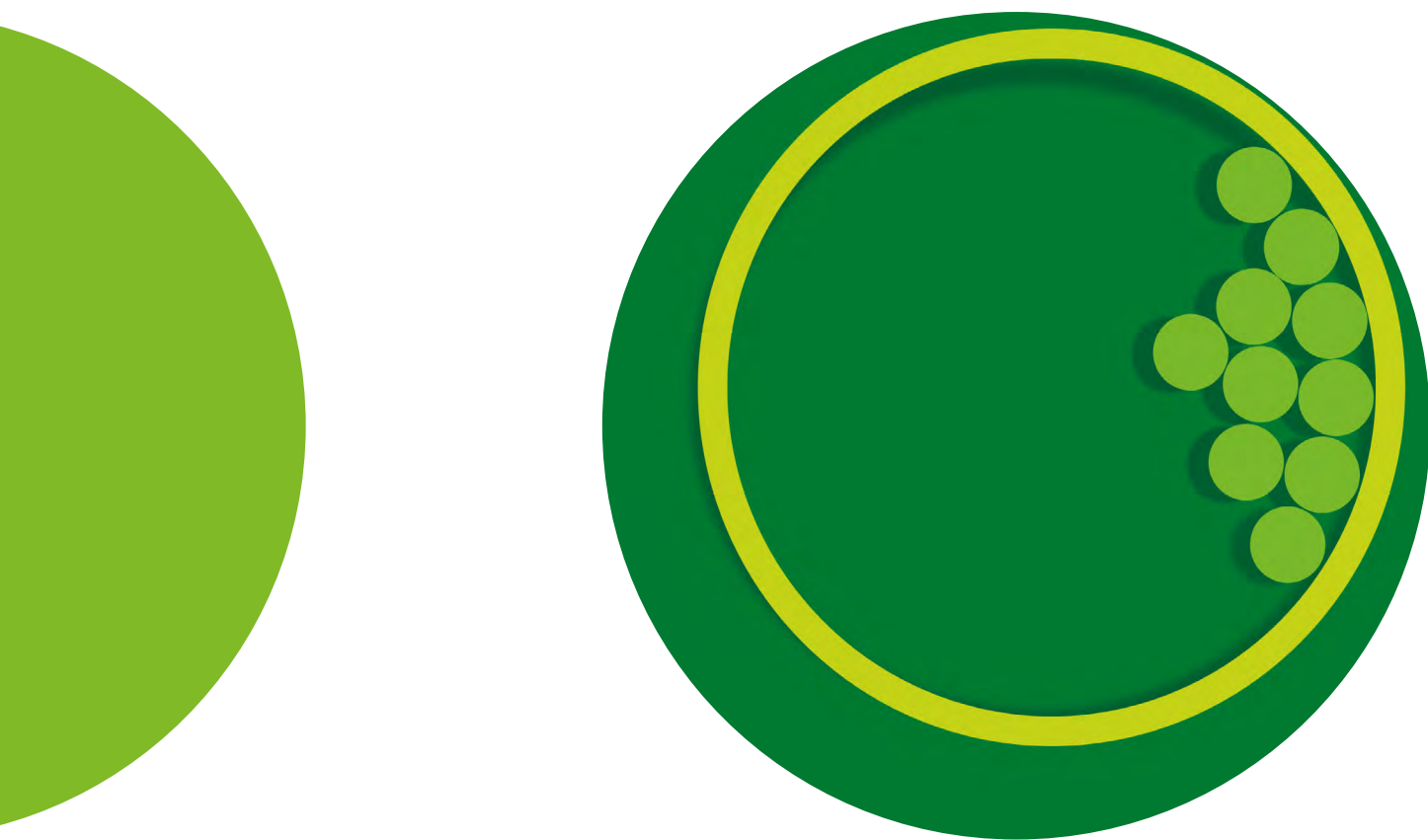


VIPIT

Stan wiedzy, rekomendacje i zalecenia na dzień

15.04.2021



EUROIMMUN



POLSKA

Spis treści

Wstęp	2
Stanowisko Sekcji ds. hemostazy PTHiT w sprawie Vaxzevria	3
Polskie rekomendacje dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego w COVID-19	5
Rekomendacje niemieckie dla lekarzy przy podejrzeniu VIPIT	9
Rekomendacje niemieckie dotyczące diagnostyki VIPIT	13
Relacja z konferencji prasowej Prof. Greinachera	17
VIPIT – FAQ	22
Stanowisko EMA w sprawie szczepionki firmy AstraZeneca	24
Testy laboratoryjne do skringu HIT i VIPIT	25
Oferta firmy EUROIMMUN	29
Kontakt	30



W marcu 2021 pojawiły się doniesienia o **epizodach zakrzepowo-zatorowych**, które wystąpiły **po szczepieniu** preparatem zawierającym rekombinowany wektor adenowirusowy kodujący antygen białkowy SARS-CoV-2 firmy AstraZeneca (nazwa handlowa: Vaxzevria). Naukowcy wskazują, że ten niepożądany odczyn poszczepienny (NOP) może **mieć podłoże immunologiczne**. Na podstawie wyników wstępnych badań uważa się, że szczepienie preparatem Vaxzevria **prawdopodobnie prowadzi do syntezy przeciwciał, które aktywują płytki krwi**. Mechanizm ten jest analogiczny do kaskady reakcji występujących w przebiegu **HIT** (ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia* – małopłytkowość immunologiczna wywołana heparyną, małopłytkowość heparynozależna, małopłytkowość poheparynowa).

Nomenklatura

Obecnie funkcjonują dwie nazwy powikłania po szczepieniu Vaxzevria pochodzące z różnych publikacji:

1. **VIPIT**, ang. *Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia* [1]
2. **VIIT**, ang. *Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia* [2]

W tej publikacji stosujemy nazwę **małopłytkowość immunologiczna wywołana przez wirus/szczepionkę**.

1. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Statement-AstraZeneca_englisch_4-1-2021.pdf
2. A. Greinacher i wsp., Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination, *N Engl J Med.* 2021 Apr 9, doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.

Stanowisko Sekcji ds. hemostazy PTHiT w sprawie Vaxzevria

Data publikacji: 07.04.2021

Autorzy: prof. dr hab. med. Anetta Undas, prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak (Przewodnicząca Sekcji), prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk, prof. dr hab. med. Jerzy Windyga w imieniu Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

W świetle aktualnych danych szczepienie przeciwko zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 preparatem firmy AstraZeneca (*Vaxzevria* – *przyp. red.*) jest skuteczne w zapobieganiu ciężkim postaciom COVID-19. Ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych jest małe, podobne jak w populacji ogólnej. Odnotowano jednak bardzo rzadką, szczególną postać incydentów zakrzepowych po podaniu szczepionki firmy AstraZeneca (częstość 1–10 przypadków na 1 milion zaszczepionych; dotąd w Europie zgłoszono <200 przypadków), określaną angielskim akronimem VIPIT (*vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia*). Powikłanie to najczęściej obserwuje się po upływie 4 do 20 dni od podania szczepionki firmy AstraZeneca, zwykle u osób <55. roku życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Objawy choroby przypominają nabytą trombofilię na podłożu autoimmunologicznym, tj. małopłytkowość indukowaną heparyną (*heparin-induced thrombocytopenia* – HIT), mimo że chory nie otrzymywał heparyny. Typową zmianą jest zmniejszenie liczby płytek we krwi obwodowej <150 000/ μ l (bez zwiększenia ryzyka krwawień). Manifestacje VIPIT to przede wszystkim zakrzepica zatok żylnych mózgowia, ale także zakrzepica żył trzewnych, zakrzepica żył głębokich o różnym umiejscowieniu, a także udar niedokrwieny mózgu lub zatorowość obwodowa.

Na podstawie dostępnych do 07.04.2021 zaleceń ekspertów (w tym niemieckich, brytyjskich i kanadyjskich) proponujemy następujące postępowanie:

1. Odradzamy szczepienie przeciwko zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 szczepionką firmy AstraZeneca pacjentów, którzy w przeszłości przebyli udokumentowany lub prawdopodobny HIT.
2. Odradzamy szczepienie przeciwko zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 szczepionką firmy AstraZeneca pacjentów, którzy w przeszłości przebyli zakrzepicę zatok żylnych mózgu.
3. Sugerujemy baczna obserwację pacjentów po przebytej żylnych chorobie zakrzepowo-zatorowej lub obciążonych zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, którzy nie otrzymują leków przeciwkrzepliwych, przez 20 dni po podaniu szczepionki firmy AstraZeneca.
4. Zalecamy kontakt z lekarzem, jeśli po szczepieniu szczepionką AstraZeneca między 4–20 dniem po jej podaniu pacjent zgłasza jeden z następujących objawów: silny uporczywy ból głowy, zaburzenia widzenia, drgawki, ogniskowe objawy neurologiczne, duszność, ból w klatce piersiowej lub brzucha, obrzęk lub niesymetryczny ból kończyny dolnej.
5. Zalecamy u pacjentów podejrzewanych o wystąpienie VIPIT oznaczenie morfologii krwi z rozmazem (aby wykluczyć lub potwierdzić małopłytkowość), stężenia D-dimeru i wykonanie badań obrazowych, aby potwierdzić lub wykluczyć zakrzepicę.
6. Chorych z podejrzeniem VIPIT (tj. z objawami klinicznymi i małopłytkowością <150 000/ μ l oraz zwiększonym stężeniem D-dimeru) powinno się hospitalizować.



7. Wskazana jest konsultacja hematologiczna (osobista lub telefoniczna) u hospitalizowanych pacjentów i oznaczenie u nich przeciwciał przeciwko kompleksom heparyna-płytkowy czynnik 4 (PF4) metodami immunologicznymi; w przypadku stwierdzenia tych przeciwciał, sugerujemy przeprowadzenie testów czynnościowych, jeśli jest to możliwe (badania mało dostępne); w przypadku braku dostępności testów czynnościowych dalsze decyzje należy oprzeć na obrazie klinicznym i wynikach testów immunologicznych.
8. Zalecamy u chorych z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia VIPIT po szczepieniu szczepionką firmy AstraZeneca **NIESTOSOWANIE** heparyny, ani wlewów koncentratu krwinek płytkowych.
9. Zalecamy u chorych z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia VIPIT stosowanie w leczeniu doustnych bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (w Polsce apiksaban lub rywaroksaban) lub fondaparynuksu (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego) oraz wlewów dożylnych immunoglobulin (IVIg 1 g/kg mc./d i.v. min. przez 2 kolejne dni) i glikokortykosteroidów (np. metyloprednizolon 1 mg/kg mc./d) z regularnym monitorowaniem morfologii krwi i stężenia D-dimeru, najlepiej pod nadzorem hematologa.
10. Zalecamy zgłaszanie wszystkich przypadków podejrzanych o wystąpienie VIPIT jako rzadkiego niepożądanego odczynu (NOP) produktu leczniczego do odpowiednich organów zgodnie z wymogami ustawowymi.

