

دستورالعمل و راهنمای کاربردی انجمن ترومبوز و هموستاز ایران برای مواجهه و مدیریت ترومبوز/ترومبوسایتوپنی ناشی از واکسن کرونا (COVID-19)¹

دکتر پیمان عشقی^۱؛ دکتر سروش راد^۲؛ دکتر سعید محمدی^۳؛ دکتر امید صیدی زاده^۴
۱ فوق تخصص هماتولوژی انکولوژی کودکان، دانشگاه ع پ شهید بهشتی ۲ فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی بالغین، دانشگاه ع پ تهران ۳ دکترای تخصصی هماتولوژی و بانک خون، دانشگاه ع پ تهران ۴ دکترای تخصصی هماتولوژی و بانک خون، دانشگاه میلان ایتالیا

مقدمه:

واکسیناسیون علیه SARS-CoV-2 مهمترین روش مقابله با Covid-19 است. واکسن واکسیناسیون علیه SARS-CoV-2 (Astra-Zeneca) ChAdOx1 nCov-19 یک حامل نوترکیب آدنووایروس شامپانزه است که گلیکوپروتئین Spike مربوط به SARS-CoV-2 را ترجمه کرده و باعث ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود. این واکسن توسط آژانس دارویی اروپا (EMA) جهت استفاده در اتحادیه اروپا تایید شده و به صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته است.

در پی استفاده وسیع از این واکسن و واکسن Johnson & Johnson آمریکا، عارضه نادر تشکیل لخته در محلهای نامتعارف با مکانیسم مشابه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین² (HIT) گزارش شد. مکانیسم احتمالی به صورت باند شدن DNA رها شده آدنووایروس با PF4 و ایجاد یک کمپلکس است که باعث ایجاد آنتی‌بادی علیه آن و فعال شدن آبشار انعقادی می‌شود. به این عارضه VIPIT یا VITT گفته می‌شود.

با توجه به نادر بودن این عارضه، توصیه WHO³ و EMA⁴ بر ادامه تزریق واکسن است چرا که مزایای استفاده از واکسن بسیار بیشتر از خطر ابتلا به کرونا بوده و عوارض تزریق

¹ Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT) or Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT)

² Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

³ World Health Organization

⁴ European Medicines Agency

واکسن، نادر است و در آنالیزهای خطر- فایده در برخی منابع، سن مساوی و بالاتر از ۳۰ سال به عنوان سن مناسب تزریق واکسن مطرح شده است ولی در سنین پایینتر در صورت وجود واکسن جایگزین، توصیه به عدم استفاده می‌گردد.

نکته مهم: به دلیل ماهیت ایمونولوژیکی ترومبوز در این پدیده، بیماران با سابقه مثبت ترومبوز و یا بیماران مبتلا به ترومبوفیلی شناخته شده دارای شانس بالاتری برای خطر ابتلا به این عارضه نیستند.

توجه: (در این راهنمای تشخیصی و درمانی باتوجه به در دسترس بودن واکسن Astra Zeneca در ایران هر جا نام واکسن برده می‌شود تنها به این واکسن اشاره دارد).

تشخیص ترومبوز/ ترومبوسیتوپنی ناشی از واکسن (VITT)

در صورت بروز هر یک از علائم بالینی ترومبوز شریانی و وریدی که مشتمل - و نه منحصر- به علائم زیر می باشد مشروط بر اینکه در فاصله ۴ تا ۲۸ روز بعد از تزریق واکسن رخ دهند، باید به بروز VITT شک کرد:

- سردرد شدید و مداوم، علائم نورولوژیک فوکال، تشنج، تاری دید یا دوبینی (نشانه ترومبوز سینوس وریدی مغزی یا سکته مغزی)
- تنگی نفس یا درد قفسه سینه (نشانه آمبولی ریه یا سندروم حاد کرونری)
- درد شکم (مشخصه ترومبوز ورید پورت)
- تورم یا قرمزی اندام (نشانه ترومبوز وریدی اندام)
- کم‌رنگی یا سردی اندام (نشانه ایسکمی حاد اندام)

گام اول تشخیصی:

1. تایید ترومبوز با معاینه و همچنین تصویربرداریهایی لازم جهت تشخیص بروز ترومبوز با توجه به علایم ایجاد شده (از جمله تصویربرداری مناسب برای رد CSVT⁵)، باید درخواست شود.

