




Vakcína ChAdOx1 nCov-19 a trombotická trombocytopénia (VITT) - vzťah potvrdený

Autori:

-  MUDr. **Ivar Vacula**, PhD.
Angiologická-interná ambulancia, Trnava

Viacere krajiny EÚ, ale recentne aj USA (po)zastavili očkovanie vektorovými vakcínami, keď priamo reagovali na potvrdenie vzťahu aplikovanej vakcíny od firmy AstraZeneca a silné podozrenie z podobného vzťahu vakcíny od Johnson & Johnson ku potenciálne závažnej trombotickej trombocytopénii.

Posledné týždne sme svedkami narastajúcich obáv z možných nežiadúcich postvakcinačných reakcií. **Najzávažnejšie zapôsobili recentné správy o potenciálne fatálnych trombotických trombocytopéniách v súvislosti s podaním vakcíny ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca).**

Opisy sérií prípadov spojených v retrospektívnych štúdiách sa objavili v uplynulých dvoch týždňoch aj v prestížnom časopise *New England Journal of Medicine*. Reakcia spojená s významným poklesom trombocytov a zväčša atypicky lokalizovanými trombózami nesie názov: vakcínou indukovaná (imunitná) trombotická trombocytopénia (VITT).

09-APR-2021 boli publikované 2 retrospektívne observačné štúdie: prvá z Nemecka a Rakúska, druhá z Nórska ^(1,2).

Nemeckí a rakúski autori zaradili do súboru 11 pacientov, z toho 9 žien, s priemerným vekom 36 rokov (22-49). Prijatí boli na 5.-16. deň po podaní vakcíny, 10 z nich pre trombotické komplikácie, u niektorých viacnásobné a 1 pre fatálne intrakraniálne krvácanie. 9 pacientov malo intrakraniálnu – cerebrálnu venóznou trombózu, 3 pacienti trombózu splachnických vén, traja pľúcnu embóliu a štyria trombózu inej lokalizácie. U šiestich z týchto 11 pacientov bola VITT fatálna.

Nórski autori popísali 5 jednotlivých prípadov zdravotníckych pracovníkov, z toho 4 ženy, vo veku 32-54 rokov, ktorí boli prijatí do nemocnice na 7.-10. deň po vakcinácii. U všetkých 4 žien bol klinický obraz na začiatku totožný – silné bolesti hlavy. U všetkých štyroch sa dokázala trombóza cerebrálnych vén s edémom, komplikovaná hemoragiami. 3 pacientky zomreli. U muža išlo o trombózu splachnických vén, na 12. deň bol prepustený na perorálnej antikoagulačnej liečbe warfarinom s odporúčaním postupného znižovania dávok prednisolonu.

16-APR-2021 podali opis 23 pacientov aj autori zo Spojeného Kráľovstva. 14 z 23 pacientov boli ženy (61%), priemerný vek bol 46 rokov, 16 pacientov bolo mladších ako 50 rokov (70%). Klinicky opätovne dominovala cerebrálna venózna trombóza (13 pacientov), z ďalších klinických manifestácií: 4 pľúcne embólie, 2 ischemické mozgové príhody, 2 trombózy splachnických vén. 7 z týchto pacientov zomrelo⁽³⁾.

Všetky 3 pozorovania spájajú okrem klinickej manifestácie aj veľmi **podobné laboratórne nálezy**. V základných vyšetreniach dominuje trombocytopenia (zväčša $20 - 30 \times 10^9/L$), vysoko zvýšené D diméry, väčšinou zníženie hladiny fibrinogénu (Fbg). Najsilnejšiu väzbu a diagnostickú cenu má vysoká resp. veľmi vysoká hladina protilátok proti doštičkovému faktoru 4 (PF4) diagnostikovaných pomocou ELISA HIT testu. Tento nález bol prítomný u takmer všetkých 39 pacientov. V kontraste ku pacientom s heparín indukovanou trombocytopéniou (HIT) sa tieto protilátky viažu u pacientov s VITT na PF4 aj pri absencii heparínu. Rýchlotesty, ktoré sa používajú na diagnostiku HIT sa nemajú použiť pokiaľ nie sú na tento účel validované⁽³⁾.

Diagnostika a liečba vakcínou indukovanej (imunitnej) trombotickej trombocytopénie (VITT)

(prevzaté a adaptované z/ British Society of Haematology - <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/>)

Diagnostika.

