さらに、特定されたすべてのレビュー論文および対象となった研究の参考文献リストで、追加の参考文献がないか確認された。潜在的に関連性のある灰色文献を特定するために、いくつかの血液学および医薬品安全性監視機関によって公表された報告書およびガイドラインがハンドサーチされた(付録 p8)。

選択戦略

このレビューには、TTS 症例に関する患者レベルのデータを提供した症例報告および症例集積研究が含まれている。AZD1222 または Ad26.COV2.S ワクチンの投与から 4~30 日以内に発生した静脈または動脈血栓症とそれに伴う血小板減少症(血小板数 150~000/mm 未満[3])が X 線画像上で確認された患者で、ヘパリン-PF 4 抗体を用いた酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)で陽性と判定された場合は、TTS 確定症例に分類された。[[3][][上記の基準を満たすが ELISA の結果が得られなかった患者は、疑い例とみなされた。

*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。

重複する記録を削除するために Clarivate Analytics による EndNote x9 が使用された。重複除外された記録の表題および抄録は、UW と SA が Rayyan QCRI を用いて個別にスクリーニングした。[[6]]MST と AH が個別に全文レビューを実施した。すべての不一致は議論と合意によって解決された。

データの抽出

対象となった研究からのデータ抽出は、構造化された Microsoft Excel 2016 ワークシートを用いて、SMG、MST、ZA および AH によって実施された。ワークシートは、対象となった研究からランダムに選択された 2 つの研究のデータを抽出する前に試験的に作成された。

抽出された変数には、研究の特徴(国、状況、種類)、患者の人口統計学的特性(年齢、性別、民族、併存疾患、現在の薬剤、SARS-CoV-2 の感染状況、SARS-CoV-2 の血清学的検査、ワクチン接種、接種回数)、臨床症状(ワクチン接種後の TTS 発症時期、主な徴候と症状)、放射線学的特徴(画像検査法、静脈/動脈血栓症、罹患血管)、臨床検査パラメータ(血小板数、ヘモグロビン、白血球、フィブリノーゲン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、血清クレアチニン、乳酸、C 反応性タンパク、D ダイマー、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間、トロンビン時間、国際標準化比(INR)、血液像、抗リン脂質抗体、抗 PF 4 抗体)、治療管理(ヘパリン、ステロイド、免疫グロブリン静注(IVIG)、血小板輸血、ヘパリン以外の抗凝固薬、血栓除去術、集中治療室(ICU)への入院、機械的人工換気)、転帰(合併症、回復、死亡)が含まれた。

対象となった研究で特に指定されていない限り、併存疾患、現在の薬剤、SARS-CoV-2 の感染状況、TTS 発症前のヘパリンへの最近の曝露、および合併症は陰性と仮定された。しかし、研究で集積データが報告され、データを個々の患者に分類することができなかつたため、これらの特徴は著しく不明であった。データの集積を報告した研究と、ヘパリン、ステロイド、免疫グロブリン静注(IVIG)、血小板輸血、ヘパリン以外の抗凝固薬のうち 1 つ以上の管理方法が記載されていない研究については、管理方法の選択肢が不明とされた。残りの試験では、特に明記しない限り、管理法の選択肢は否定的であると仮定した。

TTS の発症は、ワクチン接種 4 日目以降に最初の症状がみられた時点と定義された。全ての臨床検査パラメータについて、最初に得られた最も異常な結果を抽出した。重度の血小板減少症は、血小板数が 25 000/mm 以下と定義された[3]。最終的なデータセットは、SMG、MST および ZA が最初の研究を参照して 3 回にわたって正確性を再確認し、すべての不一致はそれに応じて解決された。

統計解析

解析は IBM SPSS Statistics バージョン 24 で実施された。記述統計が報告された。Shapiro-Wilk の正規性検定を実施して連続変数の分布を評価し(表 S1、付録 p9-10)、必要に応じて平均値±標準偏差または中央値(四分位範囲[IQRs])を提示した。カテゴリ変数は頻度と百分率を用いて要約した。

性別、年齢層、ワクチン、血栓症の種類、および転帰が異なる患者を対象として、臨床人口統計学的特性を比較した。これらの比較では、年齢、ワクチン接種から TTS 発症までの日数、ワクチン接種から入院までの日数などの連続変数がカテゴリ変数に変換された。これらの比較は、カイニ乗検定またはフィッシャーの直接確率検定の仮定が満たされない場合に、カイニ乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて行われた。欠測データが解析に含まれたため、分母の一貫性を維持することができた。感度分析では、TTS が疑われる症例を除外した後に、転帰が異なる患者全体で臨床人口統計学的特性を比較した。全ての解析は両側で行われ、 $p < 0.05$ が統計学的有意性の閾値と考えられた。

質の評価

対象となった研究の質の評価は、UW と SA が National Institute of Health Quality Assessment Tool for Case Series Studies を用いて独自に実施した。各症例シリーズは、研究目的の明確さ、症例の定義、連続した被験者の募集、被験者の比較可能性、介入の明確さ、アウトカムの定義と測定、フォローアップ期間、統計的方法および結果に基づいて、9 つのうちスコアが付けられた。スコアが 7~9 の症例集積研究では質良好と判定され、4~6 の症例集積研究では質良好と判定され、4 未満の症例集積研究では質不良と判定された。連続した被験者の募集、被験者の比較可能性および統計的方法は症例報告の採点基準から除外され、その結果、症例報告は 6 段階で採点された。6 点の症例報告は質が良好とみなされ、3~5 点は質が中等度とみなされ、3 点未満は質が不良とみなされた。

結果

文献検索では、重複除外後に 36,734 件の研究が得られた(図 1)。これらのうち、92 件の研究が全文としてレビューされ、62 件の研究が我々の選択基準に従って含まれた(表 S2、付録 p11-26)。[1],[2],[8]-[67]残りの 30 件の研究は除外された(表 S3、付録 p27-28)。

