

Protrombotička imunološka trombocitopenija izazvana vakcinom (VIPIT) nakon vakcinacije AstraZenecom protiv COVID-19

Menaka Pai, Allan Grill, Noah Ivers, Antonina Maltsev, Katherine J. Miller, Fahad Razak, Michael Schull, Brian Schwartz, Nathan M. Stall, Robert Steiner, Sarah Wilson, Ullanda Niel, Peter Jüni, Andrew M. Morris u ime Radne grupe za smjernice kliničke prakse o lijekovima i biološkim sredstvima i Naučnog savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19.

Verzija 1.0

Objavljeno: 26. marta 2021.

Citiranje: Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Protrombotička imunološka trombocitopenija izazvana vakcinom VIPIT nakon vakcinacije AstraZenecom protiv COVID-19. Naučni sažeci Naučnog savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>

Povezanost autora: Povezanost članova Naučnog savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19 se može naći na <https://covid19-sciencetable.ca/>.

Izjave o interesu: Izjave o interesu članova Naučnog savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19, njegovih radnih grupa ili partnera se mogu naći na <https://covid19-sciencetable.ca/>. Izjave o interesu vanjskih autora mogu se naći u dodatnim izvorima <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>.

O nama: Naučno savjetodavno vijeće Ontarija o COVID-19 okuplja naučne stručnjake i lidere zdravstvenog sistema koji evaluiraju i izvještavaju o novim dokazima relevantnim za pandemiju COVID-19, da bi informirali odgovor Ontarija. Naš je mandat dati sedmične sažetke relevantnih naučnih dokaza za Koordinacijsko vijeće za COVID-19 pokrajine Ontario, integrirajući informacije postojećih naučnih tijela, agencija i univerziteta u Ontariju i najbolje svjetske dokaze. Naučno vijeće sumira svoje nalaze za Zdravstveno koordinacijsko vijeće i javnost u [Naučnim sažecima](#).

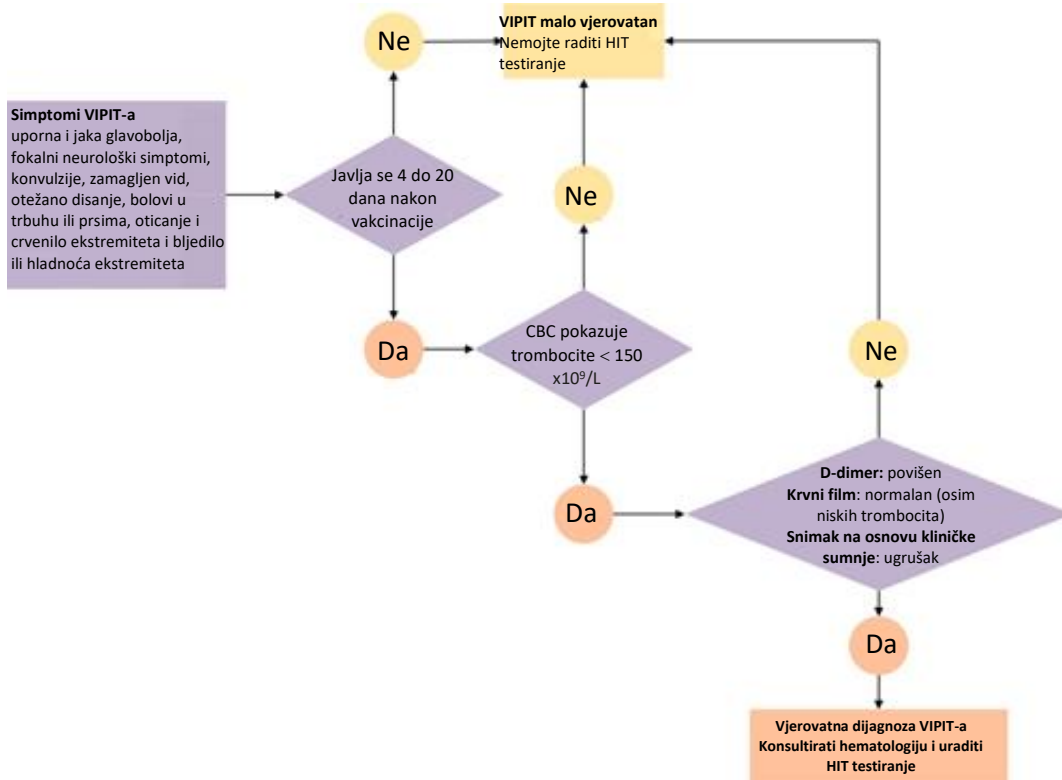
Radna grupa za smjernice kliničke prakse o lijekovima i biološkim sredstvima je grupa kliničara i naučnika s priznatom ekspertizom u oblasti lijekova, bioloških sredstava i kliničke prakse. Radna grupa će procijeniti postojeće naučne podatke, epidemiologiju bolesti, dostupnost lijekova i pitanja implementacije da bi se izradile Smjernice kliničke prakse za Liječenje COVID-19 lijekovima i biološkim sredstvima. Radna grupa o svojim nalazima izvještava javnost i Naučno vijeće. Njeni nalazi su takođe sumirani u [Naučnim sažecima](#).