Podsumowując, aktualne dane nadal wskazują, że korzyści ze szczepienia preparatem firmy AstraZeneca (*Vaxzevria* – *przyp. red.*) zdecydowanie przeważają nad ryzykiem bardzo rzadko występujących działań niepożądanych, w tym incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko zagrażającej życiu zakrzepicy u chorych na COVID-19 jest natomiast bardzo duże. Po szczepieniu należy pamiętać o działaniach mogących zmniejszać ryzyko incydentów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, tj. unikać unieruchomienia, odpowiednio zwiększyć spożycie płynów. Osoby przyjmujące leki przeciwkrzepliwie powinny kontynuować leczenie, nie przerywając go ani bezpośrednio przed szczepieniem, ani po zaszczepieniu.

***Od Redakcji Medycyny Praktycznej:** Powyższe stanowisko jest aktualizacją dokumentu z 20 marca br. (p. „[Stanowisko NIL w sprawie szczepionki przeciwko COVID-19 firmy AstraZeneca](#)”)

Źródło: <https://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/wytyczne/263793,uaktualnione-stanowisko-sekcji-ds-hemostazy-polskiego-towarzystwa-hematologow-i-transfuzjologow-w-sprawie-szczepionki-przeciwko-covid-19-firmy-astrazeneca-07042021-r>



Polskie rekomendacje dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego w COVID-19

Data publikacji: 20.03.2021

Autorzy: Zespół Ekspertów Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej: Prof. dr hab. med. Anetta Undas, Prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak, Prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk, Prof. dr hab. med. Jerzy Windyga, Przewodniczący Forum: Prof. dr hab. med. Andrzej Matyja

PROFILAKTYKA PRZECIWKRZEPLIWA U PACJENTÓW, KTÓRZY DOTYCHCZAS NIE STOSOWALI ANTYKOAGULANTÓW

1. Zalecamy stosowanie standardowej dawki profilaktycznej heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) np. enoksaparynę (Clexane, Neoparin) tj. 40 mg s.c/d, a u osób powyżej 100 kg sugerujemy stosowanie większych dawek. tj. 0,5 mg/kg m.c/d w zaokrągleniu w górę do pełnych 10 mg (możliwe jest podawanie HDCz w 2 dawkach podzielonych). Sugerujemy rozważenie oznaczenia aktywności anty-Xa po 4 h (maks. 6 h) od zastrzyku po minimum 5 dawkach leku u chorych bardzo otyłych i poniżej 50 kg (jeśli to oznaczenie jest dostępne w jednostce).
2. Dopuszcza się stosowanie innej HDCz niż enoksaparyna lub fondaparynuksu w czasie hospitalizacji jeśli chory stosował ją w dniu przyjęcia do oddziału.
3. U chorych z liczbą płytek < 50 tys/ul (50 G/l), skazą krwotoczną lub aktywnym poważnym krwawieniem nie powinno się stosować tromboprofilaktyki farmakologicznej; należy rozważyć wtedy mechaniczne sposoby tromboprofilaktyki, w szczególności przerywany ucisk pneumatyczny.
4. Zalecamy stosowanie fondaparynuksu (Arixtra) 2,5 mg s.c/d zamiast HDCz w razie przebytego epizodu małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) lub innych działań niepożądanych HDCz (np. uczulenie).
5. U chorego po włączeniu HDCz należy oznaczyć po 5 i 14 dniach liczbę płytek w celu wykluczenia HIT typu 2 (u osób stosujących już wcześniej heparynę niefrakcjonowaną (HNF)/HDCz sugerujemy wcześniejsze oznaczenie, np. po 2 dniach).
6. Zalecamy pomiary stężenia D-dimeru u wszystkich chorych hospitalizowanych co 24-48 h, oceniając dynamikę zmian stężenia w kolejnych dniach (znaczný wzrost D-dimeru i wysokie jego stężenie, to negatywne czynniki prognostyczne).
7. U chorych z klirensiem kreatyniny (CrCl) 15-30 ml/min sugerujemy stosowanie enoksaparyny w dawce 0,25 mg/kg m.c./d (lub innej HDCz w równoważnej dawce) oraz rozważenie oznaczenia aktywności anty-Xa po 4-6 h od zastrzyku po minimum 2 iniekcjach leku (jeśli to oznaczenie jest dostępne w jednostce).
8. U pacjentów wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych sugerujemy stosowanie enoksaparyny (Clexane, Neoparin) w dawce pośredniej, tj. 1 mg/kg m.c, preferencyjnie w 2 dawkach podzielonych tj. 0,5 mg/kg m.c. co 12h; przy CrCl >30 ml/min (możliwe stosowanie innej HDCz w równoważnej dawce).



9. Czynniki wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, które należy uwzględnić wybierając dawkowanie HDCz w prewencji:
- Przebycie ŻChZZ
 - Znana trombofilia
 - Aktywny proces nowotworowy
 - Współistnienie przewlekłych chorób zapalnych np. nieswoistych zapaleń jelit, reumatoidalnego zapalenia stawów itp.
 - Wiek > 75 lat
 - Unieruchomienie zwł. przy wysokoprzepływowej tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NIV) (możliwość tylko korzystania toalety) albo wspomaganie oddychania za pomocą respiratora
 - Szybkie narastanie stężenia D-dimeru (ok. 1000 ng/ml/24 h lub więcej)
10. Zalecamy stosowanie HDCz w dawkach terapeutycznych w przypadku objawów klinicznych sugerujących zatorowość płucną, cech echokardiograficznych przeciążenia prawej komory, oraz rozważenie takiego dawkowania HDCz w przypadku szybkiego wzrostu stężenia D-dimeru do wartości przekraczających 3 000-5 000 ng/ml mimo stosowania dawek pośrednich HDCz. Należy dążyć do weryfikacji rozpoznania zatorowości płucnej za pomocą angio-TK oraz zakrzepicy żyłnej za pomocą USG przy narastaniu stężenia D-dimeru o niejasnej przyczynie.
11. Zalecamy stosowanie HDCz w dawkach terapeutycznych w przypadku objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich, zwł. asymetrycznego obrzęku i/lub bólu kończyny z silnym zaleceniem wykonania USG żył kończyn dolnych; nie zalecamy jednak rutynowych badań przesiewowych USG w celu wykrycia zakrzepicy żyłnej u wszystkich hospitalizowanych chorych. Odradzamy stosowanie doustnych antykoagulantów w ramach terapii i prewencji ŻChZZ w ciężkiej postaci COVID-19.
12. U chorych wypisywanych ze szpitala sugerujemy przedłużenie tromboprotekcyjnej profilaktyki za pomocą standardowej dawki profilaktycznej HDCz do 7 dni u chorych dużego ryzyka rozwoju zakrzepicy, nie mających wskazań do antykoagulacji przewlekłej i małe ryzyko krwawień. Przedłużanie takiej tromboprotekcyjnej profilaktyki można rozważyć indywidualnie do 14 dni w przypadkach kontynuacji unieruchomienia pacjenta o dużym ryzyku zakrzepowym uwzględniając ryzyko krwawień.

LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE U PACJENTÓW UPREDNIO STOSUJĄCYCH ANTYKOAGULANTY

1. U chorych stosujących przed przyjęciem do szpitala antagonistów witaminy K z powodu implantacji mechanicznej zastawki serca lub skrzepliny w jamie serca sugerujemy rozważenie odstawienia tych leków i wprowadzenie zamiast nich HDCz w dawkach terapeutycznych. Jednak u stabilnych chorych w stadium 2 COVID-19 z implantowaną mechaniczną zastawką można kontynuować dotychczasową antykoagulację z regularnym codziennym monitorowaniem INR uwzględniając potencjalne interakcje lekowe (m.in. z antybiotykami), ale u chorych w stadium >3 COVID-19 lub tych, u których nie można regularnie monitorować INR lub występują wahania INR, zalecamy wprowadzenie HDCz w terapeutycznych dawkach pod kontrolą aktywności anty Xa; jeśli to oznaczenie nie jest dostępne w jednostce, zalecamy przekazanie pacjenta do ośrodka zapewniającego właściwe leczenie. Zalecany przedział terapeutyczny anty-Xa przy stosowaniu HDCz we wstrzyknięciach co 12h, to 0,6-1,2 j./ml (w próbce krwi pobranej 4h po ostatnim wstrzyknięciu HDCz).



2. U stabilnych chorych (stadium 2 COVID-19 według Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, PTEiLChZ) stosujących przed przyjęciem do szpitala doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) z powodu migotania przedsionków lub przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, sugerujemy kontynuację dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliwego uwzględniając potencjalne interakcje lekowe i ryzyko poważnego krwawienia.
3. U chorych leczonych warfaryną lub acenokumarolem zalecamy odstawienie tych leków po przyjęciu do szpitala i wprowadzenie terapeutycznych dawek HDCz, ale sugerujemy rozważenie u chorych w stadium 2 COVID-19 zwłaszcza poniżej 65. roku życia wprowadzenie NOAC w pełnej dawce zamiast warfaryny lub acenokumarolu, jeśli wskazaniem do antykoagulacji jest migotanie przedsionków lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.
4. Decyzja o zamianie NOAC na HDCz w czasie hospitalizacji może być podjęta w razie pogorszenia stanu chorego lub ryzyka wystąpienia istotnych interakcji lekowych, które mogłyby wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NOAC, a ocena ciężkości COVID-19 powinna być prowadzona u takich chorych minimum raz na dobę.
5. Zalecamy u chorych z rozpoznaniem ŻChZZ w czasie hospitalizacji stosowanie dawek terapeutycznych HDCz, np. enoksaparyny (Clexane, Neoparin) w dawce 1 mg/kg m.c. s.c co 12h.
6. Zalecamy redukcję dawki HDCz do 0,5 mg/kg m.c. co 12h u chorych z CrCl <30 ml/min, z liczbą płytek 30-50 tys/ul lub stosowanie HNF we wlewie i.v. wg typowych algorytmów.
7. Przy stosowaniu dawek terapeutycznych HDCz sugerujemy oznaczanie aktywności anty-Xa (jeśli oznaczenie jest dostępne w jednostce) przy CrCl<30 ml/min, dużej masie ciała >100 kg, przy małej masie ciała <40-50 kg, lub wystąpieniu objawów krwawienia/progresji zakrzepicy mimo leczenia.
8. Wskazane oznaczanie stężenia D-dimeru u leczonych terapeutycznymi dawkami HDCz z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu COVID-19 co 24-48 h.
9. W razie podejrzenia HIT należy niezwłocznie odstawić stosowane HNF bądź HDCz i włączyć fondaparynuks (Arixę) w dawce terapeutycznej zgodnej z charakterystyka produktu (5 mg/d s.c, przy masie <50kg; 7,5mg/d s.c, przy masie ciała 50-100kg lub 10 mg/d s.c przy masie ciała >100kg s.c. Jeśli jest to możliwe, wskazane jest wykonanie oznaczeń potwierdzających rozpoznanie HIT.

POSTĘPOWANIE PRZY WYPISIE ZE SZPITALA DO DOMU

1. Zalecamy leczenie doustne preferencyjnie za pomocą NOAC u większości chorych po incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z hospitalizacją z powodu COVID-19 przy wypisie ze szpitala i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Wydłużenie antykoagulacji zależy od indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowego i ryzyka krwawienia po 3 miesiącach.
2. Chorzy poddawani wcześniej antykoagulacji z innych wskazań niż ŻChZZ powinni przy wypisie otrzymać leczenie wcześniej stosowane z preferencją dla NOAC w migotaniu przedsionków.
3. Zalecamy weryfikację wskazań do przewlekłej antykoagulacji przy wypisie (np. gdy zakrzepica była wywołana w przeszłości urazem lub operacją, a pacjent przewlekłe stosował antykoagulację przed COVID-19).