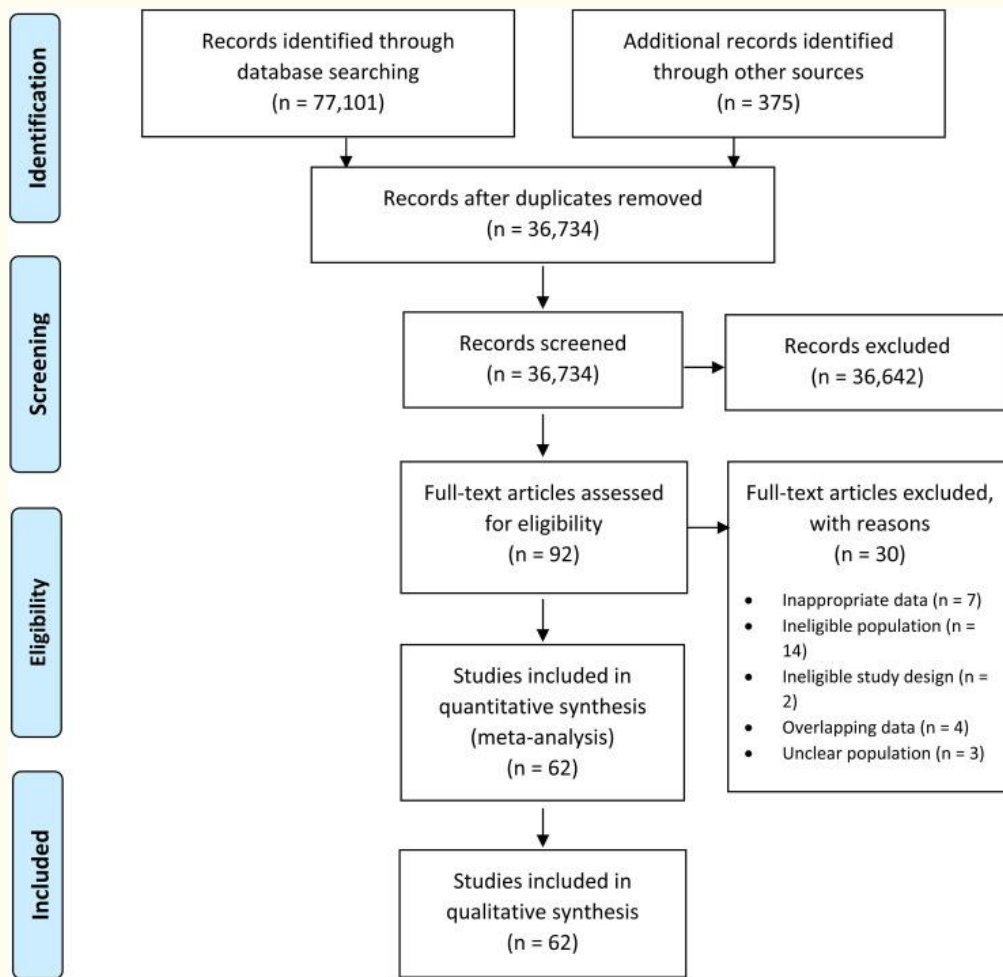


図 1.

研究選択プロセスの PRISMA フローチャート

対象とした研究のうち、21 件は症例集積研究であり、41 件は症例報告であった。ほとんどの研究は本レビューの報告時点で公表されていたが、3 件はプレプリントであった。[14][,][23][,][28]研究の大半(N=59)は高所得国(HICs)で実施されたものであり、その大半が英国で報告されたものであった(表 1)。

表 1.

出身国ごとの研究(N=62)および TTS 症例(N=160)の分布

Country	World Bank country classification by income level	Number of studies (N = 62)	Number of TTS cases (N = 160)
Austria	HIC	3 (4.84%)	4 (2.50%)
Austria & Germany	HICs	1 (1.61%)	10 (6.30%)
Canada	HIC	2 (3.23%)	3 (1.90%)
Denmark	HIC	2 (3.23%)	2 (1.30%)
France	HIC	7 (11.29%)	27 (16.90%)
Germany	HIC	7 (11.29%)	19 (11.90%)
India	LMIC	2 (3.23%)	2 (1.30%)
Italy	HIC	8 (12.90%)	9 (5.60%)
Norway	HIC	3 (4.84%)	11 (6.90%)
Oman	HIC	2 (3.23%)	2 (1.30%)
Republic of Korea	HIC	1 (1.61%)	1 (0.60%)
Republic of North Macedonia	UMIC	1 (1.61%)	1 (0.60%)
Saudi Arabia	HIC	1 (1.61%)	1 (0.60%)
Slovenia	HIC	1 (1.61%)	1 (0.60%)
Taiwan	HIC	2 (3.23%)	2 (1.30%)
United Kingdom (UK)	HIC	10 (16.13%)	45 (28.10%)
United States of America (USA)	HIC	9 (14.52%)	20 (12.50%)

[別のウィンドウで開く](#)

HIC:高所得国;UMIC:高中所得国;LMIC:低中所得国;LIC:低所得国;TTS:thrombosis with thrombocytosis syndrome

患者の人口統計学的特性

対象となった研究のうち、21人の不適格患者を除外した後、160人の患者(120人が確定患者、40人が疑い患者)がこのレビューに含まれた(表 S4、付録 p29)。患者は主に女性であり、年齢中央値は 42-50 歳であった(IQR 22、範囲 21-77 歳;N=132)。ほとんどの患者は英国およびフランス出身であった(それぞれ 28.1%[160 人中 45 人]および 16.9%[160 人中 27 人])。民族性が確認された患者は 29 人のみであり、そのうち 26 人が白人、3 人がアジア人であった。

ワクチン接種時には、ほとんどの患者で有意ではない既存の併存疾患、実薬、ヘパリンへの曝露、および妊娠状態が認められた。SARS-CoV-2 の感染歴が確認された患者は 2 人(1.3%[160 人中 2 人])のみであったが、別の患者(0.6%[160 人中 1 人])は診察時に COVID-19 に感染していた。COVID-19 の血清学的検査では、59 人中 38 人(64.4%)が陽性と判定され、全例でスパイク糖タンパク質に対する抗体が産生された(表 2)。Ad26.CO2.S ワクチンを接種された患者のうち、COVID-19 の血清学的検査が有意でなかったのは 5 例(100%[5 例中 5 例])で、残りの 15 例は不明であった(表 S6、付録 p33-35)。

表 2.

