

Vaktsiin-indutseeritud (pro)trombootiline immuuntromotsütopeenias (VIPIT)

Kaja Vaagen, SA TÜK Ühendlabor
ELMÜ suvekool, 27.08.2021

Terminoloogia

- ▶ Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia
- ▶ Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

- ▶ 4-28 päeva peale viirusvektor-vaktsiiniga (Astra Zeneca, Johnson&Johnson) vaktsineerimist arenev immuuntrombotsütopeenial ja tromboos
- ▶ Seda sündroomi ei ole kirjeldatud peale mRNA vaktsiinidega (Pfizer, Moderna) vaktsineerimist
- ▶ Sarnaneb oma olemuselt ja kliiniliselt kulult hepariin-indutseeritud trombotsütopeeniale (HIT)

Patogenees

Klassikaline tromboos

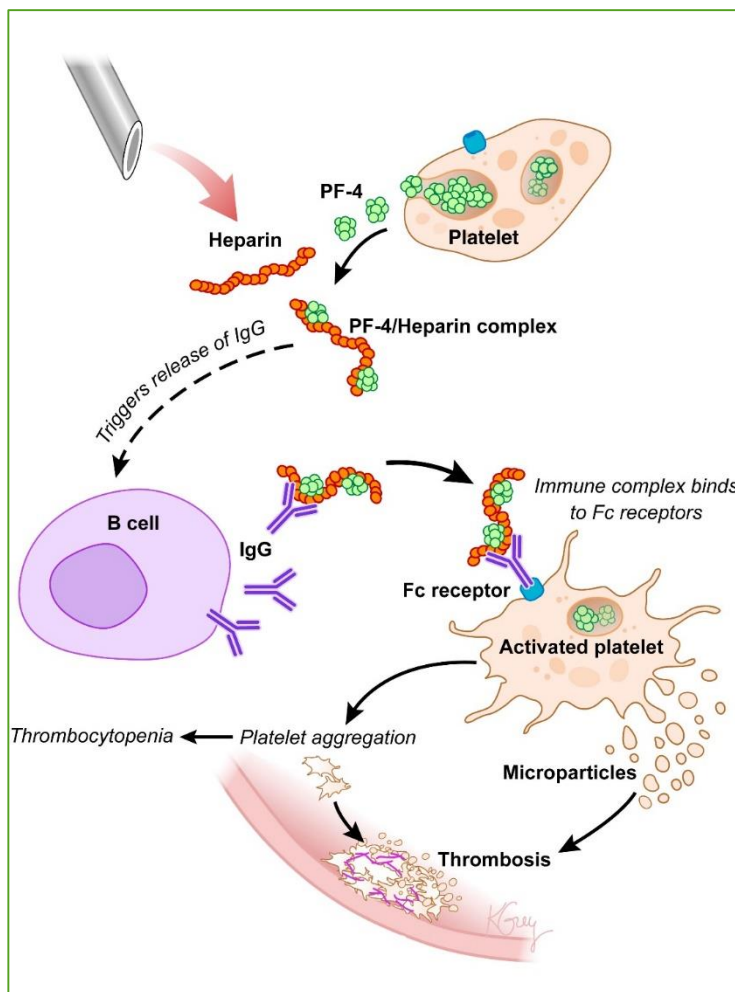
Virchowi triaad

Hüperkoagulatsioon

Staas,
verevoolu
aeglustumine

Veresoone
seina kahjustus

HIT ja VIPIT



Riskifaktorid

Klassikaline tromboos:

- ▶ Vanus
- ▶ Ülekaal
- ▶ Suitsetamine
- ▶ Kardiovaskulaarhaigused
- ▶ Kroonilised põletikulised haigused
- ▶ Pahaloomulised kasvaja
- ▶ Immobilisatsioon (operatsioonid, traumad, pikad lennureisid jm)
- ▶ Kombineeritud rasestumisvastased vahendid, hormoonasendusravi, rasedus, sünnitusjärgne periood
- ▶ Pärilik trombofiilia

VIPIT:

- ▶ Naissugu?
- ▶ Noorem iga (< 55-60 a)?
- ▶ ?