4. Uwzględniając ryzyko krwawień, zalecamy rozważenie przedłużania tromboprofilaktyki za pomocą HDCz w dawce profilaktycznej lub pośredniej na okres minimum 2 tygodni (do 4-6 tygodni) u chorych wypisywanych ze szpitala (bez przebiegu incydentu zakrzepowo-zatorowego w czasie hospitalizacji), jeśli pacjent:

- Ukończył 75 lat
- Ukończył 40-74 lata występują inne czynniki ryzyka zakrzepicy np. przebyta zakrzepica w przeszłości, otyłość, choroba nowotworowa, znana trombofilia lub hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii/przynajmniej 2 dni pełnego unieruchomienia lub utrzymuje się zwiększone stężenie D-dimeru powyżej 1000 ng/ml.

POSTĘPOWANIE U CHORYCH LECZONYCH W DOMU

Sugerujemy rozważenie stosowania HDCz w dawce profilaktycznej np. enoksaparyna (Clexane, Neoparin) 40 mg s.c. raz dziennie przez 7-14 dni u objawowych chorych z COVID-19 obciążonych zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (nieleczonych lekami przeciwkrzepliwymi przed zachorowaniem), tj. po przebytej zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej, z chorobą nowotworową, po niedawno przebytej dużej operacji lub urazie kończyny dolnej, dużą otyłością, w wieku powyżej 70 lat, z wysokim stężeniem D-dimeru. Przy podejmowaniu indywidualnej decyzji dodatkowo zawsze należy uwzględnić ryzyko krwawień. Zalecamy, aby informować chorych na COVID-19, że w czasie leczenia w domu należy unikać leżenia i długiego siedzenia, dbać o dobre nawodnienie (podaż co najmniej 1,5 l płynów poza posiłkami), nie palić papierosów, unikać picia alkoholu.

Zalecamy, aby osoby wcześniej przyjmujące antykoagulanty kontynuowały leczenie bez zmian dawkowania wdrożonego przed zachorowaniem na COVID-19. W razie wystąpienia objawów sugerujących zakrzepicę żylną lub zatorowość płucną należy pacjenta skierować do szpitala w celu weryfikacji podejrzenia. W razie niemożności szybkiej weryfikacji rozpoznania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych dotychczas nie leczonych przeciwkrzepliwie i bez dużego ryzyka wystąpienia krwawień, należy zastosować dawkę terapeutyczną HDCz do czasu wykonania badań obrazowych.

Źródło: <https://nil.org.pl/aktualnosci/5395-tromboprofilaktyka-i-leczenie-przeciwkrzepliwie-u-doroslych-chorych-hospitalizowanych-z-powodu-covid-19>



Rekomendacje niemieckie dla lekarzy przy podejrzeniu VIPIT

Data publikacji: 30.03.2021

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej)
Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (Grupa Robocza ds. Zakażeń w Hematologii i Onkologii)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (Niemieckie Towarzystwo Chorób Zakaźnych)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (Niemieckie Towarzystwo Chorób Płuc)

W związku z wprowadzaniem szczepień ochronnych przeciwko COVID-19, w ostatnim czasie zaobserwowano niepokojące objawy po zastosowaniu szczepionki firmy AstraZeneca, które dotyczyły zaburzeń układu krzepnięcia, tj. występowania zakrzepicy zatok i żył mózgowia. Niekiedy obserwowano ciężkie przebiegi kliniczne, w tym także śmiertelne [1].

W skali globalnej reakcja poszczepienna była zróżnicowana. W Niemczech 15 marca 2021 rząd federalny tymczasowo wstrzymał stosowanie tej szczepionki, a następnie od 19 marca 2021, po rozpatrzeniu szkód i korzyści, ponownie zdecydował się na jej wprowadzenie [2] (*przyp. tłum.: 1 kwietnia 2021 ponownie zmieniono rekomendacje w Niemczech: szczepionka AstraZeneca powinna być stosowana jedynie u osób powyżej 60. r.ż. Ponadto osoby poniżej 60. r.ż. zaszczepione pierwszą dawką szczepionki AstraZeneca powinny jako drugą dawkę otrzymać preparat oparty na mRNA [6]*).

Niemniej jednak wciąż panuje duże zaniepokojenie. Poniżej podsumowujemy dotychczasowe informacje oraz zalecenia dotyczące postępowania. Więcej informacji można znaleźć na stronach Towarzystwa Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung – GTH) [3].

Obraz kliniczny choroby

Zgłaszano przypadki pacjentów/pacjentek z zakrzepicą zatok żylnych mózgu (CVST), jak również z rozsianym krzepnięciem wewnątrznaczyniowym (DIC). Objawy CVST obejmują silne bóle i zawroty głowy, nudności/wymioty oraz zaburzenia widzenia.

Cechą charakterystyczną dla DIC jest równoczesne współwystępowanie żyłnej bądź tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej wraz ze znaczną małopłytkowością i odchyleniami osoczkowych czynników krzepnięcia. U pacjentów z CVST obserwowano również małopłytkowość. Objawy pojawiły się między 7. a 14. dniem po szczepieniu. Ucierpiały głównie kobiety.

Częstotliwość występowania

Ciężkie zaburzenia układu krzepnięcia występują rzadko, choć dokładna ich częstotliwość nie jest znana. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Europejskiej Agencji Medycznej (European Medicines Agency – EMA) dysponuje dokumentacją potwierdzającą 7 przypadków pacjentów z DIC i 18 z CVST. W chwili obecnej wydaje się, że wraz ze zwróceniem szczególnej uwagi na te powikłania rośnie odsetek zgłaszanych przypadków. Na razie nie ma wystarczających dowodów na to, że pacjenci z wcześniej istniejącymi, dziedzicznymi lub nabytymi chorobami układu krzepnięcia narażeni są na zwiększone ryzyko wystąpienia tych powikłań.



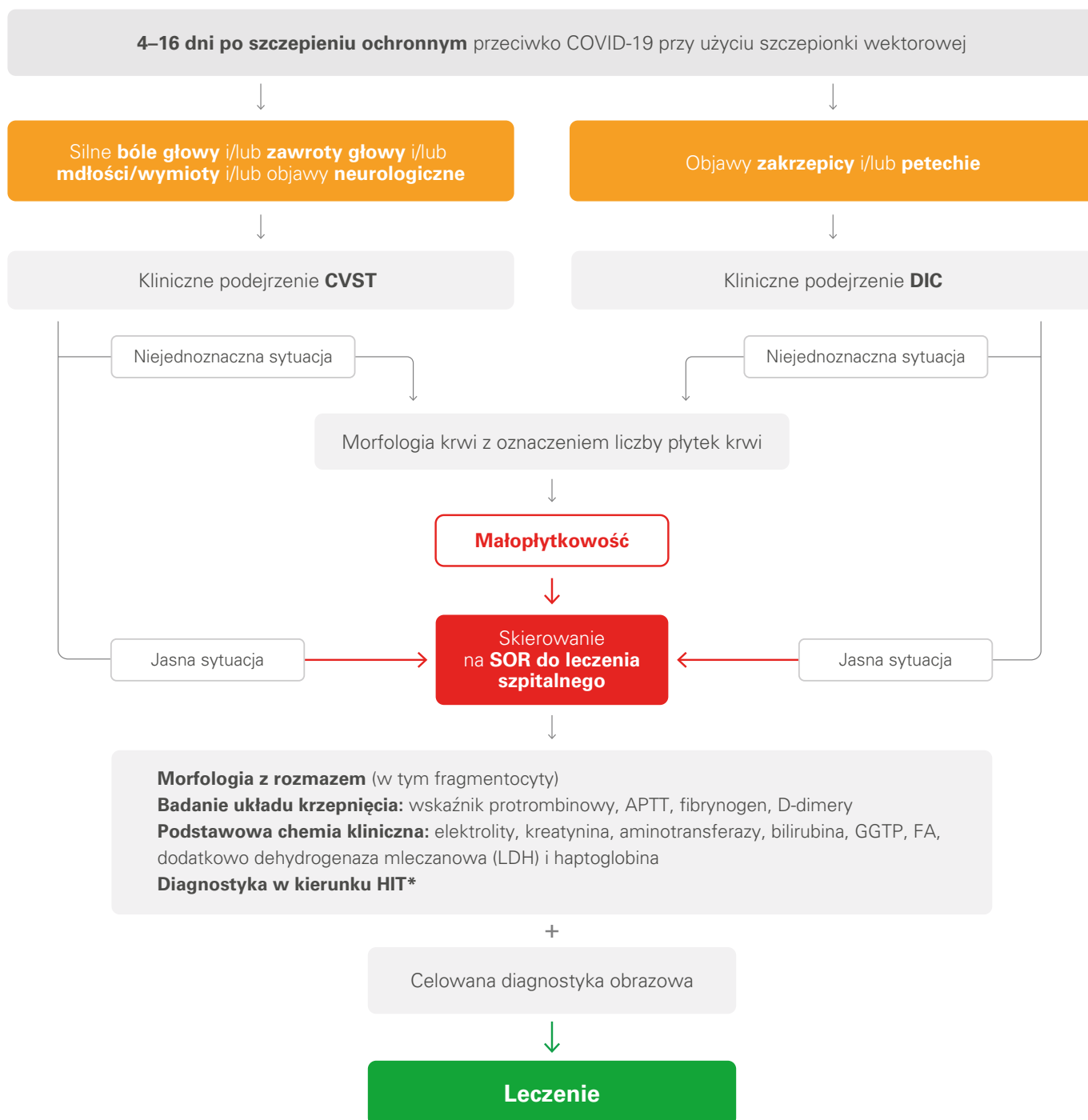
Patofizjologia

Obecnie stosuje się pojęcie małopłytkowości immunologicznej wywołanej przez wirus/szczepionkę (ang. *Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia* – VIPIT) [3]. Jeden z możliwych patomechanizmów tej choroby polega na wytworzeniu przeciwciał przeciwko antygenowi płytkowemu na skutek pobudzenia poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej. Przeciwciała te indukują aktywację płytek krwi przez receptor Fc, analogicznie jak to ma miejsce w przypadku małopłytkowości indukowanej przez heparynę (HIT – ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia*). Ze względu na powyższy patomechanizm podobne powikłania mogą wystąpić również po użyciu innych szczepionek bazujących na wektorach adenowirusowych.



Diagnostyka

Proces diagnostyczny rozpoczyna się w przypadku wystąpienia objawów. Wielu pacjentów/pacjentek w ciągu 1–2 dni po zaszczepieniu przeciwko COVID-19 skarży się na objawy grypopodobne, takie jak bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy i ogólne zmęczenie. Objawy te są powszechne i nie są podstawą do wdrożenia dalszej diagnostyki laboratoryjnej lub obrazowej. W przypadku wystąpienia objawów poszczepiennych między 4. a 16. dniem, sugerujących CVST lub DIC, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w celu dalszej diagnostyki. Rekomendowane jest zastosowanie następującego algorytmu:



*Decydujące znaczenie ma zastosowanie odpowiednich metod badawczych [3]. Odpowiednie są testy ELISA firm Hyphen BioMed i Immucor GTI.

