

بسمه تعالی دستورالعمل کمیته علمی کشوری کوید

مدیریت ترومبوز/ترومبوسایتوپنی ناشی از واکسن (COVID-19)

مقدمه:

واکسیناسیون علیه SARS-CoV-2 مهمترین روش مقابله با Covid-19 است.

در پی واکسیناسیون وسیع کوید 19، عارضه نادر تشکیل لخته در محل‌های نامتعارف با مکانیسم مشابه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین¹ (HIT) گزارش شده است. 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 شده و منجر به عارضه VIPIT یا VITT میشود.

با توجه به نادر بودن این عارضه و این که مزایای واکسیناسیون بسیار بیشتر از خطر ابتلا به کرونا و ترومبوز در زمینه آن میباشد، همچنان توصیه اکید بر واکسیناسیون کوید ۱۹ جهت کنترل بیماری در سطح جامعه 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.

¹ Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

تشخیص ترومبوز/ ترومبوسیتونی ناشی از واکسن (VITT)

در صورت بروز هریک 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:

۱. تایید ترومبوز با معاینه و همچنین تصویربرداریهایی لازم جهت تشخیص بروز ترومبوز با توجه به علائم ایجاد شده (از جمله تصویربرداری مناسب برای رد CSVT^۲)، باید درخواست شود.

۲. 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.

² Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST)

- *D-Dimer*
- *Fibrinogen*
- *PT, aPTT*

Peripheral Blood Smear

در صورت افزایش شدید (بیش از ۴ برابر نرمال) *D-Dimer* و افت فیبرینوژن، در حضور اسمیر خون محیطی نرمال و سایر تستها، تست تایید آنتی بادی ضد *PF4* انجام می شود.

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 ۴ (*PF4*) / هپارین است.

در صورت مثبت بودن آزمایش غربالگری برای آنتی بادی های *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 تایید می کند.

الگوریتم تشخیصی *VITT* در تصویر شماره ۱ آورده شده است.

مدیریت درمان ترومبوز/ترومبوستوینی ناشی از واکسن

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

(۱) در موارد ترومبوسیتوپنی ایزوله بدون تغییرات فیبرینوژن و *D-Dimer*، بعد از تزریق واکسن در بازه

زمانی ذکر شده، بدون علائم بالینی و نشانه های تصویر برداری ترومبوز اقدامات زیر توصیه می شود:

➤ پیگیری با انجام تستهای CBC، *D-Dimer* و فیبرینوژن هر ۴۸ ساعت

➤ پرهیز از تزریق پلاکت

➤ پرهیز از مصرف آنتی کوآگولانتهای هپارینی

➤ درمان استاندارد بر اساس احتمال واکنش ایمنولوژیک منجر به ITP متعاقب واکسن

(۲) در موارد ترومبوسیتوپنی همراه با افت فیبرینوژن یا افزایش *D-Dimer* بدون نشانه های تصویر برداری

ترومبوز اقدامات زیر توصیه می شود:

➤ پیگیری با تستهای CBC، *D-Dimer* و فیبرینوژن هر ۴۸ ساعت

➤ پرهیز از تزریق پلاکت

➤ پرهیز از مصرف آنتی کوآگولانتهای هپارینی

➤ ترومبوپروفیلاکسی با دوز پروفیلاکسی با آنتی کوآگولانتهای مهارکننده مستقیم *Xa* (ریواروکسابان

۱۰ میلی گرم روزانه یا آپیکسابان ۲٫۵ میلی گرم دو بار در روز) پیشنهاد می شود^{۲۰۱۰}

➤ آنتی کوآگولاسیون با دوز درمانی در موارد افزایش یابنده *D-Dimer* در حد ۴ برابر طبیعی با

آنتی کوآگولانتهای مهارکننده مستقیم *Xa* (ریواروکسابان، آپیکسابان) توصیه می شود.

➤ درمان پروفیلاکسی با *IVIG* توصیه نمی شود. تنها در صورت پیشرفت سندروم به ایجاد ترومبوز

بالینی یا افزایش *D-Dimer* بیش از ۴ برابر طبیعی باید از *IVIG* استفاده شود.

درمان آنتی کوآگولانت در این موارد تا زمان طبیعی شدن تستها توصیه می شود.

۳) 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:

- پرهیز از مصرف هپارین، انوکسپارین و وارفارین
- پرهیز از تزریق پلاکت
- پرهیز از تجویز آگونیست های گیرنده های ترومبوپویتین
- دگزامتازون ۴۰ میلی گرم وریدی روزانه برای ۴ روز متوالی
- تزریق *IVIg* با دوز ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه برای دو روز متوالی
- در صورت پلاکت کمتر از $20 \times 10^9/L$ باید از تجویز آنتی کواگولانت پرهیز شود و تنها در صورت وجود علایم خونریزی خطرناک و بعد از عدم پاسخ به استروئید و *IVIg* پلاکت تزریق شود.
- در صورت پلاکت بیشتر از $20 \times 10^9/L$ درمان آنتی کواگولانت با داروهای مهارکننده مستقیم *Xa* (ریواروکسابان یا آپیکسابان) توصیه می‌شود.
- 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.
- 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.
- در صورت بالا بودن *PT* و *PTT* (یک و نیم برابر نرمال) یا فیبرینوژن کمتر از 150 mg/dL تزریق *FFP* با دوز $10-15 mL/kg$ توصیه می‌شود و در صورت ادامه خونریزی و پایین ماندن فیبرینوژن علی‌رغم تزریق *FFP*، تزریق کنسنتره فیبرینوژن توصیه می‌گردد.