Sagedus

VIPIT	Venoosne tromboos	HIT	Tromboos COVID-19 korral	Venoosse tromboosi risk üle 4 tunni kestva lennureisi korral
1 : 100 000 - 1 : 250 000 retsipiendi kohta	1-3 : 1000 inimese kohta aastas	1 : 1000 retsipiendi kohta	7-8 : 100 hospitaliseeritud patsiendi kohta	1:4600
Aastane risk saada surma liiklusõnnetuses: 110 : 1 000 000 25-aastaste hulgas 180 : 1 000 000 55-aastaste hulgas			Tõsise kõrvaltoime risk peale COVID-19 vaktsiini: 11 : 1 000 000 25-aastaste hulgas 4 : 1 000 000 55-aastaste hulgas	
Suremus klassikalise tserbraalsiinuste tromboosi korral 5-10%			Suremus VIPIT korral ~30-40%	

VIPIT diagnostika

Kolm kohustuslikku kriteeriumit:

▶ Vaktsineerimine AZ või J&J vaktsiiniga 4-28 päeva tagasi

▶ Tromboos

Venoosses süsteemis: tserebraalsiinuste veenid, silmaveenid, põrnaveenid, maksaveenid, mesenteriaalveenid, neerupealise veenid, jäsemete süvaveenid → kopsuarteri trombemboolia

Arteriaalses süsteemis: ajuinfarkt, äge jäsemete isheemia

▶ Trombotsütopeenია (< 150 x 10⁹/L; mediaan 20-25 x 10⁹/L)

Sümptomid:

B - Balance (äkki tekkinud tasakaaluhäired peavalu ja pearinglusega)

E- Eyes (kaheli nägemine, nägemise hägustumine)

F - Fainting (minestus, teadvuse kadu)

A - Abdominal pain (tugev püsiv kõhuvalu, diarröa, iiveldus, oksendamine, veri väljaheites)

S - Swelling; shortness of breath (jala või käe turse, valu; õhupuudus, rindkere valu)

T- Time (sümptomid tekivad 4-28 päeva peale vaktsineerimist)

Tihti esinevad ka gripilaadsed sümptomid. Võivad esineda petehhiad või muud veritsuse tunnused, kuid domineerib tromboos.

Laboriuuringud (ISTH juhis, aprill 2021)

▶ Hemogramm 5-osalise leukogrammiga - **trombotsütopeenia** $< 150 \times 10^9/L$

