

Ukrepanje ob trombotičnih zapletih po cepljenju proti SARS-CoV-2 virusu

Kozak M¹, Nadrah K², Maličev E³, Miklič M¹, Vižintin Cuderman T¹

¹Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

²Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

³Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana

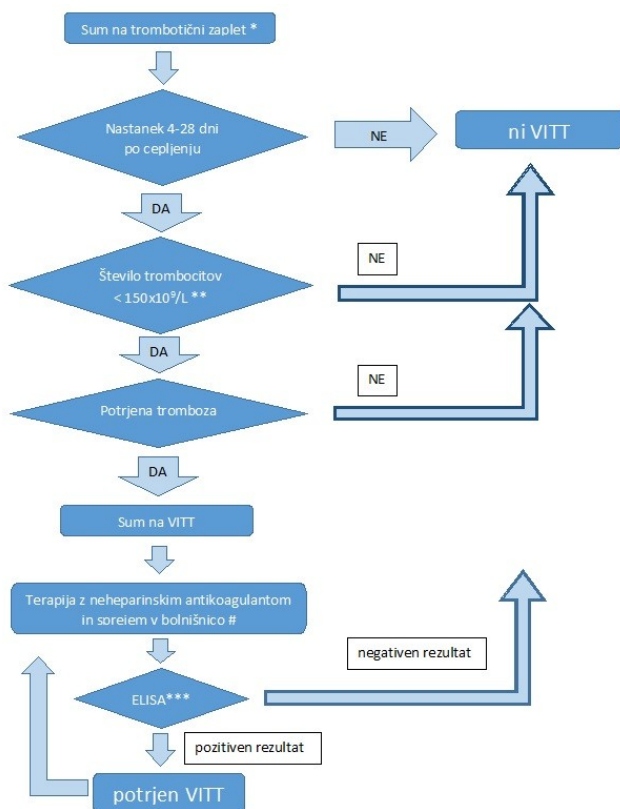
Cepljenje proti SARS-CoV-2 virusu lahko spremljajo zapleti. Med zelo redke zaplete po cepljenju z vektorskimi cepivi sodijo venski tromboembolizmi (VTE) s sočasno trombocitopenijo, ki nastanejo predvsem v možganskih sinusih ali drugih venah, v katerih jih običajno sicer redkeje ugotavljamo. Še redkeje pride do zapor arterij, ki jih ravno tako spremlja trombocitopenija. Patofiziološki mehanizem in klinična slika sta podobni tisti, ki nastane ob s heparinom povzročeni trombocitopeniji (HIT), ki jo prav tako spremljajo tromboze (1). Menijo, da se adenovirus, ki je vektor pri nekaterih cepivih, veže na trombocite in povzroči njihovo preaktivacijo. Protitelesa, ki ob cepljenju nastanejo, se vežejo na trombocitni faktor 4 in podobno kot pri HIT povzročijo trombozo (2). Ta mehanizem so ugotovili pri uporabi cepiva ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca) (2-4), ki uporablja šimpanzovski adenovirus in tudi pri cepivu Ad26.COV2.S (5,6), kjer uporabljajo človeški adenovirus (Johnson & Johnson). Tudi nekatera druga cepiva uporabljajo kot vektor adenovirus, a o tovrstnih zapletih ob njihovi uporabi (še) niso poročali. Stanje v literaturi opisujejo z različnimi izrazi: s cepljenjem povzročena protrombotična imunska trombocitopenija (*vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia* - VIPIT), s cepljenjem povzročena imunska trombotična trombocitopenija (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* - VITT) ali sindrom tromboze s trombocitopenijo (*thrombosis with thrombocytopenia syndrome-TTS*) (2,7-9). V nadaljevanju uporabljamo kratico VITT, ki je najširše v uporabi. VITT lahko nastane pri 1 od 100 000 cepljenih oseb (9).

Tromboza običajno nastane 4-28 dni po cepljenju in jo spremlja trombocitopenija. Čeprav so zaplet zaznali predvsem pri ženskah, mlajših od 60 let (2,10), menijo, da sta lahko prizadeta oba spola in da tudi ni prepričljivih starostnih mej (7,11). Ne poznamo še dejavnikov tveganja, ki bi opredelili določene skupine z večjim tveganjem (11), zdi pa se, da osebna ali

družinska anamneza trombemboličnih dogodkov v venskem ali arterijskem povirju tveganja za VITT ne povečuje.

Več strokovnih združenj je izdalo priporočila, kako ukrepati ob sumu na VITT (7,10-12).

Diagnostični postopek pri sumu na trombotični zaplet po cepljenju prikazuje slika 1 (8).



Slika 1. Obravnava bolnika s sumom na VITT - glej tekst (8); * glej Klinična slika VITT, ** glej Diagnostika, *** glej Določitev HIT protiteles, # glej Zdravljenje.

Klinična slika VITT

Na VITT sumimo pri osebah po cepljenju z vektorskim cepivom, ki imajo hkrati tudi trombocitopenijo ter klinične znake in simptome, ki so značilni za trombozo v venskem (klinična slika VTE v možganskih venah in sinusih, trebušnih venah in venah nog ter klinična

slika pljučne embolije) ali v arterijskem povirju (klinična slika možganske kapi, akutne arterijske zapore v udih ali na drugih mestih) (7):

- hud, vztrajen glavobol, fokalni nevrološki simptomi ali motnje vida
- težka sapa ali bolečina v prsih
- huda bolečina v trebuhu
- boleče otekanje ali rdečina uda
- bledica ali hladen ud z bolečino

Diagnostika

1. Osnovne laboratorijske preiskave

-hemogram

-koagulacijske preiskave (D-dimer, fibrinogen, aPTČ, PČ)

2. Slikovne preiskave za dokazovanje tromboze (glede na klinično sliko)

3. Ob potrjeni trombozi in sočasno dokazani trombocitopeniji opravimo še **določitev HIT protiteles** (anti-PF4/heparin ELISA).