Korespondencija: Sekretarijat Naučnog Savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19

Ključna poruka

Ovaj naučni sažetak daje informacije za zdravstvene radnike o protrombotičkoj imunološkoj trombocitopeniji izazvanoj vakcinom (VIPIT), rijetkoj nuspojavi nakon primanja vakcine AstraZeneca protiv COVID-19.

Ovaj sažetak opisuje patofiziologiju, prezentaciju, detaljnu dijagnostiku i liječenje VIPIT-a. Slika 1 prikazuje stablo odlučivanja za dijagnosticiranje i isključivanje VIPIT-a.



Slika 1. Stablo odlučivanja za dijagnosticiranje i isključivanje VIPIT-a

Kratki sažetak

Šta znamo do sada?

Ujedinjeno Kraljevstvo, Evropska unija i skandinavske zemlje su izvjestile da izgleda da je vakcina AstraZeneca protiv COVID-19 povezana sa rijetkim pojavama ozbiljnih krvnih ugrušaka, uključujući krvne ugruške u mozgu. Ovi krvni ugrušci

Autorska prava: 2021 Naučno savjetodavno vijeće Ontarija o COVID-19. Ovo je dokument s otvorenim pristupom koji se distribuira pod uvjetima licence [Creative Commons Attribution License](#), koja dopušta neograničenu upotrebu, distribuciju i reprodukciju u bilo kojem mediju, pod uvjetom da je izvorno djelo pravilno citirano.

Stavovi i nalazi izneseni u ovom Naučnom sažetku stavovi su autora i ne odražavaju nužno stavove svih članova Naučnog savjetodavnog vijeća Ontarija o COVID-19, njegovih radnih grupa i njegovih partnera.

imaju dvije važne karakteristike: javljaju se 4 do 20 dana nakon vakcinacije i povezani su s niskim trombocitima (sitne krvne ćelije koje pomažu u stvaranju krvnih ugrušaka za zaustavljanje krvarenja). Ljekari ovo nazivaju „protrombotička imunološka trombocitopenija izazvana vakcinom” (VIPIT). VIPIT je rijedak, i javlja se kod 1 na 125.000 do 1 na 1 milion ljudi.

Ministarstvo zdravstva Kanade je izjavilo da je vakcina AstraZeneca protiv COVID-19 i dalje sigurna i efikasna u zaštiti Kanađana od COVID-19 i potiče ljude na imunizaciju bilo kojom od vakcina protiv COVID-19 koje su odobrene u Kanadi.

Imaju li neki ljudi više šanse da dobiju VIPIT?

VIPIT je vrlo rijedak. Trenutno ne znamo imaju li neki pacijenti više šanse da dobiju VIPIT. Do sada se većina slučajeva u Evropi javila kod žena mlađih od 55 godina – ali mnoge od ovih zemalja su koristile veći dio svojih početnih zaliha vakcine AstraZeneca kod žena mlađih od 55 godina. Ne vjerujemo da je VIPIT češći kod ljudi koji su i ranije imali krvne ugruške, kod ljudi koji su imali porodičnu anamnezu krvnih ugrušaka, kod ljudi s niskim nivoom trombocita ili kod trudnica, jer se VIPIT ne razvija istim procesom kao uobičajene vrste problema sa krvarenjem ili stvaranjem ugrušaka.

Na šta biste trebali pripaziti ako ste primili vakcinu AstraZeneca protiv COVID-19?

