

COVID-19 vaccination and thrombosis

Očkovanie proti COVID-19 a trombóza

Sokol J¹, Nehaj F², Chudej J¹, Lisá L¹

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisá L. **COVID-19 vaccination and thrombosis.** Cardiology Lett. 2021;30(3–4): 168–174

Abstract. Vaccines against COVID-19 caused by coronavirus SARS-CoV-2 represent a key countermeasure in fighting the current pandemic. From December 2020 to March 2021, the European Medicines Agency approved four vaccines. In late February of 2021, a prothrombotic syndrome was observed in a small group of individuals who received the ChAdOx1 CoV-19 vaccine (AstraZeneca, University of Oxford), an adenoviral vector-based vaccine. Subsequently, similar findings were observed in a small number of subjects who received the Ad26.COV2.S vaccine (Janssen; Johnson & Johnson), also based on an adenoviral vector. This syndrome is currently referred to as vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). In this review, we have summarized the epidemiological characteristics, clinical features, diagnosis, and treatment of this serious syndrome related to SARS-CoV-2 vaccination. Fig. 2, Tab. 2, Ref. 16, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: COVID-19 – vaccination – thrombosis – thrombocytopenia

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisá L. **Očkovanie proti COVID-19 a trombóza.** Cardiology Lett. 2021;30(3–4): 168–174

Abstrakt. Vakcíny proti ochoreniu COVID-19 spôsobenému koronavírusom SARS-CoV-2 sú najdôležitejším opatrením boja proti súčasnej pandémie. Od decembra 2020 do marca 2021 Európska lieková agentúra schválila štyri vakcíny. Koncom februára 2021 bol u malého počtu jedincov, ktorí dostali vakcínu ChAdOx1-S (AstraZeneca, Univerzita v Oxforde), adenovírusovú vektorovú vakcínu, pozorovaný protrombotický syndróm. Podobné nálezy sa následne pozorovali u malého počtu jedincov, ktorí dostali vakcínu Ad26.COV2.S (Janssen; Johnson & Johnson). Tento syndróm sa v súčasnosti označuje ako vakcínou vyvolaná imunitná trombotická trombocytopenia (VITT). V tomto prehľade sme zhrnuli epidemiologické charakteristiky, klinické príznaky, diagnostiku a liečbu tohto závažného syndrómu súvisiace so SARS-CoV-2 očkovaním. Obr. 2, Tab. 2, Lit. 16, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: COVID-19 – očkovanie – trombóza – trombocytopenia

V druhej polovici februára 2021 sa objavili informácie o protrombogénnom syndróme, ktorý sa pozoroval u malej skupiny jedincov, ktorým bola aplikovaná ChAdOx1-S vakcína (AstraZeneca, University of Oxford, and Serum Institute of India). Ide o adenovírusovú nereplikujúcu sa vakcínu. Podob-

né závery sa pozorovali aj u malej skupiny jedincov, ktorým bola aplikovaná Ad26.COV2.S vakcína (Janssen; Johnson & Johnson). Táto vakcína je tiež založená na adenovírusovom vektore. Tento syndróm sa označuje ako **vakcínou indukovaná imunitná trombotická trombocytopenia (VITT)**. Niekedy sa

Z ¹Kliniky hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a ²Oddelenia arytmií a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 27. júla 2021; prijaté dňa 2. augusta 2021

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. František Nehaj, PhD., Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: frantisek.nehaj@nusch.sk

označuje aj ako trombóza pri trombocytopenickom syndróme (TTS) alebo vakcínou indukovaná protrombotická imúnna trombocytopénia (VIPIT). Zoznam schválených vakcín v Európskej únii je zhrnutý v **tabuľke 1**.

Epidemiológia

Ako už bolo uvedené vyššie, výskyt VITT bol hlásený pri dvoch vektorových vakcínach, a to:

- ChAdOx1-S vakcína (AstraZeneca, University of Oxford, and Serum Institute of India)
- Ad26.COV2.S vakcína (Janssen; Johnson & Johnson)

VITT nebol doposiaľ hlásený pri mRNA vakcínach od spoločnosti Moderna alebo Pfizer/BioNTech, napriek tomu, že boli podané už miliónom ľudí.