全患者(N=160)の臨床人口統計学的特性

一定	頻度(%)
性別	
男性	48(32.2%)
女性	101(67.8%)
不明	11
年齢/年	
29 以下	24(17.5%)
30～49	66(48.2%)
50～69	42(30.7%)
70 以上	5(3.6%)
不明	23
併存症	
血液	3(2.4%)
その他	36(28.3%)
なし	88(66.3%)
不明	33
服用薬(
避妊	9(7.7%)
その他	10(8.5%)
なし	98(83.8%)
不明	43
COVID-19 の血清学的検査	
スパイクタンパク質に対する抗体	38(64.4%)
ヌクレオカプシドに対する抗体	0(0・0%)
両方に対する抗体	0(0・0%)
抗体なし	21(35.6%)
不明	101
ワクチン	

一定	頻度(%)
AZD1222	140(87.5%)
Ad26.COV2.S	20(12.5%)
TTS(音声合成検査)	
確認されている	120(75.0%)
疑われる	40(25.0%)
ワクチン接種から TTS 発症までの日数	
6 以下	15(11.5%)
7-8	45(34.4%)
9-10	25(19.1%)
11-12	21(16.0%)
13 以上	25(19.1%)
不明	29
ワクチン接種から入院までの日数	
9 以下	28(24.8%)
10-11.	32(28.3%)
12-13	19(16.8%)
14-15 ページ	12(10.6%)
16 以上	22(19.5%)
不明	47
血栓症	
動脈	20(12.6%)
静脈	97(61.0%)
両方	42(26.4%)
不明	1
CVST 療法	106(66.3%)
内臓静脈血栓症	39(24.4%)
肺塞栓症	48(30.0%)
管理:ヘパリン	
あり	35(37.2%)

一定	頻度(%)
なし	59(62.8%)
不明	66
管理:ヘパリンのサブタイプ	
未分画	6(20.7%)
低分子ヘパリン	21(72.4%)
両方	2(6.9%)
クラスが不明	6
管理:ヘパリン以外の抗凝固薬	
あり	62(64.6%)
なし	34(35.4%)
不明	64
管理:ステロイド	
あり	48(50.0%)
なし	48(50.0%)
不明	64
管理:IVIG	
あり	62(64.6%)
なし	34(35.4%)
不明	64
管理:血小板輸血	
あり	21(20.9%)
なし	75(78.1%)
不明	64
管理:血栓除去術	
あり	14例(14.6%)
なし	82(85.4%)
不明	64
ICU入室	
あり	26(26.5%)

一定	頻度(%)
なし	72(73.5%)
不明	62
機械的人工換気	
あり	16(16.3%)
なし	82(83.7%)
不明	62
出血	
頭蓋内	53 例(33.1%)
頭蓋外	3(1.9%)
両方	4(2.5%)
なし	100(62.5%)
その他の神経内合併症	38(23.8%)
神経外合併症	23(14.4%)
頭蓋切除術/半頭蓋切除術	25(15.6%)
結果	
回復中	83(63.8%)
死亡率	47(36.2%)
不明	30

[別のウィンドウで開く](#)

TTS:thrombosis with thrombocytopenia syndrome(血小板減少を伴う血栓症症候群);CVST:脳静脈洞血栓症;LMWH:低分子ヘパリン;IVIG:免疫グロブリン静注;ICU:集中治療室

臨床像

計 160 例中 140 例(87.5%)が AZD1222 の投与を受け、残りの患者は Ad26.COV2.S ワクチンの投与を受けていた。AZD1222 のワクチン接種を受けた患者では、TTS の発症は主に初回投与後にみられ(77 例中 76 例、98.7%)、残りの 63 例では投与量が不明であった。ワクチン接種から TTS 発症および入院までの日数の中央値は、それぞれ 9 日(4;N=131)および 11 日(5;N=113)であった。ワクチン接種から 15 日以内に入院した患者は、Ad26.COV2.S ワクチンよりも AZD1222 ワクチンの接種を受けている可能性が高かった($p < 0.0010$)(表 S6、付録 p33-35)。入院期間の中央値は 7 日(11 日;40 例)であった。

静脈血栓症が患者で最も多くみられ、次いで動脈と静脈の合併血栓症および単独の動脈血栓症であった。ほとんどの患者が脳静脈洞血栓症(CVST)を発症し、主に横静脈洞、S 状結腸洞、および矢状静脈洞が侵された。

*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。

CVSTは男性患者と比較して女性患者で有意に多く($p=0.001$;表 S7,p36-38),45歳以上の患者と比較して45歳未満の患者で有意に多かった($p=0.004$;表 S8,p39-41)。一部の患者では、内臓静脈血栓症(SVT)および肺塞栓症(PE)も認められた。その他の比較的頻度の高い血栓症の発生部位は、深部静脈、内頸静脈、および門脈であった(それぞれ14.4%[160例中23例],11.3%[160例中18例],および10.6%[160例中17例])。

主症状としては、CVST患者では重度の頭痛または神経学的変化、SVT患者では腹痛または背部痛、PE患者では胸痛または息切れ、深部静脈血栓症(DVT)患者では下肢の疼痛または腫脹などがよくみられた。点状出血や粘膜出血などの血小板減少の症状もしばしば認められた。CT,MRI,超音波、デジタルサブトラクション血管造影は、血栓症とそれに関連する合併症を視覚化するために用いられる最も一般的な画像診断法であった。

臨床検査パラメータ

PF4抗体のELISAは120人の患者(100%[160人中120人])で陽性であったが、15.6%の患者(160人中25人)は特定されていないアッセイで検査され、5.6%の患者(120人中9人)は抗PF4抗体の検査を受けなかった。確認された患者6名にセロトニン放出アッセイ(SRA)を用いたところ、陽性の結果が得られた。迅速HITアッセイのうち、化学発光免疫測定法(CLIA)は確認された患者4人で陰性、ラテックス増強免疫測定法は確認された患者3人と疑いのある患者2人で陰性、ラテラルフロー免疫測定法は確認された患者1人と疑いのある患者1人で陰性であった。