Trebate razgovarati sa zdravstvenim radnikom ako imate neuobičajene ili ozbiljne simptome nakon bilo koje vakcine protiv COVID-19. Ako se između 4 i 20 dana nakon vakcinacije pojave sljedeći simptomi, to može značiti da imate VIPIT: jaka glavobolja koja ne prolazi, konvulzije, teškoće u kretanju nekog dijela tijela, zamagljen vid koji ne prolazi, teškoće u govoru, otežano disanje, bol u prsima, jaki bolovi u stomaku, novo ozbiljno oticanje, bol ili promjena boje ruke ili noge. Ovi simptomi mogu biti i znak drugih ozbiljnih stanja i treba ih procijeniti u službi hitne pomoći.

Šta trebate uraditi ako imate simptome koji vas brinu nakon vakcine AstraZeneca protiv COVID-19?

Ako vaši simptomi nisu teški, možete se obratiti (virtuelno ili lično) svom ljekaru primarne zdravstvene zaštite. Ako imate ozbiljne simptome, odmah trebate otići do najbliže službe hitne pomoći. Trebate reći zdravstvenim radnicima koji vas pregledaju da ste primili vakcinu AstraZeneca protiv COVID-19 i datum kad ste je primili. Ako je zdravstveni radnik koji vas pregleda zabrinut, možda ćete ići na snimanje i dodatne krvne pretrage.

Da li zdravstveni radnici znaju kako dijagnosticirati i liječiti VIPIT?

Da. Zdravstveni radnici i naučnici u Ontariju rade sa stručnjacima u Kanadi i širom svijeta kako bi bolje razumjeli VIPIT. Naučno savjetodavno vijeće Ontarija o COVID-19 je sumiralo ono što trenutno znamo o VIPIT-u i objavilo smjernice za zdravstvene radnike u bolnicama i izvan njih, kako bi im pomoglo u dijagnosticiranju i liječenju VIPIT-a.

Zašto Ontario i dalje koristi vakcinu AstraZeneca protiv COVID-19?

Ministarstvo zdravstva Kanade je pregledalo vakcinu AstraZeneca protiv COVID-19, kao i sličnu vakcinu nazvanu COVISHIELD. Izjavili su da koristi u zaštiti Kanađana od COVID-19 i dalje nadmašuju rizike i potiču Kanađane da se imuniziraju bilo kojom od vakcina protiv COVID-19 koje su

odobrene u Kanadi kad dođu na red. Imajte na umu da je COVID-19 do sada ubio preko 15.000 Kanađana, da otprilike 1 od 100 Kanađana koji dobiju COVID-19 završi na intenzivnoj njezi, i da 1 od 5 Kanađana koji su hospitalizirani s COVID-19 dobije krvne ugruške. Trenutno Kanada doživljava treći val COVID-19. VIPIT je vrlo rijedak, dok se vakcina AstraZeneca pokazala efikasnom u smanjenju teškog oblika bolesti COVID-19. Zdravstveni radnici, naučnici i vladine agencije u Ontariju - i širom svijeta - nastavit će nadzirati sigurnost ove i svih vakcina.

Mogu li druge vakcine protiv COVID-19 dostupne u Ontariju izazvati VIPIT?

Nije potvrđen nijedan slučaj VIPIT-a ni sa jednom drugom vakcinom protiv COVID-19.

Pozadina

Čini se da je vakcina AstraZeneca protiv COVID-19 povezana s autoimunom trombozom koja oponaša trombocitopeniju izazvanu heparinom.

Ujedinjeno Kraljevstvo, Evropska Unija i skandinavske zemlje prijavile su rijetke slučajeve tromboze vena cerebralnog sinusa (CSVT) i trombocitopenije kod pacijenata koji su primili vakcinu AstraZeneca protiv COVID-19. Većina do sada pogođenih pacijenata su žene mlađe od 55 godina, a izgleda da se CSVT javlja 4 do 20 dana nakon vakcinacije. Institut Paul Ehrlich pokazao je da pogođene osobe u Njemačkoj imaju **antitijela** koja induciraju masivnu aktivaciju trombocita, smanjujući broj trombocita i uzrokujući trombozu.¹ Ova pojava oponaša heparinom induciranu trombocitopeniju (HIT) ali ne zahtijeva heparin kao okidač. Nazvana je protrombotička imunološka trombocitopenija izazvana vakcinom (VIPIT).

Pitanja

Koliko se često javlja VIPIT?

Imaju li neki pacijenti predispozicije za VIPIT?

Kada trebam posumnjati da moj pacijent ima VIPIT?

Kako da dijagnosticiram VIPIT? Kako da ga isključim?