Incidenca VITT nie je známa, ale zdá sa, že ide o mimoriadne zriedkavý výskyt. Väčšina hlásení opisuje malý počet prípadov medzi desiatkami miliónov očkovaných osôb (1 – 3).

Pri vakcíne od AstraZeneca bola najvyššia incidencia výskytu hlásená z Nórska, t. j. päť prípadov na 130 000 zaočko-

vaných vakcínou ChAdOx1-S. To naznačuje incidencia jeden prípad na 26 000 zaočkovaných (3). Centrum pre kontrolu chorôb (CDC) v USA identifikovalo 15 prípadov z 8 miliónov zaočkovaných jedincov vakcínou ChAdOx1-S (4). Pri vakcíne od spoločnosti Janssen bolo v USA hlásených 28 prípadov VITT pri viac ako 8 miliónoch zaočkovaných osôb.

Rizikové faktory VITT nie sú známe. Na základe začiatkových informácií boli ako možné rizikové faktory navrhnuté ženské pohlavie a mladší vek. Tieto informácie však môžu byť skreslené demografiou včasne zaočkovaných populácií.

a.) Pohlavie. Pôvodné informácie naznačovali prevahu žien. Ženské pohlavie predstavovalo 9 z 11 prípadov v jednej štúdii a 4 z 5 prípadov v inej štúdii (1, 3). To však môže odrážať demografiu prvej vlny zaočkovaných (mladé zdravotnícke pracovníčky).

Ak ale existuje ženská prevaha vo výskyte VITT, bolo by to v súlade s epidemiológiou výskytu heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT), ktorá postihuje ženy o málo častejšie (približne v 60 až 65 %). Bolo by to tiež v súlade s epidemiológiou iných autoimunitných ochorení, pri ktorých ženy často dominujú (5).

Tabuľka 1 Prehľad vakcín proti COVID-19 schválených Európskou liekovou agentúrou (EMA)

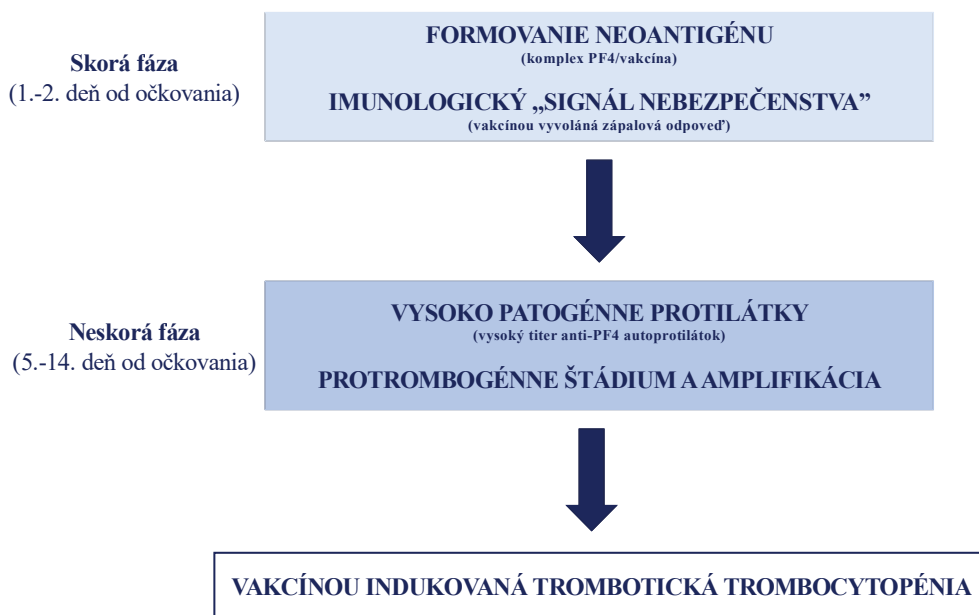
	Pfizer/BioNTech	Moderna	AstraZeneca/Oxford	Janssen (Johnson&Johnson)
Obchodné meno	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	COVID-19 Vaccine Janssen
Označenie účinnej látky	BNT162b2	mRNA-1273	ChAdOx1-S	Ad26.COV2.S
Typ vakcíny	lipidová nanočastica obsahujúca mRNA	lipidová nanočastica obsahujúca mRNA	nereplikujúci sa adenovírusový vektor	nereplikujúci sa adenovírusový vektor
Dátum podmenečnej autorizácie EMA	21.12.2020	06.01.2021	29.01.2021	11.03.2021
Dávky	2 dávky	2 dávky	2 dávky	1 dávka
Aplikácia	intramuskulárne	intramuskulárne	intramuskulárne	intramuskulárne
Počet zaradených subjektov (vo fáze III)	43 000 (16 – 85 rokov)	30 000 (18+ rokov)	11 500 (18+ rokov)	1 dávka: 60 000 2 dávky: 30 000 (18+ rokov)

mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina

Tabuľka 2 Epidemiologické údaje prvých prípadov VITT

	Nórsko ³ n = 5	Nemecko/Rakúsko ¹ n = 11	Veľká Británia ² n = 23
Vek (roky, rozsah)	32 – 54	22 – 49	21 – 77
Ženy/muži	4 : 1	9 : 2	14 : 9
Čas od vakcinácie (dni, rozsah)	7 – 10	5 – 16	6 – 12
Prítomnosť krvácania	0	1	1
Trombóza mozgových splavov/povrchová venózna trombóza/VTE/artériová trombóza	5/1/0/0	9/3/7/0	13/3/6/4
Najnižší počet trombocytov (x10 ⁹ /l)	10 – 70	8 – 75	7 – 113
Najvyššia hodnota D-dimérov (mg/l)	13 – 35	1,8 – 35	6 – 80
Úmrtia	3	6	7

VITT – vakcínou indukovaná trombotická trombocytopénia; VTE – venózne tromboembolizmus



Obrázok 1 Pravdepodobný patomechanizmus vzniku vakcínou indukovanej trombotickej trombocytopenie

b.) **Vek.** Ako bolo uvedené vyššie, začiatkové informácie naznačovali, že jedinci s VITT boli mladší (< 55 alebo 60 rokov). To však môže odrážať vek pôvodne očkovaných populácií. Prípady jednotlivcov > 60 rokov sa už objavujú.

Zhrnutie epidemiologických údajov výskytu VITT pri vakcíne od spoločnosti AstraZeneca prinášame v **tabuľke 2** (1 – 3).

Patofyziológia

VITT spôsobujú protilátky proti doštičkovému faktoru 4 (PF4). Tieto protilátky aktivujú trombocyty väzbou na povrchový FcγIIa doštičkový receptor. Pre vzniknuté protilátky je charakteristické:

- ide o imunoglobulíny IgG triedy
- rozpoznávajú PF4, ktorý je naviazaný na trombocyty
- sú detekované pomocou imunoanalytickej (ELISA, t. j. enzyme-linked immuno sorbent assay) alebo funkčnej metódy
- spôsobujú aktiváciu trombocytov
- nie sú závislé od heparínu (nie sú vyvolané expozíciou heparínu a nevyžadujú heparín na detekciu v in vitro testoch aktivácie krvných doštičiek). To je hlavný rozdiel od protílátok nachádzajúcich sa pri HIT.

Mechanizmus/mechanizmy pomocou ktorých implikované vakcíny vyvolávajú vývoj protílátok (a/alebo imunitnú

stimuláciu už existujúcich protílátok) nie sú známe. Predbežné teórie zahŕňajú možnosť, že sa zložky vakcíny (vrátane vírusových proteínov a voľnej DNA) viažu na PF4 a vytvárajú neoantigén (1).