▶ Rutiinsed hüübimisuuringud

D-dimeerid ↑ ↑

PT, APTT ↑

fibrinogeen ↓

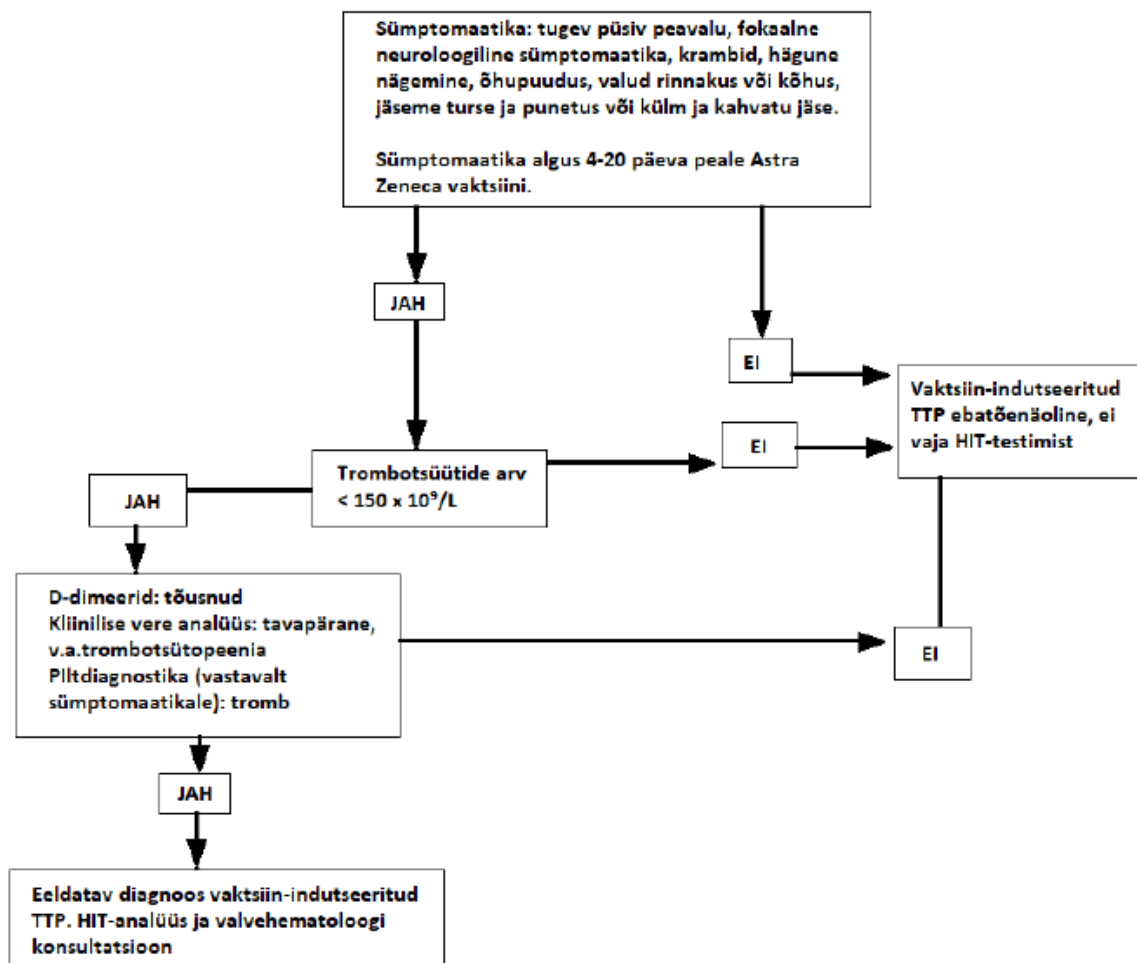
▶ PF4 antikehad (HIT ELISA) positiivsed

Eestis kasutatavad **HIT kiirtestid ei sobi VIPIT diagnoosimiseks, esinevad valenegatiivsed tulemused.**

ECAT välises kontrollis 6 VIPIT patsiendi seerumit → Stago STic EXPERT HIT
6 negatiivset tulemust

▶ Kui PF4 antikehade test ei ole kättesaadav, vaata D-dimeeride tulemust →
D-dimeeride tõus $> 4x$ üle otsustuspiiri → käsitle nagu VIPIT-it ja alusta ravi