Kako da liječim VIPIT?

Kako da liječim VIPIT s krvnim ugrušcima opasnim po život?

Je li VIPIT događaj koji se prijavljuje?

Mogu li pacijenti koji dobiju VIPIT sigurno primiti drugu dozu vakcine AstraZeneca protiv COVID-19? Mogu li primiti neku drugu vakcinu protiv COVID-19?

Nalazi

Koliko se često javlja VIPIT?

Do danas su širom svijeta primijenjeni milioni doza vakcine AstraZeneca protiv COVID-19, a sumnjivi slučajevi VIPIT-a javljaju se samo kod malog dijela vakcinisanih osoba. Međutim, sve je više dokaza o uzročnoj vezi sa vakcinom. Učestalost VIPIT-a se kreće između 1 na 125 000 i 1 na 1 milion.²

Nema dokaza da vakcina AstraZeneca protiv COVID-19 povećava ukupni rizik od tromboze (npr. duboke venske tromboze, plućne embolije, infarkta miokarda, moždanog udara) više nego kod opće populacije, unatoč uočenom povećanju CSVT,

jer je rizik od CSVT po redu veličine niži od rizika od drugih tromboza. Vakcina AstraZeneca protiv COVID-19 visoko je efikasna u prevenciji bolesti COVID-19, koja takođe nosi visok rizik od tromboze; 1 od 5 pacijenata hospitaliziranih sa COVID-19 razvija vensku trombozu.³ Iz tog razloga, Ministarstvo zdravstva Kanade, regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode Ujedinjenog Kraljevstva i Europska agencija za lijekove preporučili su da se nastavi s primjenom vakcine AstraZeneca protiv COVID-19 i svi su dali jasne izjave o svojoj procjeni rizika i koristi u situaciji pandemije COVID-19.^{2,4,5} Ljekari, naučnici i regulatorne agencije širom svijeta nastavit će pažljivo pratiti sigurnost vakcina AstraZeneca i COVISHIELD, verzije vakcine AstraZeneca protiv COVID-19 koja je trenutno dostupna u Kanadi.

Imaju li neki pacijenti predispozicije za VIPIT?

U ovom trenutku nije jasno imaju li određeni pacijenti predispozicije za VIPIT. Dosadašnji slučajevi su pretežno bili kod mlađih žena, međutim one su možda bile najviše zastupljene u vakcinisanoj populaciji u zemljama Evropske unije.² Još se čekaju dodatne informacije iz jurisdikcija poput Ujedinjenog Kraljevstva koje su prednost na početku vakcinacije dale starijim osobama. Budući da je VIPIT imunološki posredovan, osoba sa trombofilijom, porodičnom anamnezom krvnih ugrušaka ili ličnom historijom arterijskih ili venskih ugrušaka vjerovatno *ne bi bila* u povećanom riziku od VIPIT-a. Prema tome, ne postoje nove kontraindikacije za primanje vakcine AstraZeneca protiv COVID-19.

Kada trebam posumnjati da moj pacijent ima VIPIT?

Pacijenti sa VIPIT-om mogu imati CSVT ili druge arterijske ili venske ugruške. Svakog pacijenta s neuobičajenim simptomima nakon vakcinacije treba pregledati zdravstveni radnik. Neki simptomi povećavaju vjerovatnoću da pacijent ima VIPIT: uporna i jaka glavobolja, fokalni neurološki simptomi (uključujući zamagljen vid), otežano disanje, bolovi u truhu ili prsima, oticanje i crvenilo ekstremiteta i bljedilo ili hladnoća ekstremiteta. Čini se da se VIPIT javlja između 4 i 20 dana nakon vakcinacije. Simptomi koji se jave u ovom vremenskom periodu trebaju povećati kliničku sumnju na VIPIT.

Kako da dijagnosticiram VIPIT? Kako da ga isključim?

Pacijenti sa ozbiljnim simptomima trebaju hitno potražiti pomoć u najbližoj službi hitne pomoći. Pacijenti s nešto lakšim simptomima mogu početne pretrage uraditi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili ambulantno.