診断時には全例で血小板数に有意な減少が認められたが、28例では正確な血小板数が得られなかった。残りの患者のうち、45.5%(132例中60例)が重度の血小板減少症を発症した。さらに、多くの患者でDダイマー、PT,TT,およびINRが高値であり、フィブリノーゲンは低値であった。患者160人中12人(7.5%)で血液検査の結果が記録され、分裂赤血球および血小板大小不同がそれぞれ16.7%(12人中2人)の患者で認められた。抗リン脂質抗体は71例(44.4%[71/160例])で評価され、4例(5.6%[4/71例])で陽性であった。

治療管理

ヘパリンが35人の患者に投与され(37.2%[94人中35人]),その大多数が低分子ヘパリン(LMWH)の投与を受けていた。ほとんどの患者にステロイド、IVIg,およびヘパリン以外の抗凝固薬が投与された。一部の患者では、血小板輸血、血管内血栓除去術、ICU入室、および機械的人工換気による管理も行われた。

合併症と転帰

かなりの割合の患者が出血を発症し(患者160人中60人、37.5%)、頭蓋内出血の方が頭蓋外出血よりも多くみられた。頭蓋内出血の病型としては、脳内出血(56.8%[37例中21例]),くも膜下出血(32.4%[37例中12例]),脳内出血と硬膜下出血の併発(2.7%[37例中1例]),脳内出血とくも膜下出血の併発(8.1%[37例中3例])などがあった。患者21名では頭蓋内出血のサブタイプが不明であった。頭蓋外出血の内訳は、消化器系(GIT),副腎、結膜、および手術部位(それぞれ33.3%[6例中2例],33.3%[6例中2例],16.7%[6例中1例],16.7%[6例中1例])であった。

その他の神経内合併症としては、脳ヘルニア(160 例中 18 例、11.3%)と脳浮腫(160 例中 11 例、6.9%)が多くみられた。これらの合併症は、Ad26.COV2.S ワクチンと比較して、AZD1222 ワクチンを投与された患者で有意に多くみられた($p=0.046$;表 S6、付録 p33-35)。

神経外合併症は比較的まれであり、主に腸壁の浮腫、虚血、梗塞、心停止、心筋梗塞、重症急性呼吸器症候群、または足趾の梗塞として発現した。神経外合併症の発生率は、単独の動脈または静脈血栓症患者と比較して、動脈と静脈の両方の血栓症患者で高かった($p=0.017$;表 S9、付録 p42-44)。

このレビューにおける死亡率は 36.2%(130 人中 47 人)であったが、30 人の患者の転帰は不明であった。回復時と比較して、TTS が疑われる患者、静脈血栓症、CVST、肺塞栓症、または神経内合併症がある患者、ヘパリン以外の抗凝固薬または IVIG による管理が行われていない患者、血小板輸血を受けている患者、および ICU 入室、機械的人工換気、または脳神経外科手術が必要な患者では、死亡が多くみられた(表 S10、付録 p45-47)。

感度分析では、IVIG による治療は死亡率または回復率と有意に関連していなかった。さらに、経口避妊薬を服用している患者($p=0.0090$)および頭蓋内出血を発症している患者($p=0.0080$)では、回復時と比較して死亡率が高いことが明らかにされた。その他の所見の妥当性は変わらなかった(表 S11、付録 p48-50)。

選択した研究の質の評価

合計 37 件の研究が質の高い研究と判定された一方で、残りの 25 件の研究の質はまずまずであった(表 S5、付録 p30-32)。研究が格下げされた主な理由は、研究対象集団が不明確であったこと、
 [9][10][12][15][15][16][20][25][26][35][25][26][35][37][45][46][50][59][62][64][66]被験者が連続していなかったこと、
 [1][2][8][9][11][20][23][28][29][31][35][32][67]統計手法の記述が不十分であったこと、
 [20][35][42]結果の記述が不十分であったことである。[20][35][37]介入が不明確であったこと、
 [2][8][9][16][21][22]フォローアップ期間が不十分であったこと、
 [1][2][9][19][22][28][32][67]統計手法の記述が不十分であったこと、[20][35][42]結果の記述が不十分であったことである。[20][研究が格下げされた主な理由は、研究対象集団が不明確であったこと、被験者が連続していなかった

討論

TTS は、非定型の血栓、血小板減少、および抗 PF4 抗体を伴って発症する、極めてまれであるが重篤な血小板活性化血栓形成促進障害であり、臨床的には特発性 HIT に類似する。TTS で血栓と血小板減少が併発する場合は、凝固亢進状態に寄与する免疫学的病因为示唆される。HIT の場合、血栓形成促進状態は IgG 特異抗体と関連しており、陽イオンの PF4 と陰イオンのヘパリンとの間の多分子性複合体を認識することができる。しかし、TTS の独特な側面は、その後の血栓と血小板減少の発症を説明できるヘパリンへの曝露歴がないことである。

る。既存の理論では、ワクチンの 1 つまたは複数の陰イオン成分が抗 PF 4 抗体の形成を誘発している可能性があるが、TTS の正確な病態生理は依然として世界的に活発に研究されている領域である。

TTS の発症に関与する AZD1222 と Ad26.COVID.2.S は、スパイク糖タンパク質をコードするアデノウイルスベクターベースのワクチンである。我々のレビューでは、Ad26.COVID.2.S を投与された患者と比較して、AZD1222 を投与された TTS 患者の方が多くの症例が特定された。このパターンの正確な理由は不明であるが、我々はこの違いを説明できるいくつかの仮説を提案する。

第一に、AZD1222 はチンパンジーベクターを使用するのに対して、Ad26.COVID.2.S はヒト Ad26 ベースのベクターを使用しており、異なる宿主細胞の受容体と結合する。さらに、Ad26.COVID.2.S ワクチンの導入遺伝子は、S1 を放出しない膜結合 SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質をコードしており、これは AZD1222 がコードする非修飾スパイク糖タンパク質とは大きく異なる。これらの違いにより系統発生的および生物学的特性が異なる可能性があり、その結果として TTS に関するワクチンの安全性が異なる可能性がある。しかしながら、別のアデノウイルスワクチンであるスプートニク V でも、ヒトの Ad26 血清型と Ad5 血清型を 2 回に分けて使用しており、複数の国で接種されているにもかかわらず、現在までにスプートニク V の接種後に TTS が発生したとの報告例はない。