Do dalszej diagnostyki układu krzepnięcia GTH opracowała algorytm do różnicowania [3]. Wykonanie rutynowej morfologii krwi, w celu oceny liczby płytek krwi po zaszczepieniu, nie jest zalecane z powodu rzadkości występowania ciężkich powikłań.

Profilaktyka

Nie zaleca się stosowania rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej (np. heparyny) ze względu na rzadkość występowania powikłań zakrzepowych oraz z powodu możliwej roli patofizjologicznej heparyny.

Leczenie

Terapia opiera się na leczeniu objawowym. Jej podstawą jest zastosowanie antykoagulantów. Do momentu wykluczenia małopłytkowości indukowanej heparyną (test HIPA) powinno się włączyć leczenie antykoagulantami (kolejność alfabetyczna): Argatroban, Danaparoid, Fondaparinux lub NOAC (nowe antykoagulanty doustne). U pacjentów z potwierdzoną małopłytkowością immunologiczną wywołaną przez wirus/szczepionkę (VIPIT), z zakrzepicą w narządach krytycznych i/lub zagrażającą życiu, np. CSVT, dodatkowo do leczenia antykoagulantami rekomenduje się dożylny wlew dużych dawek immunoglobuliny ludzkiej (IVIg) oraz Deksametazonu. Do leczenia innych zaburzeń układu krzepnięcia, które mają związek czasowy z zastosowanym szczepieniem, należy stosować odpowiednie wytyczne.

Dokumentacja i raportowanie

Wszystkie zaburzenia układu krzepnięcia związane z podaniem szczepionki, włącznie z przypadkami podejrzenia choroby, muszą być starannie udokumentowane i zgłoszone.

Publikacje:

1. <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/2021/ablage2021%202021-03-24-rhb-covid-19-vaccine-astrazeneca.html>.
2. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/themenseite-forschung/astrazeneca-impfungen-werden-fortgesetzt-1877024>.
3. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_3-29-2021.pdf.
4. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.
5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases>.
6. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Vierte_Empfehlung_2021-04-01.html [przypis tłumacza].

Powyższa opinia została przygotowana przez prof. Arnolda Gansera (Hannover), prof. Floriana Langerę (Hamburg), prof. Andreasa Tiedego (Hannover), prof. Lorenza Trümpfera (Göttingen), prof. Marie von Lilienfeld-Toal (Jena) i prof. Bernharda Wörmanna (Berlin).

Źródło: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/astrazeneca-vakzine-gerinnungsstoerungen-20210330.pdf>



Rekomendacje niemieckie dotyczące diagnostyki VIPIT

Data publikacji: 01.04.2021

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (Towarzystwa Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą)

W piątek 19 marca 2021 roku w Niemczech wznowiono szczepienia przeciw COVID-19 szczepionką AstraZeneca (AZD1222). Na dzień 29 marca 2021 roku do Instytut Paula Ehrlicha (PEI, niem. Paul Ehrlich Institut) zgłoszono łącznie **31 przypadków zakrzepicy zatok lub żył mózgowych** po podaniu około 2,2 miliona dawek szczepionki AstraZeneca. Współwystępującą trombocytopenię zgłoszono u 19 pacjentów, 9 pacjentów zmarło. Przypadki obejmowały 29 kobiet w wieku 20–63 lat oraz dwóch mężczyzn w wieku 36 i 57 lat. Zgodnie z zaktualizowanymi 30 marca zaleceniami komitetu ds. szczepień STIKO szczepionkę AstraZeneca można stosować wyłącznie u osób powyżej 60. r.ż.

Zakrzepice występowały 4–16 dni po szczepieniu szczepionką AstraZeneca. Współwystępująca małopłytkowość sugeruje, że **powikłania zakrzepowe mogą mieć podłoże immunologiczne**. Poszczepienne incydenty zakrzepowe mogą objawiać się nie tylko jako zakrzepica wewnątrzczaszkowa, ale mogą występować również w innych lokalizacjach.

W międzyczasie patomechanizm tej reakcji został wyjaśniony przez grupę roboczą z Greifswaldu pod kierownictwem dr. Andresa Greinachera z Towarzystwa Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą (GTH, niem. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.). Szczepienie prawdopodobnie prowadzi do powstania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom płytkowym, które indukują aktywację płytek krwi poprzez receptor Fc. **Mechanizm ten jest analogiczny do kaskady reakcji, która skutkuje małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT, ang. Heparin Induced Thrombocytopenia)**. Ten mechanizm (*HIT mimicry*) został potwierdzony u czterech pacjentów z zakrzepicą zatok/żył mózgowych po szczepieniu szczepionką AstraZeneca przeciw COVID-19 w laboratorium Andreeasa Greinachera. Podobnie jak w przypadku klasycznego HIT, przeciwciała te pojawiają się 4–16 dni po szczepieniu. Ten sugerowany przez naukowców patomechanizm nie wyklucza innych przyczyn zakrzepicy zatok/żył mózgowych po szczepieniu preparatem AstraZeneca, ale stanowi podstawę dla następujących ustaleń i zaleceń niemieckiego Towarzystwa Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą (GTH):

- **U osób w wieku >60. r.ż. pozytywne efekty szczepienia preparatem AstraZeneca przeważają nad negatywnymi skutkami w stosunku do ogółu populacji**, więc kontynuowanie szczepień preparatem AstraZeneca w tej grupie wiekowej w Niemczech jest zalecane.
- Zgodnie z obecnym stanem wiedzy **nie ma dowodów na to, że zakrzepice w typowych lokalizacjach (zakrzepica żył kończyn dolnych, zator tętnicy płucnej) występują po szczepieniu preparatem AstraZeneca częściej niż w populacji ogólnej w tej samej grupie wiekowej**.
- Ze względu na immunologiczną przyczynę zakrzepicy zatok/żył mózgowych lub zakrzepicy w innych (nietypowych) lokalizacjach, **pacjenci z historią zakrzepicy i/lub rozpoznanej trombofilii w wywiadzie nie należą do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań po szczepieniu szczepionką AstraZeneca**.
- Objawy grypopodobne, takie jak bóle stawów, mięśni i głowy, które utrzymują się 1–2 dni po szczepieniu, są częstym odczynem poszczepiennym i nie są powodem do niepokoju.



- Jeśli **objawy niepożądane** utrzymują się lub nawracają **>3 dni po szczepieniu** (np. zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności/wymioty, duszność, ostry ból w klatce piersiowej, brzuchu lub kończynach), należy przeprowadzić **dalszą diagnostykę medyczną** w celu wyjaśnienia ich przyczyny.
- Ważnymi badaniami są w szczególności **morfologia krwi z oznaczeniem liczby płytek krwi, rozmaz krwi, oznaczenie D-dimerów** oraz, w razie potrzeby, **dalsza diagnostyka obrazowa** (np. cMRI, USG, TK klatki piersiowej/ jamy brzusznej).
- **W przypadku trombocytopenii i/lub objawów zakrzepicy**, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na heparynę, należy przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał istotnych pod względem patofizjologicznym. **Pierwszym testem w algorytmie diagnostycznym jest badanie przesiewowe w kierunku małopłytkowości zależnej od heparyny (HIT)**, które polega na wykrywaniu **przeciwciał przeciwko kompleksowi czynnika płytkowego 4 (PF4) i heparyny**.

- Jeśli wynik tego testu jest **negatywny, można wykluczyć specyficzną immunologiczną genezę zakrzepicy/trombocytopenii podobną do HIT**.

Ważne! Nie wszystkie dostępne na rynku diagnostycznym testy zwalidowane do rozpoznania HIT są odpowiednie do wykrywania przeciwciał zaangażowanych w specyficzną patogenezę zakrzepicy po szczepieniu szczepionką AstraZeneca. Na podstawie wstępnych obserwacji wydaje się, że testy immunologiczne **HYPHEN BioMed ZYMUTEST i Immucor GTI Diagnostics wykazują odpowiednią czułość** i za ich pomocą można wykryć wszystkie istotne patofizjologicznie przeciwciała.