Kliničari trebaju pitati pacijente o historiji vakcinacije protiv COVID-19 i uraditi kompletnu krvnu sliku (CBC). VIPIT je malo vjerovatan ako simptomi zgrušavanja krvi ne spadaju u vremenski okvir od 4 do 20 dana ILI ako je broj trombocita $\geq 150 \times 10^9/L$.⁶ VIPIT je vjerovatniji ako se simptomi zgrušavanja krvi jave u okviru od 4 do 20 dana I broj trombocita je $< 150 \times 10^9/L$, i takvi pacijenti se trebaju evaluirati u najbližem hitnom odjelu zbog sumnje na VIPIT. To će ubrzati daljnju dijagnostičku obradu, liječenje i hitne hematološke konsultacije.

Pacijenti sa sumnjom na VIPIT trebaju se uputiti na vađenje krvne slike uključujući nivo D-dimera i krvni film. Kad postoji jaka klinička sumnja na VIPIT, pacijenti trebaju napraviti i dijagnostičke snimke za ispitivanje krvnih ugrušaka (uključujući odgovarajuće snimke da se isključi CSVT, ako pacijent ima upornu i jaku glavobolju). Nije poznato je li VIPIT, poput HIT-a, povezan s arterijskim trombozama, ali treba uzeti u obzir arterijske ugruške ako pacijenti imaju dosljedne simptome. Povišeni D-dimer, normalni krvni film (osim trombocitopenije) i potvrda krvnog ugruška na dijagnostičkom snimanju čine dijagnozu VIPIT vjerovatnom.

Potvrđna dijagnoza VIPIT-a postavlja se testiranjem na HIT. Ovo testiranje se treba obaviti čak i ako pacijent prethodno nije bio izložen heparinu. HIT testiranje uključuje dva koraka: identificiranje antitijela protiv kompleksa trombocitnog faktora 4 i heparina; i potvrđno funkcionalno ispitivanje sposobnosti antitijela da aktiviraju trombocite.⁷ Izgleda da je test HIT antitijela vrlo osjetljiv na VIPIT; ako je pozitivan, VIPIT se potvrđuje, a ako je negativan, VIPIT je malo vjerojatan.¹

Brojne velike bolničke laboratorije testiraju na HIT antitijela, ali samo jedna laboratorija u Kanadi provodi funkcionalna testiranja za potvrđivanje (Laboratorija za trombocitnu imunologiju Univerziteta McMaster). Stoga bi vjerovatni VIPIT trebao potaknuti hitnu hematološku konsultaciju (lično, virtuelno ili telefonom) kako bi se organiziralo testiranje i počelo sigurno empirijsko liječenje krvnih ugrušaka (vidi dolje).

Kako da liječim VIPIT?

Pacijenti s vjerovratnim i potvrđenim VIPIT-om trebaju se liječiti slično kao da imaju HIT. U donjem okviru su predstavljeni principi liječenja za pacijente s vjerovratnim i potvrđenim VIPIT-om. Dok se VIPIT ne isključi, treba se izbjegavati antikoagulacija pomoću heparina (nefrakcionirani heparin i heparini niske molekularne težine). Ne trebaju se davati ni transfuzije trombocita.

Liječenje krvnih ugrušaka kod pacijenata s vjerovratnim ili potvrđenim VIPIT-om

1. Bez heparina
2. Bez transfuzije trombocita
3. Antikoagulansi prve linije: direktni oralni anti-Xa inhibitori (npr., rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
4. Konsultirati hematologiju (lično, virtuelno ili telefonom)
5. IVIG 1 g/kg dnevno 2 dana za ozbiljne ili po život opasne krvne ugruške

Sumarni okvir. Liječenje krvnih ugrušaka kod pacijenata s vjerovratnim ili potvrđenim VIPIT-om

Alternativni antikoagulansi koji su sigurni za upotrebu kod HIT-a i koji su vjerojatno sigurni za upotrebu kod VIPIT-a uključuju direktne inhibitore trombina i inhibitore anti-Xa. Većina kliničara u Ontariju će komotno koristiti direktne oralne inhibitore anti-Xa (npr., rivaroxaban, apixaban, edoxaban) empirijski, dok čekaju daljnji savjet hematologa; ova sredstva se koriste u liječenju HIT-a. Doza direktnog oralnog inhibitora anti-Xa identična je dozi koja se koristi za liječenje nekompliciranih dubokih venskih tromboza. Ako pacijent ima ozbiljno oštećenje bubrega zbog čega direktni oralni antikoagulansi nisu sigurni, treba potražiti savjet hematologa koji će uputiti na upotrebu parenteralnih antikoagulansa koji su sigurni kod HIT-a.

Kako da liječim VIPIT s krvnim ugrušcima opasnim po život?