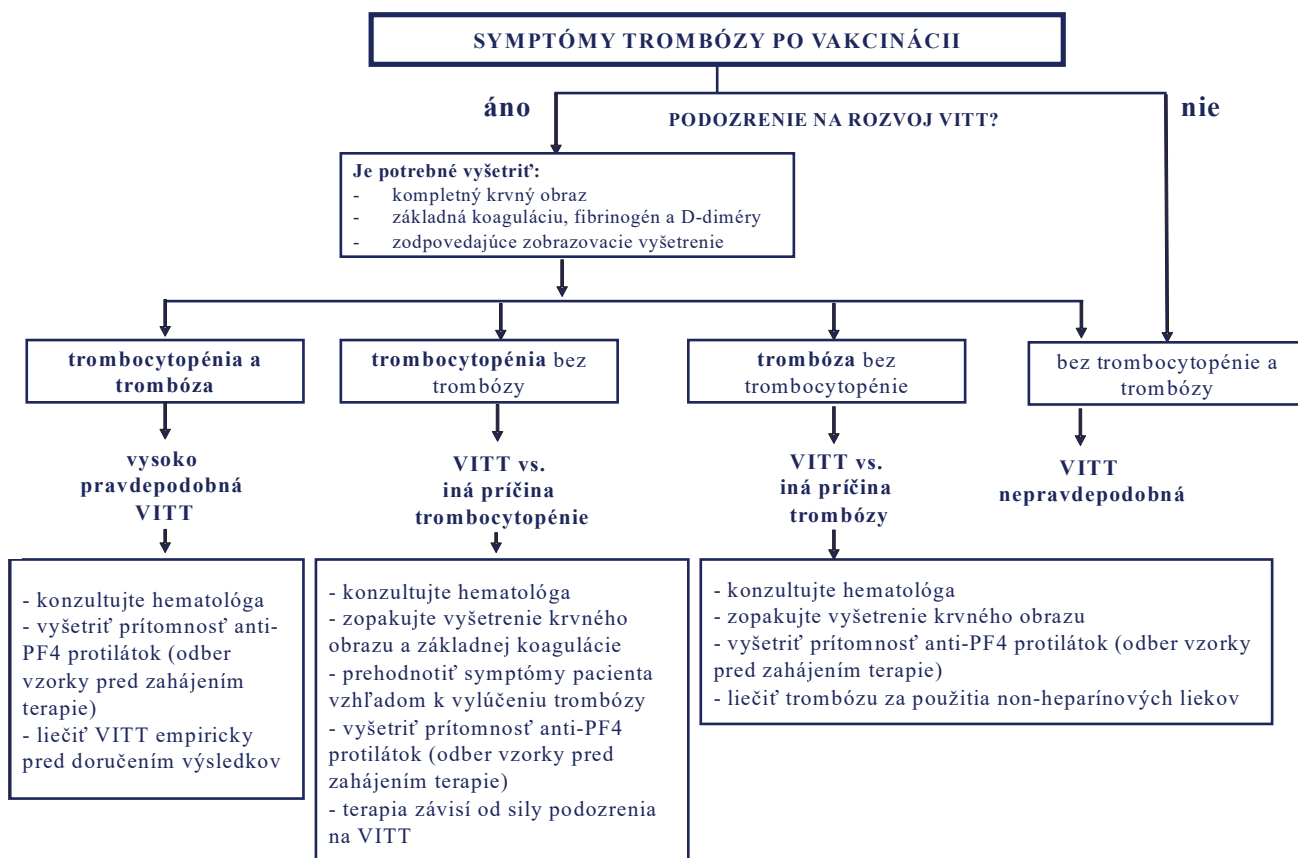
- PF4 je kladne nabitý tetramérny proteín. Pozitívny náboj zvyčajne spôsobí, že sa molekuly PF4 navzájom odpudzujú, ale v prítomnosti negatívne nabitých molekúl, ako je napríklad heparín, môže PF4 vytvárať štruktúry vyššieho rádu, ktoré fungujú ako neoantigény. DNA a RNA majú tiež polyaniónové vlastnosti a po nadviazaní na PF4 môžu vytvárať neoantigén (6 – 8).
- anti-PF4 protilátky spôsobujú takzvanú pancelulárnu aktiváciu, čo znamená, že tieto protilátky neaktivujú len trombocyty, ale aj monocyty (exprimuje tkanivový faktor), neutrofile (dochádza k NET-óze) a endotelové bunky. Aktivácia týchto buniek ďalej zvyšuje trombotické riziko (6 – 8).

Kľúčovým znakom, ktorý odlišuje VITT od iných trombocytopenických porúch je to, že anti-PF4 protilátky pri VITT aktivujú trombocyty. Možný mechanizmus vzniku VITT je na **obrázku 1** (6 – 8).