第二に、TTS は極めてまれな疾患であり、発生率は SARS-CoV-2 のワクチン接種者 125~000-1,000,000 人当たり 1 例である。データが入手可能な 31 カ国において、2021 年 6 月 25 日までに AZD1222 が約 4800 万人に接種されたのに対し、Ad26.COVID.2.S が 1900 万人に接種された。さらに、両ワクチンは世界各地で接種されており、欧州では AZD1222 の方が多く、米国では Ad26.COVID.2.S の方が多くなっている。ファーマコビジランスの能力には欧州と米国で大きな差があり、このことが TTS の報告に差を生じさせる可能性がある。[[77]]とはいえ、質の高い統一されたファーマコビジランスシステムから得られた信頼できる疫学データがない限り、これらの仮説を確認することはできない。

我々のレビューでは、TTS 患者の大多数が女性であり、30-49 歳の患者であり、既知の併存疾患がない患者であった。女性は男性と比較して HIT を発症するリスクが 2 倍であることを考慮すると、これらの性別による傾向は TTS と HIT が臨床上および病態生理学的に類似していることに起因している可能性がある。HIT におけるこれらの傾向を説明する既存の理論は、ヘパリン-PF 4 多分子性複合体に対する性依存性免疫応答に基づいている。しかし、TTS 患者ではヘパリン曝露がないため、これらの理論を TTS にどの程度外挿できるかは現在のところ不明である。一方、今回のレビューで対象とした TTS 患者では、40 歳未満の患者ではまれであり、40 歳以上の患者では発生率が高い HIT と比較して、相反する年齢傾向が認められた。[[79]]

全ての患者において、静脈血栓は動脈血栓と比較して多くみられ、これも TTS が HIT と共有する特徴である。[[80]]しかしながら、このレビューでは、統計的に有意ではないものの、男性患者は女性患者と比較して動脈血栓症を発症する頻度が高かった。一般に、Virchow の三徴のうちうっ血および凝固亢進の要素に寄与する危険因子は静脈血栓症で最も重要であり、血管壁の変化に寄与する危険因子は動脈血栓症で比較的顕著である。このレビューの対象となった女性患者の大半が 21-49 歳であったことから、エストロゲンには血管壁に対する保護作用が期待されている。

*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を行っていません。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。

さらに、既存の文献では、若年患者と比較して高齢の TTS 患者では動脈血栓症が発生する可能性が高いという仮説が提唱されていた[[83]]。TTS 患者の大半が女性であったことを考慮すると、これは閉経後にエストロゲンの保護作用が消失することに起因する可能性がある。我々のレビューでも、動脈血栓症の発生率は 45 歳以上の患者で 45 歳未満の患者より高いことが確認されたが、この差は統計学的に有意ではなかった。

HIT と比較すると、TTS のもう 1 つの矛盾する特徴は、我々のレビューで強調したように、大多数の患者が身体他の部位よりも CVST を発症するという点である。一方で、HIT 患者における CVST は極めてまれであり、文献で報告されている症例数は非常に限られている。TTS 患者における CVST の病態生理についてはさらなる研究が必要であるが、今回の知見から、CVST は女性患者と 45 歳未満の患者で有意に多くみられることが示された。頭蓋内出血は従来から CVST 患者でよくみられ、3 分の 1 近くの症例で発生している。このことから、本レビューで観察された頭蓋内出血を有する TTS 患者の割合が高いことを説明できる。

診断を目的とする場合、既存のガイドラインでは、TTS が疑われる患者に対して治療開始前に抗 PF 4 抗体の検査、特に ELISA 法を用いることが推奨されている。TTS 患者の光学密度(OD)はしばしば 2.00~3.00 またはそれ以上と高く、最近の COVID-19 ワクチン接種後にヘパリンに曝露することなく血栓および血小板減少がみられた場合に診断のための十分な情報が得られる。HIT 診断のゴールドスタンダードであるにもかかわらず、ELISA の結果が強陽性で TTS が疑われる患者には SRA は不要であることが多く、本レビューでは SRA を用いて検査した患者を 6 例しか同定していない。これは、SRA に関連する高コスト、所要時間、および資源の多さに起因する可能性があり、世界中のほとんどの状況で SRA の使用が制限されている。SRA と ELISA の感度と特異度は TTS 患者では比較されていないが、HIT から外挿したエビデンスによると、ELISA の所見が陰性または不確かであるが TTS が強く疑われる患者では、HIT に対する特異度が高いことから、SRA が役立つ可能性があることが示唆されている。しかし、ELISA の結果が陰性であった患者はこのレビューから除外されたことを考慮すると、さらなる調査が必要である。

TTS の診断を確定または除外するために、CLIA 法、ラテックス増強免疫測定法、ラテラルフロー免疫測定法などの迅速 HIT 測定法を用いるべきではないことを推奨する。これらの検査法は HIT の症例に対して信頼できる診断精度で迅速な結果をもたらすことができるが[[88]]、このレビューの対象となった TTS 患者では一貫して陰性であった。

TTS を疑う医師は、診断検査(血算や主症状に基づく画像検査など)を行う際の閾値を下げるべきである。血小板減少症および血栓症が検出された場合は、診断を確定するために直ちに ELISA、D ダイマー、フィブリノーゲン、PT、および APTT の測定を行うべきである。我々のレビューでは、ELISA による検査を受けなかった疑いのある患者は回復するよりも死亡する可能性が高く、早期診断検査とその後の治療開始の重要性が強調された。

このレビューでは、未分画ヘパリンは LMWH と比較して患者への投与頻度が低かった。サンプルサイズが不十分であるため、TTS 患者におけるこれらの薬剤の安全性について結論的にコメントすることはできない。しかし、LMWH はサイズが小さいために PF4 および血小板との相互作用が制限されることを考慮すると、LMWH の方が安全である可能性があり、これは免疫感作およびその後の HIT 発症のリスクが低いことにつながる。[89][90]

それでも免疫感作が起こる場合、LMWH によって産生される抗体は IgA および IgM クラスに属し、未分画ヘパリンによって産生される IgG 抗体とは対照的に、HIT 発症との関連性は低い。[[90]