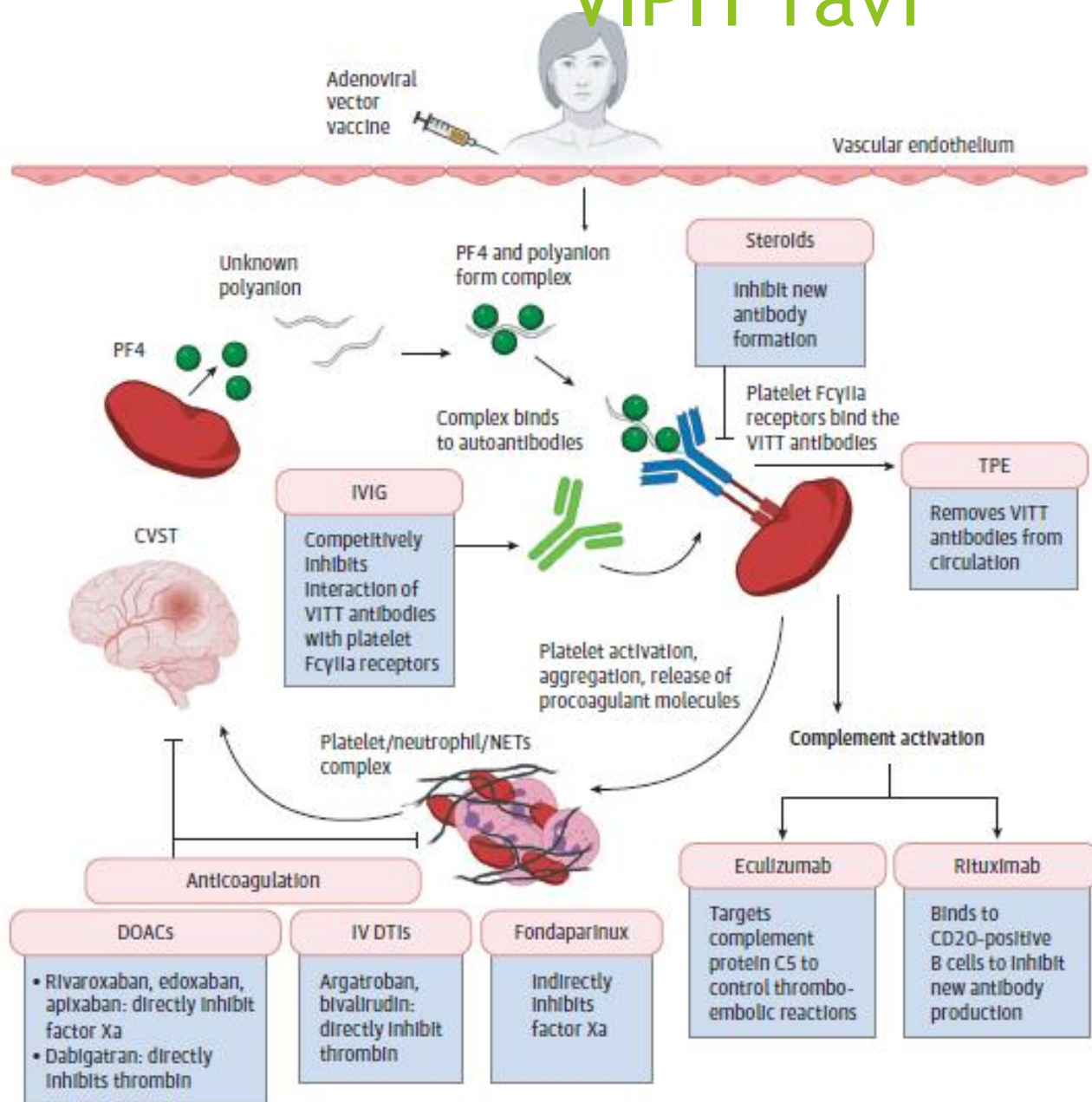
VIPIT: vaktsiin-indutseeritud trombootilis-trombotsütopeeniline purpura



*TTP: trombootilis-trombotsütopeeniline purpura

*HIT: hepariin-indutseeritud trombotsütopeenia, HIT-testimine/analüüs – PF4 (HIT) antikehad.

VIPIT ravi



- ▶ Väldi hepariini manustamist
- ▶ Väldi trombotsüütide transfusiooni
- ▶ Raporteeri dokumenteeritud kõrvaltoime

Diferentsiaaldiagnoos

- ▶ **Vaktsiin-indutseeritud immuuntrombotsütopeenia** - ei ole tromboosi, d-dimeeride taseme tõusu ja muid hüübimisanalüüside muutusi, kliinilises pildis esiplaanil veritsus. Raviks ei tohi kasutada antikoagulante, vajalikud trombotsüütide transfusioonid
- ▶ COVID-19 tingitud tromboos
- ▶ Trombotsütopeenia muudel põhjustel (infektsioonid, ravimid, immuuntrombotsütopeenia, hüpersplenism jt)
- ▶ Tromboos muudel põhjustel
- ▶ Trombootiline trombotsütopeeniline purpura
- ▶ Klassikaline hepariin-indutseeritud trombotsütopeenia (HIT)

VIPIT (tõenäolised) juhtumid Eestis

- ▶ Märts 2021 31 a. mees, insult 10 päeva peale vaktsineerimist AZ vaktsiiniga, suri 5. haiguspäeval haiglas. Esines trombotsütopeenia, HIT testi ei tehtud.
- ▶ Aprill 2021 59 a. naine, reieveeni tromboos ja trombotsütopeenia, HIT test positiivne 10 päeva peale vaktsineerimist AZ vaktsiiniga.