Klinické príznaky

VITT sa pravdepodobne rozvinie v úzkom časovom okne 5 až 10 dní po očkovaní, čo vedie k identifikácii prípadov zvyčajne medzi 5. až 30. dňom od očkovania (1, 9, 10). K typickým prejavom VITT patrí:

- a) **Trombocytopénia.** Výskyt trombocytopénie sa spája s prítomnosťou petéchií alebo krvácania zo sliznice. Počet trombocytov sa zvyčajne pohybuje od 10 – 100x10⁹/l. Niektorí jedinci môžu mať počet trombocytov mimo tohto rozsahu (skoro zachytená VITT alebo jedinci s vyšším základným počtom trombocytov) (1).
- b) **Trombóza.** Trombóza je hlavným príznakom pôvodne hlásených prípadov. Boli popísané venózne aj arteriálne trombózy. Tromby sú často prítomné na viacerých miestach, často v netypickej lokalizácii (1 – 3).
- *Venózna trombóza:*
 - trombóza mozgových splavov
 - trombóza splanchnických žíl (zahŕňa v. mezenterica, portálna žila, v. lienalis a v. hepatica)
 - trombóza adrenálnych žíl
 - pľúcna embólia (hlboká venózna trombóza je menej častá)
- V sérii 22 prípadov VITT malo 13 pacientov (60 %) opísanú trombózu mozgových splavov.
- *Arteriálna trombóza:*
 - náhla cievna mozgová príhoda
 - akútna ischémia končatiny, tzv. ALI.
- *Náhle úmrtie:* Náhle úmrtie (diagnóza VITT stanovená po smrti) môže odrážať výskyt akejkoľvek trombotickej komplikácie, vrátane trombózy v koronárnej artérii alebo PE.
- c) **Koagulačné abnormality**
- trombocytopénia stredne ťažkého až ťažkého stupňa
 - zvýšená hladina D-dimérov (elevácia je však nešpecifická)
 - znížená hladina fibrinogénu (asi polovica pacientov má zníženú hladinu fibrinogénu, druhá polovica pacientov má normálnu hladinu fibrinogénu)
 - normálny alebo mierne predĺžený protrombínový (PT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový (APTT) čas
- d) **Krvácanie.** Klinicky závažné krvácanie bolo opísané u niektorých jedincov, najmä u tých s trombózou mozgových splavov. Treba zdôrazniť, že krvácanie je častým prejavom trombózy mozgových splavov aj pri absencii



Obrázok 2 Algoritmus diagnostiky VITT

Poznámka: Vyšetrenie protilátok anti-PF4 (ELISA) v Slovenskej republike je realizované v laboratóriu spoločnosti Medirex Group s.r.o. PF4 – doštičkový faktor 4; VITT – vakcínou indukovaná trombotická trombocytopénia

antikoagulačnej terapie. Taktiež bola hlásená izolovaná trombocytopenia (bez trombózy) s krvácaním. Tento jedinec mal tiež veľmi vysokú hladinu D-dimérov (2). Často opísaným je aj mierne petechiálne krvácanie.

Diagnostika

Rozvoj VITT je možný u jedinca, u ktorého sa vyvinuli príznaky trombózy alebo trombocytopenie vo vhodnom časovom okne od podania vakcíny. Na uvedenie týchto skutočností nám slúži mnemotechnická pomôcka:

Vakcína je podaná.

Interval (5 až 30 dní od očkovania).

Trombóza (udalosť, ktorá obyčajne upozorní na VITT).

Trombocytopenia (obyčajne sa zistí až po diagnóze trombózy).

Algoritmus postupu pri diagnostike je uvedený na **obrázku 2**. Vychádza z postupov publikovaných Medzinárodnou spoločnosťou pre trombózu a hemostázu (ISTH) (11).

Terapia

Táto kapitola sumarizuje odporúčania terapie VITT, ktoré vydala ISTH, American Society of Hematology (ASH) a American College of Cardiology (12 – 15). Lekári, ktorí sa starajú o pacientov s VITT by mali pravidelne kontrolovať aktualizácie odporúčaní predovšetkým týchto spoločností.

Väčšina pacientov je hospitalizovaných vzhľadom na závažnosť klinických príznakov. Výnimkou môžu byť jedinci, ktorí majú VITT, ale bez trombózy. Týmto pacientom sa dávajú DOAK-y, pričom je potrebné ich dôkladné sledovanie.