Postopek laboratorijskega testiranja za določitev HIT protiteles na Zavodu RS za transfuzijsko medicino

Protitelesa nastala ob cepljenju z anti-PF4/heparin z ELISA testiranjem (2) določajo na Zavodu RS za transfuzijsko medicino v Ljubljani, Šlajmerjeva 6. Za izvedbo ELISA testa je potrebnih 5 - 7 mL venske krvi brez antikoagulant (epruveta z rdečim pokrovčkom). Na naročilnici za trombocitne preiskave označimo *Določanje prisotnosti HIT protiteles* in dopišemo »po cepljenju« ali »sum na VITT«. Preiskavo izvajajo vsak delovni dan, vzorci prejeti po 11. uri so testirani naslednji dan. V primeru, da se epruvete ne dostavi v laboratorij takoj po odvzemu krvi, jo lahko hranimo v hladilniku do 24 ur. Vzorci bodo naknadno testirani tudi z razširjenim funkcijskim potrditvenim testom.

Diferencialna diagnoza

Trombocitopenija se po cepljenju pojavlja tudi iz drugih razlogov. Pri pomembni trombocitopeniji brez sočasne tromboze diferencialno diagnostično prihajajo v poštev predvsem cepivom sprožena imunska trombocitopenija (12) in druge hematološke bolezni (HUS, antifosfolipidni sindrom, paroksizmalna nočna hemoglobinurija, maligne bolezni). Svetujemo posvet s hematologom.

Zdravljenje

Zdravljenje pričnemo takoj, ko pri bolniku, ki je bil pred 4 do 28 dnevi cepljen z vektorskim cepivom in ima trombocitopenijo, s slikovnimi preiskavami potrdimo trombozo; ne čakamo rezultatov testiranja na protitelesa proti trombocitom. Ob ukrepanju je treba upoštevati celotno stanje bolnika - predvsem možnost krvavitev ob antikoagulacijskem zdravljenju. Obenem pa je treba vedeti, da je smrtnost ob neprepoznanem ali neustrezno zdravljenem VITT visoka (7,8).

Priporočena terapija:

- **neheparinski antikoagulant** (fondaparin, argatroban, bivalirudin, ob št. trombocitov nad $50 \times 10^9/L$ lahko tudi apiksaban, rivaroksaban). Odmerki so enaki kot pri zdravljenju VTE.
- **imunoglobulini** (IVIg) 0,5 -1g/kg /dan najmanj dva dni zapored; vedno v primeru življenje ogrožujoče tromboze, ob številu trombocitov $< 50 \times 10^9/L$ ali v primeru, da zaradi tveganja za krvavitev ne zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili (8,9).
- **kortikosteroidi** (metilprednizolon) 1-2mg/kg ob trombocitih $< 50 \times 10^9/L$, če ni na voljo IVIG ali sočasno z IVIG, če so trombociti $< 30 \times 10^9/L$.

Ne uporabljamo nefrakcioniranega heparina ali nizkomolekularnih heparinov (niti v minimalnih odmerkih, npr za spiranje katetrov), **zaviralcev vitamina K ali antiagregacijskih zdravil**

Izogibamo se transfuzijam trombocitov, razen v primeru nujnih kirurških posegov (8).

Trajanje zdravljenja

Venske trombembolizme zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili vsaj 3 mesece, arterijske zapore pa do dviga trombocitov nad $150 \times 10^9/L$, nato antikoagulacijsko zdravljenje lahko nadomestimo z antiagregacijskim (aspirin 100 mg/dan) (7,10).

Zaplet je zelo redek, zato je smiselno, da se bolnik premesti v terciarni center, lečeči zdravnik naj se o ukrepanju posvetuje tudi s specialistom KO za žilne bolezni v UKC Ljubljana ter po potrebi s specialisti drugih strok (infektologom, hematologom, nevrologom...).

Literatura:

1. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 2015;373(3):252-61.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;NEJMoa2104840.
3. 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 Apr 16;NEJMoa2105385.
4. 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 Apr 9;NEJMoa2104882.
5. Oliver S, Shimabukuro T. Johnson & Johnson/Janssen COVID-19 Vaccine and Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia - Update for Clinicians on Early Detection and Treatment. [Internet]. CDC; 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2021/callinfo_041521.asp
6. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 14;NEJMc2105869.
7. Thrombosis Canada. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia. [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://thrombosiscanada.ca/wp-uploads/uploads/2021/04/51.-Vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia_02April2021.pdf
8. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield). [Internet]. 2021 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety->

(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield).

9. Pai M, Grill A, Ivers N, Maltsev A, Miller KJ, Razak F, et al. Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination [Internet]. Ontario COVID-19 Science Advisory Table; 2021 Mar [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination>
10. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021). [Internet]. ISTH; [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf.
11. Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B, Expert Haematology Panel. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). Updated Guidance on Management. Version 1.7 [Internet]. MHRA; 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/>
12. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Pötzsch B, Greinacher A. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. Aktualisierte Stellungnahme der GTH nach dem Beschluss der EMA, die Impfungen mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin fortzusetzen. [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/14897/0/f172c9f723f877fde56e1cd48c581bb2502fbb22/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_19032021-3.pdf
13. Lee E, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021 May;96(5):534–7.