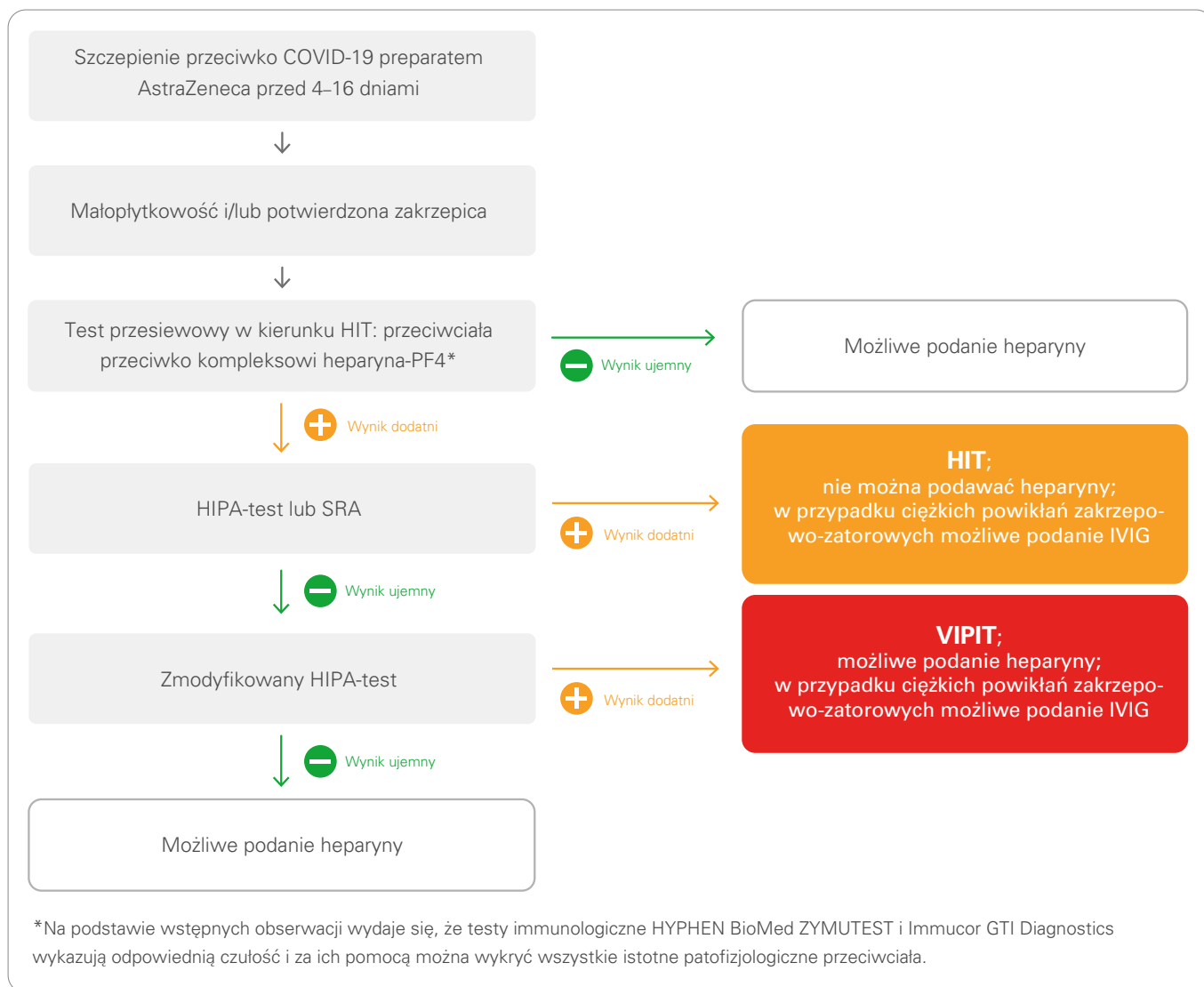
- **Jeśli wynik testu w kierunku HIT jest pozytywny, należy zlecić wykonanie klasycznego testu HIPA** (ang. *Heparin Induced Platelet Activation*), który polega na pomiarze indukowanej przez heparynę aktywacji płytek, lub testu uwalniania serotoniny (SRA, ang. *Serotonin Release Assay*). Pozytywne wyniki tych testów potwierdzają obecność przeciwciał aktywujących płytki, których powstanie było powiązane z podaną egzogennie heparyną (typowy HIT) bądź niezależnie od podania heparyny („autoimmunologiczny” HIT).
- **Jeśli klasyczny test HIPA (lub SRA) jest ujemny, diagnostykę należy uzupełnić i wykonać zmodyfikowany test HIPA**, który został opracowany w laboratorium dr. Andreasa Greinachera w Greifswaldzie w Niemczech. Ten test wykrywa przeciwciała, które wykazują inną reaktywność niż przeciwciała w „autoimmunologicznym” HIT. Pozytywny wynik testu prowadzi do rozpoznania **małopłytkowości immunologicznej wywołanej przez wirus/szczepionkę (VIPIT, ang. *Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia*)**.
- Do czasu wykluczenia „autoimmunologicznego” HIT, jeśli sytuacja kliniczna na to pozwala, **należy unikać leczenia heparyną i stosować alternatywne preparaty stosowane w leczeniu HIT**. Leczenie to obejmuje takie leki, jak: danaparoid, argatroban, doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC) lub ewentualnie fondaparynuks. Jeśli chodzi o stosowanie fondaparynuksu, leczenie ostrej zakrzepicy >4 dni po szczepieniu szczepionką AstraZeneca należy odróżnić od farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej we wczesnej fazie po szczepieniu, która charakteryzuje się aktywacją zapalnych, immunostymulujących szlaków sygnałowych i podczas której podanie fondaparynuksu może przynajmniej teoretycznie sprzyjać wytwarzaniu przeciwciał aktywujących płytki krwi (patrz poniżej).
- U pacjentów z potwierdzonym „autoimmunologicznym” HIT lub VIPIT (objawiającym się zakrzepicą zatok/żył mózgowych, żył trzewnej) **patomechanizm prozakrzepowy może zostać najprawdopodobniej przerwany przez podanie dużej dawki dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg, ang. *Intravenous Immunoglobulin*)**, np. w dawce 1 g/kg masy ciała na dobę, przez dwa kolejne dni. W leczeniu zakrzepicy nadal konieczna będzie terapia antykoagulacyjna. Podczas gdy podanie heparyny jest przeciwwskazane w „autoimmunologicznym” HIT, w potwierdzonym VIPIT możliwe jest zastosowanie pozajelitowej terapii heparyną.

- **Przed podaniem IVIG należy zlecić diagnostykę HIT/VIPIT**, ponieważ wysokie dawki immunoglobulin mogą prowadzić do otrzymania fałszywie negatywnych wyników testu.
- **Rutynowa farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa** z zastosowaniem leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych w celu zapobiegania (nietypowo zlokalizowanej) zakrzepicy będącej wynikiem specyficznej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu szczepionką AstraZeneca **nie jest wskazana**.
 - Pacjenci otrzymujący doustne leki przeciwzakrzepowe (OAC, ang. *Oral AntiCoagulant*) np. z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) powinni kontynuować terapię OAC w trakcie i po szczepieniu.
 - U pacjentów bez wskazania do stosowania OAC, u których występuje istotne ryzyko wystąpienia ŻChZZ (ocena na podstawie czynników ryzyka), farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa przez kilka dni może być wskazana w przypadku wystąpienia ciężkich objawów grypopodobnych z gorączką i unieruchomieniem (zgodnie z wytycznymi AWMF S3: profilaktyka ŻChZZ).
 - W związku z tym, że występujące po szczepieniu powikłania zakrzepowe mogą mieć podłoże immunologiczne i mechanizm tych powikłań przypomina HIT, autorzy w tej sytuacji odradzają stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej lub fondaparinyksu. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy nie można wykluczyć, że takie pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe sprzyjają wytwarzaniu przeciwciał aktywujących płytki krwi.
 - Oprócz środków ogólnych (np. ćwiczenia, uzupełnianie płynów, stosowanie pończoch uciskowych), można rozważyć profilaktyczne stosowanie (*off-label*) nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC), takich jak rywaroksaban 10 mg raz dziennie lub apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie.
- **Niezależnie od wyników testów zaproponowanych w schemacie diagnostycznym, należy rozważyć alternatywne przyczyny małopłytkowości i/lub zakrzepicy**. Należą do nich np. mikroangiopatie zakrzepowe, takie jak: immunologiczna zakrzepowa plamica małopłytkowa (iTTP) lub atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), zespół antyfosfolipidowy, napadowna nocna hemoglobinuria i współistniejące choroby nowotworowe (np. hematologiczne).

Przedstawione tutaj wytyczne mogą wymagać aktualizacji po udostępnieniu dalszych dowodów naukowych. Dlatego też zaleca się każdemu czytelnikowi, aby był na bieżąco z najnowszymi doniesieniami na ten temat.



Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny u pacjentów z małopłytkowością/zakrzepicą po szczepieniu przeciwko COVID-19 preparatem AstraZeneca



Źródło: https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Statement-AstraZeneca_englisch_4-1-2021.pdf

Relacja z konferencji prasowej Prof. Greinachera

Data publikacji: pod koniec marca 2021

W związku z wykryciem przypadków zakrzepicy zatok lub żył mózgowych u pacjentów zaszczepionych przeciwko COVID-19 preparatem AstraZeneca grupa badawcza pod kierownictwem dr. Andreasa Greinachera z Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Greifswaldzie (Niemcy) rozpoczęła badania mające na celu ustalenie zależności między szczepieniami a występowaniem zakrzepicy i małopłytkowości. Pod koniec marca 2021 r. odbyły się konferencje prasowe, podczas których dr Greinacher przedstawił dotychczasowy przebieg badań i ich wstępne wyniki. Nagrania konferencji są dostępne na stronie Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Greifswaldzie.

Poniżej przedstawiamy tłumaczenie ich najważniejszych fragmentów i odpowiedzi na pytania kluczowe dla zrozumienia prowadzonych w Greifswaldzie prac badawczych.

Wstęp

Szanowni Państwo, chciałbym podzielić się z Państwem wynikami współpracy pomiędzy lekarzami z Niemiec (z kliniki w Greifswaldzie), lekarzami z Austrii (z kliniki w Grazie i w Wiedniu) oraz naukowcami z Instytutu Paula Ehrlicha. **Jest to naprawdę dobra wiadomość dla tych wszystkich osób, które w tej chwili pragną się zaszczepić, oraz tych, którzy już się zaszczepili.**

Informacje o powikłaniach zakrzepowych po szczepieniu bardzo nas zaniepokoiły i od tamtej pory jesteśmy w stałym kontakcie z Instytutem Paula Ehrlicha. Dzięki tej współpracy udało nam się uzyskać próbki pacjentów, u których wystąpiły powikłania zakrzepowe, z różnych krajów Europy. Dziś mogę podzielić się z Państwem wynikami tych badań.

Po pierwsze, wyjaśniliśmy mechanizm i **wiemy, jak dochodzi do powstania zakrzepów**. Po drugie, opracowaliśmy test, za pomocą którego można prowadzić **skrining pacjentów z podejrzeniem tego powikłania**. Niezwykle ważne jest również to, że **znaleźliśmy opcję terapeutyczną**, którą można zastosować. **Dzięki tej terapii można zahamować patomechanizm leżący u podłoża zakrzepicy** u tych pacjentów.

Dziś możemy już powiedzieć pacjentom, którzy zaszczepili się lub zamierzają się zaszczepić szczepionką AstraZeneca, że wiemy znacznie więcej. Wiemy, że powikłania zakrzepowe są niezwykle rzadkie. Wiemy również, w jaki sposób te komplikacje diagnozować, i wiemy, w jaki sposób je leczyć.

Chciałbym zaznaczyć, że obecnie nie potrafimy identyfikować przed szczepieniem pacjentów, u których może wystąpić zakrzepica. Nie mamy w tym zakresie żadnych wyników i nie jesteśmy w stanie wskazać żadnej grupy ryzyka. Możemy przeprowadzić badanie dopiero wtedy, gdy wystąpią objawy kliniczne. Badania możemy przeprowadzić, jeżeli u pacjenta wystąpił zakrzep po upływie ok. 2 tygodni od szczepienia, wcześniej nie ma to sensu. Poza testem skringowym musi być również przeprowadzony **test potwierdzający**. Nie potrafimy jeszcze zapobiegać tej komplikacji, ale za to potrafimy ją zdiagnozować i leczyć – bardzo szybko oraz skutecznie. Dla mnie osobiście jest to jedna z najlepszych informacji: **ludzie nie muszą już bać się szczepienia**. Nawet jeśli te działania niepożądane wystąpią, to dziś jako lekarze możemy jasno powiedzieć: wiemy, co jest przyczyną oraz jak takie powikłania leczyć.



Badania nadal będą trwałe, w najbliższym czasie zostaną odkryte kolejne mechanizmy, które były przyczyną tych powikłań. Jednakże dotychczas **u wszystkich pacjentów, których badaliśmy, znaleźliśmy ten sam rodzaj przeciwciał.**

Czy chodzi tylko i wyłącznie o zakrzepicę zatok mózgowych?

Zakrzepy mogą być zlokalizowane w różnych częściach ciała, jednakże wszyscy pacjenci, których badaliśmy, mieli właśnie zakrzepicę zatok mózgowych, wielu miało również zakrzepy w innych lokalizacjach.

Na czym polega mechanizm zakrzepicy?

Po szczepieniu pacjenci wytwarzają przeciwciała. Niektóre z tych przeciwciał wiążą się z antygenami (białkami) obecnymi na płytkach krwi. Płytki krwi biorą udział w procesie krzepnięcia: są aktywowane w miejscu uszkodzenia naczynia krwionośnego i tamują krwawienie. **Płytki mogą być aktywowane również bez uszkodzenia naczynia, właśnie przez przeciwciała, które powstają na skutek szczepienia.** W ten sposób rozpoczynają **kaskadę krzepnięcia krwi** – najprawdopodobniej na tym polega mechanizm leżący u podłoża powikłań zakrzepowych.