Antikoagulancia. Podávanie terapeutickú dávku antikoagulancii je primárnym spôsobom liečby VITT. Antikoagulancia sa podávajú vtedy, pokiaľ neexistujú kontraindikácie na ich použitie, ako napríklad progresia intracerebrálneho krvácania. Antikoagulačná terapia trombózy mozgových splavov spojená s krvácaním do centrálneho nervového systému nie je primárne kontraindikovaná. Tento nález možno skôr pripísať zvýšenému venóznemu „protitlaku“, ktorý rýchlo ustúpi po úspešnej antikoagulačnej terapii. Riziko krvácania a trombotickej príhody musí byť starostlivo vyvážené. Vo väčšine prípadov sa podávanie antikoagulačnej liečby neodporúča pri počte trombocytov $< 30 \times 10^9/l$.

Nie je známe, či nízkomolekulárny a nefrakcionovaný heparín (low molecular weight heparin/LMWH a unfractionated heparin/UFH) sú bezpečné a účinné u pacientov s VITT. Prvé správy, v ktorých pacienti s VITT boli liečení heparínmi, opisovali klinické zhoršenie stavu, vrátane úmrtia. Vzhľadom na podobnosť VITT s HIT väčšina odborníkov

navrhuje použitie neheparínového antikoagulačného lieku (1, 2).

- **Voľba.** Výber neheparínového antikoagulancia závisí od klinického stavu pacienta a od predpokladanej potreby ukončiť antikoagulačnú liečbu (na základe rizika krvácania alebo potreby invazívneho postupu). Vo väčšine prípadov volíme toto poradie:
 - DOAK-y (rivaroxaban alebo apixaban)
 - subkutánne podávané nepriame inhibítory faktora Xa (fondaparinux alebo danaparoid). Danaparoid však nie je registrovaný v Slovenskej republike
 - parenterálne podávané priame inhibítory trombínu (argatroban a bivalirudín). Podávajú sa intravenóznou infúziou, vyžadujú monitorovanie APTT, nie sú registrované v Slovenskej republike.
- **Dávka.** Podáva sa plná terapeutická dávka za predpokladu, že nie je prítomné aktívne krvácanie. Potrebná je úprava podľa telesnej hmotnosti a funkcie obličiek, prípadne podľa veku.
- **Trvanie.** Dĺžka trvania antikoagulačnej liečby nie je známa. Pri VITT s trombózou sa zdá byť uvážlivým prístupom podávanie antikoagulačnej liečby počas troch mesiacov. V prípade VITT bez trombózy je vhodné podávať antikoagulačnú liečbu do normalizácie počtu trombocytov, respektíve aj dlhšie, ak je terapia dobre tolerovaná (4 – 6 týždňov po normalizácii počtu trombocytov).

Intravenózne imunoglobulíny. Spolu s antikoagulačnou terapiou sa odporúča podávať vysoké dávky intravenózných imunoglobulínov. Odporúčaná dávka je 1 mg/kg raz denne počas dvoch dní. Po podaní intravenózných imunoglobulínov sa výskyt trombocytopenie môže zopakovať. Je dôležité pokračovať v sledovaní počtu trombocytov počas hospitalizácie a aj po demitácii.

Kortikosteroidy. Pravdepodobne je ich podávanie prospešné. Ich použitie sa má minimálne zvážiť.

Substitúcia fibrinogénu. V prípade významnej hypofibrinogenémie ($< 1 \text{ g/l}$) je potrebná jeho substitúcia.

Minimalizácia transfúzií trombocytov. Transfúzie trombocytov sú vyhradené len pre pacientov so život ohrozujúcim krvácaním. Je potrebné sa vždy poradiť s hematológom.

Plazmaferéza. Plazmaferéza sa má zvážiť pri pretrvávajúcom trombocytopenie $< 30 \times 10^9/l$, napriek podávanej terapii imunoglobulínmi a kortikosteroidmi. Odporúča sa realizovať ju denne počas minimálne päť dní.

Liečba krvácania. Liečba krvácania u pacientov s VITT je náročná z dôvodu dvoch konkurenčných cieľov (zastave-

nie krvácania versus prevencia/liečba trombózy). V tomto prípade je dôležité zvažovať riziko a benefit poskytovanej terapie.

Monitoring. Klinické sledovanie príznakov trombózy je dôležité. Nemali by sme zabúdať aj na monitorovanie počtu trombocytov. Trombocytopenia po podaní intravenózných imunoglobulínov sa môže zopakovať.