Kod pacijenata s potvrđenim VIPIT-om i ozbiljnim ili po život opasnim krvnim ugrušcima (npr. CSVT, tromboza splahnhične vene), važno je smanjiti protrombotički odgovor intravenskim imunoglobulinom (IVIG). Primjena visoke doze IVIG (1 g/kg tjelesne težine dnevno tokom 2 dana) je prikladna i može je voditi hematolog-savjetnik.

Je li VIPIT događaj koji se prijavljuje?

Sve sumnjive neželjene reakcije nakon imunizacije (AEFI), uključujući trombozu, i vjerovatni i potvrđeni VIPIT, trebaju se prijaviti pomoću [pokrajinskog obrasca AEFI](#) i poslati lokalnoj jedinici za javno zdravstvo. Više informacija o načinu prijavljivanja AEFI može se naći na web stranici [Public Health Ontario](#). Ontario provodi

nadzor sigurnosti vakcina u saradnji sa Agencijom za javno zdravstvo Kanade, a brzo prijavljivanje je ključno da se više sazna o ovoj rijetkoj ali ozbiljnoj pojavi tromboze.

Mogu li pacijenti koji dobiju VIPIT sigurno primiti drugu dozu vakcine AstraZeneca protiv COVID-19? Mogu li primiti neku drugu vakcinu protiv COVID-19?

Trenutno ne znamo kako postupati kod naknadnih doza vakcina protiv COVID-19 za osobe koje su dobile VIPIT nakon prve doze. Ovi slučajevi zahtijevaju konsultacije s hematologom. Znamo da se osobe s HIT-om koji nije povezan sa vakcinom mogu sigurno ponovo izložiti heparinu, pod vrlo kontroliranim uvjetima, ali to zahtijeva savjet i pomno praćenje hematologa. Ovo je područje aktivnog proučavanja. Nije potvrđen nijedan slučaj VIPIT-a ni sa jednom drugom vakcinom protiv COVID-19. Prema tome, druga doza neke druge vakcine može biti sigurna.

Interpretacija

VIPIT je rijetka neželjena reakcija nakon primanja AstraZeneca vakcine protiv COVID-19. Ovaj sažetak opisuje patofiziologiju, prezentaciju, detaljnu dijagnostiku i liječenje VIPIT-a, uključujući stablo odlučivanja za dijagnosticiranje i isključivanje VIPIT-a .

Doprinosi autora

M.P., P.J. i A.M.M. su osmislili ovaj Naučni sažetak. M.P. je napisala prvu verziju ovog Naučnog sažetka. Svi autori su doprinijeli koncipiranju ovog Naučnog sažetka, kritički revidirali njegov intelektualni sadržaj i odobrili konačnu verziju.

Izvori

1. Ažurirana izjava GTH o vakcinaciji vakcinom AstraZeneca protiv COVID-19 od 22 . marta 2021. Objavljeno 18. marta 2021. Pristupljeno 24. marta 2021. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_24_2021.pdf
2. PINHO AC. AstraZeneca vakcina protiv COVID-19: koristi su i dalje veće od rizika, uprkos mogućoj povezanosti sa rijetkim krvnim ugrušcima s niskim trombocitima. Evropska agencija za lijekove. Objavljeno 18. marta 2021. Pristupljeno 24. marta 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
3. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Rizik od tromboembolije od COVID-19 visok je i povezan je s većim rizikom od smrtnosti: Sistematski pregled i metaanaliza. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
4. Ministarstvo zdravstva Kanade potvrđuje da koristi od vakcine AstraZeneca protiv COVID-19 i dalje nadmašuju rizike za korištenje u Kanadi. Health Canada. Objavljeno 18. marta 2021. Pristupljeno 24. marta 2021. <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2021/03/health-canada-confirms-that-the-benefits-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-continue-to-outweigh-the-risks-for-use-in-canada.html>
5. UK regulator potvrđuje da ljudi trebaju i dalje primati vakcinu AstraZeneca protiv COVID-19. GOV.UK. Pristupljeno 24. marta 2021. <https://www.gov.uk/government/news/uk-regulator-confirms-that-people-should-continue-to-receive-the-covid-19-vaccine-astrazeneca>

6. Warkentin TE. Trombocitopenija izazvana heparinom: patogeneza i upravljanje. *Br J Haematol.* 2003;121(4):535-555. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04334.x>
7. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimunološka trombocitopenija izazvana heparinom. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114. <https://doi.org/10.1111/jth.13813>