Podejrzewamy, że te przeciwciała aktywują nie tylko płytki krwi, ale również same naczynia i ściany naczyń. Na razie jest to tylko podejrzenie. Jeżeli we krwi aktywowanych zostanie bardzo wiele płytek krwi jednocześnie, wówczas ryzyko powstawania zakrzepów jest bardzo duże. W tej chwili jeszcze nie wiemy, czy czynnikiem powodującym powstawanie tych przeciwciał jest materiał genetyczny, który jest w szczepionce, czy wektor, który używany jest do produkcji szczepionki, czy inne substancje. Obecnie mamy tylko pewność co do tego, że te przeciwciała zidentyfikowaliśmy i możemy je zmierzyć. Nie mogę Państwu jeszcze zdradzić, przeciwko jakiemu białku skierowane są te przeciwciała, ponieważ zgłosiliśmy publikację i oczekujemy na jej akceptację, która powinna wkrótce nastąpić.

Przeciwciała ma dwie części: za pomocą jednej części rozpoznaje antygen, za pomocą drugiej części (tzw. efektorowej albo części Fc) przeciwciała mogą aktywować wybrane komórki. Do płytek krwi wiążą się obie części przeciwciał i przez to płytki krwi są w masowy sposób aktywowane. **Ten receptor Fc, o którym przed chwilą mówiłem, możemy zablokować poprzez dożylny podanie immunoglobuliny IgG.**

Czy leczenie będzie szeroko dostępne? Czy pacjenci będą musieli zgłaszać się do specjalistycznych klinik?

Lek nazywa się **ludzka immunoglobulina dożylna** (*intravenous immunoglobulin* – IVIG). Jest to preparat, który jest dopuszczony do obrotu. Od lat stosujemy go w wielu różnorodnych schorzeniach. Leczenie jest dostępne w wielu szpitalach. Nie ma potrzeby kierować pacjentów do centralnych klinik. Leczenie można rozpoczynać natychmiast, gdy mamy konstelację: małopłytkowość i powikłania zakrzepowe. Zakrzepy mogą pojawiać się w krytycznych organach, wielu z tych pacjentów miało zakrzepy w naczyniach mózgowia, a to jest stan zagrażający życiu. W takiej sytuacji immunoglobuliny najprawdopodobniej mogą przerwać ten proces.

W badaniach laboratoryjnych immunoglobuliny całkowicie przerywały aktywację płytek powodowaną przez przeciwciała wytworzone przez pacjenta. Stężenie 10 mg/ml hamowało mechanizm we wszystkich próbkach, w których stosowaliśmy ten preparat. Dlatego jestem raczej pewien, że leczenie będzie działało również *in vivo*, nie tylko w laboratorium.

Bardzo podobnym schorzeniem zajmujemy się już od 30 lat – to małopłytkowość immunologiczna wywołana przez heparynę (*Heparin Induced Thrombocytopenia* – HIT). O tej chorobie wiemy już, że da się ją zahamować poprzez podanie ludzkiej im-

munoglobuliny. W literaturze jest wiele opisów pacjentów, u których tego rodzaju leczenie było bardzo efektywne w redukowaniu działania protrombotycznego patologicznych przeciwciał aktywujących płytki za pośrednictwem receptorów Fc. Dlatego najprawdopodobniej w tym przypadku również będzie ono działać. Ponieważ te przeciwciała są tak bardzo podobne i mechanizm bardzo podobny do tego w HIT, nie dziwi nas, że również działanie wlewów immunoglobulin jest podobne. Przyznaję, że pracujemy na niewielkiej liczbie przypadków i posługujemy się tutaj analogią do znanej choroby.

Dotychczas rekomendowaliśmy naszym kolegom, którzy dzwoniли do nas w ostatnich dniach w sprawach nowych pacjentów, by stosowali wlewy immunoglobulin natychmiast i wygląda na to, że jest to skuteczne, aczkolwiek są to informacje telefoniczne, a nie skrupulatna i szczegółowa praca naukowa. Leczenie nie spowoduje rozpuszczenia zakrzepu, który już powstał. Należy stosować antykoagulanty, jak w standardowym leczeniu zakrzepicy.

Jeśli chodzi o nazwę VIPIT (*Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia*) – nazwa ta powstała, żeby nie wprowadzać zamieszania i różnicować to schorzenie od HIT. W przypadku VIPIT heparynę można stosować (tutaj są obecne innego rodzaju przeciwciała), a w przypadku HIT jest ona przeciwwskazana.

Czy mógłby Pan podać nam więcej informacji na temat HIT i VIPIT, żebyśmy lepiej to zrozumieli?

HIT (trombocytopenia zależna od heparyny) i VIPIT (trombocytopenia po szczepieniu) mają podobny przebieg. Właśnie to podobieństwo obu procesów umożliwiło nam ten błyskawiczny postęp. Dzięki temu udało nam się tak szybko ustalić mechanizm, zidentyfikować test skriningowy, stworzyć test potwierdzający i wpaść na odpowiednie leczenie. Zwykle takiego rodzaju odkrycia wymagają wielu lat badań, a nam udało nam się wpaść na tę koncepcję dzięki analogii z chorobą, nad którą pracujemy od dziesięcioleci.

Przygotowaliśmy również test potwierdzający, który wskazuje, że nasza hipoteza była prawidłowa. Kolejna ważna informacja: trombocytopenia indukowana przez heparynę to inna jednostka chorobowa. Część pacjentów może mieć przeciwciała, które są podobne do przeciwciał występujących w trombocytopenii indukowanej przez heparynę. W tej chwili nie mogę Państwu jeszcze tego potwierdzić, bo jest zbyt wcześnie, ale przypuszczam, że chodzi o przeciwciała o dwóch różnych specyficznościach. Jedne z nich nazywam po prostu nowymi przeciwciałami, obok nich występują przeciwciała, które nazywam tradycyjnymi przeciwciałami związanymi z HIT indukowanymi przez heparynę.

Na co powinni uważać pacjenci, którzy poddali się szczepieniu?

Wiele zaszczepionych osób w ciągu 2–3 dni skarży się na nieprzyjemne objawy, w zasadzie nikt nie czuje się po szczepieniu w pełni sił. Jednakże te dolegliwości są bez znaczenia w odniesieniu do ciężkich powikłań. **Ciężkie powikłania zakrzepowe i przeciwciała występują dopiero od 4.–5. dnia po szczepieniu.** U wszystkich pacjentów, których do tej pory obserwowaliśmy, objawy wystąpiły między 4. a 15. dniem po szczepieniu. W trombocytopenii indukowanej heparyną występuje bardzo podobny związek czasowy – zwykle objawy występują między 5. a 14. dniem albo nie wystąpią wcale. Uważam, że najprawdopodobniej ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań po szczepieniu gwałtownie spada po upływie 2 tygodni od podania szczepionki. Jest to moje przypuszczenie na podstawie dotychczas obserwowanych przypadków. Oczywiście jest to ogromna ulga dla wszystkich osób, które były szczepione i od szczepienia minęło już 14 dni!

Pacjenci powinni zwrócić uwagę na objawy, które pojawiają się po 4.–5. dniu od szczepienia. Np. **w razie wystąpienia bardzo silnych bólów nóg lub głowy pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do swojego lekarza**, by wykluczył innego rodzaju zaburzenia, np. migrenę. My, za pośrednictwem naszego towarzystwa lekarskiego, już przekazaliśmy informację lekarzom, jakie testy należy przeprowadzić, jakimi środkami przeciwkrzepliwymi powinni być leczeni pacjenci i w jakich sytuacjach należy po-



dawać dożylnie immunoglobulinę ludzką. Nie ma kompletnie żadnego sensu podawać immunoglobuliny profilaktycznie ani nie należy podawać jej każdemu pacjentowi, który ma ból głowy po szczepieniu. Takie leczenie ma sens tylko i wyłącznie wtedy, gdy jest ryzyko wystąpienia tego właśnie powikłania.

Czy może nam Pan przybliżyć, jaki antygen tworzy kompleks z czynnikiem płytkowym czwartym (PF4)?

W tej chwili jeszcze nie wiemy, czy chodzi o samą szczepionkę, czy też o antygen, który jest wyzwalany na skutek reakcji immunologicznej. Ten czynnik może pochodzić nawet z naszego ciała. Jako naukowiec bardzo chętnie odczekałbym jeszcze trochę i dopracował dane do publikacji, ale ze względu na ciężkość tych przypadków i sytuację, w której się znajdujemy, byłoby to nieuzasadnione, dlatego podzielił się uzyskanymi informacjami tak szybko.

Zakrzepicę zatok żylnych obserwowano częściej u kobiet – czy może Pan to wyjaśnić?

W bardzo wielu przypadkach choroby autoimmunologiczne (czyli takie, w których uczestniczą autoprzeciwciała) znacznie częściej dotyczą kobiety niż mężczyzn, aczkolwiek do tej pory nie zostało jednoznacznie stwierdzone, dlaczego tak się dzieje.

Drugie wyjaśnienie jest takie, że obserwujemy te powikłania znacznie częściej u kobiet, ponieważ kobiety przeważają w grupie osób szczepionych. To kobiety często są pielęgniarkami – a właśnie ta grupa była w ostatnim czasie intensywnie szczepiona. Jest to moje przypuszczenie, tym muszą zająć się epidemiolodzy. Czy estrogeny grają tutaj rolę, czy zmieniają ścianę naczyń – to wymaga dalszych badań. Na razie jest to tylko hipoteza, która pasuje do obserwowanej sytuacji.

Czy wyniki Pańskich badań stoją w sprzeczności z oświadczeniem, które opublikowała Europejska Agencja Leków? EMA wskazała, że nie ma żadnego związku między szczepieniem a epizodami zakrzepowymi.

O ile dobrze pamiętam, EMA wskazała, że nie stwierdzono znacznego zwiększenia częstości epizodów zakrzepowych, w związku z tym szczepienie nie niesie znacząco zwiększonego ryzyka. To, co my wykazaliśmy, to związek pomiędzy występującymi przeciwciałami i zakrzepicą. Zupełnie innym pytaniem jest, jak często tego rodzaju procesy zakrzepowe są wyzwalane.

Czy kontaktował się Pan z firmą AstraZeneca i poinformował Pan ich o swoich odkryciach?

Tak. Rozmawiałem telefonicznie z jedną z osób odpowiedzialnych za bezpieczeństwo leku. Ta osoba natychmiast skontaktowała mnie z osobą nadzorującą program. Jestem w stałym kontakcie z AstraZeneca – dyskutujemy, dzielimy się pomysłami, robimy wszystko, by rozwiązać problem, ponieważ przemysł i naukowcy muszą pracować razem, aby znajdować rozwiązania. Najważniejsze obecnie jest to, że możemy powiedzieć pacjentom: wiemy, co robić i jak się zachowywać w przypadku powikłań.

Czy po szczepieniu tego rodzaju komplikacje występują znacznie częściej?

Prawdopodobnie tego rodzaju komplikacje występują bardzo, bardzo rzadko. Powołaniem lekarzy jest to, by zatroszczyć się również o bardzo rzadkie przypadki, dlatego tym się zajęliśmy. Nikt z nas nie wie, czy będzie należeć do tych rzadkich przypadków, czy też nie. To, co jest ważne dla osób planujących szczepienie, to fakt, że nawet będąc w tej bardzo rzadkiej grupie narażonej na komplikacje, obecnie **mogą zostać odpowiednio zdiagnozowane oraz znane jest odpowiednie leczenie, a więc ryzyko dla tych osób jest znacznie, znacznie mniejsze.**

Na co lekarze powinni zwrócić uwagę, jakie testy powinni przeprowadzić, co powinni sprawdzić?