アルガトロバン(argatroban),ダナパロイド(danaparoid),フォンダパリヌクス(fondaparinux),直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant)などの非ヘパリン系抗凝固薬は、HIT との関連がみられないこと、および非ヘパリン系抗凝固薬で管理されていない患者は本レビューでは回復するよりも期限切れになる可能性が高いことを考慮すると、依然として TTS 患者に対するヘパリンの代替薬として優れている。IVIg は特発性 HIT の治療に成功していることから、ヘパリン以外の抗凝固薬と併用すべきである。[91],[92]血小板輸血は血栓症状を悪化させる可能性があるため、血小板輸血を避けることも推奨する。我々のレビューでは、血小板輸血を受けた患者では回復よりも死亡の可能性が高いことが確認された。

このレビューでは既存の文献のギャップを利用しようと試みているが、既存の理論のほとんどが HIT に基づくエビデンスから推定されたものであることを考慮すると、TTS の病態生理学的要素を完全に理解するには、さらなる研究が必要である。さらに、AZD1222 または Ad26.COV2.S と TTS との間に示唆的な時間的關係があるにもかかわらず、これらのワクチンの安全性について結論を出す際には注意が必要である。TTS は極めてまれな疾患であり、ワクチン接種後に TTS が発生するという予想外のリスクは、ワクチン接種を行わなかった場合に COVID-19 が発生するリスクと比較すると、それほど大きなものではない。[[3]

このレビューには、我々の結果を解釈する際に考慮する必要があるいくつかの限界がある。第一に、TTS は極めてまれな疾患であるため、特定できた患者はわずか 160 人であり、これらの患者にも欠測データが多く含まれていたため、解析の質に影響が及んだ。第二に、一部の臨床検査は有意な数の患者に対して実施されなかった。第三に、このレビューでは症例報告と症例集積研究を対象としたが、これらの研究ではそれぞれに別の交絡因子が存在する可能性があり、報告に一貫性がないために対処できなかった。しかしながら、これらの限界にもかかわらず、本レビューはこれまでに報告された TTS に関する最大規模のレビューである。

補足資料

sj-docx-1-cath-10.1177_10760296211068487 - Supplemental material for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome After Administration of AZD1222 or Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19: A Systematic Review:

[Click here for additional data file.](#) (203K, docx)

Supplemental material, sj-docx-1-cath-10.1177_10760296211068487 for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome After Administration of AZD1222 or Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19: A Systematic Review by Usama Waqar, Shaheer Ahmed, Syed M.H.Ali Gardezi, Muhammad Sarmad Tahir, Zain ul Abidin, Ali Hussain, Natasha Ali and Syed Faisal Mahmood in Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis

sj-xlsx-2-cath-10.1177_10760296211068487 - Supplemental material for Thrombosis with Thrombocytopenia

Syndrome After Administration of AZD1222 or Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19: A Systematic Review:

[Click here for additional data file.](#)^(81K)

Supplemental material, sj-xlsx-2-cath-10.1177_10760296211068487 for Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome After Administration of AZD1222 or Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19: A Systematic Review by Usama Waqar, Shaheer Ahmed, Syed M.H.Ali Gardezi, Muhammad Sarmad Tahir, Zain ul Abidin, Ali Hussain, Natasha Ali and Syed Faisal Mahmood in Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis

脚注

データ共有に関する声明:研究に関連する全てのデータは補足資料としてアップロードされる。

寄与者:

著者の貢献:UW と AH は本研究の概念を構築した。UW と SA は本研究をデザインし、プロトコルを作成し、検索した論文の表題と抄録をスクリーニングした。MST と AH は、ショートリストに掲載された研究の全文レビューを実施した。UW と SA は、対象となったすべての研究の質を評価した。SMG、MST、ZA および AH は、対象となった研究から全てのデータを収集した。SMG、MST および ZA は、完全なデータセットの正確性を再確認した。UW はすべての統計解析を実施した。著者全員が結果の解釈に貢献した。UW,SA,SMG が原稿の初版を作成し、著者全員がレビューと編集を行った。著者全員が最終版の論文を発表することを承認した。

利益相反の宣言:著者らは、この論文の研究、著作権、および/または公表に関して利益相反の可能性がないことを宣言した。

資金提供:本研究は、公共セクター、商業セクター、非営利セクターのいずれの資金提供機関からも特定の助成金を受けなかった。

ORCID iDs: Usama Waqar <https://orcid.org/0000-0002-9447-5810>

Natasha Ali <https://orcid.org/0000-0003-4990-330X>

補足資料:この記事の補足資料はオンラインで入手できる。

References

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl*

- J Med.* 2021;384(22):2092-2101. 10.1056/NEJMoa2104840 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. See I, Su JR, Lale A, et al. US Case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, march 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-2456. 10.1001/jama.2021.7517 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. American Society of Hematology. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia). 2021. Accessed April 30, 2021. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
4. Konstantinides SV. Thrombotic complications of vaccination against SARS-CoV-2: what pharmacovigilance reports tell us—and what they don't. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2101111. 10.1183/13993003.01111-2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Smadja DM, Yue Q-Y, Chocron R, et al. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2100956. 10.1183/13993003.00956-2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. 10.1186/s13643-016-0384-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. National Institute of Health. Quality assessment tool for case series studies. 2021. Accessed April 30, 2021. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
8. Althaus K, Möller P, Uzun G, et al. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2-vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica.* 2021;106(8):2170-2179. 10.3324/haematol.2021.279000 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Gras-Champel V, Liabeuf S, Baud M, et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria®(AstraZeneca) vaccine: data from the French network of regional pharmacovigilance centres. *Therapie.* 2021;76(4):369-373. 10.1016/j.therap.2021.05.007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bayas A, Menacher M, Christ M, et al. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Mehta PR, Mangion SA, Bengler M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination—A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.006 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):1-2. doi: 10.1186/s13054-021-03572-y [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Franchini M, Testa S, Pezzo M, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183. doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.001 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Zanferrari C, Fanucchi S, Liberato NL, et al. Excellent response to high-dose intravenous immunoglobulin in anti-PF4 positive cerebral thrombosis following Oxford-AstraZeneca AZD1222 vaccine. doi: 10.21203/rs.3.rs-399801/v1. 2021. Updated April 12, 2021. Accessed May 24, 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-399801/v1>. [[CrossRef](#)]

15. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021;141(8). doi: 10.4045/tidsskr.21.0312 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, et al. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med*. 2021;47(7):790-791. doi: 10.1007/s00134-021-06425-y [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Garnier M, Curado A, Billoir P, et al. Imaging of Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Diagn Interv Imaging*. 2021;102(10):649-650. doi: 10.1016/j.diii.2021.04.005 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Graf T, Thiele T, Klingebiel R, et al. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in sars-covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol*. 2021;268(12):4483-4485. doi: 10.1007/s00415-021-10599-2 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Jones M, Boisvert A, Landry J, et al. Limb ischemia and pulmonary artery thrombosis after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca) vaccine: a case of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *CMAJ*. 2021;193(24):E906-EE10. doi: 10.1503/cmaj.210795 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Geeraerts T, Montastruc F, Bonneville F, et al. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine-induced cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia: a missed opportunity for a rapid return of experience. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(4):100889. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100889 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Vayne C, Rollin J, Gruel Y, et al. PF4 Immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385(4):376-378. doi: 10.1056/NEJMc2106383 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Smith CW, Kardeby C, Di Y, et al. Platelet activation by vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) patient Serum is blocked by COX, P2Y12 and kinase inhibitors. doi: 10.1101/2021.04.24.21255655. 2021. Updated April 27, 2021. Accessed May 24, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.24.21255655v1>. [[CrossRef](#)]
24. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021;138(4):350-353. doi: 10.1182/blood.2021011958 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Muster V, Gary T, Raggam RB, et al. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. *Lancet*. 2021;397(10287):1842. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00871-0 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. D'agostino V, Caranci F, Negro A, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med*. 2021;11(4):285. doi: 10.3390/jpm11040285 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. George G, Friedman KD, Curtis BR, et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021;96(8):E301-E3E3. doi: 10.1002/ajh.26237 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Soleimani B, Turaga S, Khan D, et al. Syndrome of cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after vaccination for COVID-19. doi: 10.21203/rs.3.rs-439289/v1. 2021. Updated April 19, 2021. Accessed May 24, 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-439289/v1>. [[CrossRef](#)]

29. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, et al. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med*. 2021;10(8):1599. doi: 10.3390/jcm10081599 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen SL, et al. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1771-1775. doi: 10.1111/jth.15347 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1964-1965. doi: 10.1056/NEJMc2105869 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Abou-Ismaïl MY, Moser KA, Smock KJ, et al. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following Ad26.COVS.2.S vaccine in a man presenting as acute venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2021;96(9):E346-E349. doi: 10.1002/ajh.26265 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Al Rawahi B, BaTaher H, Jaffer Z, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine-A case report. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(6):e12578. doi: 10.1002/rth2.12578 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Al-Mayhani T, Saber S, Stubbs MJ, et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(11):1247-1248. doi: 10.1136/jnnp-2021-326984 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Aladdin Y, Algahtani H, Shirah B. Vaccine-Induced immune thrombotic thrombocytopenia with disseminated intravascular coagulation and death following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(9):105938. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105938 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Bano F, Badugama B, Chandra D. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a single UK centre experience. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e243894. doi: 10.1136/bcr-2021-243894 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Barral M, Arrive L, El Mouhadi-Barnier S, et al. Thromboaspiration and fibrinolysis infusion for portomesenteric thrombosis after AstraZeneca COVID-19 vaccine administration. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):1034-1036. doi: 10.1007/s00134-021-06458-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Bersinger S, Lagarde K, Marlu R, et al. Using nonheparin anticoagulant to treat a near-fatal case With multiple venous thrombotic lesions during ChAdOx1 nCoV-19 vaccination-related vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Crit Care Med*. 2021;49(9):e870-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000005105 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Choi JK, Kim S, Kim SR, et al. Intracerebral hemorrhage due to thrombosis with thrombocytopenia syndrome after vaccination against COVID-19: the first fatal case in Korea. *J Korean Med Sci*. 2021;36(31):e223. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e223 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Clark RT, Johnson L, Billotti J, et al. Early outcomes of bivalirudin therapy for thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis after Ad26.COVS.2.S vaccination. *Ann Emerg Med*. 2021;78(4):511-514. doi:

- 10.1016/j.annemergmed.2021.04.035 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Cliff-Patel N, Moncrieff L, Ziauddin V. Renal vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(7):002692. doi: 10.12890/2021_002692 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Costello A, Pandita A, Devitt J. Case report: thrombotic thrombocytopenia after COVID-19 janssen vaccination. *Am Fam Physician*. 2021;103(11):646-647. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Dhoot R, Kansal A, Handran C, et al. Thrombocytopenia and splanchnic thrombosis after Ad26.COV2.S vaccination successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunting and thrombectomy. *Am J Hematol*. 2021;96(9):1180-1182. doi: 10.1002/ajh.26258 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Fanni D, Saba L, Demontis R, et al. Vaccine-induced severe thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccination: a report of an autoptic case and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(15):5063-5069. doi: 10.26355/eurrev_202108_26464 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Gabarin N, Patterson S, Pai M, et al. Venous thromboembolism and mild thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Thromb Haemost*. 2021;121(12):1677-1680. doi: 10.1055/a-1585-6182 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Gangi A, Mobashwera B, Ganczakowski M, et al. Imaging and hematologic findings in thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) vaccination. *Radiology*. 2021:211546. doi: 10.1148/radiol.2021211546 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Gattringer T, Gressenberger P, Gary T, et al. Successful management of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia-related cerebral sinus venous thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Stroke Vasc Neurol*. 2021:svn-2021–sv001142. doi: 10.1136/svn-2021-001142 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Hocking J, Chunilal SD, Chen VM, et al. The first known case of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. *Med J Aust*. 2021;215(1):19-20.e1. doi: 10.5694/mja2.51135 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Ikenberg B, Demleitner AF, Thiele T, et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination with a misleading first cerebral MRI scan. *Stroke Vasc Neurol*. 2021:svn-2021–sv001095. doi: 10.1136/svn-2021-001095 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Jacob C, Rani KA, Holton PJ, et al. Malignant middle cerebral artery syndrome with thrombotic thrombocytopenia following vaccination against SARS-CoV-2. *Journal of the Intensive Care Society*. 2021;0(0):1-6. doi: 10.1177/17511437211027496 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Kenda J, Lovrič D, Škerget M, et al. Treatment of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia related acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(11):106072. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106072 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Kotal R, Jacob I, Rangappa P, et al. A rare case of vaccine-induced immune thrombosis and thrombocytopenia and approach to management. *Surg Neurol Int*. 2021;12:408. doi: 10.25259/SNI_689_2021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Malik B, Kalantary A, Rikabi K, et al. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the johnson & johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e243975. doi: 10.1136/bcr-2021-243975 [[PMC free](#)