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 سویچ 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.

تهیه کنندگان:

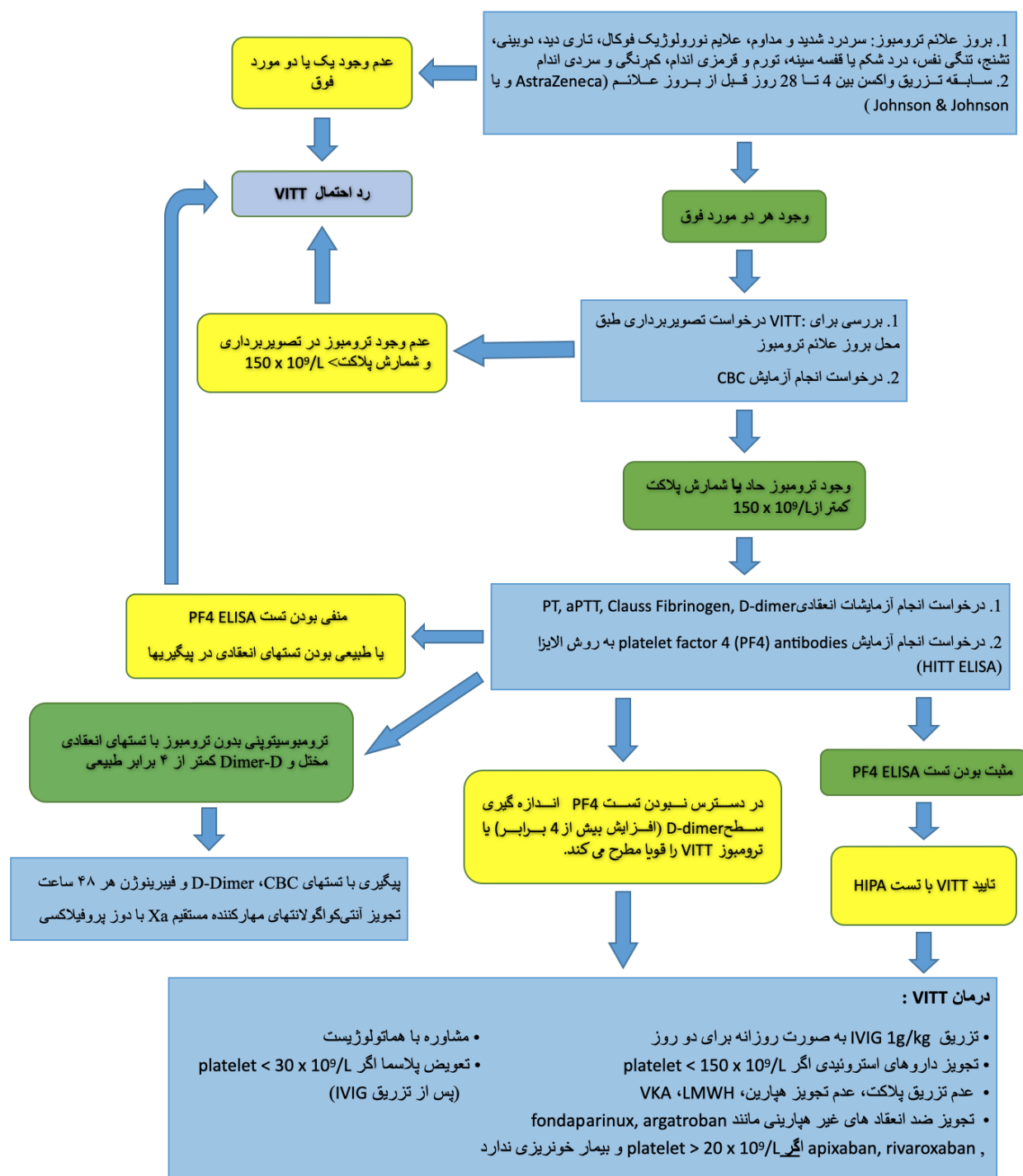
زیرگروه بالینی کمیته علمی کشوری کوید ۱۹

نمایندگان انجمن محترم ترومبوز دکتر عشقی؛ دکتر سروش راد، دکتر سعید محمدی؛ دکتر امید صیدی زاده

رئیس محترم انجمن هماتولوژی و انکولوژی دکتر اسلامی

مرکز محترم قلب شهید رجایی دکترونوحی و دکتر محبی

رئیس محترم دفتر آموزش بهداشت دکتر رضایی



شکل ۱. الگوریتم تشخیصی در بیماران مبتلا به ترومبوز به همراه ترومبوسیتوپنی به دنبال واکسیناسیون Covid-19.

منابع:

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