2. تست CBC و شمارش پلاکت

در صورت تایید ترومبوز و/یا در صورت پلاکت کمتر از $150 \times 10^9/L$ تستهای زیر درخواست شود:

گام دوم تشخیصی:

- D-Dimer
- Fibrinogen
- PT, aPTT
- Peripheral Blood Smear

در صورت افزایش شدید (بیش از 4 برابر نرمال) D-Dimer و افت فیبرینوژن، در حضور اسمیر خون محیطی نرمال و سایر تستهای غربالگری نرمال انعقادی، تست تایید آنتیبادی ضد PF4 انجام می‌شود.

گام سوم تشخیصی (رویکرد پیشنهادی برای تشخیص VITT در صورت امکان انجام تست HIT)

اولین آزمایش در الگوریتم تشخیصی یک آزمایش غربالگری برای HIT است که مبتنی بر تشخیص آنتی بادی علیه کمپلکس فاکتور پلاکت 4 (PF4) / هیپارین است. در صورت منفی بودن آزمایش غربالگری HIT، تشخیص VITT رد می‌شود.

نکته مهم: همه آزمایشات موجود که برای تشخیص HIT تأیید شده اند، برای تشخیص آنتی بادی های درگیر در پاتوژنز تشخیصی VITT مناسب نیستند. براساس مشاهدات اولیه به نظر می‌رسد که کیت HYPHEN BioMed ZYMUTEST و Immucor GTI Diagnostics

⁵ Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST)

enzyme immunoassays حساسیت مناسبی برای شناسایی همه آنتی‌بادی‌های مرتبط با این پاتوفیزیولوژی دارند.

- در صورت مثبت بودن آزمایش غربالگری برای آنتی‌بادی‌های PF4/هپارین، باید از روش فعالسازی پلاکت (HIPA) یا آزاد سازی سروتونین (SRA) ناشی از هپارین به عنوان یک آزمایش تأیید عملکردی استفاده شود. نتیجه آزمایش مثبت در صورت عدم قرار گرفتن قبلی در معرض هپارین، تشخیص HIT خود ایمنی را تأیید می‌کند.
 - پیشنهاد میشود نام و آدرس آزمایشگاه‌های مرجع دارای امکانات انجام تست غربالگری ایمنونواسی و تست تاییدی فعال سازی پلاکتی جهت ارجاع بیماران ضمیمه این گایدلاین در اختیار پزشکان قرار داده شود.
 - نکته مهم: علیرغم امکان انجام تستهای فوق در ایران ولی دسترسی به این تستها حتی در سایر جوامع همواره میسر نیست. در صورت عدم دسترسی به تستهای تایید آنتی‌بادی ضد PF4 بر اساس وجود ترومبوسیتوپنی به همراه یکی از تستهای انعقادی مختل D دایمر بالاتر از 4 برابر و افت فیبرینوژن یا PTT مختل قویا مطرح کننده VITT می‌باشد. در هر حال در صورت شک قوی به VITT نباید برای درمان منتظر پاسخ تستهای تاییدی بود.^{9,10}
- الگوریتم تشخیصی VITT در تصویر شماره ۱ آورده شده است.

مدیریت درمان ترومبوز/ترومبوسیتوپنی ناشی از واکسن (VITT)

سندرم VITT طیفی از تابلوهای بالینی و آزمایشگاهی متفاوت بروز میکند که برخوردهای تشخیصی درمانی مختلفی را در نظر باید داشت:

- 1) در موارد ترومبوسیتوپنی ایزوله بدون تغییرات فیبرینوژن و D-Dimer، بعد از تزریق واکسن در بازه زمانی ذکر شده، بدون علائم بالینی و نشانه‌های تصویر برداری ترومبوز اقدامات زیر توصیه می‌شود:

- a. پیگیری با انجام تستهای CBC، D-Dimer و فیبرینوژن پس از ۴۸ ساعت
- b. پرهیز از تزریق پلاکت
- c. پرهیز از مصرف آنتی‌کواگولانت‌های هپارینی
- d. درمان استاندارد بر اساس احتمال واکنش ایمنولوژیک منجر به ITP متعاقب واکسن

(2) در موارد ترومبوسیتوپنی همراه با افت فیبرینوژن یا افزایش D-Dimer بدون علائم بالینی و نشانه‌های تصویر برداری ترومبوز اقدامات زیر توصیه می‌شود:

- a. پیگیری با تستهای CBC، D-Dimer و فیبرینوژن هر ۴۸ ساعت
- b. پرهیز از تزریق پلاکت
- c. پرهیز از مصرف آنتی‌کواگولانت‌های هپارینی
- d. ترومبوپروفیلاکسی با دوز پروفیلاکسی با آنتی‌کواگولانت‌های مهارکننده مستقیم Xa (ریواروکسابان 10 میلی گرم روزانه یا آپیکسابان 2.5 میلی گرم دو بار در روز) پیشنهاد می‌شود^{2,10}
- e. آنتی‌کواگولاسیون با دوز درمانی در موارد افزایش یا بنده D-Dimer در حد ۴ برابر طبیعی با آنتی‌کواگولانت‌های مهارکننده مستقیم Xa (ریواروکسابان، آپیکسابان) توصیه می‌شود.
- f. درمان پروفیلاکسی با IVIG توصیه نمی‌شود. تنها در صورت پیشرفت سندروم به ایجاد ترومبوز بالینی یا افزایش D-Dimer بیش از ۴ برابر طبیعی باید از IVIG استفاده شود.
- g. درمان آنتی‌کواگولانت در این موارد تا زمان طبیعی شدن تستها توصیه می‌شود.

(3) در موارد ترومبوسیتوپنی همراه با افزایش D-Dimer چهار برابر طبیعی و/یا ترومبوز و/یا قطعی شدن تشخیص با تستهای Anti-PF4، اقدامات زیر توصیه می‌شود:

- a. پرهیز از مصرف هپارین، انوکسپارین و وارفارین

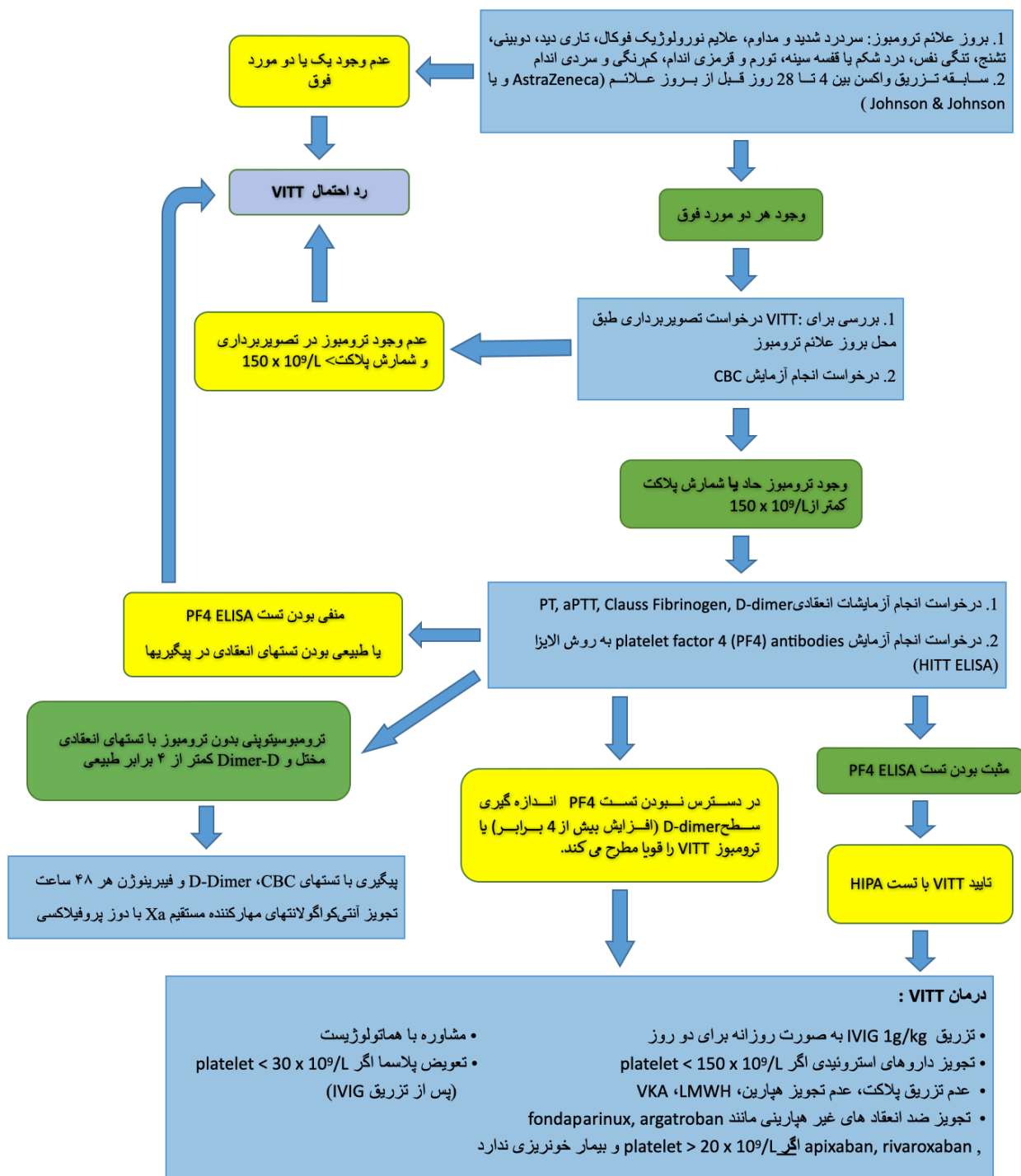
- b. پرهیز از تزریق پلاکت
- c. پرهیز از تجویز آگونیست های گیرنده های ترومبوپویتین
- d. دگزامتازون ۴۰ میلی گرم وریدی روزانه برای ۴ روز متوالی
- e. تزریق IVIG با دوز ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه برای دو روز متوالی
- f. در صورت پلاکت کمتر از $20 \times 10^9/L$ باید از تجویز آنتی‌کواگولانت پرهیز شود و تنها در صورت وجود علایم خونریزی خطرناک و بعد از عدم پاسخ به استروئید و IVIG پلاکت تزریق شود.
- g. در صورت پلاکت بیشتر از $20 \times 10^9/L$ درمان آنتی‌کواگولانت با داروهای مهارکننده مستقیم Xa (ریواروکسابان یا آپیکسابان) توصیه می‌شود.
- h. در صورت نیاز به جراحی مغز و اعصاب در زمانی که شمارش پلاکت کمتر از $100 \times 10^9/L$ است، بعد از تزریق IVIG، تزریق پلاکت بلامانع خواهد بود.
- i. در صورت عدم پاسخ درمانی مناسب به استروئید و IVIG و باقی ماندن پلاکتها در حد کمتر از $30 \times 10^9/L$ ، پلاسمافرزیس یا تعویض پلاسما پیشنهاد می‌شود.
- j. در صورت بالا بودن PT و PTT (یک و نیم برابر نرمال) یا فیبرینوژن کمتر از 150 mg/dL تزریق FFP با دوز $10-15 \text{ mL/kg}$ توصیه می‌شود و در صورت ادامه خونریزی و پایین ماندن فیبرینوژن علی‌رغم تزریق FFP، تزریق کنسنتره فیبرینوژن توصیه می‌گردد.
- k. در صورت وجود شواهد ترومبوز، درمان آنتی‌کواگولانت باید به مدت ۳ تا ۶ ماه ادامه یابد. تنها در صورت وقوع ترومبوز شریانی و پس از بهبود شاخص های D دایمر و فیبرینوژن و پلاکت سوییچ کردن درمان به یک داروی ضد پلاکتی موثر تا مدت ۳ ماه بعد مجاز است ولی باید شمارش مکرر پلاکتی برای تشخیص زودرس عود صورت گیرد.