- U hospitalizovaných pacientov by sa mal krvný obraz kontrolovať raz denne
- Po prepustení sa interval kontrol môže predĺžiť. Príkladom môže byť sledovanie klinického stavu a počtu trombocytov dvakrát týždenne počas jedného až dvoch týždňov, pokiaľ sa počet krvných doštičiek zvyšuje alebo je stabilný.

Podanie druhej dávky ChAdOx1-S vakcína (AstraZeneca, University of Oxford, and Serum Institute of India). Pacienti, u ktorých sa po očkovaní ChAdOx1-S vakcínou vyskytla venózna alebo artériová trombóza s trombocytopeniou, by nemali dostať druhú dávku vakcíny.

Terapia trombózy mozgových splavov

Skupina pacientov s trombózou mozgových splavov má vysokú mortalitu. Európska hematologická spoločnosť (EHA) odporúča (16):

- a.) je potrebné okamžite začať s plazmaferézou
- b.) podávať vysoké dávky kortikosteroidov
- c.) potrebná je hospitalizácia na neurologickej, prípadne neurochirurgickej klinike
- d.) podávanie antikoagulačnej terapie
- e.) ak je potrebná neurochirurgická operácia, je potrebná substitúcia trombocytov na $> 100 \times 10^9/l$ a udržiavať hladinu fibrinogénu $> 1,5 \text{ g/l}$.

Prevencia

- **Úloha kyseliny acetylsalicylovej.** V prevencii VITT nemá kyselina acetylsalicylová žiadnu úlohu. Toto stanovisko je založené na tom, že kyselina acetylsalicylová nedokáže zabrániť rozvoju HIT alebo aktivácii trombocytov protilátkami proti PF4. Navyše zvyšuje riziko vzniku krvácajúcich komplikácií. Jedinci, ktorí už užívajú kyselinu acetylsalicylovú z iného dôvodu, môžu v jej užívaní pokračovať.
- **Výber vakcíny.** Je potrebné na tomto mieste opäť zdôrazniť význam očkovania – prevencia rozvoja COVID-19 a ukončenie pandémie. Primárnym kritériom pre výber vakcíny je jej dostupnosť.

Záver

Vakcinácia je najdôležitejším opatrením prevencie COVID-19, a tým aj prostriedkom potlačenia pandémie. Medzi regulačnými agentúrami a odbornými panelmi panuje všeobecná zhoda v tom, že výhody očkovania výrazne prevažujú nad potenciálnymi rizikami zriedkavých vedľajších účinkov očkovania, ako je VITT.

Podakovanie: Táto práca bola podporená grantom APVV-17-0054.

Konflikt záujmov: Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;9:NEJMoa2104840.
2. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;16:NEJMoa2105385.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;9:NEJMoa2104882.
4. Centrum pre kontrolu chorôb. [online]. [cit. 2021-05-22]. Dostupné na: <<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04-23/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>>.
5. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006;108:2937-2941.
6. Greinacher A, Gopinadhan M, Günther JU, et al. Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by HIT antibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2386-2393.
7. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood.* 2013;122:272-281.
8. Chong BH, Chong JJ. HIT: nucleic acid masquerading as heparin. *Blood.* 2013;122:156-158.
9. 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.
10. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:1964-1965.
11. International Society on Thrombosis and Haemostasis. [online]. [cit. 2021-05-22]. Dostupné na: <<https://www.isth.org/news/559981/>>.
12. International Society on Thrombosis and Haemostasis. [online]. [cit. 2021-05-22]. Dostupné na: <<https://www.isth.org/news/561406/>>.

13. American Society of Hematology. [online]. [cit. 2021-05-22]. Dostupné na: <<https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>>.
14. American College of Cardiology. [online]. [cit. 2021-05-22]. Dostupné na: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/04/01/01/42/vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-and-covid-19-vaccines>>.
15. Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu [online]. [cit. 2021-07-08]. Dostupné na: <<https://ssht.sk/2021/06/25/odporucania-covid-tromboprofylaxia-a-manazment-trombozy-po-ockovani-dna-vakcinou-proti-covid-tzv-vitt/>>.
16. Európska hematologická spoločnosť. [online]. [cit. 2021-06-12]. Dostupné na: <<https://b-s-h.org.uk/media/19718/guidance-v20-20210528-002.pdf>>.