Odsyłam Panią do stanowiska niemieckiego Towarzystwa Badań nad Zakrzepicą i Hemostazą – tam przedstawiony jest dokładny algorytm.



Czy przeciwciała przeciwko płytkom krwi występują tylko i wyłącznie u pacjentów z zakrzepicą zatok żylnych po szczepieniu, czy też występują one u innych pacjentów?

Te przeciwciała wcale nie są takie rzadkie! Nie ma sensu badać wszystkich osób po szczepieniu za pomocą testu skriningowego, żeby wszyscy się bali. **Powinni być badani tylko i wyłącznie ci pacjenci, którzy mają objawy kliniczne i mamy potwierdzenie zakrzepicy, lub tylko i wyłącznie wówczas, gdy w 2. tygodniu po szczepieniu nagle spadają płytki krwi.**

Gdyby wszyscy pacjenci byli badani, prawdopodobnie prowadziłoby to do nadmiernego stosowania terapii z powodu ostrożności oraz do epidemii niepotrzebnie wykonywanych testów. Ponadto przeciwciała przeciwplatekcyjne możemy różnicować za pomocą testu, który stworzyliśmy.

Ilu przebadano pacjentów z grupy negatywnej, czyli takiej, w której pacjenci byli szczepieni preparatem AstraZenaca, ale nie mieli zakrzepicy zatok mózgowia oraz nie mieli tych specyficznych przeciwciał?

Mieliśmy ok. 300 pacjentów zaszczepionych i 3,5 tys. osób z populacji ogólnej.

Źródła:

1. https://www.medizin.uni-greifswald.de/fileadmin/user_upload/Verschiedenes/zoom_0.mp4
2. https://www.medizin.uni-greifswald.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2021/Corona/Therapie_Thrombosen/Pressekonferenz_Greinacher_21_3_21.mp4



Data publikacji: 07.04.2021

Szczepionki są niezwykle ważne dla opanowania pandemii COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2. Jednak w trakcie powszechnych szczepień preparatem AstraZeneca pojawiły się doniesienia o epizodach zakrzepowo-zatorowych, które zaobserwowano u pewnego odsetka osób zaszczepionych. Szczegółowa analiza wykazała, że zaburzenia te spowodowane są przez przeciwciała aktywujące płytki krwi. Dzięki wielośrodkowej współpracy udało się **przebadać próbki pobrane od osób dotkniętych poszczepiennym powikłaniem zakrzepowo-zatorowym i opracować obiecującą terapię.**

Poniżej przedstawiono tłumaczenie informacji podanych na oficjalnej stronie Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Greifswaldzie, w którym prowadzone są badania.

Kto prowadził badania?

Naukowcy i lekarze z Niemiec i Austrii w ścisłej współpracy z Instytutem im. Paula Ehrlicha.

Jak dużą grupę pacjentów dotkniętych zakrzepicą po szczepieniu przebadano?

Badano próbki krwi pobrane od czterech pacjentów. Następnie, aby potwierdzić wstępne wyniki, zbadano krew pobraną od kolejnych trzech pacjentów. Każdego dnia do Instytutu docierają nowe próbki krwi, które są badane i jak dotąd – ich wyniki potwierdzają wstępne ustalenia.

Jak liczna jest negatywna grupa kontrolna (pacjenci bez objawów)?

W Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Greifswaldzie zaszczepionych jest około 300 osób.

Na co powinny zwrócić uwagę zaszczepione osoby?

Przez 1–2 dni po szczepieniu, u wielu osób pojawiają się dokuczliwe objawy (w tym bóle stawów, głowy i kończyn). Są wyrazem odpowiedzi immunologicznej organizmu na podany preparat i nie oznaczają, że u zaszczepionej osoby wystąpią poważne komplikacje. **Powikłania poszczepienne pojawiają się zwykle nieco później, dopiero 4.–5. dnia po szczepieniu.** Po upływie 16 dni poważne komplikacje są mniej prawdopodobne.

Jeśli działania niepożądane utrzymują się dłużej niż 3 dni lub jeśli nawracają (zwłaszcza zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności/wymioty, duszność, ostry ból w klatce piersiowej, w okolicy brzucha lub w ramionach i nogach), należy skontaktować się z lekarzem.

Na czym polega mechanizm wyzwalający zakrzepicę po szczepieniu?

Przyczyną powikłań jest **aktywacja trombocytów** (płytek krwi). Płytki krwi odgrywają istotną rolę w procesach krzepnięcia krwi (m.in. uczestniczą w tworzeniu skrzepu krwi w przypadku uszkodzenia tkanki, co zatrzymuje krwawienie).

U osób zaszczepionych wytwarzane są przeciwciała. Zaobserwowano, że w przypadku bardzo niewielkiego odsetka osób przeciwciała te wiążą się z płytkami krwi i aktywują je. Prowadzi to do tworzenia we krwi skrzepów, które ostatecznie mogą „zatykać” naczynie krwionośne (zakrzepica). Jednocześnie zmniejsza się liczba wolnych płytek krwi, co skutkuje małopłytkowością.

Co jest powodem reakcji immunologicznej po szczepieniu?

W tej chwili nie ma jasnej odpowiedzi na to pytanie. Aktualnie trwają intensywne badania – być może czynnikiem inicjującym ten proces jest składnik szczepionki, nadmierna odpowiedź immunologiczna organizmu lub połączenie tych dwóch czynników.

Jak można rozpoznać powikłanie poszczepienne?

Procedura diagnostyczna została opracowana przez naukowców z kliniki w Greifswaldzie. Pozwala ona określić, czy u pacjentów z zakrzepicą i małopłytkowością obecne są przeciwciała aktywujące płytki.

UWAGA: Wynik badania skringowego może być pozytywny również z innych przyczyn. Jeśli wynik jest ujemny, reakcja na szczepionkę jest mało prawdopodobna. Próbkę „pozytywną” należy zbadać ponownie w teście potwierdzającym, który również został opracowany.

Kto powinien być badany?

Pacjenci z niepokojącymi objawami klinicznymi **w 2. tygodniu po szczepieniu**.

Czy kobiety są bardziej zagrożone?

Wiele reakcji immunologicznych dotyka kobiety nieco częściej niż mężczyzn. Obecnie trwają badania, czy estrogeny zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Na czym polega leczenie pacjentów z powikłaniami poszczepiennymi?

Przeciwciała składają się z dwóch części (fragmentów). Jedną z nich rozpoznają antygeny, a tak zwanym fragmentem efektorowym aktywują różnorodne komórki organizmu, m.in. wiążą się z trombocytami (płytkami krwi). Możemy zablokować ten proces dzięki podaniu **dożylnie ludzkiej immunoglobuliny (IVIG)**. Stężenie immunoglobuliny hamujące ten mechanizm wynosi 1 g/kg masy ciała na dobę podawane przez dwa kolejne dni.

Czy ta terapia jest powszechnie dostępna?

Terapia powinna być dostępna w każdym szpitalu średniej wielkości w Niemczech.

Źródła: <https://www.medizin.uni-greifswald.de/de/ueber-die-umg/aktuelles/astrazeneca-impfung/>



Stanowisko EMA w sprawie szczepionki firmy AstraZeneca

Data publikacji: 07.04.2021

Kompleksowa ocena Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) stanowi podstawę bezpiecznego i skutecznego stosowania szczepionek przeciw COVID-19. Po obradach, które odbyły się 7 kwietnia 2021 r., Komitet ds. Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Oceny Ryzyka (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) działający przy EMA podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko: **korzyści wynikające ze szczepienia preparatem firmy AstraZeneca (nazwa handlowa: Vaxzevria) przewyższają potencjalne ryzyko z nim związane**. Jednocześnie PRAC wskazał, że po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych obecnie dowodów oraz danych naukowych nietypowe **epizody zakrzepowo-zatorowe przebiegające z trombocytopenią powinny być uznawane za bardzo rzadkie niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)**, które mogą występować po szczepieniu preparatem Vaxzevria.

EMA apeluje do pracowników ochrony zdrowia i pacjentów po szczepieniu preparatem Vaxzevria, aby byli świadomi możliwości występowania zakrzepów w połączeniu z niskim poziomem płytek krwi w ciągu 2 tygodni po szczepieniu. Jak dotąd większość zgłoszonych przypadków, w których doszło do rozwoju **zakrzepicy żył mózgowych** (ang. *Cerebral Venous Sinus Thrombosis*, CVST) lub **zakrzepicy żył trzewnych** (ang. *Splanchnic Vein Thrombosis*, SVT), dotyczyła **kobiet w wieku poniżej 60. r.ż. w ciągu 2 tygodni po szczepieniu** Vaxzevria. PRAC przeprowadził szczegółową analizę 62 przypadków CVST oraz 24 przypadków SVT zgłoszonych do dnia 22 marca 2021 r. do systemu EudraVigilance, który jest przeznaczony do rejestrowania podejrzeń działań niepożądanych. Aż 18 ze zgłoszonych epizodów zakrzepowych zakończyło się zgonem pacjenta.

Zgodnie z apelem EMA pracownicy ochrony zdrowia powinni informować osoby otrzymujące szczepionkę Vaxzevria o konieczności konsultacji medycznej, jeśli zaobserwują u siebie:

- objawy zakrzepów krwi, takie jak **duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk nóg, uporczywy ból brzucha**,
- objawy neurologiczne, takie jak **silne i uporczywe bóle głowy i niewyraźne widzenie**,
- **wybroczyny poza miejscem wkłucia** po kilku dniach.

Ma to na celu jak najszybsze wdrożenie diagnostyki i leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi. Obecnie nie jest możliwe zidentyfikowanie konkretnych czynników ryzyka wystąpienia CVST oraz SVT u osób zaszczepionych. Jednym z prawdopodobnych wyjaśnień współwystępowania zakrzepów wraz z trombocytopenią po szczepieniu preparatem Vaxzevria jest rozwój u niewielkiego odsetka osób zaszczepionych **reakcji immunologicznej prowadzącej do stanu przypominającego klinicznie małopłytkowość indukowaną heparyną** (ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia*, HIT). Patomechanizm ten nie jest jednak ostatecznie wyjaśniony i w związku z tym **PRAC zaapelował o przeprowadzenie nowych projektów naukowo-badawczych w celu dostarczenia nowych danych i potwierdzenia lub wykluczenia obecnej hipotezy badawczej**.

Źródła:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
2. <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/263694,stanowisko-ema-w-sprawie-szczepionki-firmy-astrazeneca-aktualizacja>

Tłumaczenie: EUROIMMUN Polska Sp. z o.o.



Testy laboratoryjne do skringu HIT i VIPIT

Data publikacji: 07.03.2013

Heparyna to lek powszechnie stosowany m.in. w terapii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jednak u niewielkiego odsetka pacjentów, podczas leczenia tą substancją, może dojść do niebezpiecznego powikłania, objawiającego się przede wszystkim silnym spadkiem liczby płytek krwi. Jest to tzw. **małopłytkowość zależna od heparyny (HIT, Heparin Induced Thrombocytopenia)**. Mimo iż najbardziej charakterystycznym objawem HIT jest małopłytkowość, to paradoksalnie najgroźniejszym skutkiem HIT nie są krwawienia, ale zakrzepica.

