



**Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu**

Slovak Society of Hemostasis and Thrombosis

## **ODPORÚČANIE**

### **SLOVENSKEJ SPOLOČNOSTI PRE HEMOSTÁZU A TROMBÓZU PRE MANAŽMENT VAKCÍNOU INDUKOVANEJ TROMBOTICKEJ TROMBOCYTOPÉNIE PO OČKOVANÍ PROTI COVID-19**

<b>Verzia</b>	1.0
<b>Dátum publikovania</b>	jún 2021
<b>Zostavovatelia</b>	doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD., MUDr. Juraj Chudej, PhD. doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD. prof. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

## Úvod

V druhej polovici februára 2021 sa objavili informácie o protrombogénnom syndróme, ktorý bol pozorovaný v malej skupine jedincov, ktorým bola aplikovaná ChAdOx1-S vakcína (AstraZeneca, University of Oxford, and Serum Institute of India). Ide o adenovírusovú nereplikujúcu sa vakcínu. Epidemiologické údaje pozorovaných prípadov prinášame v tabuľke č. 1.

	<b>Nórsko n=5</b>	<b>Nemecko/ Rakúsko n=11</b>	<b>Veľká Británia n=23</b>
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 ( $\times 10^9/l$ )	10-70	8-75	7-113
najvyššia hodnota D-dimérov (mg/l)	13-35	1,8-35	6-80
úmrtia	3	6	7

### Tabuľka č. 1 Epidemiologické údaje prvých prípadov VITT

*Vysvetlivky: VITT – vakcínou indukovaná trombotická trombocytopenia; VTE – venózne tromboembolizmus*

Podobné závery boli pozorované aj u malej skupiny jedincov, ktorým bola aplikovaná Ad26.COV2.S vakcína (Janssen; Johnson & Johnson). Táto vakcína je tiež založená na adenovírusovom vektore. Pri tejto vakcíne bolo v USA do mája 2021 hlásených 28 prípadov trombózy pri viac ako 8 miliónoch zaočkovaných osôb.

Tento syndróm sa označuje ako **vakcínou indukovaná imunitná trombotická trombocytopenia (VITT)**. Niekedy sa označuje aj ako trombóza pri trombocytopenickom syndróme (TTS) alebo vakcínou indukovaná protrombotická imúnna trombocytopenia (VIPIT).

VITT nebol doposiaľ hlásený u mRNA vakcín od spoločnosti Moderna alebo Pfizer/BioNTech.

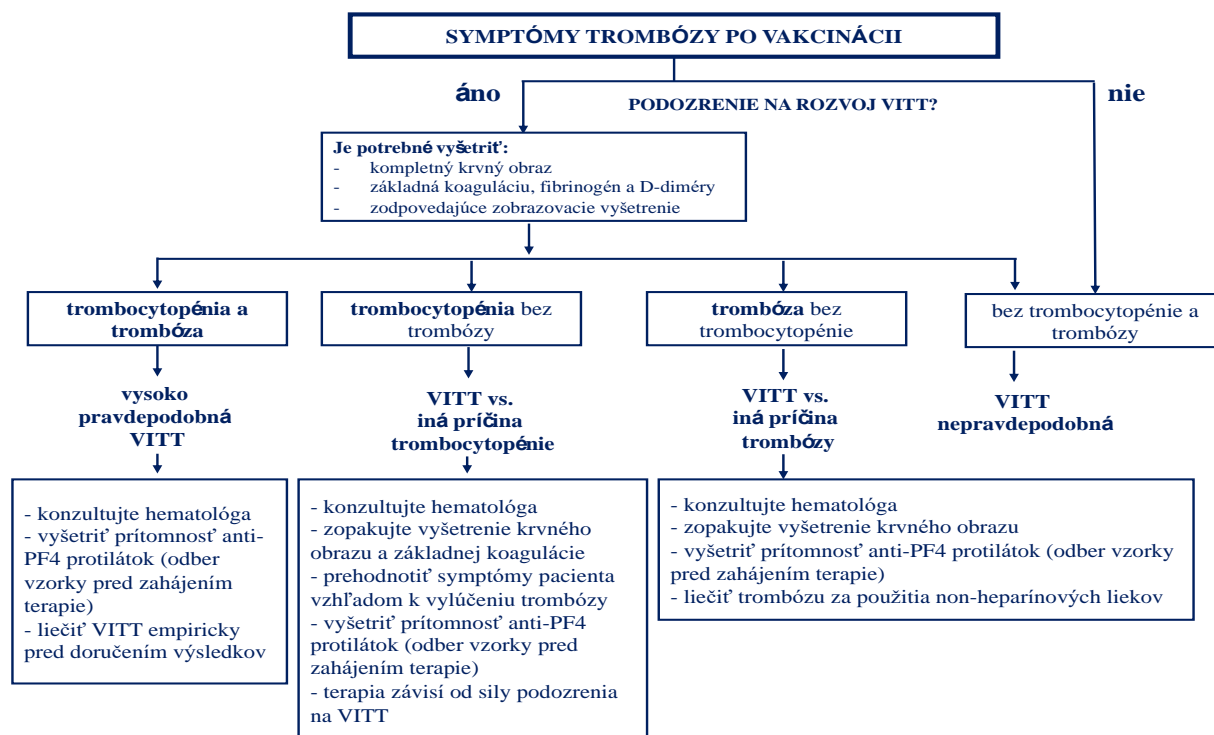
## Klinické príznaky

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. K typickým prejavom VITT patrí:

- a.) **Trombocytopenia.** Výskyt trombocytopenie sa spája s prítomnosťou petéchií alebo krvácania zo sliznice.
- b.) **Trombóza.** Trombóza je hlavným príznakom pôvodne hlásených prípadov.
  - *Venózna trombóza:*
    - trombóza mozgových splavov
    - trombóza splachnických žíl (zahŕňa v. mezenterica, portálna žila, v. lienalis a v. hepatica).
    - trombóza adrenálnych žíl
    - pľúcna embólia (PE) (hlboká venózna trombóza - HVT je menej častá).
  - *Artérová trombóza:*
    - náhla cievna mozgová príhoda (NCMP)
    - akútna končatinová ischemia (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.**
  - trombocytopenia 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. Často opisovaným je aj mierne petechiálne krvácanie.

## Diagnostika

Rozvoj VITT je možný u jedinca, u ktorého sa vyvinuli príznaky trombózy alebo trombocytopénie vo vhodnom časovom rámci (5 až 30 dní od očkovania) od podania vakcíny. Algoritmus postupu pri diagnostike je uvedený na obrázku č. 1. Vychádza s postupov publikovaných Medzinárodnou spoločnosťou pre hemostázu a trombózu (ISTH).



**Obrázok č. 1** Algoritmus diagnostiky VITT

*Poznámka: vyšetrenie protilátok anti-PF4 (ELISA) v Slovenskej republike realizuje laboratórium spoločnosti Medirex Group s.r.o.*

*Vysvetlivky: PF4 – doštičkový faktor 4; VITT – vakcínou indukovaná trombotická trombocytopénia*

## Terapia

Táto časť sumarizuje odporúčania terapie VITT, ktoré vydala ISTH, American Society of Hematology (ASH) a American College of Cardiology. 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.

**Antikoagulanciá.** Podávanie terapeutickej dávky antikoagulancií je primárnym spôsobom liečby VITT. Antikoagulanciá sa podávajú vtedy, pokiaľ neexistujú kontraindikácie k ich použitiu, napr. progresia intracerebrálneho krvácania. Antikoagulačná terapia trombózy mozgových splavov spojená s krvácaním do centrálného nervového systému nie je primárne kontraindikovaná. Tento nález je možné 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 heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) a nefrakcionovaný heparín (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.

- **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:
  - priame perorálne antikoagulanciá (rivaroxaban alebo apixaban), tzv. off-label indikácia
  - 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 však 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, ev. podľa veku.

- **Trvanie.** Doba trvania antikoagulačnej liečby nie je známa. Pri VITT s trombózou sa zdá byť rozumným prístupom podávanie antikoagulačnej liečby po dobu troch mesiacov. V prípade VITT bez trombózy je vhodné podávať antikoagulačnú liečbu do normalizácie počtu trombocytov, resp. 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 1mg/kg raz denne po dobu 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 hypofibrinogémie (<1g/l) je potrebná jeho substitúcia.

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

**Plazmaferéza.** Plazmaferéza sa má zvážiť pri pretrvávaní trombocytopenie <30x10<sup>9</sup>/l, napriek podávanej terapii imunoglobulínmi a kortikosteroidmi. Odporúča sa ju realizovať denne po dobu minimálne 5 dní.

**Liečba krvácania.** Liečba krvácania u pacientov s VITT je náročná z dôvodu dvoch konkurenčných cieľov (zastavenie krvácania vs. prevencia/liečba trombózy). V tomto prípade je dôležité zvažovať riziko a benefit poskytovanej terapie.

**Terapia pacientov s VITT a trombózou mozgových splavov.** Skupina pacientov s trombózou mozgových splavov má vysokú mortalitu, preto

- a.) je potrebné okamžite zahájiť plazmaferézu
- b.) podávať vysoké dávky kortikosteroidov
- c.) potrebná je hospitalizácia na neurologickej ev. neurochirurgickej klinike
- d.) podávať antikoagulačnú terapiu, pokiaľ nie je kontraindikovaná
- e.) ak je potrebná neurochirurgická operácia je potrebná substitúcia trombocytov na >100x10<sup>9</sup>/l a udržiavať hladinu fibrinogénu >1,5 g/l.

**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 arteriová trombóza s trombocytopéniou, by nemali dostať druhú dávku vakcíny.

## Prevenčia

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.

- **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. Primárny kritériom pre výber vakcíny je jej dostupnosť.

## Použitá literatúra

1. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 9:NEJMoa2104882.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 9:NEJMoa2104840.
3. 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.
4. 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.
5. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA et al. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(20):1964-1965.

6. International Society on Thrombosis and Haemostasis. [online]. [cit. 2021-06-13]. Dostupné na: <<https://www.isth.org/news/559981/>>.
7. International Society on Thrombosis and Haemostasis. [online]. [cit. 2021-06-13]. Dostupné na: <<https://www.isth.org/news/561406/>>.
8. American Society of Hematology. [online]. [cit. 2021-06-13]. Dostupné na: <<https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>>.
9. American College of Cardiology. [online]. [cit. 2021-06-13]. Dostupné na: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/04/01/01/42/vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-and-covid-19-vaccines>>.
10. Európska hematologická spoločnosť. [online]. [cit. 2021-06-13]. Dostupné na: <<https://b-s-h.org.uk/media/19718/guidance-v20-20210528-002.pdf>>.