COVID-19 vaktsiinide trombotsütopeeniliste ja hemorraagiliste kõrvaltoimete teatised Eestis ravimiameti kodulehelt

- ▶ 81 a patsient, surmaga lõppenud immuuntrombotsütopeenia ja hemorraagiline šokk 6 nädalat peale 1 AZ vaktsiini annust. HIT positiivne. Tema kaasuvad haigused ja kasutatud ravimid trombotsütopeeniat ei põhjusta. Seos vaktsiiniga võimalik.
- ▶ 62 a. mees, trombotsütopeenia, täpp-verevalumid, verevalumid süstekohal peale AZ vaktsiini saamist
- ▶ 68 a naine, ajuverejooks AZ vaktsiini manustamisele järgneval päeval. Seos vaktsiiniga pole selge.
- ▶ Trombotsütopeenia, täppverevalumid kogu kehal 15 päeva peale Pfizeri vaktsiini 2. annust. Seost vaktsiiniga ei saa välistada.
- ▶ Noor naine, trombotsütopeenia ja trombootiline mikroangiopaatia 4 päeva peale Moderna vaktsiini 1. annust. Seost vaktsiiniga hinnatakse.
- ▶ Trombotsütopeenia ja seedetrakti verejooks 6 päeva peale Moderna 1. annust. Patsiendil varem ka esinenud trombotsütopeeniat.
- ▶ Subduraalne hemorraagia vaktsineerimise päeval (J&J vaktsiin). Seos vaktsiiniga ebatõenäoline.

- ▶ 31.03.2021 54 a. naine hospitaliseeritud erakorraliselt SA TÜK hematoloogia osakonda. AZ vaktsiini 1. doos 10 päeva tagasi. Saabudes trombotsüütide arv $7 \times 10^9/L$, HIT positiivne, hiljem saadud ka ANA positiivne tulemus. Ravi steroididega, trombotsütopeenia püsib mai keskpaigani

COVID-19 vaktsiinide trombootiliste kõrvaltoimete teatised Eestis ravimiameti kodulehelt

- ▶ 16 tromboosi juhtumit seoses Pfizeri vaktsiiniga
- ▶ 2 teatist seoses Moderna vaktsiiniga
- ▶ 14 teatist seoses AZ vaktsiiniga
- ▶ 2 teatist seoses J&J vaktsiiniga

- ▶ Enamikel neist juhtudest on esinenud ka muud tromboosi riskifaktorid, nii et seos vaktsiiniga on hinnatud ebatõenäoliseks.
- ▶ Siiski on lisatud, et „Trombide (sh ajuinsuldi) seose hindamine COVID-19 vaktsiinidega on Euroopas kõrgendatud tähelepanu all. Seni ei ole kinnitunud seos tavatrombide ja COVID-19 vaktsiinide vahel - puudub statistiline erinevus trombide esinemissagedusel vaksineeritute ja mitte-vaksineeritute vahel.“

Soovitused edaspidiseks

- ▶ Vaksineerimine on jätkuvalt üks peamisi meetmeid COVID-19 pandeemiaga võitlemisel ja raskete haigusjuhtude ärahoidmisel
- ▶ Informeerida, veenda ja toetada inimesi vaksineerimisotsuse tegemisel aga ka peale vaksineerimist
- ▶ Kõiki vaktsiine tuleb manustada meditsiinilise järeelvalve all, tagades et adekvaatne arstiabi oleks kättesaadav
- ▶ Enamik rahvusvahelisi meditsiinilisi organisatsioone, s.h ISTH ja WHO soovitavad jätkata vaksineerimist AZ vaktsiiniga, kui see on riigis olemas ja kättesaadav
- ▶ Raporteerida tõestatud ja dokumenteeritud kõrvaltoimed