Prawdopodobieństwo HIT można określić, stosując skalę Warkentina:

Parametr	Punkty		
	2	1	0
Małopłytkowość [$\times 10^9/l$] – minimalna liczba płytek krwi albo – stopień obniżenia liczby płytek krwi	20–100	10–19	<10
	50%	30–50%	<30%
Moment obniżenia liczby płytek krwi	Dzień 5–10 albo $\leq 1^*$	>10 dni albo nie można ustalić	≤ 1 dzień**
Powikłania kliniczne	Zakrzepica Martwica skóry Ostra reakcja systemowa***	Skąpo objawowa zakrzepica Rumień	Nieobecne
Inne przyczyny małopłytkowości	Nieobecne	Możliwe	Obecne

Prawdopodobieństwo HIT: 6–8 pkt – duże, 4–5 punktów – umiarkowane, 0–3 pkt – małe

* Kontakt z heparyną w ciągu poprzedzających 30 dni (2 pkt) albo 30–100 dni (1 pkt).

** Bez poprzedniego kontaktu z heparyną.

*** Ostra reakcja systemowa występuje 5–30 min po dożylnym podaniu heparyny i obejmuje dreszcze, gorączkę, ból w klatce piersiowej, duszność, ból głowy, przemijającą niepamięć, zatrzymanie krążenia.

Na podstawie: G.K. Lo i wsp., Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings, J Thromb Haemost 2006; 4: 759–765.



Patogeneza odpowiedzi immunologicznej

Patomechanizm tego zespołu klinicznego polega na tworzeniu się kompleksów immunologicznych złożonych z przeciwciał IgG przeciwko neoepitopowi: heparyna/czynnik płytkowy 4 (PF4, *Platelet Factor 4*).

W momencie podania heparyny do organizmu ze spoczynkowych płytek krwi wydziela się jej naturalny antagonist, czyli PF4, a następnie dochodzi do jego połączenia z heparyną. W rezultacie następuje stymulacja limfocytów B do produkcji **przeciwciał klasy IgG**, które mają zdolność rozpoznawania cząsteczki złożonej z heparyny i PF4. Po przyłączeniu się przeciwciał powstają trójskładnikowe kompleksy: **heparyna/PF4/przeciwciała w klasie IgG**. Reagują one następnie z płytkami krwi, co prowadzi do ich aktywacji, nadmiernej agregacji oraz wzmożonej aktywności prozakrzepowej. U chorych obserwuje się również maszyną małopłytkowość. Pomimo obniżonej liczby trombocytów i związanej z tym większej tendencji do krwawień, za najbardziej niebezpieczne uważa się zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej.

HIT vs. VIPIT (ang. *Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia*)

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o epizodach zakrzepowo-zatorowych po zastosowaniu szczepionki AstraZeneca, które klinicznie przypominają HIT. Na podstawie wstępnych badań dotyczących tego rzadkiego powikłania uważa się, że jego przyczyną jest reakcja immunologiczna, polegająca na syntezie przeciwciał, które indukują aktywację płytek krwi. Powikłanie to zostało **nazwane małopłytkowością immunologiczną wywołaną przez wirus/szczepionkę (VIPIT)**.

Diagnostyka

U pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem HIT wykonywane są:

1. badania skriningowe: w kierunku obecności przeciwciał przeciwplatekcyjnych zależnych od heparyny,
2. badania potwierdzające: testy czynnościowe aktywacji płytek.

Kryteria kliniczne rozpoznania HIT

Do rozpoznania HIT konieczne jest:

- obniżenie liczby płytek krwi podczas stosowania heparyny o >50% w stosunku do wartości wyjściowej
- odstęp przynajmniej 5 dni między początkiem podawania heparyny a pojawieniem się małopłytkowości (przeciwciała przeciwko kompleksowi PF4–heparyna pojawiają się zwykle 5–10 dni po rozpoczęciu leczenia heparyną)
- odstęp może być krótszy, jeśli chory otrzymywał heparynę w ostatnich 100 dniach (25–30% przypadków HIT)
- wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości
- wykrycie heparynozależnych przeciwciał przeciwplatekcyjnych (HIT-IgG)
- ustąpienie małopłytkowości po zaprzestaniu stosowania heparyny

Pierwszym etapem diagnostyki są **testy immunoenzymatyczne** wykrywające zależne od heparyny przeciwciała przeciwko płytkom krwi.

Testy ELISA francuskiej firmy **Hyphen BioMed, ZYMUTEST® HIA IgG** lub **IgAGM**, są doskonałym narzędziem **w pierwszym etapie diagnostyki HIT, gdzie wymagana jest wysoka czułość diagnostyczna**. Konstrukcja testu pozwala na wykrycie nie tylko przeciwciał heparynozależnych związanych na powierzchni płytek, ale również przeciwciał krążących (wolnych) oraz przeciwciał skierowanych do innych kompleksów immunologicznych, w których skład wchodzi heparyna.

Nie każdy dodatni wynik takiego testu będzie wskazywał na HIT, ale wynik ujemny praktycznie wyklucza ten rodzaj małopłytkowości. Testy immunoenzymatyczne to **tanie i nieskomplikowane narzędzie**, które doskonale sprawdza się w przesiewie pacjentów z podejrzeniem HIT. Wykonanie testu trwa ok. 2 godzin. **Testy ZYMUTEST® HIA są rekomendowane przez niemieckie towarzystwa lekarskie.**

Należy jednak pamiętać, że obecność przeciwciał przeciw heparyna/czynnik płytkowy 4 (anty-HPF4) w niskim mianie i o niskiej awidności może być jedynie fenomenem immunologicznym bez poważnych następstw klinicznych. Obecność przeciwciał bez objawów klinicznych dotyczy szczególnie przeciwciał klasy IgM.

Drugim etapem diagnostyki są **testy czynnościowe**, które są związane z pomiarem aktywności płytek krwi i ich zdolności do agregacji, powodowanej przez przeciwciała pojawiające się na skutek leczenia heparyną. **„Złotym standardem”** jest metoda mierząca uwalnianie serotoniny przez płytki zaktywowane przeciwciałami obecnymi w surowicy (**¹⁴C-SRA, Serotonin Release Assay**), jak również metoda pomiaru wywołanej przez heparynę aktywacji płytek (**HIPA, Heparin Induced Platelet Activation**). Jednak ze względu na stopień skomplikowania obu metod są one bardzo rzadko wykonywane, **a ich dostępność jest mocno ograniczona**. Z uwagi na niedostępność w polskich laboratoriach metody uznawanej za „złoty standard”, czyli testu SRA, jak również testu HIPA, metodą z wyboru może być **test HITAlert** holenderskiej firmy **IQProducts**. Ta **wystandaryzowana, niezależna od radioaktywnych izotopów** (jak w przypadku testu SRA) i **opatentowana metoda** oparta na cytometrii przepływową **naśladuje test czynnościowy**, czyli określa zdolność próbki surowicy pacjenta do aktywacji płytek w obecności heparyny (koncepcja podobna do testu SRA). Wykonanie testu zajmuje mniej niż 2 godziny. Test wykrywa nie tylko przeciwciała przeciwko kompleksowi **heparyna–płytki krwi**, ale również przeciwko takim kompleksom jak **IL-8–heparyna, NAP-2–heparyna**. Test ten bardzo **dobrze koreluje z klinicznym obrazem** HIT, jednak każdy dodatni wynik musi być zawsze interpretowany razem z objawami klinicznymi i wynikami innych testów.

Testy w diagnostyce małopłytkowości indukowanej przez heparynę (HIT) lub szczepienie (VIPIT)

Test przesiewowy ELISA

Przeciwciała przeciw kompleksowi heparyna/czynnik płytkowy 4 (anty-HPF4)

ZYMUTEST® IgG

↓ **+** Wynik dodatni

↓ **-** Wynik ujemny

HIT lub VIPIT prawdopodobny
UWAGA! Możliwe są wyniki pozytywne w przypadku obecności przeciwciał o niskiej awidności bez znaczenia klinicznego.

Wykonać czynnościowy test potwierdzenia

HIT lub VIPIT wykluczony

DIAGNOSTYKA HIT ZAKOŃCZONA



Czynnościowy test potwierdzenia

Test aktywacji płytek lub cytometria przepływowa

HITAlert

↓ **+** Wynik dodatni

↓ **-** Wynik ujemny

HIT potwierdzony

Wynik zawsze należy odnieść do obrazu klinicznego pacjenta.

HIT niepotwierdzony

Należy wziąć pod uwagę inne przyczyny zaburzeń krzepnięcia (w tym VIPIT).

HIT (ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia*) – małopłytkowość zależna od heparyny

VIPIT (ang. *Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia*) – małopłytkowość immunologiczna wywołana przez wirus/szczepionkę

Źródło:

1. A. Cuker i wsp., American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia, Practice Guideline Blood Adv 2018 Nov 27; 2 (22): 3360–3392, doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482768/>.
2. A. Runser i wsp., An Optimized and Standardized Rapid Flow Cytometry Functional Method for Heparin-Induced Thrombocytopenia, Biomedicines 2021 Mar 13; 9 (3): 296, doi: 10.3390/biomedicines9030296, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805718/>.
3. A. Wróbel, Małopłytkowość zależna od heparyny, Journal of Transfusion Medicine 2013, tom 6, nr 1, 17–21.
4. K. Zawilska, Małopłytkowość immunologiczna wywołana przez heparynę (HIT), <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/972,maloplytkowosc-immunologiczna-wywolana-przez-heparyne-hit>.





Testy do diagnostyki HIT i VIPIT

Testy skriningowe w HIT i VIPIT

ZYMUTEST™ HIA IgAGM

Nr kat.: RK040D

Liczba oznaczeń: 96

Metoda: ELISA

Zastosowanie: zestaw do oceny niebezpieczeństwa wystąpienia HIT o wysokiej czułości, ale niższej swoistości (oznaczanie wszystkich izotypów przeciwciał)

Cena katalogowa: 5 000,00 zł netto

ZYMUTEST™ HIA IgG

Nr kat.: RK040A

Liczba oznaczeń: 96

Metoda: ELISA

Zastosowanie: zestaw ELISA do diagnostyki HIT o wyższej swoistości klinicznej; rekomendowany przez niemieckie towarzystwa naukowe do diagnostyki skriningowej przy podejrzeniu VIPIT

Cena katalogowa: 5 000,00 zł netto

Test potwierdzający HIT

HITAlert™ Kit

Nr kat.: IQP-396

Liczba oznaczeń: 30

Metoda: Cytometria

Zastosowanie: test naśladujący test czynnościowy – określa zdolność próbki surowicy pacjenta do aktywacji płytek w obecności heparyny

Cena katalogowa: 5 500,00 zł netto



Kontakt



Doradcy medyczni

tel. kom. 509 836 090

tel. kom. 510 171 461

tel. kom. 501 411 235



tel. kom. 508 399 744

tel. kom. 501 411 390

tel. kom. 509 657 480

Składanie zamówień

Dział Logistyki

ul. Widna 2a, 50-543 Wrocław

e-mail: zamowienia@euroimmun.pl

fax: 71 373 00 11

tel.: 71 75 66 071, 71 75 66 072, 71 75 66 073, 71 75 66 074