[article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Maramattom BV, Moidu FM, Varikkottil S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 vaccination: the first case of definite thrombosis with thrombocytopenia syndrome from India. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10):e246455. doi: 10.1136/bcr-2021-246455 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Mendes-de-Almeida DP, Martins-Gonçalves R, Morato-Santos R, et al. Intracerebral hemorrhage associated with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in a pregnant woman. *Haematologica.* 2021;106(11):3025-3028. doi: 10.3324/haematol.2021.279407 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Öcal O, Stecher SS, Wildgruber M. Portal vein thrombosis associated with ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):676. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00197-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Panovska-Stavridis I, Pivkova-Veljanovska A, Trajkova S, et al. A rare case of superior ophthalmic vein thrombosis and thrombocytopenia following ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021048. doi: 10.4084/MJHID.2021.048 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Sheikh S. Thrombotic thrombocytopenia and central venous Sinus thrombosis post - COVID-19 vaccination and its treatment with heparin alternatives. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(7):149. doi: 10.29271/jcsp.2021.Supp2.S149 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Taylor P, Allen L, Shrikrishnapalasureiyar N, et al. Vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia with bilateral adrenal haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021. doi: 10.1111/cen.14548 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Tølbøll Sørensen AL, Rolland M, Hartmann J, et al. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv.* 2021;5(12):2569-2574. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004904 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Umbrello M, Brena N, Vercelli R, et al. Successful treatment of acute spleno-porto-mesenteric vein thrombosis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A case report. *J Crit Care.* 2021;65:72-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.05.021 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Wang RL, Chiang WF, Shyu HY, et al. COVID-19 vaccine-associated acute cerebral venous thrombosis and pulmonary artery embolism. *QJM.* 2021;114(7):506-507. doi: 10.1093/qjmed/hcab185 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Wang YH, Huang LY, Chen YL, et al. Chadox1 COVID-19 vaccine-induced thrombocytopenia syndrome. *QJM.* 2021;hcab221. doi: 10.1093/qjmed/hcab221 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Wiedmann M, Skattør T, Stray-Pedersen A, et al. Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia causing a severe form of cerebral venous thrombosis With high fatality rate: a case series. *Front Neurol.* 2021;12:721146. doi: 10.3389/fneur.2021.721146 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Yahyavi-Firouz-Abadi N, Naik RP. Cerebral venous sinus thrombosis associated with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Neuroradiol J.* 2021;19714009211036687. doi: 10.1177/19714009211036687 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

67. De Michele M, Iacobucci M, Chistolini A, et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a

- catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2021;12(1):4663. doi: 10.1038/s41467-021-25010-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):173-180. doi: 10.1111/ejh.13665 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252-261. doi: 10.1056/NEJMcp1411910 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41(3):184-189. doi: 10.1055/a-1469-7481 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Sadoff J, Davis K, Douoguih M. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination—response from the manufacturer. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1965-1966. doi: 10.1056/NEJMc2106075 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, et al. Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia: the shady chapter of a success story. *Metabol Open.* 2021;11:100101. doi: 10.1016/j.metop.2021.100101 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets. 2021. Accessed April 30, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
76. Simon AE, Forbes LJJ, Boniface D, et al. An international measure of awareness and beliefs about cancer: development and testing of the ABC. *BMJ Open.* 2012;2(6):e001758. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001758 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Leal MM, Sanz MM, Ferrando JRC, et al. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the european union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. *Daru.* 2019;27(1):379-387. doi: 10.1007/s40199-019-00249-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006;108(9):2937-2941. doi: 10.1182/blood-2005-11-012450 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Avila ML, Shah V, Brandão LR. Systematic review on heparin-induced thrombocytopenia in children: a call to action. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):660-669. doi: 10.1111/jth.12153 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: american college of chest physicians evidence-based clinical

- practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e495S-e530S. doi: 10.1378/chest.11-2303 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(2):201-210. doi: 10.1161/hq0202.102318 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-1811. doi: 10.1056/NEJM199906103402306 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385(8):720-8. doi: 10.1056/NEJMoa2107051 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Bauman MMJ, Naylor RM, Wijdicks EF. HIT In the head: a systematic review of cerebral venous sinus thrombosis in classical and autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):952-961. doi: 10.1007/s11239-021-02484-6 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol*. 2003;250(1):29-35. doi: 10.1007/s00415-003-0932-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Farley S, Cummings C, Heuser W, et al. Prevalence and overtesting of true heparin-induced thrombocytopenia in a 591-bed tertiary care, teaching hospital. *J Intensive Care Med*. 2019;34(6):464-471. doi: 10.1177/0885066617722707 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Arepally G, Reynolds C, Tomaski A, et al. Comparison of PF4/heparin ELISA assay with the 14C-serotonin release assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 1995;104(6):648-654. doi: 10.1093/ajcp/104.6.648 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):1044-1055. doi: 10.1160/TH15-06-0523 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD007557. doi: 10.1002/14651858.CD007557.pub3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Walenga JM, Jeske WP, Prechel MM, et al. Decreased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia with low-molecular-weight heparin and related drugs. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(Suppl 1):69-80. doi: 10.1055/s-2004-823005 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Mohanty E, Nazir S, Sheppard JAI, et al. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Thromb Haemost*. 2019;17(5):841-844. doi: 10.1111/jth.14411 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(8):685-698. doi: 10.1080/17474086.2019.1636645 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis are provided here courtesy of **SAGE Publications**