Na základe doterajších skúseností sa podarilo zdefinovať diagnostické kritériá, ktoré takmer jednoznačne identifikujú pacienta s VITT. Obyčajne sa pacient dostaví na vyšetrenie na 5-28. deň po podaní vakcíny:

- Klinický obraz: progresívna trombóza (najčastejšie v atypickej lokalizácii - intracerebrálne venózne siny, ale aj pľúcna embólia a arteriálna trombóza), neočakávané a klinicky významné krvácanie;
- Laboratórne: trombocyty (Tro) $<150 \times 10^9/L$, výrazne zvýšené D diméry (nad úroveň bežne očakávanú pri epizóde venózneho tromboembolizmu), častý rozvoj hypofibrinogémie;
- Protilátky proti doštičkovému faktoru 4 (PF4) sa potvrdzujú ELISA HIT testom (anamnéza však najčastejšie bez predchádzajúcej expozície heparínu alebo nízkomolekulovému heparínu - LMWH);

Liečba

Platí zásada, že klinické podozrenie indikuje včasnú liečbu a nevyžaduje sa čakať s podaním liečby na výsledky ELISA HIT.

- **PODAŤ intravenózne imunoglobulín (ivlg 1g/kg)**, ak je potrebné, rozdeliť dávku do 2 dní a to bez ohľadu na hladinu Tro. Ďalšie neskoršie podávanie musí odrážať zvažovanie a vybalansovanie rizika krvácania a trombózy.
- **VYVAROVAŤ sa podávaniu koncentrátov Tro.** Ak klinický stav vyžaduje neurochirurgický zákrok, nesmie sa oddaľovať, Tro sa majú podať po zákroku alebo spolu s ivlg.

- **VYVAROVAŤ sa podávaniu heparínov** v akejkoľvek forme. Nie je jasné, či sa podieľajú na patofyziológii, ale zatiaľ sa toto považuje za najbezpečnejší postup.
- **KORIGOVAŤ hladinu fibrinogénu (Fbg)** nad 1,5g/L
- **Ak je Fbg nad 1,5g/l a Tro nad $30 \times 10^9/L$, zvážiť antikoaguláciu neheparínovými liečivami** – NOAK, fondaparinux, argatroban alebo danaparoid sa odporúčajú prípadne v redukovanej dávke podľa odhadu rizika krvácania a hladiny Tro.
- **Majú sa zvážiť kortikosteroidy** a to najmä ak je oneskorenie podania ivlg.
- Zvažuje sa plazmaferéza.
- Má sa vyvarovať podávaniu agonistov trombopoetínových receptorov ale aj antiagregancií (protidoštičkových liekov).

Záver

Celosvetovo je aktuálne potvrdených už takmer 140 mil. prípadov ochorenia COVID 19 s takmer 3 mil. úmrtí⁽⁴⁾. V klinických štúdiách s niekoľko 10000 pacientami, ktoré predchádzali schváleniu používania vakcín proti ochoreniu COVID-19 a skúmali účinnosť a bezpečnosť vakcín sa neobjavili žiadne významné bezpečnostné hrozby a varovania. Neprekvapuje, že s narastajúcim počtom podaných dávok, pri celosvetovo významne zlepšenej farmakovigilancii sa objavujú aj prípady závažných postvákcinálnych reakcií. Ku dnešnému dňu celosvetovo prijalo aspoň jednu dávku akejkoľvek vakcíny viac ako 400 000 000 ľudí (z toho 34 mil. - AstraZeneca), aplikovaných bolo viac ako 751 000 000 dávok jednej zo schválených vakcín⁽⁵⁾. Vzhľadom k tomuto počtu **je výskyt závažných postvákcinálnych reakcií stále veľmi nízky. Ich včasná detekcia a súčasné poznatky o patofyziológii nám už umožňujú ich účinnú liečbu**, aj keď s neistou prognózou. VITT sa objavuje častejšie u žien v mladšom a strednom veku, potrebné bude však hľadať ďalšie markery umožňujúce identifikovať rizikových jedincov a tiež overiť možné preventívne postupy. Z tohto pohľadu sa ale **odpoveď na najčastejšiu otázku mnohých našich antikoagulovaných pacientov, či sa môžu dať očkovať popri antikoagulácii, javí pomerne jednoznačne: áno. Perorálna antikoagulačná liečba by podľa súčasných poznatkov mala byť skôr protektívnym ako rizikovým faktorom závažných postvákcinálnych reakcií.**

Literatúra:

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
3. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385.
4. Johns Hopkins Coronavirus Disease Resource Center. April 2021 (<https://coronavirus.jhu.edu>. opens in new tab).
5. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization (<https://covid19.who.int/>. opens in new tab).