نکات مهم:

توجه: برای تشخیص HIT/VITT بایستی قبل از تجویز IVIG، بررسی های آزمایشگاهی HIT برای تشخیص صورت گیرد (نمونه گیری از بیمار) زیرا استفاده از ایمونوگلوبولین های با دوز بالا ممکن است منجر به نتایج منفی کاذب شوند.

توجه: استفاده از داروهای ضد پلاکت براساس تجربه فعلی توصیه نمی شود.

توجه: در صورت افزایش D-Dimer به میزان ۴ برابر طبیعی، ایجاد ترومبوز یا قطعی شدن VITT با تستهای Anti-PF4 تزریق دوز دوم واکسن (در صورت عدم تزریق)، ممنوع است.



شکل 1. الگوریتم تشخیصی در بیماران مبتلا به ترومبوز به همراه ترومبوسیتوپنی به دنبال واکسیناسیون Covid-19.

1. Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT), Thrombosis Canada 2021.
2. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hämostaseologie*. 2021 Apr 1.
3. Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISET)
4. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia, British Society for Haematology, 10 April 2021.
5. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) following AstraZeneca COVID-19 Vaccinations 12 April 2021 (UN)
6. Aid clinicians in recognition, diagnosis and management of suspected vaccine associated thrombosis (VIPIT) (Australia April 2021)
7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 9.
8. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *NEJM*. 2021 Apr 9.
9. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine- Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021)
10. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SCC Subcommittee on Platelet Immunology. Ishac Nazy et al. DOI:10.1111/JTH.15341